
ASSOCIATION DES ANCIENS ÉLÈVES DE L'INSTITUT PASTEUR



Avril 2020
Vol. 62 • N° 239

ÉPIDÉMIES À CORONAVIRUS
(Édition Web)

Sommaire

ÉPIDÉMIES À CORONAVIRUS

• ÉDITORIAL	
ÉPIDÉMIES À CORONAVIRUS	
<i>Pierre SALIOU</i>	3
• LES ENSEIGNEMENTS DU SRAS	
<i>LESSONS FROM SARS</i>	
<i>Arnaud FONTANET</i>	4
• LES CORONAVIRIDAE EN PATHOLOGIE ANIMALE	
Quelques données comparatives pour mieux comprendre l'actuelle pandémie	
<i>Coronaviridae in animal pathology – Some comparative data to better understand the current pandemic</i>	
<i>Jean-Marc PERSON</i>	7
• IL EST URGENT D'ENQUÊTER SUR L'ORIGINE ANIMALE DE L'ÉPIDÉMIE DE COVID-19	
<i>Tara SCHLEGEL, entretien avec Didier SICARD</i>	15
• COVID-19 : CHRONIQUE D'UNE ÉMERGENCE ANNONCÉE	
Sortie de confinement, ou la somme de tous les dangers	
<i>Philippe SANSONETTI</i>	19
NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR	
I - CORONAVIRUS : ÉTAPES ET PROJETS - JANVIER-JUIN 2020	
1. Les premières étapes	24
2. Les projets de recherche	24
II - NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR – HORS CORONAVIRUS	
1. Recherche	29
2. Enseignement	32
3. International	33
4. Gouvernance	34
5. Prix et distinctions	36

6. Divers	38
7. Congrès et conférences	39
8. Pasteurdon 2020	39

LIVRES SUR LE THÈME DES ÉPIDÉMIES DE MALADIES INFECTIEUSES

• Destin des maladies infectieuses	
<i>Charles NICOLLE, analyse par Yvonne LE GARREC</i>	40
• Gouverner l'imprévisible. Pandémie grippale, SRAS, crises sanitaires	
<i>Anne-Laure CRÉMIEUX, d'après la présentation de l'éditeur</i>	41
• Le retour des épidémies	
<i>Auriane GUILBAUD et Philippe SANSONETTI</i>	41
• L'épidémiologie ou la science de l'estimation du risque en santé publique	
<i>Arnaud FONTANET, d'après la présentation de l'éditeur</i>	41
• Vie et mort des épidémies	
<i>Patrice DEBRÉ et Jean-Paul GONZALEZ</i>	
<i>d'après la présentation de l'éditeur</i>	41

VIE DE L'ASSOCIATION

1. Admissions	42
2. Le carnet de l'association	42

ACTIVITÉS CULTURELLES : la cité caravanière de Pétra

<i>Patrick HEMMLER</i>	43
------------------------------	----

EN ENCADRÉS

• Errata. N°238 décembre 2019	14
• Transfert du Secrétariat	18
• Report de l'Assemblée générale 2020	42

CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT ... 44

COTISATIONS ET ABONNEMENTS 2020

Cotisation (33 €) et Abonnement (47 €) pour les membres titulaires de l'Association, en activité	80 €
Membres correspondants	50 €
Abonnement	49 €
Prix du numéro	20 €

Les tarifs sont dégressifs :

- Retraités (68 €), couples titulaires en activité (94 €) et retraités (78 €)
- Étudiants non titulaires d'un emploi rémunéré (à partir de 15 €)

Bulletin publié par L'ASSOCIATION DES ANCIENS ÉLÈVES DE L'INSTITUT PASTEUR

Directeur de la Publication : **Professeur Pierre SALIOU**

ISSN 0183-8849 (imprimé) - ISSN 2789-3475 (en ligne) - Dépôt légal 1^{er} trimestre 2020

Conception-Édition : Service Image, Institut Pasteur

Impression : Service Reprographie, Institut Pasteur

25-28, rue du Docteur Roux - 75015 Paris

ÉDITORIAL

ÉPIDÉMIES À CORONAVIRUS

Pierre SALIOU¹

Président de l'Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

La pandémie de covid-19 due au Coronavirus SARS-CoV-2 constitue indéniablement l'actualité majeure de cette année 2020, tant sur le plan sanitaire qu'économique, social, et même politique. À l'heure où je rédige cet éditorial, alors que nous vivons les derniers jours de l'été après un confinement national – subi du 17 mars au 10 mai (55 jours !) – et une relative pause estivale du virus en France, sa transmission de nouveau s'accélère dangereusement et nous inquiète. Que nous réserve-t-elle ? Bien que les connaissances scientifiques progressent de jour en jour, encore trop d'inconnues demeurent et l'évolution de la pandémie est impossible à prévoir...

Certes, dans l'histoire, toutes les pandémies ont fini par s'éteindre et celle-ci n'y manquera certainement pas non plus. Il sera alors temps d'en tirer les leçons scientifiques et médicales. Cependant, le comité éditorial de notre Bulletin a estimé que cet événement exceptionnel et inattendu, bouleversant notre quotidien, ne pouvait pas être passé sous silence. Sous la houlette d'Anne Bouvet, nous avons alors préparé ce numéro intitulé "Épidémies à Coronavirus". Vous aurez remarqué que le mot "épidémie" est au pluriel. En effet, les Coronavirus n'en sont pas à leur première manifestation épidémique. Notre objectif, dans ce numéro, est de présenter la pandémie actuelle dans la perspective du passé.

Avant l'épidémie de "syndrome respiratoire aigu sévère" (SRAS) de 2002 due au SARS-CoV-1 et celle du "syndrome respiratoire du Moyen-Orient" (MERS) de 2012 due au MERS-CoV, les infections à Coronavirus étaient peu connues en médecine humaine. Ces virus ne donnaient lieu qu'à de petites épidémies saisonnières sans gravité.

L'épidémie de SRAS a surgi en Chine et a fait trembler le monde de la santé publique ! Une pandémie était plus que crainte. Mais le virus, en fait peu transmissible, a quasiment spontanément vite disparu... Arnaud Fontanet, chef de l'Unité d'épidémiologie des maladies émergentes de l'Institut Pasteur, dans l'article publié en 2007 dans la *Presse Médicale* que nous reproduisons a tiré "Les enseignements du SRAS" de manière quasi prémonitoire.

En revanche, ces virus étaient bien connus des vétérinaires, et depuis longtemps. Jean-Marc Person, Professeur honoraire de l'enseignement vétérinaire et membre de notre Conseil d'administration le démontre dans son article très documenté et très didactique sur "Les coronaviridae en pathologie animale". Dans le contexte actuel, l'auteur insiste en particulier sur l'intérêt de la pathologie comparée dans le cadre de l'approche "One health : vers une seule santé".

Inutile de rappeler que la pandémie de covid-19 due au SARS-CoV-2 est apparue en Chine à la fin de l'année dernière...

Vous pourrez lire l'entretien que Didier Sicard, Professeur émérite à Sorbonne Université et ancien président du Comité consultatif national d'éthique, a donné le 27 mars 2020 sur France Culture, "Il est urgent d'enquêter sur l'origine animale de covid 19". Cet entretien

passionnant va au-delà de son titre et est toujours d'actualité.

Enfin, nous publions une remarquable conférence prononcée le 14 avril 2020 au Collège de France par Philippe Sansonetti, Professeur au Collège de France et à l'Institut Pasteur : "Covid-19 : chronique d'une émergence annoncée. Sortie de confinement ou la somme de tous les dangers" dans laquelle l'auteur faisait preuve d'une grande lucidité sur l'avenir.

Dans ce numéro, vous pourrez également découvrir les très nombreux projets de recherche initiés à l'Institut Pasteur depuis le début de la pandémie².

Aujourd'hui, répétons-le, l'évolution de cette pandémie est impossible à prévoir. Il est vraisemblable que nous allons devoir vivre encore de longs mois avec ce virus en respectant les mesures barrières. Seule une vaccination efficace et sûre permettrait de le contrôler.

Certes, la recherche vaccinale est foisonnante et avance à grands pas et il est très vraisemblable qu'un vaccin administrable à la population mondiale deviendra une réalité. Mais quand ? Prévoir une date est illusoire malgré les allégations optimistes (pour ne pas écrire irréalistes) des médias reprenant souvent les communiqués des différents laboratoires et même les déclarations de certains hommes politiques !

Actuellement, certains vaccins en développement, après avoir montré leur bonne immunogénicité, sont en phase d'étude d'efficacité. Ceux qui démontreront leur bonne efficacité devront évidemment prouver également leur bonne tolérance clinique et biologique. En effet, il s'agit de vaccins innovants et les questions posées par les autorités sanitaires ne manqueront pas avant leur enregistrement. Tout ce processus risque de prendre encore du temps.

Lorsqu'un ou des vaccins seront disponibles, le nombre de doses nécessaires sera énorme à l'échelon mondial et malgré les efforts de la bio-industrie, il faudra établir une liste des populations à vacciner en priorité avant d'envisager une vaccination universelle.

Bref, la recherche vaccinale devrait aboutir mais pas encore demain. Il faut aussi espérer qu'un traitement efficace contre la covid-19 puisse être mis au point... et que le virus ne mutera pas au niveau de l'antigène "spike", pierre angulaire de la plupart des candidats vaccins.

Pour des raisons liées essentiellement au confinement, et ensuite aux restrictions d'accès à l'Institut Pasteur, vous recevez ce premier numéro de l'année avec retard. Veuillez nous en excuser. Mais les deux autres devraient suivre vite !

Bonne lecture et n'hésitez pas à nous adresser vos commentaires.

¹ saliou pierre@orange.fr

² Malgré l'usage fréquent du masculin pour désigner cette nouvelle maladie, l'Académie française a récemment statué sur son genre ! L'Académie rappelle que "les sigles et acronymes ont le genre du nom qui constitue le noyau du syntagme dont ils sont l'abréviation". Pour "coronavirus disease", le noyau étant un équivalent du nom français féminin "maladie", l'Académie a donc plaidé en faveur de "la covid-19".

LES ENSEIGNEMENTS DU SRAS

Arnaud FONTANET¹
Institut Pasteur

Arnaud Fontanet, qui était déjà en première ligne lors de l'épidémie de 2002 de syndrome respiratoire aigu sévère dû à un coronavirus, avait, en 2007, écrit cet article dans la Presse Médicale (vol. 36, pp. 299-302). Sa mission de Coordinateur du projet européen-chinois Episars (SP22-CT-2004-511063) et du Programme de recherche en réseaux (PRR) franco-chinois ("Épidémie du SRAS – de l'émergence au contrôle") était indiquée dans la publication originale, qui est ici reproduite avec son autorisation et celle de l'éditeur Elsevier-Masson.

Résumé

Les virus peuvent ne pas être adaptés à la transmission inter-humaine, et donc être plus faciles à maîtriser, lors de leur première émergence chez l'homme ; d'où l'importance d'une détection précoce par la surveillance des foyers épidémiques inhabituels. Nos systèmes de santé sont très vulnérables face à des virus ayant un tropisme particulier pour le personnel hospitalier. La collaboration internationale, tant pour les équipes d'épidémiologistes que de virologues, a été la clef du succès de la lutte contre le SRAS (Syndrome respiratoire aigu sévère). Nous avons eu beaucoup de chance avec le SRAS : le virus était finalement peu transmissible, et seulement après le début des symptômes, permettant d'identifier et d'isoler les cas avant la période contagieuse. L'épidémie de SRAS a servi de "répétition générale", permettant la prise de conscience par les pouvoirs publics des enjeux posés par les pandémies d'origine infectieuse. De nouvelles épidémies, quelles qu'elles soient, sont inéluctables.

LESSONS FROM SARS

Abstract

Given that viruses may not have adapted to human-to-human transmission during their initial emergence in humans, they may thus be easier to control; accordingly, early detection by surveillance of unusual outbreaks is essential. Our healthcare systems are very vulnerable to viruses with a particular tropism for hospital personnel. International collaboration by teams of epidemiologists as well as virologists was the key to success against SARS (severe acute respiratory syndrome). We were lucky in the fight against SARS, the virus was in fact moderately transmissible and then only after the onset of symptoms. It was thus possible to isolate cases before they became contagious. SARS provided a good "dress rehearsal" and educated the public authorities about the issues of infectious pandemics. The specific types of new epidemics cannot be predicted but they are inevitable.

