

ÉDITO

UNE COURSE CONTRE LA MONTRE



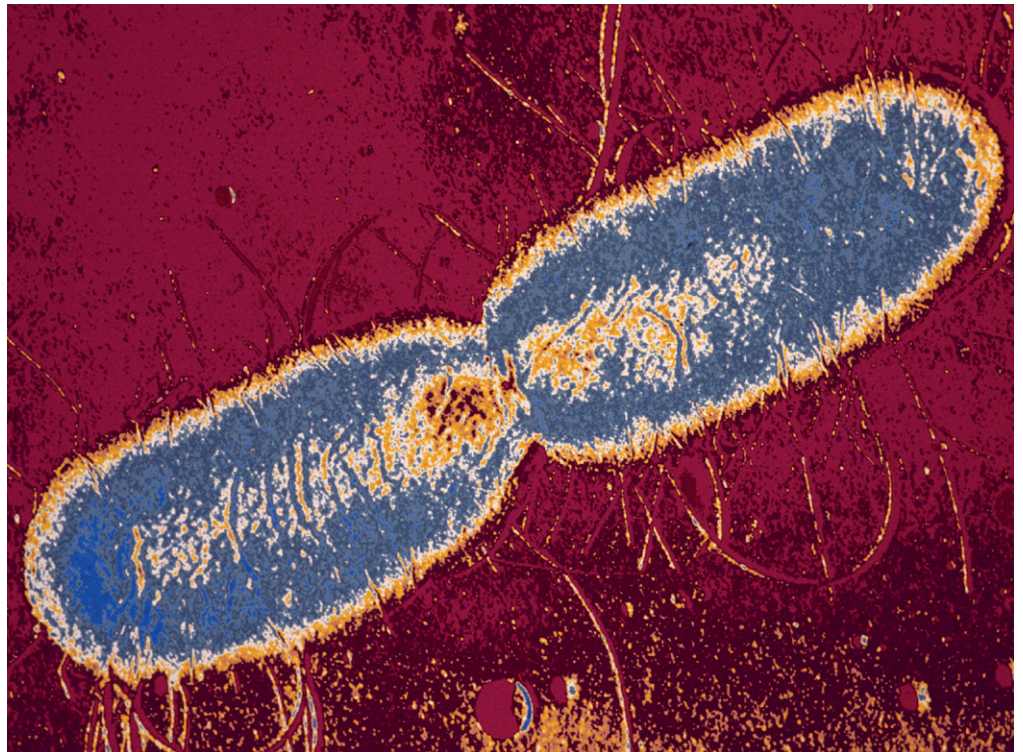
Entre les bactéries et l'Homme, c'est une course contre la montre. La bataille semblait en partie gagnée avec l'arrivée des antibio-

tiques après-guerre, dont les premiers – les sulfamides – furent mis au point à l'Institut Pasteur. Mais la nature sait se défendre et de nombreuses bactéries ont développé des mécanismes de résistance à ces médicaments. La médecine se trouve aujourd'hui souvent démunie, même face à des infections courantes, et la recherche de nouveaux antibiotiques ou de thérapies alternatives contre les bactéries est devenue une urgence sanitaire. Comme vous le découvrirez dans ces pages, des pistes prometteuses sont actuellement en cours d'investigation dans nos laboratoires. Grâce à votre soutien, nos chercheurs pourront aller plus vite vers le développement de nouveaux traitements. Je tiens ici à vous remercier très sincèrement pour votre fidélité à leurs côtés.

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

LE DOSSIER

De nouvelles armes contre les bactéries



Les infections par cette bactérie (*E. coli*) sont de plus en plus difficiles à traiter.

Pneumonies, bronchites, otites, méningites, angines, infections urinaires, panaris, septicémies... de très nombreuses infections sont provoquées par des bactéries. Nous avons tous été touchés (et le serons encore...). Nos médecins nous ont alors prescrit des antibiotiques. Ces « armes » de référence contre les bactéries ont sauvé et sauvent encore des millions de vies. Mais leur utilisation et leur emploi

abusif chez l'homme comme chez les animaux a conduit à accélérer l'émergence de bactéries résistantes à ces médicaments (voir notre dossier « Antibiotiques : quand les bactéries font de la résistance », La lettre de l'Institut Pasteur n° 85). L'efficacité des antibiotiques est aujourd'hui sérieusement menacée. Il y a urgence à en trouver de nouveaux, ou à développer des alternatives pour lutter contre les bactéries pathogènes.

SUITE P. 2



07 HISTOIRE

Félix d'Hérelle,
le savant voyageur



08 AUDITION

Un gène impliqué dans
les surdités liées au bruit



10 ANNIVERSAIRE

L'Institut Pasteur de
Guyane fête ses 75 ans !

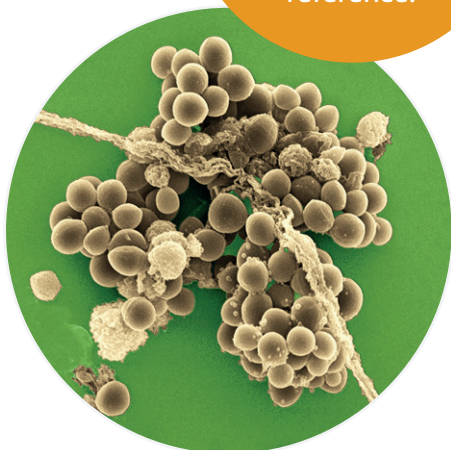
De nouvelles armes contre les bactéries



Culture de bactéries.

Dans
1 cas
sur 5

les infections par le staphylocoque doré acquises à l'hôpital sont résistantes à l'antibiotique de référence.



Staphylocoque doré.

Des infections transitoirement maîtrisées redeviennent graves

« On risque à l'avenir de ne plus disposer d'antibiotiques permettant de soigner les infections bactériennes courantes », s'alarme l'Organisation mondiale de la santé. Déjà, chaque année en Europe, 400 000 personnes sont infectées par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques, dont 158 000 en France. Quand de telles bactéries sont en cause, on peut aujourd'hui mourir d'une infection jugée "banale" – car traitée facilement il y a quelques années (12 500 décès annuels surviennent ainsi en France). Les médecins se retrouvent de plus en plus souvent en situation d'impasse thérapeutique face à certains patients, aucun antibiotique n'ayant plus le moindre effet sur leur infection.

Les chiffres parlent d'eux-mêmes : la résistance des pneumocoques à la pénicilline G était quasiment nulle il y a vingt ans ; 27 % des souches de cette bactérie en France y sont désormais insensibles ; dans 1 cas sur 5, les infections par le staphylocoque doré acquises à l'hôpital (infections nosocomiales) sont résistantes à l'antibiotique de référence. L'antibiorésistance croissante depuis 10 ans d'une autre bactérie, *Escherichia coli*, est aussi source d'inquiétude : elle provoque par exemple des infections urinaires – autrefois qualifiées de bénignes – dont beaucoup de patients n'arrivent plus à se débarrasser.

La recherche de nouveaux antibactériens, un défi majeur

L'Institut de veille sanitaire soulignait en novembre dernier à propos de la consommation antibiotique en ville (hors hôpital) : « La France se situe parmi les pays les plus consommateurs en Europe, juste derrière la Grèce. Elle consomme 30 % de plus que la moyenne européenne, 3 fois plus que les pays les plus vertueux. » Or la pression médicamenteuse accélère la sélection de bactéries résistantes. Les autorités de santé tentent donc de diminuer cette consommation pour contenir l'évolution de l'antibiorésistance. Pour freiner la dissémination de ces bactéries à l'hôpital et la contamination des malades, les mesures d'hygiène ont été considérablement intensifiées ces dernières années.

Mais ces initiatives, bien qu'essentielles, ne peuvent que limiter le problème. Les bactéries multi-résistantes sont là. Un des défis majeurs de la recherche biomédicale est de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques pour les combattre. Dans les laboratoires, plusieurs pistes sont en cours d'investigation : criblage de nouveaux antibiotiques, conception de nanomédicaments (voir p. 3), thérapie par des « virus de bactéries » (voir p. 4), élaboration d'antibactériens « intelligents » (voir p. 5)...

De plus, les bactéries pathogènes, même si elles sont individuellement sensibles aux antibiotiques, sont capables d'échapper à leur action lorsqu'elles s'organisent en communauté : elles forment des biofilms à la surface de certains tissus de l'organisme mais aussi sur des matériaux médicaux comme les cathéters ou les prothèses implantables (voir p. 6). L'arsenal antibiotique actuel ne parvient pas à détruire ces biofilms et des solutions spécifiques sont à l'étude.

Vous découvrirez dans ces pages quatre exemples de recherche de nouveaux antibactériens, quatre angles d'attaque très différents contre les bactéries pathogènes, et un seul objectif : doter les médecins de nouvelles armes pour combattre les infections bactériennes.

Nouveaux antibiotiques et nanomédicaments

Face au problème croissant de l'antibiorésistance, si la recherche de nouveaux antibiotiques est indispensable, des initiatives visent également à les administrer différemment, par exemple en les enrobant dans des nanoparticules, un assemblage de lipides ou de sucres. Cette formulation aurait l'avantage de délivrer les antibiotiques à des doses inférieures, ce qui freinerait l'apparition des résistances et permettrait d'utiliser des molécules aujourd'hui délaissées car mal tolérées. Le projet NAREB*, lancé en février 2014 et coordonné à l'Institut Pasteur, associe 15 laboratoires dans 8 pays d'Europe autour d'un objectif commun : développer des

nanomédicaments contre deux types d'infections très préoccupantes, celles dues au staphylocoque doré résistant à la méthicilline (SARM) et la tuberculose multirésistante. Les SARM sont des causes fréquentes d'infections nosocomiales sévères : les personnes touchées ont un risque de décès supérieur de 64 % à celui des personnes atteintes d'une forme non résistante de l'infection. Quant à la tuberculose multirésistante, près de 480 000 personnes l'ont développée en 2014, et presque un dixième de ces cas seraient des infections « ultra-résistantes » – signalées dans une centaine de pays et contre lesquelles même les antibiotiques de deuxième intention sont inefficaces. ●



* *Nanotherapeutics for antibiotic resistant emergent bacterial pathogens.*



TUBERCULOSE : UNE SITUATION DRAMATIQUE

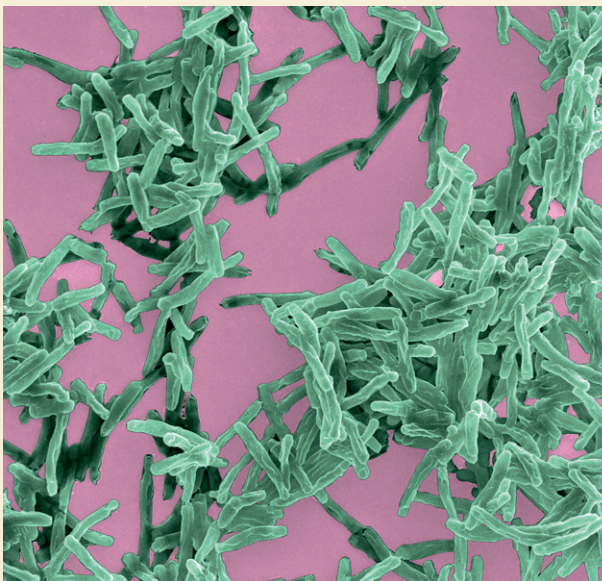
Brigitte Gicquel,
responsable de l'unité de Génétique
mycobactérienne à l'Institut Pasteur.



« La situation est d'autant plus dramatique qu'une toxicité plus élevée que prévue de la seule nouvelle molécule permettant

de traiter les cas graves de tuberculose multirésistante, la bédaquiline, a été constatée ces derniers mois... L'arrivée de nouveaux médicaments et de formulations innovantes est donc plus attendue que jamais » souligne le Professeur Brigitte Gicquel, coordinatrice du projet européen NAREB et responsable de l'unité de Génétique mycobactérienne à l'Institut Pasteur. « Devant le désengagement de la plupart du secteur industriel, nous, laboratoires académiques, devons faire un effort pour trouver de nouveaux antibiotiques en partenariat avec les sociétés pharmaceutiques restant encore impliquées », ajoute cette spécialiste de la tuberculose qui, parallèlement

au projet NAREB, participe à différents programmes internationaux. Son laboratoire travaille à la recherche de nouveaux antibiotiques contre le bacille de la tuberculose par des méthodes de criblage moléculaire, en collaboration avec une autre unité pasteurienne* et avec l'Institut Pasteur de Shanghai.



Mycobacterium tuberculosis.

Des recherches cruciales face à une maladie qui est aujourd'hui la plus meurtrière des infections dues à un agent pathogène unique (devant le sida et le paludisme) : 9,6 millions de personnes dans le monde – dont plus d'un million d'enfants – ont développé une tuberculose en 2014 et 1,5 million en sont mortes,

d'après l'Organisation mondiale de la santé. Actuellement 3,7 % des nouveaux cas de tuberculose dans le monde et 20 % des cas déjà traités sont des cas de tuberculose multirésistante, complexifiant une prise en charge déjà lourde pour une tuberculose « sensible » (un traitement de plusieurs mois avec quatre antibiotiques)... ●

* En collaboration avec Hélène Munier-Lehmann (Unité de Chimie et biocatalyse, Institut Pasteur).