En novembre 2002, un coronavirus animal encore inconnu est apparu sur les marchés du sud-est de la Chine avant de mettre en péril les systèmes de santé publique du monde entier. Huit mois plus tard, plus de 8 000 personnes avaient été infectées dans 25 pays sur cinq continents, et 774 étaient mortes d'une nouvelle maladie appelée "Syndrome respiratoire aigu sévère" (SRAS) [1]. Bien que le nombre de décès soit faible comparé à celui d'autres maladies comme le sida ou le paludisme, l'impact du SRAS a été considérable. L'analyse de cette épidémie et de la réponse qui lui a été apportée devrait permettre de mieux nous préparer à de nouvelles menaces, telle la grippe aviaire.

Notion d'émergence et de franchissement de la barrière inter-espèces

Tout d'abord, le SRAS nous a permis d'étudier les circonstances entourant l'émergence d'un nouvel agent infectieux. Un des scénarios possibles est le suivant. Un coronavirus animal, dont le réservoir pourrait être une petite chauve-souris insectivore

du genre *Rhinolophus* [2], a infecté l'homme en utilisant la civette palmiste masquée (*Paguma larvata*) comme hôte intermédiaire [3]. Cette émergence serait la conséquence de l'introduction dans l'environnement de l'homme d'une espèce animale sauvage, la civette palmiste masquée. Cette dernière est un mets prisé servi dans les restaurants dits exotiques du Sud-Est de la Chine. Son commerce aurait considérablement augmenté dans un passé récent avec l'accroissement du pouvoir d'achat des consommateurs locaux. La malchance a voulu que les civettes soient infectées par un coronavirus particulier, et que 2 mutations seulement soient nécessaires pour l'adaptation du virus au récepteur ACE-2 de l'épithélium respiratoire humain [4, 5]. Le passage à l'homme a vraisemblablement eu lieu sur les marchés ou dans les restaurants locaux : 9 des 23 premiers patients identifiés y avaient en effet travaillé [6].

Un tel scénario peut se reproduire à tout moment, impliquant un autre virus animal et un concours de circonstances aussi complexe que celui qui a amené le coronavirus du SRAS dans

¹ Unité d'épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris. arnaud.fontanet@pasteur.fr

les cuisines de la région de Canton. Il est donc peu probable que l'on puisse anticiper ces émergences, et la stratégie actuelle repose sur la surveillance et la détection précoce de foyers épidémiques inhabituels [7]. Il est important d'agir tôt et fort sur un foyer épidémique émergent, car il est vraisemblable qu'un agent infectieux n'est pas adapté à l'homme lors du premier franchissement de la barrière inter-espèces, et donc plus facile à maîtriser à ce stade. Le SRAS nous en a fourni une illustration intéressante, lors de sa réémergence un an plus tard, une fois encore à partir des civettes d'un restaurant de Canton [8]. Les 4 personnes infectées ont eu des formes cliniques bénignes, et n'ont pas été à l'origine de cas secondaires, malgré 257 contacts non protégés en période contagieuse [9], suggérant une capacité réduite pour la transmission interhumaine de souches directement acquises au contact des civettes. L'épidémie débutante a ainsi été facilement maîtrisée. À l'inverse, 1 des 3 épisodes de contamination de laboratoire de 2004 impliquant des souches adaptées à l'homme, car prélevées sur des patients de la période tardive de l'épidémie de 2003, a été à l'origine de plusieurs chaînes de transmission secondaire, accompagnées de cas graves dont un décès [10]. Un même scénario est plausible dans le contexte de la grippe aviaire, où les virus directement contractés au contact des volailles n'ont heureusement pas encore (ou exceptionnellement) été à l'origine de transmission interhumaine [11]. Si une épidémie de grippe aviaire devait survenir, il est vraisemblable que le virus aurait une transmission limitée en phase précoce, justifiant tous les efforts déployés actuellement pour isoler les patients, afin de prévenir l'adaptation du virus à l'homme, et de contenir un foyer épidémique débutant.

Maîtrise des épidémies et société

Le SRAS nous a également rappelé que les méthodes d'investigation traditionnelles des épidémies pouvaient être efficaces. Modes de transmission, durée d'incubation et période de contagiosité ont été rapidement connus [12], avant même que l'agent infectieux ne soit identifié, ce qui a permis d'instaurer des mesures de prévention efficaces associant protection contre les germes respiratoires, isolement des cas, quarantaine des contacts, et restriction des déplacements. Les modèles mathématiques, réalisés a posteriori, suggèrent que parmi toutes ces mesures, les restrictions des déplacements sont celles qui ont potentiellement le plus d'impact [13]. Deux facteurs ont grandement contribué au succès des méthodes de contrôle mises en place : d'une part un taux de reproduction de base R_0 (c'est-à-dire le nombre moyen de cas secondaires par cas index dans une population susceptible) modéré, estimé autour de 3 [14] (il est de l'ordre de 10 à 14 lors d'une épidémie de grippe classique), et surtout une période de contagiosité tardive, débutant 3 jours après le début des symptômes, et maximale 1 semaine après [15]. De fait, les patients contagieux étaient facilement identifiables, car symptomatiques, et donc faciles à isoler. À l'inverse, la grippe "classique" est contagieuse dès les prodromes, rendant l'efficacité des mesures d'isolement illusoire, car survenant après la contamination de l'entourage [16].

Le succès obtenu lors de la maîtrise du SRAS ne doit pas pour autant cacher les faiblesses sociétales que l'épidémie a révélées. Tout d'abord, nous avons réalisé à quel point notre système de santé était vulnérable dès lors qu'une infection pouvait toucher le personnel hospitalier. Ce dernier a payé un lourd tribut à l'épidémie, représentant près de la moitié des patients en nombre d'endroits [17]. Les capacités d'accueil des hôpitaux ont été débordées, notamment en raison des mesures draconiennes d'isolement et de décontamination qui devaient être mises en place en parallèle. De fait, les hôpitaux ont souvent dû être fermés, entraînant une paralysie du système de santé des villes les plus touchées. En conséquence, les pouvoirs publics ont depuis renforcé les plans de préparation des hôpitaux en prévision d'épidémies similaires [18]. Pour éviter l'engorgement des hôpitaux, il est par ailleurs prévu, en cas de pandémie aviaire, de préconiser l'isolement à domicile des patients en dehors des formes compliquées [19]. Le personnel hospitalier s'est également trouvé confronté au dilemme éthique entre obligation de soigner et risque de contracter une infection potentiellement létale pour soi et son entourage familial. Un tel dilemme n'avait pas été mis en lumière depuis les débuts de l'épidémie de sida [20], ou lors des épidémies de fièvre hémorragique (Ébola, Marburg) en Afrique. À l'extérieur des hôpitaux, il a fallu adapter la législation dans de nombreux pays pour imposer les isolements et les quarantaines non prévues pour des maladies encore inconnues [21]. La communication s'est révélée être un exercice périlleux, l'anxiété des populations étant particulièrement élevée vis-à-vis d'une maladie transmise par voie respiratoire, touchant les adultes jeunes, potentiellement létale, et à diffusion extrêmement rapide du fait des transports aériens. Après un début hésitant, transparence et exactitude des informations ont été la clef de la communication dans un tel contexte [22]. Enfin, la restriction des déplacements (notamment la fermeture des aéroports en zone épidémique) a certes permis de limiter la diffusion de l'épidémie, mais a eu un coût économique considérable. En effet, le coût global de l'épidémie de SRAS a été estimé à 90 milliards de dollars [23].

Sur un plan positif, le SRAS a souligné l'importance de la collaboration internationale en période épidémique. Le réseau d'épidémiologistes et de laboratoires coordonnés par l'Organisation mondiale de la santé a été particulièrement efficace. Il est remarquable, même si l'information reste anecdotique, que l'on ait pu localiser avec précision le point de départ de l'épidémie mondiale, à savoir l'infection dans l'hôtel M de Hong Kong le 21 février 2003 de 10 clients en partance pour 5 pays différents [24]. Les échanges lors de réunions internationales, conférences téléphoniques, visites d'experts, et la mise en ligne sur Internet d'une information fiable et de conduites à tenir régulièrement mises à jour ont grandement facilité le contrôle de l'épidémie [25]. Les progrès de la biologie moléculaire et la collaboration scientifique entre les différents laboratoires de virologie impliqués ont permis l'identification de l'agent responsable du SRAS en moins de 2 mois [26], alors qu'il avait fallu plus de 2 ans pour identifier le virus responsable du sida.

Conclusion

Sommes-nous aujourd'hui prêts à faire face à de nouvelles pandémies du même type, telles la grippe aviaire ? Le SRAS nous aura appris l'importance d'une réaction internationale forte, et il est remarquable que l'épidémie ait pu être contrôlée, alors que plus de 25 pays ont été touchés. Notre erreur a été une mobilisation tardive, liée au retard de déclaration d'un phénomène épidémique émergent par les autorités chinoises. Notre chance a été d'avoir eu affaire à un agent infectieux relativement peu transmissible, et seulement plusieurs jours après le début des symptômes, permettant un isolement efficace

des cas potentiellement contagieux. Le SRAS aura finalement permis de tester nos systèmes de santé publique face à ce nouveau type de menace, et cette "répétition générale" aura été l'occasion d'une prise de conscience par les pouvoirs publics des enjeux posés par les pandémies d'origine infectieuse. Il est vraisemblable que sans le SRAS, la mobilisation internationale sur la grippe aviaire n'aurait pas été de la même ampleur. De nouvelles épidémies, quelles qu'elles soient, sont inéluctables. Espérons que les "enseignements du SRAS" ne resteront pas lettre morte.

Références

1. Peiris JSM, Guan Y, Yuen KY. Severe acute respiratory syndrome. *Nat Med*. 2004, **10**, 588-97.
2. Li W, Shi Z, Yu M, Ren W, Smith C, Epstein JH. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses. *Science*. 2005, **310**, 676-9.
3. Guan Y, Zheng BJ, He YQ, Liu XL, Zhuang ZX, Cheung CL *et al*. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in Southern China. *Science*. 2003, **302**, 276-8.
4. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003, **426**, 450-4.
5. Qu XX, Hao P, Song XJ, Jiang SM, Liu YX, Wang PG *et al*. Identification of two critical amino acid residues of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for its variation in zoonotic tropism transition via a double substitution strategy. *J Biol Chem*. 2005, **280**, 29588-95.
6. Xu RH, He JF, Evans MR, Peng GW, Field HE, Yu DW *et al*. Epidemiological clues to SARS origin in China. *Emerg Infect Dis*. 2004, **10**, 1030-7.
7. Heymann DL, Rodier G. Global surveillance, national surveillance, and SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004, **10**, 173-5.
8. Song HD, Tu CC, Zhang GW, Wang SY, Zheng K, Lei LC *et al*. Cross-host evolution of severe acute respiratory syndrome coronavirus in palm civet and human. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005, **102**, 2430-5.
9. Wang M, Yan M, Xu H, Liang W, Kan B, Zheng B *et al*. SARS-CoV infection in a restaurant from palm civet. *Emerg Infect Dis*. 2005, **11**, 1860-5.
10. Ea Health Organization. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Archives. Situation updates – SARS. Disponible sur : http://www.who.int/csr/don/archive/disease/severe_acute_respiratory_syndrome/en/index.html.
11. Ungchusak K, Auewarakul P, Dowell SF, Kitphati R, Auwanet W, Puthavathana P *et al*. Probable person-to-person transmission of avian influenza A (H5N1). *N Engl J Med*. 2005, **352**, 333-40.
12. Ea Health Organization. Department of Communicable Disease. Surveillance and response. Consensus document on the epidemiology of severe acute respiratory syndrome (SARS). WHO/CDS/CSR/GAR/2003.11. 17 octobre 2003. Disponible sur : <http://www.who.int/csr/sars/en/WHOconsensus.pdf>.
13. Riley S, Fraser C, Donnelly CA, Ghani A, Abu-Raddad LJ, Hedley AJ *et al*. Transmission dynamics of the etiological agent of SARS in Hong Kong: impact of public health interventions. *Science*. 2003, **300**, 1961-6.
14. Lipsitch M, Cohen T, Cooper B, Robins JM, Ma S, James L *et al*. Transmission dynamics and control of severe acute respiratory syndrome. *Science*. 2003, **300**, 1966-70.
15. Chan KH, Poon LL, Cheng VC, Guan Y, Hung IF, Kong J *et al*. Detection of SARS coronavirus inpatients with suspected SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004, **10**, 294-9.
16. Fraser C, Riley S, Anderson RM, Ferguson NM. Factors that make an infectious disease outbreak controllable. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004, **101**, 6146-51.
17. Centers for Disease Control and Prevention. Update: severe acute respiratory syndrome – Toronto, Canada, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2003, **52**, 547-50.
18. Loutfy MR, Wallington T, Rutledge T, Mederski B, Rose K, Kwolek S *et al*. Hospital preparedness and SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004, **10**, 771-6.
19. Secrétariat Général de la Défense Nationale. République française. Plan gouvernemental de prévention et de lutte "pandémie grippe". n°1700 SGDN/PSE/PPS du 6 janvier 2006. Page 7. Disponible sur : http://www.grippeaviaire.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_pandemie_grippale_janvier_2006.pdf.
20. Zuger A, Miles SH. Physicians, AIDS, and occupational risk. Historic traditions and ethical obligations. *JAMA*. 1987, **258**, 1924-8.
21. Misrahi JJ, Foster JA, Shaw FE, Cetron MS. HHS/CDC legal response to SARS outbreak. *Emerg Infect Dis*. 2004, **10**, 353-5.
22. Arguin PM, Navin AW, Steele S, Weld LH, Kozarsky PE. Health Communication during SARS. *Emerg Infect Dis*. 2004, **10**, 377-80.
23. Finlay BB, See RH, Brunham RC. Rapid response research to emerging infectious diseases: lessons from SARS. *Nat Rev Microbiol*. 2004, **2**, 602-7.
24. Christian MD, Poutanen SM, Loutfy MR, Muller MP, Low DE. Severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004, **38**, 1420-7.
25. World Health Organization. Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). Guidelines, recommendations, descriptions. Disponibles sur : <http://www.who.int/csr/sars/guidelines/en/index.html>.
26. Drosten C, Günther S, Preiser W, van der Werf S, Brodt HR, Becker S *et al*. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome. *N Engl J Med*. 2003, **348**, 1967-76.