Phagothérapie : utiliser les ennemis naturels des bactéries

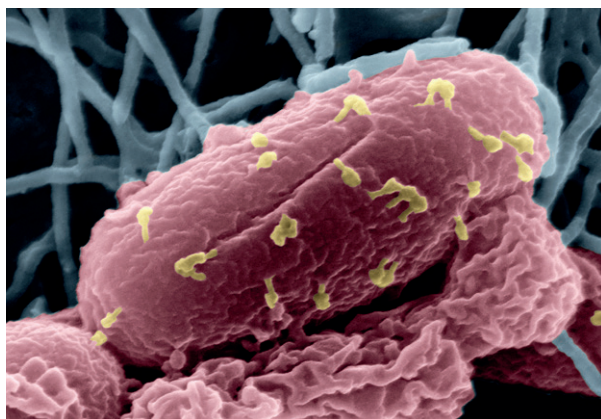
De plus en plus de chercheurs se penchent, avec des méthodes d'investigation modernes, sur une thérapie lancée au début du XX^e siècle, avant

la découverte des premiers antibiotiques. Elle consiste à attaquer et détruire les bactéries avec leurs ennemis naturels : des "virus de bactéries" appelés bactériophages, qui sont chacun

spécifique d'une bactérie donnée, n'infectant donc que la bactérie hôte sans détruire, par exemple, la flore microbienne.

En 1917 à l'Institut Pasteur, Félix d'Hérelle (voir p. 7) décrit pour la première fois le phénomène de destruction des bactéries par les bactériophages et rapporte le premier essai expérimental de "phagothérapie".

Deux ans plus tard cette nouvelle thérapie est appliquée à l'homme alors qu'on ne dispose d'aucune arme contre les bactéries, responsables de nombreuses maladies infectieuses et d'innombrables décès. Des solutions de bactériophages sont commercialisées et la phagothérapie connaît un âge d'or jusqu'à l'arrivée des antibiotiques en médecine au début des années 1940, des molécules chimiques que l'industrie peut facilement standardiser. Seuls certains pays de l'Est ont continué à l'utiliser jusqu'à nos jours. Mais le standard des études cliniques actuel ne correspond plus à celui des années passées et il faut donc réévaluer l'efficacité thérapeutique de ces "virus guérisseurs". ●



Bactériophages, en jaune, sur la bactérie *Escherichia coli*.



ACTION
PASTEUR

UNE ALTERNATIVE À ÉVALUER EN CLINIQUE

Laurent Debarbieux,
Département de Microbiologie
de l'Institut Pasteur.



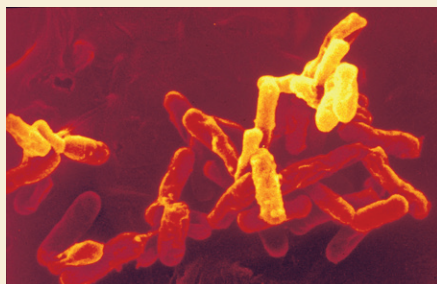
À l'Institut Pasteur, le groupe de Laurent Debarbieux dans le Département de Microbiologie travaille depuis

plusieurs années sur les

bactériophages et a récemment démontré leur efficacité, au laboratoire, contre deux types d'infections pulmonaires.

« Nous cherchons avant tout à démontrer le potentiel thérapeutique des bactériophages dans le traitement d'infections provoquées par des bactéries résistantes aux antibiotiques », précise le chercheur. Une partie de ses travaux s'est focalisée sur la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*, responsable d'infections pulmonaires dont souffrent fréquemment les personnes atteintes

de la mucoviscidose, et cause majeure de décès chez ces patients. L'un des enjeux était de vérifier la capacité des bactériophages à agir à travers l'abondant mucus qui envahit le système respiratoire des malades. « Nous avons prouvé au laboratoire, sur des modèles expérimentaux, l'efficacité d'un cocktail de dix bactériophages à infecter les souches de *P. aeruginosa* nichées au sein des sécrétions pulmonaires des patients », explique Laurent Debarbieux. « En coordination avec une association de patients et des cliniciens*, nous discutons actuellement la mise en place d'un essai clinique. »



Pseudomonas aeruginosa.

Un autre axe de travail consiste à cibler des souches d'*E. coli* (une bactérie dont l'antibiorésistance augmente dramatiquement) responsables de pneumonies chez des patients en réanimation. L'équipe a montré au laboratoire qu'une seule application d'un type unique de bactériophage était aussi efficace qu'un traitement antibiotique de référence.

« Aujourd'hui, nous avons besoin d'essais cliniques pour évaluer ces approches thérapeutiques », souligne Laurent Debarbieux. « Un essai européen est en cours pour tester la phagothérapie dans les infections à *E. coli* et *P. aeruginosa* chez les grands brûlés. Nos résultats justifient aujourd'hui le lancement d'autres essais cliniques, malgré une réglementation plus complexe avec les bactériophages qu'avec des substances inertes. » ●

* L'équipe collabore avec des cliniciens des hôpitaux parisiens Necker, Bichat et Louis Mourier et l'hôpital CHRU de Montpellier.

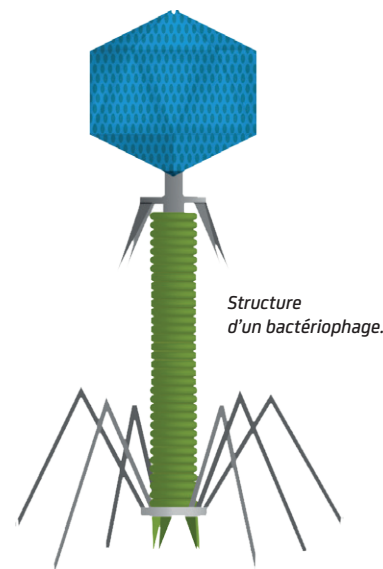
Vers des antibiotiques “intelligents”

Au-delà du problème de l'antibiorésistance, les antibiotiques ont un défaut majeur : ils s'attaquent sans distinction aux bonnes et aux mauvaises bactéries. On sait notamment qu'ils détruisent en partie les bactéries de notre microbiote, essentielles au bon fonctionnement de notre organisme*. De récentes avancées biotechnologiques ont permis la conception d'armes totalement nouvelles qui cibleraient uniquement les bactéries néfastes.

Des « robots » biologiques

Pour cela, les chercheurs utilisent des bactériophages, ces “virus de bactéries” à l'origine d'une thérapie alternative aux

antibiotiques, la phagothérapie (voir p.3). Mais il ne s'agit pas ici d'administrer ces virus antibactériens tels quels. Grâce à l'ingénierie génétique, les chercheurs sont capables de les transformer en véritables petits robots biologiques tueurs de bactéries bien précises. Comment ? Seule l'enveloppe du bactériophage – la “capside” est utilisée. L'intérêt est qu'elle peut injecter de l'ADN dans des bactéries, mais pas dans les cellules humaines. Cette capsid va donc servir à délivrer un “circuit génétique” aux bactéries néfastes : il comprend des ciseaux moléculaires couplés à un “guide” (voir p.9) qui va cibler exclusivement un petit morceau d'ADN défini de la



Structure
d'un bactériophage.

bactérie visée, au sein d'un gène de résistance ou de virulence. Le bactériophage a été transformé en cheval de Troie : il injecte le circuit dans la bactérie, le programme génétique se met en marche. Le ciseau “scanne” l'ADN. S'il trouve le fragment de gène, il coupe. La bactérie meurt. S'il ne le trouve pas, il n'y a rien à couper. La bactérie survit. ●

* Voir notre dossier « Ces microbes qui nous habitent », La lettre de l'Institut Pasteur n°90.