LES CORONAVIRIDAE EN PATHOLOGIE ANIMALE

Quelques données comparatives pour mieux comprendre l'actuelle pandémie

Jean-Marc PERSON ¹

Résumé

Les Coronaviridae ont fait beaucoup parler d'eux ces derniers temps. Beaucoup les découvrent en pathologie humaine, mais ils sont connus de longue date des vétérinaires, depuis longtemps confrontés à des maladies graves, fréquentes et occasionnant des pertes économiques considérables dans les élevages aviaires (poulet et dinde) et porcins, ainsi que chez les jeunes ruminants. La caractéristique majeure de ces virus consiste en une formidable plasticité génomique, associant de nombreuses mutations ponctuelles et des recombinaisons génétiques, aboutissant à un brassage génétique très large, intra- et interchromosomique. Ces mécanismes favorisent leur maintien dans les populations et leur confèrent de fortes potentialités de passage interspécifique. Par ailleurs, leur résistance dans le milieu extérieur est considérée comme relativement élevée pour des virus enveloppés, notamment lorsqu'ils sont protégés par des matières organiques comme des fèces, des débris cellulaires ou diverses glycoprotéines. Le contrôle de ces infections est, du fait de ces caractéristiques, difficile. Il nécessite le plus souvent de mettre en place des programmes de vaccination dans les élevages, complément indispensable des mesures de prophylaxie sanitaire. Cependant, l'efficacité de la vaccination reste limitée pour certaines coronaviruses en raison de la variabilité antigénique des virus, et la mise au point de vaccins s'est souvent heurtée à des difficultés qui n'ont pas pu être surmontées pour certaines infections.

Mots-Clés : Coronaviridae, pathologie animale, pathologie comparée, épidémiologie, prophylaxie vaccinale et sanitaire

CORONAVIRIDAE IN ANIMAL PATHOLOGY

Some comparative data to better understand the current pandemic

Abstract

The Coronaviridae have been a hot topic lately. Many discover them in human pathology, but they have long been known to veterinarians, who for a long time have been confronted with serious, frequent diseases causing considerable economic losses in poultry (chicken and turkey) and pig farms, as well as in farms raising young ruminants. The major characteristic of these viruses consists of a formidable genomic plasticity, associating numerous point mutations and mechanisms of genetic recombination, resulting in a very large intra- and interchromosomal genetic mixing. These mechanisms promote their maintenance in populations and give them strong potential for interspecific passage. Moreover, their resistance in the external environment is considered to be relatively high for enveloped viruses, especially when they are protected by organic materials such as faeces, cell debris or various glycoproteins. Controlling these infections is, because of these characteristics, difficult. In most cases, it requires setting up vaccination programs in farms, an essential complement to health prophylaxis measures. However, the effectiveness of vaccination remains limited for some coronaviruses due to their antigenic variability, and vaccine development has often encountered difficulties that could not be overcome for some infections.

Keywords: Coronaviridae, animal pathology, comparative pathology, epidemiology, vaccine and health prophylaxis

A/ UNE PEU D'HISTOIRE

1. Une grande famille d'actualité

À ce jour, la famille comprend deux sous-familles, incluant 5 genres, 26 sous-genres et 46 espèces. Il est probable qu'une partie seulement des espèces est aujourd'hui répertoriée et que d'autres virus seront intégrés dans la famille au cours des prochaines années.

Cet article n'a pas pour objectif de passer en revue ni de décrire toutes les infections à coronavirus connues en pathologie animale, mais se propose, à partir de certaines d'entre elles, d'apporter au lecteur un éclairage lui permettant de mieux appréhender les éléments-clés des infections humaines, sur les plans clinique et épidémiologique, y compris sur les moyens de les contrôler. Les maladies virales constituent un des domaines les plus féconds de l'approche "un monde, une santé" et la compréhension de

nombreuses maladies virales humaines dépend, au moins en partie, de la connaissance des infections animales analogues et vice versa. Beaucoup de faits militent en faveur du grand intérêt d'une médecine intégrée pour les coronaviruses, en premier lieu en raison de leur extraordinaire plasticité génomique, à l'origine d'une grande capacité d'adaptation, qui leur permet, entre autres, de passer assez facilement d'une espèce à une autre ou de se maintenir dans une espèce donnée.

2. Des maladies animales décrites depuis près d'un siècle

Les principaux représentants de la famille sont responsables de maladies respiratoires et/ou intestinales. D'autres tropismes sont moins fréquents : hépatique, myocardique, nerveux... Certains représentants s'avèrent d'entrée polytropes. Par ailleurs, beaucoup de coronavirus, quel que soit leur tropisme prédominant, ont la

¹ Professeur honoraire de l'Enseignement Vétérinaire. jeanmarc.person@orange.fr

capacité de disséminer dans l'ensemble des organes chez certains sujets, notamment ceux dont la fonction immunitaire est, au moins en partie, diminuée. Ils peuvent alors être responsables de maladies très graves, aboutissant fréquemment à la mort. Certains sont aussi responsables d'affections bénignes, comme le rhume banal chez l'homme ou des entérites chez le chat. Enfin, le portage asymptomatique est très fréquent chez de nombreuses espèces de chauves-souris, qui occupent, à ce titre, une place à part dans l'épidémiologie des infections à coronavirus. L'existence de porteurs asymptomatiques est aussi établie pour la plupart des infections à coronavirus des différentes espèces animales, mais elle est beaucoup moins fréquente que chez les chauves-souris et n'intéresse qu'un faible pourcentage de la population. Le rôle épidémiologique de ces porteurs sains reste cependant crucial, en favorisant le maintien dans le temps (même à bas bruit) du processus infectieux dans la population, ce qui complique la mise en œuvre des mesures prophylactiques.

3. La bronchite infectieuse aviaire, prototype des syndromes respiratoires aigus sévères (SRAS) dus à des coronavirus

La première maladie causée par un virus qui sera dénommé quelques années plus tard "coronavirus" a été décrite aux États-Unis en 1930 chez de très jeunes poussins sous la forme d'une affection respiratoire aiguë à suraiguë, à incubation très courte (18-36 heures), sévère, très contagieuse, occasionnant une détresse respiratoire et une forte mortalité d'origine primaire chez les poussins âgés de 2 à 15 jours. Elle est connue depuis sous la dénomination de "bronchite infectieuse aviaire" (BIA) et l'agent responsable est dénommé *Infectious Bronchitis Virus* (IBV). Elle est responsable de pertes économiques considérables. Seul le genre Gallus est réceptif à l'IBV. Les oiseaux de tous âges sont réceptifs, mais la sensibilité est plus grande chez les oiseaux jeunes (moins de 4 semaines), souvent à l'occasion d'un stress ou d'une immunodépression.

L'isolement du virus fut réalisé sur œuf embryonné quelques années plus tard. Malgré les efforts considérables mis en place pour sa prophylaxie, la BIA reste de nos jours parmi les infections respiratoires les plus importantes chez le poulet, du fait de sa gravité clinique chez les jeunes ou de la baisse des performances zootechniques, comme les chutes de ponte, l'impossibilité de commercialiser les œufs en raison de leur aspect, la baisse de fertilité dans les établissements de reproduction, ou encore du coût des mesures de prophylaxie, indispensables pour maintenir l'économie de l'élevage.

3.1. Quelques données épidémiologiques et cliniques. La BIA est extrêmement contagieuse au sein d'un troupeau.

Les virus responsables de la BIA sont hautement transmissibles. Le RO (valeur calculée du nombre d'individus sensibles infectés en moyenne par un individu porteur) atteint fréquemment 20 pour le coronavirus du poulet (IBV) et est encore plus élevé pour le coronavirus de la dinde (TCoV). En pratique, lors de l'introduction d'un sujet infecté, il faut moins de 48h pour que tous les sujets soient contaminés dans un bâtiment d'élevage classique, soit 5 000 à 40 000 sujets. La transmission horizontale directe par voie respiratoire est de loin la plus importante. Une transmission horizontale indirecte est possible par l'eau, l'alimentation ou du matériel d'élevage et joue un rôle déterminant dans la

contamination entre les bâtiments d'un même élevage. Cette valeur très élevée, sans commune mesure avec les RO calculés lors de la récente pandémie à SARS-CoV-2, correspond essentiellement à la structure des populations et permet de comprendre que si le confinement peut être un moyen efficace de lutter contre la pandémie, il devient catastrophique si un sujet infecté est introduit au sein d'une population nombreuse, confinée et sensible et sera d'autant plus catastrophique que les sujets sensibles deviendront rapidement fortement excréteurs et que l'isolement individuel des sujets sensibles sera tardif. Il est habituel aussi, dans ce contexte, d'observer une augmentation globale de la virulence des souches évoluant durant la phase extensive de l'infection. C'est une situation analogue qui a été retrouvée dans les EHPAD où le RO était sans doute très supérieur à celui retrouvé dans la population globale.

3.2. Le virus de la bronchite infectieuse aviaire s'adapte au sein d'une population de poulets.

La période moyenne d'incubation de la BIA est très courte (18 à 36h), mais varie en fonction de la dose infectante, de la voie de contamination, de la souche et de l'état général de l'animal. Les signes cliniques dépendent du variant viral, de sa virulence et de son tropisme. Il n'est pas rare actuellement que les poulets montrent peu de signes cliniques et guérissent spontanément, ce qui correspond à une baisse de virulence des souches. Chez les adultes, la mortalité est souvent due à des infections secondaires (colibacillose O₇₈, hémophilose). Les variations génomiques et antigéniques fréquentes, responsables de l'émergence continue de nouvelles souches virales ou variants antigéniques, expliquent le maintien de ces virus dans les populations de poulets en limitant l'efficacité de la prophylaxie vaccinale. Il s'avère donc que le contrôle de cette affection est compliqué et que l'éradication de la BIA reste un objectif difficile à atteindre. Certes, certains élevages (Élevages exempts d'Organismes Pathogènes Spécifiés ou EOPS) réussissent à produire des sujets indemnes de BIA, mais ce sont des cas très particuliers, se démarquant des élevages de production et dont le coût, très élevé, n'est pas envisageable pour les élevages de production. En revanche, les élevages EOPS démontrent clairement que la protection d'une population est parfaitement réalisable par un confinement strict, n'admettant aucune entrée susceptible d'être contaminante et au sein de laquelle on pratique fréquemment des contrôles cliniques, virologiques et biologiques dans le but de déceler le plus précocement possible tout départ d'infection pour prendre les mesures destinées à éviter toute extension de l'infection. Ces mesures ont montré leur efficacité, mais ce qui est possible pour une population animale est-il acceptable pour une population humaine (ou accepté par elle) ?

3.3. La BIA n'est pas seulement une maladie respiratoire du poussin

La dénomination de bronchite infectieuse aviaire est issue du tropisme respiratoire très spectaculaire des premières souches isolées, mais on s'est aperçu très vite que certaines souches de coronavirus aviaires pouvaient coloniser, puis se répliquer dans le tractus génital des poules pondeuses. La maladie s'exprime alors par l'existence d'anomalies des œufs, qui apparaissent plus fragiles et par la diminution du nombre d'œufs pondus ("syndrome chute de ponte"). L'ensemble est responsable de pertes économiques sévères.

Plus récemment, d'autres souches ont montré un tropisme pour le tube digestif ou pour les reins, ces dernières souches exprimant un pouvoir pathogène très élevé. Cette extension du tropisme, en particulier vers le tissu intestinal, a des conséquences épidémiologiques considérables, car les réservoirs du virus sont très majoritairement les animaux infectés (malades ou porteurs asymptomatiques), qui excrètent les particules infectantes par aérosols et par les fientes. Or, l'excrétion virale par les voies aériennes est courte (10 à 15 jours), avec un taux d'excrétion élevé. Le titre en virus dans les fientes est plus modéré, mais peut persister jusqu'à 20 semaines. L'excrétion fécale apparaît dès lors très complémentaire et favorise la persistance de l'infection en dehors des phases d'expression clinique aiguë. C'est aussi un moyen de vérifier le statut de non-excréteur d'un sujet ou la présence d'excréteurs dans une population sur un temps plus long. Par ailleurs, ces constatations soulignent la propension des coronavirus à évoluer dans le temps sur plusieurs plans, et notamment en ce qui concerne leur tropisme d'organe, grâce à des facultés d'adaptation découlant d'une plasticité génomique hors du commun sur laquelle nous reviendrons. Leurs capacités d'évolution intéressent aussi la spécificité d'espèce et leur faculté indéniable à franchir la barrière d'espèce.

3.4. La BIA, SRAS des poulets, est-elle un bon modèle pour la Covid-19 ?

Cette affection présente beaucoup d'analogies cliniques avec les affections humaines à SARS-CoV-1 et-2 (ou Covid-19) ou à MERS-CoV (*Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus*). Bien sûr, des différences notables existent aussi, en particulier les variations de sensibilité liées à l'âge, si l'on compare la grande sensibilité des poussins et la faible expression clinique chez les jeunes enfants par exemple. Quant à la fréquence des formes sévères, souvent létales chez les personnes âgées, elle n'est pas, évidemment, connue pour la BIA chez le poulet, du fait de la durée de vie plus courte et, pour la plupart des sujets, abrégée, des poulets d'élevage. Ces différences apparaissent liées surtout à des données épidémiologiques, comme la structure des populations (élevages naisseurs, regroupements de poussins d'origines différentes favorisant fortement la contamination virale), qui n'est pas retrouvée chez les jeunes enfants. Les caractéristiques propres des souches virales ou des systèmes de défense de l'hôte ont aussi un rôle, mais de moindre portée. En revanche, l'étude de la BIA dans les élevages et le suivi de l'évolution génomique et antigénique des souches virales depuis 90 ans représentent une source d'informations fort utiles pour essayer de comprendre et d'anticiper l'évolution des infections humaines, puis aborder le délicat problème des structures antigénique et/ou génomique des souches vaccinales.

4. Autres coronavirus animales

Depuis cette première observation, de nombreux autres représentants de la famille des Coronaviridae ont été répertoriés et leurs génomes séquencés. On les retrouve responsables d'affections, notamment digestives, chez plusieurs espèces animales domestiques (chien, chat, bovins, cheval, porc, poulet, dinde, paon, pintade...) et sauvages (chauves-souris, cerf, antilope, girafe, beluga, alpaca, souris, rat). Les coronavirus sont responsables de maladies souvent bénignes, notamment d'entérites, mais, occasionnellement, peuvent être responsables de formes graves (coronavirose canine) ou encore atteindre

plus sévèrement une classe d'âge (coronavirose néonatale du veau). Certaines coronavirus digestives ont pris à certaines périodes un caractère fortement épidémique, obérant les données économiques d'élevage. L'exemple typique est la Gastro-Entérite Transmissible (GET) porcine, maladie majeure des années 1970 à 90, qui a brutalement disparu par suite de l'évolution des souches vers un autre tropisme (respiratoire). Avec les Coronaviridae et toutes leurs capacités d'adaptation, les médecins, comme les vétérinaires, doivent être pour le moins prudents avant d'émettre des prévisions dans le domaine épidémiologique et en particulier en ce qui concerne l'évolution de l'actuelle pandémie qui risque de réserver bien des surprises.

B/ UNE FAMILLE NOMBREUSE, MAIS ASSEZ HOMOGENE

La pandémie humaine à SARS-CoV-2 qui sévit actuellement a débuté au dernier trimestre 2019 et plusieurs caractéristiques restent encore inconnues. Cette situation complique les actions de thérapeutique et de prophylaxie nécessaires pour contrôler la pandémie. Certes, les principales propriétés du virus ont été rapidement déterminées et notamment la séquence du génome des souches isolées, outil indispensable, autant pour caractériser les souches virales et leurs modifications éventuelles au cours du temps, que pour élaborer des instruments de diagnostic, nécessaires pour réussir le contrôle de l'épidémie. Vu l'extension très rapide de l'infection, ce n'est pas la mise au point des instruments de diagnostic qui a fait défaut, mais les capacités de production pour faire face à la demande. Le redéploiement des capacités de production a rétabli la situation assez rapidement. L'expérience acquise lors des épidémies à SARS-CoV-1 et MERS-CoV constitue une source d'information très précieuse, mais force est de constater que ces deux épidémies et celle du Covid-19 ont évolué de façon fort différente et la connaissance des infections animales peut aider à mieux comprendre l'infection humaine et rendre plus efficace l'utilisation des moyens de lutte contre la maladie.

Quelques données de virologie moléculaire sont importantes pour la compréhension de la physiopathologie et de l'épidémiologie des coronavirus.

1. Une morphologie originale

Les particules virales présentent au microscope électronique une morphologie assez particulière résultant de la position de spicules à bouts renflés qui lui donnent un aspect "en couronne comtale", origine du nom donné à la famille (du latin *corona*). Cette morphologie donne de belles images pour le public et justifie le nom tant répété de ces agents.

2. Une structure virale assez classique

Les Coronaviridae possèdent une structure virale traditionnelle : ce sont des virus à ARN+ simple brin, contenu dans une capsidie à symétrie hélicoïdale entourée d'une enveloppe lipoprotéique. Sur cette enveloppe sont fichés des spicules à bouts renflés qui jouent un rôle capital pour la fixation sur des récepteurs glycoprotéiques cellulaires, étape indispensable pour la pénétration du virus dans la cellule dans laquelle il va se répliquer. On comprend bien l'intérêt de rechercher des moyens d'inhiber ou, plus souvent, de limiter cette pénétration, ce qui a pour conséquence de diminuer la puissance proliférative du virus et de ralentir (et parfois d'empêcher) l'évolution de la maladie, laissant au système

immunitaire du sujet contaminé le temps de se mettre en ordre de marche pour contrôler le processus infectieux et, dans le cas le plus favorable, d'empêcher l'apparition de la maladie.

3. Une plasticité génomique remarquable

3.1. Il s'agit du facteur épidémiologique le plus important

Comme d'autres familles de virus à ARN, les Coronaviridae présentent une plasticité génétique exceptionnelle, conséquence de l'accumulation de mutations ponctuelles en relation avec la taille de son génome (23 à 34 kb, de loin le plus grand des génomes de virus à ARN) et de phénomènes de recombinaison génétique, conséquence de l'absence de fonction de correction efficace de son ARN polymérase. Vu la taille du génome et la probabilité, de l'ordre de 10^{-4} , avec laquelle une erreur est susceptible de se produire, le calcul indique que, lors de chaque réplication, les nouveaux virions peuvent différer du précédent sur au moins un site antigénique. Selon la position de la molécule sur la particule virale, cette ou ces modifications peuvent entraîner des conséquences sur les propriétés essentielles du virus pour exprimer son pouvoir pathogène, par exemple sa force de liaison avec le récepteur cellulaire : une fixation plus intense s'accompagne d'un accroissement du pouvoir infectieux, car la colonisation de la cellule demande moins de temps. Or, la réplication virale dans la cellule est de nature exponentielle et un gain de temps lors des phases précoces, même modeste, est déterminante pour que le virus exprime une virulence exacerbée, ce qui a pour conséquence une excrétion virale plus importante à l'origine de l'augmentation du pouvoir contaminant du sujet sur son entourage et conduit à une maladie plus sévère. La virulence accrue des souches ainsi produites au cours d'une épidémie peut être mesurée pour les infections animales par des essais d'infections expérimentales, ce qui ne peut se faire chez l'homme où d'autres moyens d'investigation sont nécessaires pour faire cette évaluation.

3.2. Les conséquences de cette plasticité génomique. Quelques exemples

Les coronavirus aviaires. Nombreuses variations antigéniques

Décrite depuis 1930, la BIA s'est maintenue dans les élevages de poulets et l'on a pu retracer l'évolution antigénique et génomique du virus. Après la découverte initiale de la maladie (1930) et l'isolement du virus (1937), l'émergence de variants n'a guère tardé : en 1941 apparaissent les souches de sérotype Massachusetts, puis, 10 ans plus tard, les souches Connecticut. Dès 1956, on a démontré l'absence de protection croisée entre ces deux sérotypes.

La création de nouveaux sérotypes peut s'opérer par mutation (mutations ponctuelles, délétions) ou par recombinaison sur le génome viral, si une cellule est infectée par deux souches différentes. Actuellement, on compte plus d'une douzaine de sérotypes de l'IBV (notamment par variations antigéniques de la protéine S) dont le sérotype historique Massachusetts, les sérotypes Connecticut ou encore Arkansas. Au sein d'un même sérotype, on observe l'existence de différentes souches variantes, apparues par mutations ponctuelles sur le génome de l'IBV. Ainsi, au sein du sérotype Massachusetts, on retrouve les souches H120 et Beaudette, fréquemment utilisées lors de vaccination, la souche vaccinale H120 étant toujours largement utilisée en

Europe pour la protection vis-à-vis du sérotype Massachusetts. Cette variabilité, assez semblable par certains aspects à celle des *Influenzavirus*, représente la principale limitante des programmes de vaccination, largement utilisés pour le contrôle de l'infection dans les élevages et permet de comprendre pourquoi dans la pratique la protection vaccinale, quel que soit le vaccin, est partielle (atténuation des signes respiratoires le plus souvent) et qu'elle n'empêche pas toujours la circulation du virus. Une protection partielle est toutefois suffisante, car elle permet de limiter l'apparition des infections respiratoires secondaires (infection à *Escherichia coli* O₇₈, hémophilose) et de contrôler les principaux problèmes respiratoires.

Ces variants peuvent par ailleurs présenter des évolutions de leur virulence, soit en augmentation (souches hypervirulentes), soit en diminution (notamment pour la mise au point de souches vaccinales). Ces variations de virulence, qui sont aussi observées au cours des épisodes épidémiques, sont susceptibles de participer au maintien du virus au sein de la population aviaire.

Les coronavirus porcins et la complexité des relations antigéniques chez les coronavirus

La GET a été décrite en 1946 et occasionne des entérites graves, surtout chez les jeunes où la mortalité peut atteindre 100%. Le tropisme du virus de la GET (TGEV) est essentiellement intestinal et très peu respiratoire. Un seul sérotype est connu. La GET porcine, maladie majeure des années 1970-80, a ensuite régressé, puis disparu à la fin des années 1990. Cette disparition a coïncidé avec l'apparition d'un syndrome respiratoire de type pneumonie atypique, restant souvent subclinique, dont est responsable le Coronavirus respiratoire porcin (CoV_{RP}). Celui-ci est doué d'une très forte contagiosité, mais son pouvoir pathogène est souvent limité. Il présente une parenté antigénique étroite avec le TGEV. Les études de biologie moléculaire ont démontré que le CoV_{RP} est un mutant du TGEV par délétion sur deux sites de l'ARN, ayant entraîné un changement radical de trois caractéristiques du virus : le tropisme devenu majoritairement respiratoire et faiblement intestinal, la virulence en diminution et la contagiosité, fortement accrue en rapport avec la voie aérienne de transmission. L'infection par le CoV_{RP} confère une immunité partielle contre le TGEV susceptible d'expliquer la disparition de la GET.

Les propriétés antigéniques des coronavirus sont parfois très complexes, comme en témoigne la parenté étroite du TGEV non seulement avec le CoV_{RP}, mais également avec les Coronavirus félin (FCoV) et canin (CCoV), qui peuvent également infecter les porcs.