« C'EST LA PREMIÈRE FOIS QU'ON PEUT ÉLIMINER DES BACTÉRIES DE FAÇON AUSSI CIBLÉE »

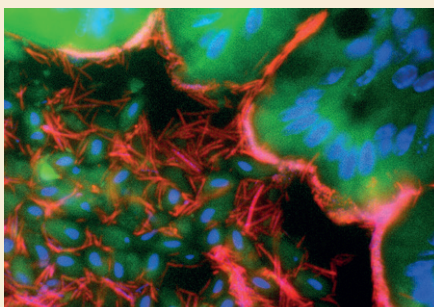


David Bikard,
responsable du groupe Biologie
de synthèse à l'Institut Pasteur.



Les chercheurs ont appelé ces nouveaux outils antibactériens “éligobiotiques”, eligo signifiant en latin choisir ou

trier... « Chaque bactériophage étant spécifique d'une bactérie donnée, il nous faut fabriquer les éligobiotiques à partir de différentes capsides selon les bactéries ciblées », précise David Bikard, responsable du groupe Biologie de synthèse à l'Institut Pasteur. « Avec les éligobiotiques, c'est la première fois qu'on peut éliminer des bactéries de façon aussi ciblée », souligne le chercheur. « Ils ne sont pas pour autant destinés à supplanter les antibiotiques. Ils ne seront jamais aussi efficaces et aussi rapides qu'une molécule antibiotique classique. Mais ils pourraient être très



Les déséquilibres du microbiote intestinal pourraient être corrigés (ici en bleu : le colon; en rouge les bactéries de la flore intestinale).

utiles chez des personnes infectées par des bactéries multirésistantes aux antibiotiques. D'autres utilisations sont possibles. On sait par exemple que des déséquilibres du microbiote sont à l'origine de beaucoup de maladies. Des éligobiotiques pourraient permettre de rétablir l'équilibre en détruisant des bactéries néfastes du microbiote. » ●

* L'équipe collabore avec des cliniciens des hôpitaux parisiens Necker, Bichat et Louis Mourier et l'hôpital CHRU de Montpellier.

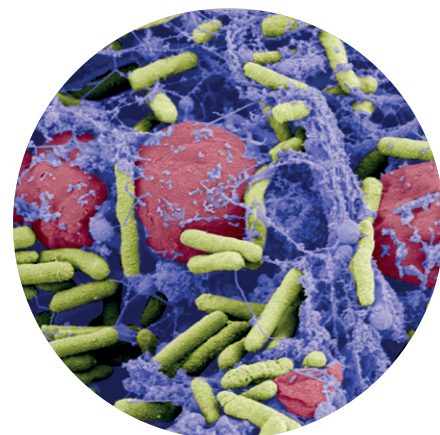
Acné et maladie de Crohn

David Bikard est aussi directeur scientifique de la start-up Eligo Bioscience, incubée à l'Institut Pasteur, qui vise à développer des traitements par éligobiotiques, en premier lieu contre l'acné et la maladie de Crohn. Dans le cas de l'acné, les antibiotiques actuels ne font pas de distinction entre les bactéries *P. acnes* utiles et celles qui provoquent la maladie de peau, ce qui génère d'importants effets secondaires. Quant à la maladie de Crohn, elle pourrait être en partie liée à un déséquilibre du microbiote intestinal. Dans un cas comme dans l'autre, il s'agit de cibler très spécifiquement certaines populations de bactéries.

Lutter contre les biofilms

Quand les bactéries vivent en communauté, il est encore plus difficile de s'en débarrasser. Or sur nos tissus, sur des cathéters, sur des prothèses, les bactéries peuvent former des "biofilms": elles adhèrent à la surface, secrètent une gangue – la matrice –, se multiplient et s'agrègent les unes aux autres pour former une masse pouvant contenir des millions de milliards de bactéries. Comme l'union fait la force, ces biofilms bactériens deviennent "tolérants" aux antibiotiques: même si individuellement les

bactéries qui les composent sont sensibles aux antibiotiques, ces médicaments n'ont plus d'effet contre elles lorsqu'elles sont organisées en biofilm (le problème est bien sûr amplifié si un biofilm est composé de bactéries résistantes). La médecine est aujourd'hui démunie face à ces communautés bactériennes et la lutte contre les biofilms est devenue un enjeu de taille pour la recherche biomédicale. Surtout quand on sait qu'ils seraient impliqués dans 60 % des infections acquises à l'hôpital (infections nosocomiales). ●



Biofilm sur un cathéter. En jaune : les bactéries.
En violet : la matrice du biofilm.
En rouge : des cellules immunitaires.



ACTION
PASTEUR

DES CHAMBRES IMPLANTABLES AUX PROTHÈSES

Jean-Marc Ghigo,
Responsable de l'unité Génétique
des biofilms à l'Institut Pasteur.



L'équipe de Jean-Marc Ghigo à l'Institut Pasteur est spécialisée dans l'étude des biofilms, analysant leur

formation et les différents aspects du mode de vie en communauté des bactéries. Le chercheur nous précise le mécanisme qui empêche les antibiotiques d'être efficaces: « si un antibiotique agit sur un biofilm, beaucoup de bactéries vont être tuées, mais certaines bactéries qu'on nomme "persistantes" vont survivre au traitement, et permettre la reformation du biofilm ». Heureusement, des solutions se profilent. L'équipe pasteurienne a mené en collaboration avec des cliniciens* une étude sur les chambres implantables, ces petits boîtiers installés sous la peau qui permettent l'administration de médicaments, notamment en cas de chimiothérapie anticancéreuse. « Ces chambres sont infectées par des biofilms dans 4 à 5 % des cas », explique Jean-Marc Ghigo. « Quand une infection est suspectée, elles doivent être retirées, ce qui n'est pas un acte anodin, surtout chez des patients fragilisés ».

Aujourd'hui, entre deux utilisations de la chambre, un "verrou" antibiotique est appliqué pour limiter le phénomène de formation des biofilms; il consiste à injecter dans la chambre un faible volume d'antibiotiques. « Nous souhaitons mettre au point un verrou "curatif" capable de supprimer efficacement d'éventuels biofilms dans ces chambres implantables. Pour cela, nous couplons un antibiotique classiquement utilisé à une molécule qui s'attaque à la matrice des biofilms tout en augmentant la pénétration de l'antibiotique dans les bactéries persistantes. Nous avons prouvé au laboratoire l'efficacité de ce mélange ». Ce nouveau "verrou"

antibactérien est actuellement en fabrication par la pharmacie des Hospices Civils de Lyon en vue de futurs essais cliniques. Une autre piste est à l'étude dans l'unité: il s'agit cette fois de prévenir la formation des biofilms.