La protéine S semble être indispensable dans le déterminisme du pouvoir pathogène, probablement par reconnaissance spécifique de récepteurs de la cellule cible. Une différence d'un ou deux acides aminés dans la composition de la protéine S du coronavirus de l'entérite transmissible du porc, détermine le caractère pathogène de la souche. De même, l'inversion du gène de la protéine S du virus de l'hépatite de la souris (MHV) avec celui du coronavirus du chat, a permis de créer un virus capable de se répliquer dans des cellules félines. Toutefois, le rôle déterminant du pouvoir pathogène de la protéine S n'est pas encore totalement élucidé, et le fait de posséder une protéine S d'une souche pathogène ne semble pas être toujours une condition suffisante pour exprimer un pouvoir pathogène.

Les coronavirus félins

En raison de la très grande capacité de leur génome à évoluer et la complexité de cette évolution, il n'est pas clair de savoir si l'on doit parler de coronavirus du chat au singulier ou au pluriel. Les mutations à l'intérieur du génome viral semblent intéresser neuf gènes structuraux et accessoires pour lesquels on note un fort taux de recombinaisons intergénomiques, ainsi que de nombreuses délétions et des recombinaisons homologues. Ces modifications sont à l'origine d'une forte variabilité de leur pathogénicité.

On distingue deux biotypes ou pathotypes :

- Le pathotype entérique dénommé FECV (*Feline Enteric CoronaVirus*), responsable de diarrhées bénignes chez les chatons ou très souvent d'infection asymptomatique. La contamination du chaton a souvent lieu avant 6 semaines par voie oro-nasale, ce qui donne un rôle important aux litières, quand elles sont communes dans les collectivités félines. Le chat infecté excrète des particules virales dans les selles pendant plusieurs mois, parfois plus d'un an.
- Le pathotype responsable de la péritonite infectieuse féline appelé FIPV (*Feline Infectious Peritonitis Virus*). Le FIPV serait le résultat de mutations touchant le FECV chez certains sujets jeunes (plus des trois-quarts sont âgés de moins d'un an), vivant dans un contexte de population dense de chats (chatteries, refuges, élevages). La PIF est une maladie inflammatoire (polysérose) très sévère, le plus souvent fatale. La nature du virus à l'origine du déclenchement reste encore incertaine. À l'heure actuelle, il est impossible de distinguer ces deux pathotypes, aussi bien sur le plan génomique qu'antigénique. Il n'est donc pas possible de déterminer par des essais antigéniques, sérologiques ou génomiques si les chats sont infectés par le FECV ou le FIPV. Des données cliniques et/ou biologiques sont indispensables pour le diagnostic. La différence de virulence des souches est corrélée à leur capacité à infecter des macrophages en culture et à induire l'apoptose des lymphocytes T.

Au sein du complexe FIPV/FECV, on connaît deux sérotypes, FCoV I et FCoV II. Le sérotype I comprend des souches exclusivement félines, prépondérantes chez les chats infectés et retrouvées dans 75% des PIF. Le sérotype I ne se multiplie pas en cultures cellulaires contrairement au sérotype II. Il est admis que le sérotype II fait suite à une double recombinaison génétique entre une souche de sérotype I et le coronavirus canin (CCoV). Les chiens sont souvent infectés par le CCoV et les coronavirus félins sont fréquemment transmis lors de contacts rapprochés entre chien et chat ce qui aboutit à une augmentation des variants recombinés de FCoV de type II.

3.3. La prophylaxie vaccinale. Est-elle la clef du contrôle des coronaviroses ?

Ici encore, la situation est contrastée. La vaccination reste la mesure de contrôle et de gestion la plus efficace pour lutter contre certaines coronaviroses animales. Mais elle est souvent imparfaite. Ces imperfections intéressent aussi bien la protection que l'innocuité.

- 1) Pour la BIA, on dispose de vaccins à souche atténuée, de vaccins à souche inactivée et de vaccins à souche génétiquement

modifiée. Tous se heurtent aux mêmes difficultés découlant de la variabilité et de l'adaptabilité des souches pathogènes, responsables d'une protection clinique partielle (atténuation des signes respiratoires), jugée toutefois suffisante pour les besoins de l'élevage, mais qui conduit, lorsque la divergence des souches est trop importante, à la nécessité de faire évoluer la souche vaccinale pour retrouver une protection suffisante. D'autre part, les vaccins actuellement disponibles assurent une protection limitée dans le temps (mise en place : 3 semaines et durée de la protection : 6 à 12 semaines selon les vaccins), ce qui n'est pas considéré comme un problème pour les poulets de chair standard dont la durée de vie est d'environ 5 à 7 semaines), mais oblige à répéter les vaccinations toutes les 6, 9 ou 12 semaines chez les poulets labellisés, les poules futures pondeuses ou les reproducteurs. Les vaccins à souche atténuée sont utilisés pour l'immunisation active des poussins, y compris les futurs reproducteurs et les poules pondeuses. Pour ces derniers groupes, dès 15 jours avant l'entrée en ponte et après l'entrée en ponte, les rappels nécessaires sont effectués à l'aide de vaccins inactivés, habituellement formulés en adjuvant huileux. Chez les reproductrices, ces rappels suscitent une réponse humorale qui assure une protection du poussin durant les premières semaines.

Des vaccins à souche génétiquement modifiée sont en cours de mise au point pour une utilisation chez le poussin comme pour les autres catégories visées ci-dessus. Ces vaccins seront probablement administrables *in ovo* et permettront d'assurer la protection des poulets durant toute la période de production pour les poulets de chair.

- 2) Pour la GET, l'importance de son impact économique dans les années 1970 à 90 a rendu indispensable la mise au point d'un vaccin. La brutale quasi-disparition de la GET a eu pour conséquence le retrait du marché de ce vaccin. L'efficacité de ce vaccin était considérée comme satisfaisante, mais, comme pour les vaccins de la BIA, la durée de la protection posait problème. Chez la truie, il était nécessaire de revacciner à plusieurs reprises, au minimum pour chaque portée.
- 3) En ce qui concerne le complexe Coronavirus félin/PIF, la gravité clinique de la PIF a suscité bien des essais de mise au point d'un vaccin. Aucun n'est actuellement commercialisé en France, car il existe de sérieux doutes sur l'efficacité et l'innocuité des vaccins actuellement disponibles. Cependant, un vaccin à souche atténuée thermosensible administrable par voie nasale est présent sur le marché de quelques pays (États-Unis, Belgique, Luxembourg...). Le principal problème porte sur l'innocuité, car il a été montré *in vitro* qu'une recombinaison génétique avec une souche sauvage pathogène était possible. Une telle recombinaison ne semble pas avoir été retrouvée chez les chats vaccinés, mais si elle reste rare, il n'est pas certain qu'elle puisse être repérée au sein des populations félines. Une autre critique porte sur l'efficacité dans les conditions requises d'utilisation, car les données disponibles indiquent que ce vaccin n'est efficace que lorsque la vaccination est pratiquée sur des chatons non infectés. Or, l'infection se fait le plus souvent sous la mère (avant 6 semaines), alors que la primovaccination doit être pratiquée sur des chatons de plus de 16 semaines. En conséquence, il est nécessaire de vérifier par RT-PCR l'absence d'infection des chatons avant de les vacciner. D'autres types de

vaccins, génétiquement modifiés dans le but de les atténuer, sont à l'étude et des souches délétées semblent de bons candidats, mais ne sont pas encore sur le marché actuellement.

- 4) Pour la coronavirose néonatale du veau en revanche, le schéma vaccinal (vaccination des mères et transmission des anticorps supports de la protection par le colostrum) assure une protection jugée satisfaisante des veaux. Cette valence est toujours associée à des valences contenant d'autres agents responsables de diarrhées néonatales du veau (colibacillose, rotavirose).

4. Autre facteur fort de l'épidémiologie des coronaviruses : l'enveloppe

4.1. Une affirmation générale qui doit être relativisée

Comme beaucoup de familles de virus enveloppés, les Coronaviridae sont des virus réputés fragiles dans le milieu extérieur. Il faut cependant savoir que cette notion assez simple "virus enveloppé = virus fragile" recouvre une réalité nettement plus complexe et hétérogène et il existe parmi les familles de virus enveloppés d'importantes variations de résistance. Ainsi, les Coronaviridae font partie des virus les plus résistants parmi les virus enveloppés, certes largement devancés par les Poxviridae, dont la structure de l'enveloppe est différente.

Comme les autres virus enveloppés, la stabilité dans le milieu extérieur des coronavirus dépend de très nombreux facteurs : la température et l'hygrométrie ambiantes, la nature et la structure de la surface sur laquelle ils sont présents, leur association avec des molécules protectrices ou des cellules ou, au contraire, en présence de substances (désinfectants) qui accélèrent leur inactivation... Comme pour la résistance de bien d'autres virus, la température semble être une donnée physique de première importance et beaucoup de virologistes en font le facteur prédominant. Une élévation de la température ambiante, même modérée, induit la désorganisation de la structure de la membrane qui devient incapable de se fixer sur les cellules cibles réceptives, ce que l'on traduit par l'inactivation du virus, dont certains éléments restent présents (l'ARN par exemple), mais qui ne sont plus infectieux. Les principales données de stabilité sont généralement issues d'expériences en laboratoire utilisant des surnageants de culture cellulaires, ce qui diffère plus ou moins nettement des conditions naturelles de contamination où les particules virales sont présentes dans des gouttelettes de sécrétions nasopharyngiennes ou des matières fécales où elles sont plus ou moins associées à des cellules et des molécules glycoprotéiques susceptibles d'améliorer leur stabilité. Cependant, malgré leurs imperfections, ces méthodes d'évaluation donnent des informations utiles, mais qui doivent impérativement être interprétées dans leur contexte.

4.2. L'inactivation virale n'est pas une loi de "tout ou rien"

L'inactivation d'un virus est toujours progressive et s'exprime par une fonction : la courbe d'inactivation. Lorsqu'elle est exprimée par le log10 de la quantité de particules virales infectantes en fonction du temps, c'est une droite dont la pente permet de calculer le temps nécessaire pour parvenir à une quantité de virus inférieure à la quantité infectante à partir de la quantité de virus présente dans un territoire donné (qui dépend du nombre de porteurs excréteurs et du taux d'excrétion) dans des conditions d'environnement données (température, hygrométrie, présence de

débris cellulaires ou organiques...). La pente de la droite dépend des conditions présentes là où se trouve le virus et l'on comprend bien que si l'on veut une désinfection de haute qualité dans un temps raisonnable, il faut maîtriser ces conditions : limiter la quantité de virus provenant des sujets infectés excréteurs (c'est le principal intérêt du port du masque lors de Covid-19 : diminuer l'excrétion virale dans l'environnement), éliminer les débris protecteurs par un lavage, puis un rinçage minutieux qui sont des stades essentiels, avant d'appliquer les conditions désinfectantes pendant le temps nécessaire. Quel que soit l'agent à éliminer, temps de lavage et temps d'action du procédé inactivateur doivent faire l'objet de procédures scrupuleusement suivies. Dans des locaux d'élevages, il est souvent difficile d'arriver à un lavage totalement efficace et il est habituel d'en tenir compte en allongeant le temps d'action (= vide sanitaire entre deux bandes) et/ou, dans la limite du possible, l'intensité du procédé inactivateur (élévation de température, en utilisant par exemple de la vapeur d'eau sous pression, augmentation de la concentration de l'agent désinfectant, comme l'alcool, les ammoniums quaternaires, les détergents et les composés iodés (povidone iodée) ou chlorés (eau de javel) et les solvants des lipides (éther). On comprend aisément que, dans une structure hospitalière moderne, la situation est bien différente et que la construction du bâtiment est conçue pour faciliter le lavage et diminuer les zones pouvant y échapper. Même dans ces conditions optimales, les procédures de lavage restent cruciales.

Le virus de la BIA, très contagieux, a fait l'objet de mesure de sa résistance dans diverses conditions d'ambiance, notamment dans des conditions standardisées en laboratoire, mais aussi dans des poulaillers : le Tableau I ci-contre rapporte quelques données de sa résistance dans différentes conditions, naturelles ou expérimentales.

En pratique, le temps de persistance est fonction des propriétés de résistance de la souche dans des conditions d'ambiance données, et surtout de la charge virale présente dans le local clos comme un poulailler où il est communément admis que le virus pourra persister à un taux suffisant au moins un mois, permettant ainsi une large dissémination aux occupants et susceptible de contaminer les sujets mis en élevage dans la bande suivante, assurant la pérennité de l'infection au cours du temps. Le virus ne sera jamais totalement éliminé lors d'un protocole de désinfection classique en élevage, mais la charge virale d'un bâtiment en sera fortement diminuée. C'est pourquoi la prophylaxie sanitaire (nettoyage et désinfection des bâtiments d'élevage) est complétée par une prophylaxie médicale (vaccination des poussins et/ou des poules pondeuses), afin de prévenir au mieux une infection par IBV.