« On "greffe" sur des surfaces une molécule qui les rend "glissantes" et empêche ainsi aux bactéries d'adhérer, de s'attacher à ces surfaces », explique le chercheur Christophe Beloin, qui mène toutes ces expérimentations avec Jean-Marc Ghigo. « Pour l'instant, il est difficile d'avoir un effet à long terme avec cette stratégie. Mais elle pourrait être utilisée sur le court terme, lors de la pose d'une prothèse par exemple. » ●

* L'unité de Génétique des biofilms collabore avec David Lebeaux de l'hôpital Necker et de l'hôpital George Pompidou à Paris, et avec des cliniciens de l'hôpital Dupuytren à Limoges.



Unité de Génétique des biofilms.

Félix d'Hérelle

Le savant voyageur

Père de la première thérapie antibactérienne, la “phagothérapie”, Félix d'Hérelle vécut dans de nombreux pays et consacra les dernières années de sa vie à l'étude des virus de bactéries qu'il avait découverts : les bactériophages.



Félix d'Hérelle et ses 3 assistantes vers 1919.

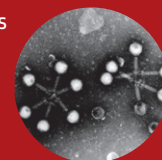
Le parcours de Félix d'Hérelle – « *une curieuse et attachante personnalité* »* – est pour le moins atypique. Les données sur ses premières années de vie sont floues, certains affirmant même qu'il serait né (en 1873) à Paris, où il suivit sa scolarité, et non à Montréal. A-t-il fait des études de médecine en Belgique, au Canada ? Toujours est-il qu'après avoir dirigé une distillerie de whisky puis une chocolaterie au Québec, Félix d'Hérelle entame sa carrière scientifique au Guatemala, comme bactériologiste, après avoir appris cette discipline en autodidacte selon ses propres dires. Il la poursuit au Mexique où il isole l'agent infectieux de l'entérite des sauterelles, une découverte qui le conduira à

participer à la lutte contre ces insectes dans différents pays. Il entre en 1911 à l'Institut Pasteur, qui l'enverra en mission en Argentine, en Algérie, en Turquie, en Tunisie, en Indochine. À 44 ans, il y découvre des “ultra-virus” de bactéries, qu'il nomme bactériophages, puis propose de les utiliser pour traiter des infections bactériennes. Ses résultats lui apporteront vite une renommée mondiale. Il quitte l'Institut Pasteur en 1921 pour l'Institut de médecine tropicale de Leiden en Hollande, dirige ensuite le département de bactériologie du Conseil sanitaire d'Égypte à Alexandrie, enseigne la bactériologie à l'Université de Yale aux États-Unis, lance des recherches sur les bactériophages dans plusieurs villes de Russie, avant de créer à Paris un laboratoire pour leur production à des fins thérapeutiques. Sa nationalité lui vaut d'être mis avec sa famille en résidence forcée à Vichy pendant la Seconde Guerre mondiale. En 1947, deux ans avant sa mort, le trentième anniversaire de sa première publication sur les bactériophages est célébré à l'Institut Pasteur. Ce savant voyageur avait joliment dit être « *canadien de nationalité et cosmopolite de caractère* ». ●

* d'après le pasteurien Pierre Lépine.

DES SAUTERELLES AUX PHAGES

Tunisie, 1915. Félix d'Hérelle, envoyé par l'Institut Pasteur, participe à la lutte contre les sauterelles. Il observe dans des cultures d'un coccobacille qui attaque ces insectes – bacille qu'il avait découvert au Mexique – des “plages vierges” signifiant la disparition des bactéries. De retour à Paris, d'Hérelle multiplie les expérimentations et démontre à partir d'échantillons provenant d'un malade de l'hôpital Pasteur l'existence d'un virus de bactéries qu'il baptise « bactériophage » (littéralement : mangeur de bactéries). Sa note intitulée “Sur un microbe invisible antagoniste du bacille dysentérique” est communiquée à l'Académie des sciences en 1917 par Émile Roux, alors directeur de l'Institut Pasteur. Félix d'Hérelle n'aura de cesse d'étudier les bactériophages et de promouvoir leur utilisation en médecine, la phagothérapie. Celle-ci sera détrônée après-guerre par les antibiotiques mais les bactériophages feront carrière en tant qu'outils de recherche dans les laboratoires du monde entier.



REPÈRES

> 25 avril 1873

Naissance à Montréal (?) sous le nom de Haerens.

> 1887-1892

Études secondaires à Paris

> 1893

S'engage dans l'Armée.

> 1894-1897

Déserte et réside probablement en Belgique.

> 1897-1901

Installe au Canada une distillerie de whisky. Crée avec son frère une chocolaterie. Faillite.

> 1901-1906

Étudie la microbiologie ; bactériologiste à l'Hôpital général du Guatemala.

> 1907-1911

Bactériologiste du gouvernement du Mexique. Isole l'agent infectieux de l'entérite des sauterelles.

> 1911-1921

Entre à l'Institut Pasteur. Missions en Argentine, Algérie, Turquie, Tunisie, Mexique.

> 1917

Publie ses résultats sur un organisme vivant, filtrable et transférable, détruisant les bactéries, qu'il nomme bactériophage.

> 1919-1920

Décrit l'action des bactériophages lors du typhus aviaire et de la dysenterie humaine (Indochine).

> 1921

Publie *Le bactériophage et son comportement*.

> 1921-1924

Conservateur à l'Institut de médecine tropicale de Leiden (Hollande).

> 1925-1926

Chef du département de bactériologie au Conseil sanitaire et quarantenaire d'Égypte à Alexandrie.

> 1928-1934

Professeur de bactériologie à l'Université de Yale (États-Unis).

> 1934-1936

Organise des recherches sur les bactériophages en Russie, à Tiflis, Kiev et Kharkov, à l'invitation du gouvernement soviétique.

> 1936

Crée à Paris le Laboratoire de production de bactériophages pour traitement thérapeutique.

> 1938

Édite *Le Phénomène de la guérison des maladies infectieuses*.

> 1940-1945

Mis en résidence forcée à Vichy par les autorités françaises pour cause de nationalité canadienne.

> 1947

Commémoration à l'Institut Pasteur du trentième anniversaire de sa première publication sur les bactériophages.

> 1949

Décès à Paris.

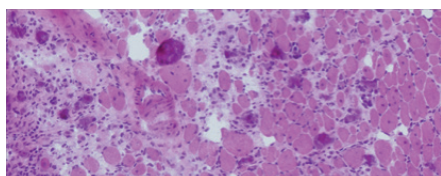
AUDITION • • • • • • • • • •

Surdités liées au bruit : un gène impliqué

Un milliard d'individus seront soumis au risque de perte auditive par surexposition au bruit en 2030, selon l'Organisation mondiale de la santé. La découverte du rôle d'une protéine clé dans les surdités liées au bruit est donc particulièrement cruciale. Elle s'appelle "pejkavine" et le gène qui code sa synthèse a été découvert en 2006 à l'Institut Pasteur. Une étude* vient de prouver dans des modèles expérimentaux qu'en l'absence de cette protéine, les cellules sensorielles auditives s'altèrent en cas d'exposition même anodine aux sons (l'équivalent, chez l'Homme, d'une minute en discothèque). Il faut alors deux semaines de silence pour que ces cellules récupèrent leur fonctionnalité. Si l'exposition se prolonge ou se répète, elles finissent par mourir... L'hyper-vulnérabilité aux sons des personnes

dont la pejkavine est altérée, confirmée chez l'Homme par des tests audiologiques, suscite des interrogations pour la prise en charge des malentendants. « Cinq millions de Français sont affectés de pertes auditives qui altèrent leur vie sociale », soulignent les chercheurs. « L'appareillage auditif est une solution, mais il expose le porteur d'appareils à des sons amplifiés, donc forts. Or on ne sait pas encore quel pourcentage de la population ne possède pas de pejkavine, ou une forme moins efficace. Chez ces personnes, les prothèses auditives devraient être non seulement inefficaces mais sans doute délétères ». Des solutions sont à l'étude, comme la possibilité de réparer l'absence de pejkavine par thérapie génique. ●

* Menée à l'Institut Pasteur par l'équipe du Pr Christine Petit (unité de Génétique et physiologie de l'audition à l'Institut Pasteur) et particulièrement par Sedigheh Delmaghani, en collaboration avec l'équipe de Paul Avan (Laboratoire de Biophysique Sensorielle, Université d'Auvergne).



Tissu musculaire après sepsis. Les espaces clairs entre les fibres musculaires, en rose, correspondent aux défauts de régénération du muscle.

CELLULES SOUCHES • • • • • • • • • •

Sepsis : réparer les séquelles musculaires

Une greffe de cellules souches pourrait permettre de restaurer des capacités musculaires altérées à la suite d'une septicémie (ou sepsis). Le sepsis est une réponse inflammatoire généralisée de l'organisme en réaction à une infection sévère, qui touche 28 millions de personnes

par an dans le monde (dont 8 millions décèdent), et laisse de graves séquelles, notamment neurologiques et musculaires. Des chercheurs* viennent de montrer comment les cellules souches des muscles squelettiques – dites cellules satellites – sont altérées durablement après un sepsis, ce qui empêche la restauration des fonctions musculaires et conduit à un déficit musculaire persistant. Ils ont réussi à contrer

ce phénomène dans des modèles expérimentaux en effectuant une greffe en intramusculaire de cellules souches dites "mésenchymateuses" : ces cellules viennent assister les cellules satellites en souffrance (sans s'y substituer), qui récupèrent leur capacité à se diviser. Les chercheurs espèrent maintenant pouvoir poursuivre leurs investigations sur cette nouvelle thérapie cellulaire chez l'Homme. ●

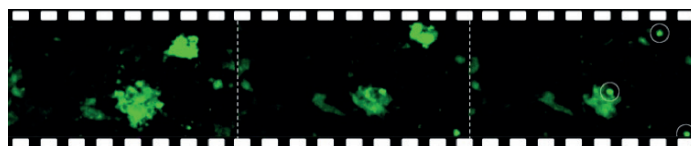
* Unité d'Histopathologie humaine de l'Institut Pasteur, dirigée par le Pr Fabrice Chrétien, en collaboration avec le groupe de Miria Ricchetti dans l'unité Cellules souches et développement à l'Institut Pasteur, avec l'université Paris-Descartes et le Centre hospitalier Sainte-Anne (Paris).

IMMUNOLOGIE • • • • • • • • • •

La réponse de l'organisme à un candidat vaccin anti-sida filmée en direct!

Gâce à une puissante technique d'imagerie microscopique, des chercheurs de l'Institut Pasteur* sont parvenus à filmer en temps réel le déclenchement de la réponse immunitaire par un candidat-vaccin anti-sida**. Ils ont observé dans des modèles expérimentaux la chorégraphie des cellules du système immunitaire se mettre en place dans le ganglion lymphatique, lieu de la réponse vaccinale, quelques heures seulement après la vaccination. Pour la première fois, la formation d'un complexe protéique à la structure très particulière, l'inflammasome, a pu être visualisée en direct (voir photo) : il orchestre une réaction en chaîne conduisant à la mobilisation des multiples acteurs du

système immunitaire, et notamment des cellules tueuses, très importantes pour la réponse vaccinale. Ces images inédites montrent donc l'efficacité du recrutement des cellules immunitaires par le candidat-vaccin. La preuve... par l'image! ●



* Unité Dynamiques des réponses immunes à l'Institut Pasteur, dirigée par Philippe Bousso.

** Le vaccin MVA-HIV, en cours d'essai clinique mené par l'Institut de Recherche Vaccinale et l'Agence nationale de recherche sur le sida (ANRS).

BIOLOGIE • • • • •

Les ciseaux moléculaires CRISPR, comment ça marche ?

C'est une véritable révolution en biologie. En 2012, une nouvelle technique au nom imprononçable – CRISPR/Cas9 –, désormais utilisée dans de nombreux laboratoires de recherche, était rendue publique. Inspirée d'un mécanisme utilisé par les bactéries pour lutter contre les virus, elle permet de couper l'ADN à des endroits bien définis. Elle couple des ciseaux moléculaires (l'enzyme Cas9) à un "guide" qui va les diriger vers une région bien précise du génome. Ce guide est un petit brin d'ARN que l'on peut changer à l'envi. Si l'on met un brin d'ARN complémentaire à un fragment de gène donné (d'ADN), les ciseaux découperont ce fragment de gène et lui seul. Il s'agit donc d'une technique de détection (de la zone du

génomé visé) et de découpe de l'ADN. En pratique, il suffit aux chercheurs de fabriquer des ARN « guide » et de les arrimer à l'enzyme Cas9 : une préparation beaucoup plus rapide et nettement moins coûteuse que les méthodes classiques. Grâce à cette technique, les chercheurs peuvent très facilement supprimer l'activité de certains gènes (ce qui aide par exemple à découvrir leur fonction), éliminer des gènes néfastes ou déficients, ou en

insérer de nouveaux. Déjà de plus en plus utilisée en recherche fondamentale, cette technique pourrait servir des applications médicales. Il a été montré expérimentalement en 2014 qu'on pouvait soigner des maladies génétiques grâce à ces ciseaux moléculaires de dernière génération. Des applications médicales sont donc déjà à l'étude pour la thérapie génique, mais aussi, par exemple, pour la conception de nouveaux antibactériens (voir page 5). ●



ÉPIDÉMIOLOGIE • • • • •

Le virus Ebola peut-il ressurgir des mois après la guérison ?