CONCLUSION

La famille des Coronaviridae a été remise à l'honneur ces derniers mois par la pandémie provoquée par le SARS-Cov2. Les maladies dont les coronavirus sont responsables sont bien connues des vétérinaires et leur posent des problèmes depuis longtemps. Les médecins ont déjà été confrontés à des coronaviruses graves (SRAS et MERS), mais aucune n'a pris l'ampleur de l'actuelle pandémie et les problèmes à résoudre n'ont pas été aussi complexes que pour Covid-19, ni engendré la même panique planétaire. Pourtant, tous les acteurs du drame étaient en place et connus. La principale propriété, au vu des connaissances accumulées, est la formidable capacité de leur génome à se modifier :

Tableau I. Persistance de l'IBV, le coronavirus de la bronchite infectieuse aviaire, dans diverses conditions standardisées au laboratoire et dans les conditions de l'environnement habituel des poulets.

Dans des conditions expérimentales	Temps d'inactivation du virus*	Dans les locaux d'élevage en poulailler	Temps d'inactivation du virus*
Température ambiante (17 à 20°C) Ambiance humide Ambiance sèche	Maximum 7 semaines 2 semaines	Environnement	2 à 6 semaines
Support solide à +55 ou +60°C	15 minutes	Hiver été et printemps	56 jours 12 jours
Support solide 45°C	90 minutes	Désinfection par vapeur d'eau	Efficace
Liquide à +4°C Lyophilisé à +4°C	Stable (mois) Stable (années)		
Congelée à -30 ou -80°C	Stable (décennies)		
Solution de Formol à 1% Alcool 70° Hypochlorite de soude à 1%	3 minutes	Désinfection classique des locaux d'élevage	Insuffisante pour éliminer totalement le virus

*** Les temps d'inactivation indiqués correspondent au temps nécessaire pour que le titre viral devienne inférieur à la quantité réputée infectante.**

- Leur évolution, souvent par mutations, vers de nouveaux sérotypes et/ou de nouveaux variants antigéniques, complique la fonction de protection immunitaire et par conséquent facilite le maintien de certains coronavirus dans les élevages. L'exemple typique est représenté par la BIA.
- Ils évoluent aussi vers de nouveaux pathotypes ou de nouvelles spécificités de tropismes d'organe ou d'espèce, à la suite d'échanges génétiques entre espèces virales ou entre souches du même coronavirus. C'est probablement par ce mécanisme que sont apparues, au sein de coronavirus responsables d'affections bénignes, de nouvelles espèces au pouvoir pathogène exacerbé chez des sujets présentant une sensibilité élevée. L'expérience accumulée pour certaines maladies animales depuis près d'un siècle montre cependant que le maintien de ces souches très virulentes n'a pas tendance à perdurer dans une population et qu'on observe le plus souvent une évolution vers des souches pouvant apparaître plus contagieuses, mais dont le tropisme change et qui expriment un pouvoir pathogène plus modéré. Ces modifications dans le temps de la virulence des souches qui circulent dans une population concourent probablement à la persistance de l'infection dans cette population.

La lutte contre les coronaviruses reste basée sur des méthodes très classiques en infectiologie. Les mesures de police sanitaire sont essentielles et basées sur la mise en évidence des sujets infectés et leur mise en quarantaine ou leur élimination, ce qui stoppe la transmission directe de l'infection. Les mêmes mesures sont prises avec tous les sujets-contacts et l'autorité sanitaire peut imposer le confinement des animaux dans des zones définies avec interdiction de sortie et d'entrée des sujets de la zone.

Le plus souvent la zone représente une surface circulaire de 5 à 10 km de rayon, mais peut être étendue à un département, une région ou un pays, voire plus. Ces méthodes sont très efficaces et réalisables si le nombre de sujets infectés reste limité. Elles sont complétées par des mesures de désinfection renforcée pour lutter contre la transmission indirecte et l'extension de l'infection. Ces mêmes méthodes (hormis bien sûr l'élimination) sont applicables lors de pandémie humaine et la première condition est de disposer des moyens de dépistage de tous les sujets infectés et des moyens d'identifier tous les sujets contacts. C'est souvent une difficulté en début d'épidémie et la cause du retard de la mise en œuvre de ces mesures efficaces, le temps de mettre au point les méthodes de dépistage/diagnostic et surtout de les produire en quantité suffisante. La récente expérience de la Covid-19 l'a clairement démontré. Dans l'attente de ces moyens indispensables, des conseils de distanciation physique des sujets peuvent limiter l'extension de l'infection et ses conséquences. Une décision de confinement généralisé peut aussi être une solution d'attente. Le confinement généralisé présente l'inconvénient majeur de désorganiser l'économie et de façon globale, ce qui peut aussi poser problème à l'organisation des services de santé. Il est en grande partie inutile, car en début d'épidémie la majorité des sujets confinés ne sont pas infectés, mais c'est tout de même une solution d'attente, un pis-aller pour gagner du temps et attendre la production des moyens efficaces de lutte qui permettront d'isoler strictement les sujets infectés et leurs contacts pour contrecarrer toute extension de l'infection. Si ces mesures s'avèrent insuffisantes ou trop difficilement applicables ou encore si l'objectif d'éradiquer l'infection n'apparaît pas réalisable parce que l'extension de l'infection est déjà trop importante, l'utilisation

d'une prophylaxie vaccinale est souvent le moyen de limiter les conséquences de l'infection. L'expérience des vétérinaires en ce domaine est déjà ancienne. La mise au point des vaccins pour les maladies dues à des coronavirus a connu plusieurs difficultés liées à leur efficacité et à leur innocuité qui résultent en grande partie des capacités d'adaptation génomique de ces virus.

Certains vaccins, notamment contre la BIA ont été et sont toujours largement utilisés et sont considérés comme indispensables pour garantir l'économie de l'élevage. D'autres, comme celui de la GET porcine, ont eu le même sort pendant un temps, mais ont disparu avec l'affection correspondante. Enfin, un vaccin efficace et sûr de la PIF reste encore à mettre au point.

Références

1. Beaudette FR, Hudson CB. Cultivation of the virus of infectious bronchitis. *JAVMA*, 1937, **90**, 51–60.
2. Cavanagh D. Susceptibility of domestic and other birds to coronaviruses. In 14th World Veterinary Poultry Congress, Istanbul, Turkey, 22-26 august 2005 Final program & abstract book, 74-81.
3. Cavanagh D. Coronavirus avian infectious bronchitis virus. *Vet. Res.* 2007, **38**, 281-97.
4. Colvero LP, Villarreal LYB, Torres CA, et al. Assessing the economic burden of avian infectious bronchitis on poultry farms in Brazil. *Rev Sci Tech.* 2015, **34**, 993–9.
5. Corman VM, Muth D, Niemeyer D, et al. Hosts and sources of endemic human coronaviruses. *Adv Virus Res.* 2018, 100, 163-88.
6. Corrand L. Evaluation de l'efficacité de souches vaccinales contre un variant de la bronchite infectieuse aviaire isolé au Québec. Thèse Doct. Vét. Toulouse, 2008, 104p.
7. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol.* 2019, **17**, 181-192.
8. Fabricant J. The early history of infectious bronchitis. *Avian Dis.* 1998, **42**, 648-50.
9. Gonon V. Les coronavirus félins. *Virologie.* 1998, **2**, 205-13;
10. Kennedy M, Boedeker N, Gibbs P, et al. Deletions in the 7a ORF of feline coronavirus associated with an epidemic of feline infectious peritonitis. *Vet Microbiol.* 2001, **81**, 227-34.
11. Mus L. Pathologie infectieuse en élevage félin : au sujet de la péritonite infectieuse féline. Thèse Doct. Vét., Lyon, 2011, 85p.
12. Pedersen NC. A review of feline infectious peritonitis virus infection: 1963-2008. *J Feline Med Surg.* 2009, **11**, 225-58.
13. Schalk, A. Hawn M. An apparently new respiratory disease of baby chicks. *JAVMA.* 1931, **78**, 413–16.
14. Schulz LL, Tonsor GT. Assessment of the economic impacts of porcine epidemic diarrhea virus in the United States. *J Anim Sci.* 2015, **93**, 5111–18.
15. Stadler K, Masignani V, Eickmann M, et al. SRAS – Beginning to understand a new virus. *Nat Reviews Microbiol.* 2003, **1**, 209-19.
16. De Vries AAF, Horzinek MC, Rottier PJM, et al. The genome organization of the nidovirales: similarities and differences between arteri-, toro-, and coronaviruses. *Semi Virol.* 1997, **8**, 33-47.
17. De Wit JJ, Cook JKA, van der Heijden HMJF. Infectious bronchitis virus variants: a review of the history, current situation and control measures, *Avian Pathol.* 2011, **40**, 223-35.
18. Woo PC, Lau SK, Huang Y, et al. Coronavirus diversity, phylogeny and interspecies jumping. *Exp Biol Med.* 2009, **234**, 1117-27.

ERRATA

Des erreurs se sont glissées dans notre dernier bulletin, le n°238 de décembre 2019.

- Page 88, colonne de gauche, dernier paragraphe, il s'agissait de "Jules Guérin, délégué général de la Ligue Antisémite" et non pas de la "Ligue des Patriotes" ;
- Page 89, colonne de droite, antépénultième paragraphe, il s'agissait du "Bulletin de l'Institut Pasteur", dont Émile Duclaux "signe l'éditorial du premier numéro le 28 février 1903" et non des "Annales de l'Institut Pasteur", dont le premier numéro datait de janvier 1887.

Toutes nos excuses à l'auteur, qui nous prie d'ajouter, p. 85, colonne de gauche, avant-dernier paragraphe, que "Scheurer-Kestner était un ultime représentant de la population alsacienne au Parlement français avant son annexion par l'empire Allemand".

IL EST URGENT D'ENQUÊTER SUR L'ORIGINE ANIMALE DE L'ÉPIDÉMIE DE COVID-19

Tara SCHLEGEL, entretien avec Didier SICARD
France Culture, le 27/03/2020¹

La recherche se focalise sur les traitements et les vaccins, analyse le Pr Didier Sicard, mais elle néglige l'origine animale de l'épidémie. Professeur émérite de médecine à l'Université Paris-Descartes, il affirme qu'il faut retourner sur le terrain, étudier de plus près la chaîne de transmission des coronavirus, [...] essayer de reconstituer le parcours épidémiologique qui fait que la chauve-souris tolère des coronavirus depuis des millions d'années, mais aussi qu'elle les disperse.

Didier Sicard est un spécialiste des maladies infectieuses, il a notamment travaillé longtemps sur le VIH. Docteur en médecine interne, il est aujourd'hui professeur émérite à Sorbonne Université. Ce qui le frappe dans cette crise est l'indifférence au point de départ, à l'origine de la pandémie.

Très impliqué dans la création de l'Institut Pasteur (IP) au Laos, Didier Sicard a pu constater à quel point la transformation de la forêt primaire rapproche l'homme des chauves-souris et donc d'un réservoir de virus qu'on a trop peu étudié. [...]

L'ancien président du Comité consultatif d'éthique de 1999 à 2008 souligne enfin combien, dans cette épidémie où la question du contact est primordiale, il faut que chacun se comporte comme un modèle.

Vous souhaitez revenir aux origines du mal ?

Le point de départ de cette pandémie, c'est un marché ouvert de Wuhan dans lequel s'accumulent des animaux sauvages, serpents, chauves-souris, pangolins, conservés dans des caisses en osier. En Chine, ces animaux sont achetés pour la fête du Rat. Ils coûtent assez cher et ce sont des aliments de choix. Sur ce marché, ils sont touchés par les vendeurs, dépecés, alors qu'ils sont maculés d'urine et que les tiques et les moustiques font une sorte de nuage autour de ces pauvres animaux, par milliers. Ces conditions ont fait que quelques animaux infectés ont forcément infecté d'autres animaux en quelques jours. On peut faire l'hypothèse qu'un vendeur s'est blessé ou a touché des urines contaminantes avant de porter la main à son visage. Et c'est parti !

[...] Comme si la société ne s'intéressait qu'au point d'arrivée : le vaccin, les traitements, la réanimation. Mais pour que cela ne recommence pas, il faudrait considérer que le point de départ est vital. [...] L'indifférence aux marchés d'animaux sauvages dans le monde est dramatique. On dit que ces marchés rapportent autant d'argent que le marché de la drogue. Au Mexique, il y a un tel trafic que les douaniers retrouvent même des pangolins dans des valises...

Ce n'est pourtant pas la première fois que des animaux sont à l'origine de crises sanitaires ?