Malheureusement oui. La possibilité de persistance du virus Ebola chez les survivants est apparue clairement lors de la vaste épidémie qui a touché au moins 28 600 personnes et provoqué plus de 11 300 décès en Afrique de l'Ouest depuis décembre 2013 (essentiellement en Guinée, au Liberia et en Sierra Leone)*. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) confirmait en octobre dernier que « chez certains, le virus peut persister pendant de nombreux mois à différents niveaux de l'organisme : intérieur de l'œil, sperme, liquide amniotique, placenta, lait maternel et système nerveux central. » Ainsi, le virus s'est-il réactivé dans le cerveau d'une infirmière britannique huit mois après sa guérison, provoquant une violente méningite. Un médecin américain, le Dr Ian Crozier, a vu son iris

changer de couleur en raison de la persistance du virus dans son œil, détectée plusieurs semaines après sa sortie de l'hôpital. Plus problématique pour la transmission du virus, une étude menée sur 93 hommes "guéris" de la fièvre Ebola a démontré que le virus pouvait persister dans le sperme pendant neuf mois, voire plus. L'OMS préconise depuis de recommander aux survivants d'utiliser des préservatifs au-delà des trois mois initialement conseillés. De nombreuses recherches sont en cours pour mieux



cerner cette persistance du virus Ebola dans l'organisme et apporter ainsi des connaissances essentielles au contrôle des épidémies qu'il provoque. ●

* Si l'épidémie d'Ebola qui touche l'Afrique de l'Ouest semble s'éteindre peu à peu, quelques cas étaient encore détectés en janvier 2016 en Sierra Leone et au Liberia.



Le 7 décembre 1940 était créé à Cayenne l'« Institut Pasteur de la Guyane Française et du Territoire de l'Inini ». Il assure au départ les analyses bactériologiques, parasitologiques et sérologiques pour les médecins de « la Colonie, la Troupe et l'Administration pénitentiaire » et produit des vaccins – 12 différents dès 1942, dont le BCG. Renommé « Institut Pasteur de la Guyane (IPG) » en 1946, il lance des recherches en entomologie : ses chercheurs analysent des insectes envoyés du Venezuela, du Brésil, d'Afrique, décrivent de nombreuses espèces locales, et participent aux campagnes de démolition pour lutter contre la fièvre jaune ou le paludisme. En 1966, un laboratoire de recherche sur les virus transmis par les moustiques est ouvert, qui jouera vite un rôle de surveillance, notamment de la fièvre jaune et de la dengue. Ce laboratoire est nommé en 1981 Centre national de référence (CNR) pour la surveillance de ces deux maladies responsables de fièvres hémorragiques, une mission ensuite élar-

ÉVÉNEMENT

L'Institut Pasteur de la Guyane a 75 ans!

gie à la surveillance de la grippe et de certains virus émergents (les Hantavirus). L'IPG est également CNR du paludisme pour la région Antilles-Guyane, centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé depuis 2014, et mène des travaux sur la tuberculose, la leishmaniose, ou la résistance du virus du sida (VIH) aux traitements antirétroviraux. Son expertise his-



torique des maladies transmises par les moustiques sert au-delà de la Guyane, l'Institut ayant confirmé l'arrivée d'un virus émergent dans le pays voisin du Surinam (voir ci-dessous).



Transmis par les mêmes moustiques que ceux véhiculant la dengue, le virus Zika a été identifié pour la première fois sur le continent américain

VIRUS ZIKA : SUR LE FRONT DE L'ÉPIDÉMIE

en mai 2015, au Brésil, où des centaines de milliers de cas suspects ont depuis été signalés. Il s'est ensuite propagé dans une dizaine de pays d'Amérique latine et dans les Caraïbes (dont la Martinique). L'Institut Pasteur de la Guyane

confirmait fin 2015 sa présence au Surinam puis en Guyane même. Ses chercheurs ont été les premiers à obtenir la séquence génétique complète de la souche de virus Zika circulant dans cette région du monde, une donnée importante pour le suivi de l'épidémie en cours.

* Voir la page consacrée au virus Zika dans La lettre de l'Institut Pasteur n°91 (p. 11).

VIROLOGIE

Dengue: les personnes sans symptômes peuvent transmettre le virus aux moustiques

Mauvaise nouvelle sur le front de la dengue, cette maladie virale transmise par la piqûre infectieuse d'un moustique : une étude menée par l'Institut Pasteur du Cambodge* prouve que des personnes infectées par le virus de la dengue mais ne présentant aucun symptôme clinique peuvent transmettre le virus aux moustiques qui les piquent. On supposait jusqu'ici que ces "asymptomatiques" ou faiblement symptomatiques, qui représentent 75 % des 390 millions d'infections annuelles dans

le monde, ne participaient pas à la transmission en raison de la faible quantité de virus dans leur sang. En montrant grâce à l'étude de populations exposées à la dengue à Kampong Cham au Cambodge que les personnes dont l'infection est "silencieuse" étaient impliquées dans la chaîne de transmission du virus, les chercheurs apportent des informations essentielles pour adapter les stratégies de lutte contre la maladie. « Il va falloir reconsidérer la prise en charge précoce des épidémies de dengue », commente Veasna Duong à



l'Institut Pasteur du Cambodge. « Les estimations du taux de transmission devront également être réajustées pour calculer la couverture vaccinale adéquate des vaccins en cours d'élaboration. »

* Par Veasna Duong et Philippe Buchy, de l'unité de Virologie de l'Institut Pasteur du Cambodge, avec l'Institut Pasteur à Paris (groupe Interactions Virus-Insectes dirigé par Louis Lambrechts et unité de Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses dirigé par Anavaj Sakuntabhai) et le CNRS.

La lèpre

Lèpre. Ce seul mot nous renvoie à des images moyenâgeuses de lépreux agitant leurs crécelles pour avertir de leur approche, de léproseries autrefois nommées “maladreries”, de rejet, de stigmatisation, de visages et de membres déformés. Si cette maladie a depuis longtemps disparu d’Europe, elle reste malheureusement bien présente dans plusieurs pays du monde : aujourd’hui encore, toutes les deux minutes, une nouvelle personne est touchée par la lèpre.

D’abord la peau, puis les nerfs

Cette maladie chronique due à une bactérie (*Mycobacterium leprae*) se transmet par des gouttelettes d’origine nasales ou buccales lors de contacts étroits et fréquents avec des personnes infectées et non traitées. Elle est relativement peu contagieuse contrairement à ce que les mesures d’exclusion des lépreux pourraient laisser croire. Mais le bacille en cause se multiplie très lentement, ce qui rend l’élimination de la maladie difficile à l’échelle mondiale, des personnes en apparence indemnes pouvant la transmettre : la période d’incubation de la maladie est en effet de 5 ans en moyenne, et les symptômes peuvent parfois n’apparaître qu’au bout de 20 ans. La maladie s’attaque alors d’abord à la peau puis aux nerfs et finit par provoquer des paralysies et mutilations des membres ainsi que des atteintes oculaires pouvant aller jusqu’à la cécité.

16 millions de personnes guéries en 20 ans

Un antibiotique, la dapsonne, a été utilisé dès les années 40 et un traitement très efficace est préconisé depuis 1981 : une polychimiothérapie associant trois antibiotiques, à suivre de 6 à 12 mois selon l’intensité de la maladie. Depuis 1995, ce traitement a été mis gratuitement à la disposition de tous les sujets atteints dans le monde par l’Organisation mondiale de la santé (OMS), grâce à des soutiens privés. Près de 16 millions de patients ont pu être guéris au cours des 20 dernières années (dont 20 à 30 % conservent des infirmités définitives).

La lèpre a ainsi pu être éliminée dans 108 des 122 pays où elle était considérée comme un problème de santé publique par l’OMS. Six pays – Inde, Brésil, Indonésie, Népal, République démocratique du Congo et Mozambique – regroupent aujourd’hui 83 % de la prévalence mondiale et 88 % des nouveaux cas annuels mondiaux. Mais la lèpre reste endémique dans 14 pays d’Afrique, d’Asie et d’Amérique Latine, parmi lesquels Madagascar, la Chine ou le Brésil. D’après les derniers chiffres, fin 2013, 215 656 nouveaux cas annuels étaient notifiés. Plus de 2 millions d’anciens lépreux vivent actuellement avec des séquelles sévères.



Les tatous peuvent être porteurs du bacille de la lèpre.

La lèpre en net recul, mais pas éradiquée

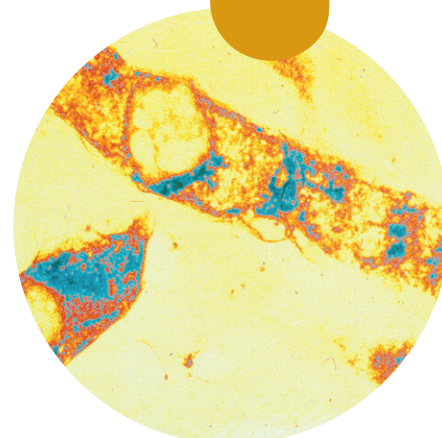
Si le nombre de cas de lèpre a drastiquement diminué ces dernières années, cette maladie non mortelle mais terriblement invalidante n’a donc toujours pas été éradiquée. Outre le difficile contrôle de la transmission par les “porteurs asymptomatiques”, le bacille en cause a peut-être, de plus, d’autres réservoirs naturels que l’Homme. En 2011,

une étude a montré aux États-Unis que des tatous étaient porteurs du bacille (15 % des tatous sauvages de Louisiane et du Texas) et avaient été à l’origine de plusieurs cas humains dans ce pays... ●



Les premières manifestations de la lèpre : des nodules de la peau.

Une période d’incubation de 5 ans en moyenne



Mycobacterium leprae ou bacille de Hansen (du nom du médecin norvégien ayant découvert cette bactérie).



ACTION PASTEUR

À l’Institut Pasteur, l’unité d’immunobiologie de l’infection dirigée par Caroline Demangel étudie les propriétés immunosuppressives d’un lipide du bacille de la lèpre, le phénolglycolipide “PGL-1”.

GÉNÉROSITÉ

Témoignage:

« Je cours pour l'Institut Pasteur! »



Étudiante de 24 ans et Miss Île-de-France 2014, Margaux Savarit a collecté des fonds pour l'Institut Pasteur à l'occasion d'un événement sportif et nous confie son expérience :

“ En 2015, je me suis lancé un grand défi : faire pour la première fois le Marathon de Paris ! Au moment de mon inscription, il était proposé pour obtenir son dossard de collecter des dons pour une

association ou une fondation. Mon choix s'est porté tout naturellement vers l'Institut Pasteur puisque j'habite le quartier depuis plus de 20 ans et que ma fenêtre donne sur ses laboratoires...

De plus, j'ai vu qu'une équipe était créée pour les sportifs qui collectaient pour "Pasteur", ce qui m'a conforté dans mon choix car j'avais envie de partager mon expérience avec d'autres "runners". Je devais réunir 800 euros et j'ai donc envoyé des messages à toutes les personnes que je connaissais. Pour les convaincre, je leur ai même précisé qu'ils pouvaient bénéficier de déductions fiscales !

Ça n'a pas été si facile ! Mes amis étudiants ont de petits moyens. Mais grâce à la générosité de ma famille et à certains amis sportifs qui courent également pour des associations et qui sont donc habitués à ce mode de solidarité, j'ai réussi mon pari ! Aujourd'hui, je suis vraiment ravie de faire partie de la "Pasteur Power Team". J'ai participé depuis à une nouvelle course au profit de l'Institut Pasteur : la Défi Run. C'était vraiment plaisant d'être avec les autres sportifs de l'équipe. Être ensemble pour la même cause, c'est une motivation de plus pour courir ! ”

Vous aussi, collectez pour l'Institut Pasteur

COMMENCER MA COLLECTE



L'Institut Pasteur reçoit régulièrement des dons réunis à l'occasion d'un mariage, d'un anniversaire ou en mémoire d'un proche disparu.

Maryvonne M. a ainsi récemment collecté 750 euros lors de son départ à la retraite, en demandant que ses cadeaux soient transformés en dons. Savez-vous que vous pouvez aussi lancer une collecte de chez vous via internet ? Il vous suffit d'ouvrir votre page de collecte sur le site www.alvarum.com/pasteur, comme l'ont fait Rina et Yves G. pour leur mariage (« Si vous souhaitez nous faire plaisir, vous pouvez faire un don, comme nous, à l'Institut Pasteur... »). Ils ont recueilli plus de 5300 euros pour la recherche !

Opération Titan : merci !



Vous avez été nombreux en décembre dernier à répondre à notre appel pour soutenir l'installation du microscope Titan KriosTM – le microscope le plus puissant du monde – sur le campus de l'Institut Pasteur. Soyez-en vivement remerciés !

Cet appareil de très haute technologie va permettre à nos scientifiques d'accélérer considérablement leurs recherches, en leur permettant d'observer à l'échelle atomique les processus à l'origine des maladies. La construction du bâtiment anti-sismique devant accueillir ce microscope haut de 4 mètres a démarré. Nous vous tiendrons bien sûr informés de l'avancée de ce grand projet.

Vous avez fait un don* pour l'opération Titan ? Retrouvez votre nom sur le mur virtuel des donateurs sur www.pasteur.fr.

*supérieur ou égal à 50 euros, avant le 31 décembre 2015.



Maquette du futur bâtiment Titan.



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

Institut Pasteur

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

Je fais un don de :

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

Sur www.pasteur.fr

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

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

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

MES COORDONNÉES

Nom :

Prénom :

Adresse :

.....

.....

La lettre de l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication : Christian Bréchet • Directeurs de la rédaction : Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • Rédactrice en chef : Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro : Marion Doucet, Elisabeth Liber, Annick Perrot, Myriam Rebeyrotte, Olivier Rescanière • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : William Beaucardet, Olivier Roller, Arnaud Tarantola / Institut Pasteur du Cambodge, Institut Pasteur, D.R. • Impression : Imprimerie Guillaume • N° de commission paritaire : 0117 H 88711 • ISSN : 1243-8863 • Abonnement : 6 euros pour 4 numéros par an • Contact : Institut Pasteur – 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris – Tél. 01 40 61 33 33

Cette lettre a été imprimée sur du papier et selon des procédés de fabrication respectueux de l'environnement.

www.pasteur.fr

dons@pasteur.fr