Les animaux sont effectivement à l'origine de la plupart des crises épidémiques depuis toujours : le VIH, les gripes aviaries type H5N1, Ébola. Ces maladies virales viennent toujours d'un réservoir de virus animal. Et on ne s'y intéresse pratiquement pas. C'est la même chose pour la dengue. J'ai des relations très étroites avec le Laos et sur place, au moment où la maladie apparaît, les populations disent : 'Il faut démoustiquer. Mais en réalité c'est pendant la saison sèche, au moment où il n'y a que des larves, qu'il faudrait mener une politique d'extermination

des larves de moustique. Or personne ne le fait parce que les gens se disent "oh, il n'y a pas de moustiques, pourquoi voulez-vous qu'on utilise des insecticides ?". Et l'IP du Laos s'époumone en vain, en demandant aux populations locales de porter l'effort avant que la maladie n'éclate.

C'est exactement comme le travail qui reste à faire sur les chauves-souris. Elles sont elles-mêmes porteuses d'une trentaine de coronavirus ! Il faut que l'on mène des travaux sur ces animaux. Évidemment, ce n'est pas très facile : aller dans des grottes, bien protégé, prendre des vipères, des pangolins, des fourmis, regarder les virus qu'ils hébergent, ce sont des travaux ingrats et souvent méprisés par les laboratoires. Les chercheurs disent : "Nous préférons travailler dans le laboratoire de biologie moléculaire avec nos cagoules de cosmonautes. Aller dans la jungle, ramener des moustiques, c'est dangereux." Pourtant, ce sont de très loin les pistes essentielles.

Par ailleurs, on sait que ces épidémies vont recommencer dans les années à venir de façon répétée si on n'interdit pas définitivement le trafic d'animaux sauvages. Cela devrait être criminalisé comme une vente de cocaïne à l'air libre. Il faudrait punir ce crime de prison. Je pense aussi à ces élevages de poulet ou de porc en batterie que l'on trouve en Chine. Ils donnent chaque année de nouvelles crises grippales à partir de virus d'origine aviaire. Rassembler comme cela des animaux, ce n'est pas sérieux.

C'est comme si l'art vétérinaire et l'art médical humain n'avaient aucun rapport. L'origine de l'épidémie devrait être l'objet d'une mobilisation internationale majeure.

Quel type de recherches faudrait-il mettre en œuvre ?

Il faut essayer de reconstituer le parcours épidémiologique qui fait que la chauve-souris tolère des coronavirus depuis des millions d'années, mais aussi qu'elle les disperse.

¹ L'intégralité du texte est accessible sur <https://www.franceculture.fr/sciences/didier-sicard-il-est-urgent-denqueter-sur-lorigine-animale-de-lepidemie-de-covid-19>.

Elle contamine ainsi d'autres animaux. Lorsque les chauves-souris sont accrochées dans les grottes et meurent, elles tombent par terre. Alors les serpents, les vipères en particulier, qui raffolent de leurs cadavres, les mangent. Tout comme les petits chauves-souriceaux enfants qui tombent et sont dévorés immédiatement par ces serpents qui sont donc probablement des hôtes intermédiaires des virus. En plus, il y a dans ces grottes des nuages de moustiques et de tiques et il faudrait essayer de voir quels sont les insectes qui sont aussi éventuellement transmetteurs du virus.

Une autre hypothèse porte sur la transmission qui se produit quand les chauves-souris sortent la nuit manger des fruits, en particulier dans les bégoniacées. Elles ont un réflexe quasiment automatique, dès qu'elles déglutissent, elles urinent. Elles vont donc contaminer les fruits de ces arbres et les civettes, qui adorent les mêmes fruits, se contaminent en les mangeant. Les fourmis participent aux agapes et les pangolins – pour lesquels la nourriture la plus merveilleuse est constituée de fourmis – dévorent les fourmis et s'infectent à leur tour.

C'est toute cette chaîne de contamination qu'il faut explorer. Les réservoirs de virus les plus dangereux sont probablement les serpents, car ce sont eux qui se nourrissent perpétuellement des chauves-souris, elles-mêmes porteuses des coronavirus. Il se pourrait donc que les serpents hébergent ces virus en permanence. Mais c'est justement cela qu'il faut savoir et vérifier. Il faudrait donc que des chercheurs capturent des chauves-souris, mais aussi qu'ils fassent le même travail sur les fourmis, les civettes, les pangolins et essayent de comprendre leur tolérance au virus. C'est un peu ingrat, mais essentiel.

Quel est le rapport qu'entretient la population locale avec ces chauves-souris ?

Ce qui m'a frappé au Laos, où je vais souvent, c'est que la forêt primaire est en train de régresser parce que les Chinois y construisent des gares et des trains. Ces trains, qui traversent la jungle sans aucune précaution sanitaire, peuvent devenir le vecteur de maladies parasitaires ou virales et les transporter à travers la Chine, le Laos, la Thaïlande, la Malaisie et même Singapour. La route de la soie, que les chinois sont en train d'achever, deviendra peut-être aussi la route de propagation de graves maladies.

Sur place, les grottes sont de plus en plus accessibles. Les humains ont donc tendance à s'approcher des lieux d'habitation des chauves-souris, qui sont de surcroît des aliments très recherchés. Les hommes construisent aussi désormais des parcs d'arbres à fruit tout près de ces grottes parce qu'il n'y a plus d'arbres en raison de la déforestation. Les habitants ont l'impression qu'ils peuvent gagner des territoires, comme en Amazonie. Et ils construisent donc des zones agricoles toutes proches de zones de réservoir de virus extrêmement dangereuses.

Moi, je n'ai pas la réponse à toutes ces questions, mais je sais simplement que le point de départ est mal connu. Et qu'il est totalement méprisé. On en fait des discours de conférence sur un mode folklorique. On parle à propos des chauves-souris de la malédiction des pharaons.

Mais il n'existe pas d'après vous d'études suffisamment sérieuses sur la capacité des chauves-souris à héberger des coronavirus ?

Si, il y a sûrement des études sérieuses, je ne peux pas dire qu'il n'y a rien du tout. Mais je le vois bien, quand je me rends à l'IP du Laos qui est dirigé par un homme exceptionnel, Paul Brey. Ce directeur a la fibre d'un Louis Pasteur, il est passionné depuis vingt ans par les questions de transmission. Mais il est extrêmement seul. Même l'étude des moustiques, qui est fondamentale pour comprendre la transmission des maladies au Laos, est presque abandonnée. Et Paul Brey me répète qu'il y a une trentaine d'espèces de coronavirus chez les chauves-souris. L'effort scientifique n'est donc pas à la hauteur.

Quand le ministère des Affaires étrangères français retire le poste de virologue de cet IP qui est à quelques centaines de kilomètres de la frontière chinoise, on est atterré. Cela s'est passé en novembre 2019. Nous allons essayer de récupérer ce poste, mais c'est quand même effrayant de se dire qu'aux portes même de là où les maladies infectieuses virales viennent, on a de la peine à mettre tous les efforts. L'IP du Laos est soutenu très modérément par la France, il est soutenu par les Japonais, les Américains, les Luxembourgeois. La France y contribue, mais elle n'en fait pas un outil majeur de recherche.

Quel est le rôle exact de cet IP ?

Sa mission est de former des chercheurs locaux. De faire des études épidémiologiques sur les virus existants le chikungunya, la dengue et maintenant le coronavirus. D'être un lieu d'études scientifiques biologiques de haut niveau dans un territoire lointain, tropical, mais avec un laboratoire de haute sécurité. D'être au plus près de là où se passent les épidémies et d'avoir des laboratoires à la hauteur. C'est très difficile pour les pays relativement pauvres d'avoir un équipement scientifique de haut niveau. Le Réseau international des Instituts Pasteur - qui existent dans plusieurs pays - est une structure que le monde nous envie. Mais des instituts comme celui du Laos ont besoin d'être aidés beaucoup plus qu'il ne l'est actuellement. Ces laboratoires ont du mal à boucler leur budget et ils ont aussi de la peine à recruter des chercheurs. La plupart d'entre eux préfèrent être dans leur laboratoire à l'IP à Paris ou dans un laboratoire Sanofi ou chez Mérieux, mais se transformer en explorateur dans la jungle, il n'y a pas beaucoup de gens qui font cela. Or c'est ce que faisait Louis Pasteur, il allait voir les paysans dans les vignes, il allait voir les bergers et leurs moutons. Il sortait de son laboratoire. Tout comme Alexandre Yersin qui était sur le terrain, au Vietnam, quand il a découvert le bacille de la peste.

La recherche entomologique et la recherche sur les animaux transmetteurs n'est donc pas à la hauteur des enjeux. Bien sûr qu'elle existe, mais elle doit compter peut-être pour 1% de la recherche. Parce que ce qui fascine les candidats au Prix Nobel, c'est de trouver un traitement ou un nouveau virus en biologie moléculaire et pas de reconstituer les chaînes épidémiologiques. Or les grandes découvertes infectieuses sont nées ainsi : l'agent du paludisme, le *Plasmodium*, a été découvert par un Français, Alphonse Laveran sur le terrain, en Tunisie. Et ce sont

des recherches qui sont fondamentales et qui sont faites à une échelle qu'on a un peu oubliée. Comme si la vision micro avait fini par faire disparaître l'importance du macro.

Auriez-vous d'autres exemples qui montrent que l'étude du comportement animal est cruciale ?

La peste reste un exemple passionnant. Le réservoir de la peste, ce sont les rats.

Il y a des populations de rats qui sont très résistantes et qui transmettent le bacille de la peste [...]. Et puis, il y a des populations de rats très sensibles. Il suffit qu'un jour, quelques individus de la population de rats sensible rencontrent la population de rats qui est résistante pour qu'ils se contaminent. Les rats sensibles meurent. À ce moment-là, les puces qui se nourrissent du sang des rats, désespérées de ne plus avoir de rats vivants, vont se mettre à piquer les hommes. Reconstituer ce tout début de la chaîne de transmission permet d'agir. Dans les endroits où la peste sévit encore, en Californie, à Madagascar, en Iran ou en Chine, lorsque l'on constate que quelques rats se mettent à mourir, c'est exactement le moment où il faut intervenir : c'est extrêmement dangereux car c'est le moment où les puces vont se mettre à vouloir piquer les humains. Dans les régions pesteuses, lorsque l'on voit des centaines de rats morts, c'est une véritable bombe.

Heureusement, la peste est une maladie du passé. Il doit y avoir encore 4 000 ou 5 000 cas de peste dans le monde. Ce n'est pas considérable et puis les antibiotiques sont efficaces. Mais c'est un exemple, pour montrer que l'origine animale est fondamentale et toujours difficile à appréhender. Elle est néanmoins essentielle pour la compréhension et permet de mettre en place des politiques de prévention. Aujourd'hui, si l'on continue à vendre des animaux sauvages sur un marché, on est dans une situation délirante. Il faut appliquer le principe de précaution.

Le trafic d'animaux sauvage est pourtant prohibé. Il existe une convention internationale qui encadre toutes les ventes.

Oui, mais en Chine, notamment, cette convention internationale n'est pas respectée. Il faudrait créer une sorte de tribunal sanitaire international. On voit bien que si on demande à chaque pays de s'organiser nationalement, rien ne changera. La Chine a fait pression au début sur l'OMS pour qu'on ne dise pas qu'il s'agissait d'une pandémie. Elle a tenté de bloquer les choses, car elle contribue fortement au financement de l'OMS. Il serait donc important que ce soit un tribunal sanitaire totalement indépendant, comme un tribunal international pour les crimes de guerre, avec des inspecteurs indépendants qui vérifient ce qu'il se passe sur le terrain.

Au Laos, dans la campagne, il y a beaucoup de marchés où les animaux sauvages sont vendus comme des poulets ou des lapins. Dans l'indifférence générale, car c'est la culture locale. Or la culture est la chose la plus difficile à faire évoluer dans un pays.

Dans cette épidémie, en tant que spécialiste des maladies infectieuses, y a-t-il quelque chose qui vous frappe dans l'attitude de la population ?

Oui, c'est l'écart entre une sorte de désinvolture indifférente, un regard un peu critique sur l'Italie, sur la Chine et la découverte brutale de la catastrophe sanitaire.

On est passé d'une insouciance à une extrême inquiétude et les deux sont aussi toxiques l'une que l'autre : l'insouciance crée la contamination, et l'angoisse extrême aboutit à des comportements irrationnels. J'en veux pour preuve la fuite des Parisiens, des Lyonnais, des habitants des grandes villes vers leurs résidences secondaires. Cela m'a paru témoigner d'abord une vision à très courte vue, comme si l'on pouvait échapper, en guerre, à l'arrivée des armées allemandes. Et ensuite d'un comportement extraordinairement individualiste, dans le mauvais sens du terme : "Sauve qui peut, moi je me renferme dans ma campagne et puis tant pis pour les autres, je me protège". Bien sûr, j'imagine que si l'on peut protéger des personnes âgées et les mettre à l'abri, c'est très bien. Mais quand on voit des jeunes couples ou des bandes d'amis qui se disent maintenant on va partir en vacances ! Il y a là une image d'autant plus choquante que dans cette épidémie, il s'agit justement de tout autre chose que d'un sauve-qui-peut. Il s'agit, à l'inverse, de se demander comment chacun peut être vu par l'autre comme un modèle.

Il faudrait donc afficher une sorte d'attitude universalisable ?

Oui, il ne faut pas se mettre "en dehors". Il ne faut pas considérer qu'on a 30 ans et qu'on est en bonne santé et qu'on ne va pas se laisser avoir par tous ces discours. Je pense aussi aux couples qui pourraient dire, on va continuer quand même à s'embrasser dans la rue, on se connaît, on n'est pas contagieux. Alors que l'on sait qu'environ un tiers des personnes contaminantes ne présentent aucun symptôme. Par conséquent, il faut que chacun intègre le fait qu'il est possiblement contaminant à son insu. Et si cette personne part dans un territoire à priori vierge de tout virus, son comportement va être une vraie bombe pour les autres.

L'épidémie est passée par des gens qui sont revenus de Chine ou d'Italie. Je connais l'exemple d'une femme italienne qui s'est rendue en Argentine. Elle a participé à un mariage et embrassé tout le monde. Cette femme a contaminé 56 personnes ! L'irresponsabilité en période d'épidémie fait d'immenses dégâts. Il faut au contraire respecter à la lettre les mesures barrières. Comme attendre, par exemple, devant le supermarché avant d'entrer si on voit qu'il y a du monde.

Quant aux masques, ce sont des protecteurs psychologiques pour les promeneurs et non des protecteurs virologiques. Il faut que chaque Français se dise : je fais tout pour que les autres ne puissent rien me reprocher. Nous avons besoin d'une attitude où l'on cherche le regard de l'autre avant son propre regard. Cela seul sera porteur d'efficacité.

Pourquoi dites-vous que les masques ne sont pas protecteurs ?

Ils sont protecteurs bien évidemment pour les médecins et les soignants, dans un milieu où circule le virus. Mais quand vous avez des gens qui se promènent dans la rue en portant des masques, c'est paradoxal. Ils pensent se protéger des autres mais il y a un écart considérable entre l'inutilité des masques dans la rue et l'utilité vitale des masques dans les hôpitaux. Moi-même, j'étais à la pharmacie samedi matin et j'ai montré ma carte de médecin pour vérifier si je pouvais acheter des masques. Le pharmacien m'a répondu qu'il n'y en avait plus. Donc, si j'en avais eu besoin pour soigner un malade je n'aurais pas pu aller le voir, ou je l'aurais peut-être contaminé. On a trop vu de gens se promener dans la rue en arborant des masques comme une sorte de panoplie. Il y a un drame politique majeur dans cette absence de masques.

Faut-il les réserver aux soignants ?

Oui, c'est évident. À tous ceux qui travaillent à proximité du virus. Quand vous voyez au supermarché des caissières qui n'ont pas de masques alors que les clients ont des masques, il y a quelque chose de complètement contre-productif. Ceux qui n'en ont pas besoin en ont eu, et ceux qui en ont vraiment besoin en manquent. Cela est directement lié aux comportements individuels. Jamais je n'aurais osé me promener dans la rue avec

un masque tant que les soignants n'en avaient pas. C'est quelque chose qui m'aurait effaré. Cela montre au fond la cécité des gens et leur ignorance. Si on se promène sans croiser personne, il n'y a aucun intérêt à porter un masque.

Que pensez-vous, d'un point de vue éthique, de l'attitude des soignants, qui sont en première ligne alors qu'ils étaient en grève il y a encore quelques semaines ?

C'est leur fonction. Un médecin est mobilisé dans son for intérieur pour accomplir son métier. Les lâches ne viennent pas dès le début. Donc cela me paraît à la fois admirable et normal.

La souffrance du corps hospitalier, je la vois depuis dix ou quinze ans. Le nombre de mes collègues qui m'ont dit, tu as tellement de chance d'être à la retraite ! Nous souffrons, c'est épouvantable, l'hôpital est devenu une entreprise. Et je suis tout à fait d'accord avec leur discours : l'hôpital a été martyrisé. Avec des décisions purement économiques qui ont fait fi de l'intérêt des malades et des médecins.

Il faut mesurer le nombre de médecins qui sont partis en retraite anticipée en expliquant que leur métier n'avait plus d'intérêt et qu'ils avaient l'impression de passer leur temps à remplir des fiches et des cases. Il y a eu un vrai saccage de l'hôpital public depuis une décennie. [...]

TRANSFERT DU SECRÉTARIAT

Véronique Choisy vous accueille depuis le 4 février 2020 dans le bureau du secrétariat, situé 25 rue du Docteur Roux, au 1^{er} étage du bâtiment Calmette.

COVID-19 : CHRONIQUE D'UNE ÉMERGENCE ANNONCÉE SORTIE DE CONFINEMENT, OU LA SOMME DE TOUS LES DANGERS¹

Philippe SANSONETTI²

Institut Pasteur
Collège de France

Expliquant les raisons du confinement par l'insuffisance de la simple distanciation sociale, Philippe Sansonetti pose les conditions nécessaires pour un futur déconfinement – qui ne mettra pas fin aux mesures de distanciation.

La stratégie initiale "d'écrasement du pic" afin d'étaler la période de progression de l'épidémie de Covid-19 et préserver les systèmes de santé, a reposé sur la mise en place d'une distanciation sociale. Fondée sur le respect des gestes barrières (distances, pas d'embrassade ni de serrage de main) et sur une hygiène stricte préconisant essentiellement le lavage fréquent des mains, elle s'est avérée insuffisante.

Deux marqueurs en témoignaient dès la seconde semaine de mars : l'augmentation exponentielle des cas de Covid-19 hospitalisés et la menace de saturation rapide des capacités de réanimation. On avait vu le drame italien les deux semaines précédentes et tous les éléments étaient réunis pour que ce scénario "à l'italienne" se reproduise en France. Se présentaient alors deux solutions : le pari sur l'immunité de groupe ; la distanciation sociale.

Les deux méthodes pour endiguer une épidémie

1/ La première méthode consiste à ne rien changer, comme on l'a envisagé en Hollande et initialement au Royaume Uni, et attendre que la prévalence de l'infection dans la population génère un pourcentage assez élevé d'individus immunisés pour constituer une immunité de groupe empêchant le virus de circuler faute de trouver assez de cibles immunologiquement naïves. Le taux de reproduction de base (R0) de Covid-19 étant de 2,5, le pourcentage de population infectée nécessaire pour obtenir cette immunité de groupe et ramener le R0 au-dessous du seuil épidémique ($R0 < 1$) se calcule à partir de l'équation : % population infectée nécessaire = $1 - 1/R0$, soit 60%. Sous réserve bien sûr que la maladie génère dans tous les cas une solide immunité protectrice, ce qui n'est pas encore formellement démontré pour ce virus très performant pour neutraliser les réponses immunitaires cellulaires indispensables à son éradication totale chez les patients infectés. Cette option n'était pas tenable, compte tenu du nombre de malades graves qu'allait générer l'épidémie déjà en croissance exponentielle dans un espace de temps très court. Il s'avérait en parallèle que le virus était très contagieux, en particulier du fait de son excréation importante par de très nombreux sujets porteurs asymptomatiques, paucisymptomatiques, ou en tout début de

maladie. Clairement le nombre réel de sujets infectés était déjà à ce moment très supérieur au nombre de cas biologiquement confirmés correspondant quasi exclusivement aux malades hospitalisés. En un mot, on était aveugle, faute de données épidémiologiques même approximatives du réel taux d'attaque de la maladie. L'histoire des épidémies nous apprend à quel point la capacité d'identifier exhaustivement les patients, y compris les porteurs sains, est importante pour engager un contrôle efficace de la diffusion du pathogène.

Au tournant du XIX^e et du XX^e siècle, l'Europe et les États-Unis furent régulièrement frappés d'épidémies de fièvre typhoïde qui, en milieu urbain, pouvaient prendre une ampleur dramatique. Robert Koch identifia très vite que l'origine, souvent mystérieuse, de ces épidémies, était l'existence de porteurs chroniques asymptomatiques du bacille typhique excréant le pathogène dans leurs selles et contaminant leur environnement. Un cas caricatural fut la fameuse "Typhoid Mary" à New York qui, comme cuisinière de restaurant, contamina des centaines d'individus de manière itérative, car elle refusait obstinément de changer de métier.

Ceci amena les autorités à la jeter en prison... Robert Koch et ses élèves établirent, dès le début des épidémies de fièvre typhoïde, une approche de diagnostic à grande échelle, y compris de dépistage des porteurs asymptomatiques, avec mise en quarantaine de tout sujet présentant une coproculture positive. Cette approche était si bien rodée et efficace, au prix d'un travail intensif d'agents sanitaires et de laboratoires de diagnostic, qu'avant sa mort en 1911, Robert Koch doutait ouvertement de la nécessité de vacciner contre cette maladie...

Cent ans plus tard, sans capacité de diagnostic suffisante, donc sans capacité d'identifier les contamineurs, particulièrement les porteurs asymptomatiques, nous avons été réduits à une extrapolation du nombre de cas et de porteurs. Prenant une base minimale de dix fois le nombre d'hospitalisations, on pouvait facilement conclure qu'avec 10% de formes graves, les capacités hospitalières seraient submergées en quelques jours. Il y avait un précédent : lors de la pandémie de grippe asiatique de 1957, au Royaume Uni, le *National Health Service* débordé

¹ Ce texte de la Conférence du 14/04/2020 donnée au Collège de France est le 2^e chapitre de cette chronique publiée par "La Vie des Idées", organe du Collège de France.

² philippe.sansonetti@pasteur.fr

avait sombré pendant dix jours devant la marée de patients sévèrement atteints et l'amputation massive de ses effectifs de personnels eux-mêmes malades. Qui a dit que l'histoire ne se reproduisait jamais à l'identique ? Plus près de nous, en 2002-2003, l'épidémie de SRAS a montré à quel point le personnel médical était exposé et infecté. À Hong Kong, le "patient 0" était d'ailleurs un professeur de médecine de Canton confronté aux premiers patients dans sa ville, berceau de l'épidémie. Même scénario à Toronto, l'autre foyer secondaire majeur. Pire, le personnel médical contaminé devenait lui-même source de contamination. Un comble... Une leçon aurait dû être tirée de ces épisodes dramatiques (et de bien d'autres) : la première cible d'une épidémie de cette nature est le personnel médical, d'où la nécessité de maintenir des stocks suffisants de matériel adapté à la protection contre le risque microbiologique.

2/ La situation dans le Grand-Est où s'était créé un foyer très virulent "à l'italienne" a confirmé rapidement la crainte d'un dépassement irréversible du personnel de santé et de ses moyens thérapeutiques. Cela a conduit dès la mi-mars à la deuxième solution : le renforcement de la distanciation sociale en introduisant une vraie dimension suppressive avec la fermeture des écoles, des lieux publics et commerces "non essentiels" et, dans les jours qui ont suivi, au confinement de l'ensemble de la population, en toute conscience du risque économique et social de cette décision. L'observation de petits signes de ralentissement de la dynamique de l'épidémie ne survenant qu'après quatre semaines de confinement laisse à penser ce qu'aurait été l'ampleur de la catastrophe si l'on était resté aux mesures de distanciation sociale telles qu'initialement appliquées. Dans cette période incertaine, la tenue héroïque du front par les personnels soignants, eux-mêmes maintenant principales victimes de l'infection, méritera d'être inscrite dans nos livres d'histoire.

La distanciation devra continuer après le déconfinement

Il est dès maintenant essentiel d'analyser les causes possibles de l'échec de la distanciation sociale qui a amené au confinement dans notre pays, mais aussi en Italie, en Espagne et au Royaume Uni, ces quatre pays supportant actuellement l'essentiel du poids de la maladie en Europe, et de s'interroger sur la faible mortalité observée en Allemagne qui avait appliqué une approche similaire. En effet, la sortie de confinement ne pourra se concevoir autrement que par la reprise de la distanciation sociale au moment où les conditions seront réunies et en engageant tous les moyens de sa réussite.

Si la Chine a opté en une étape pour une approche de confinement total, rigoureusement exécuté par un appareil étatico-politique qui en a les moyens, d'autres pays asiatiques comme Singapour, Taïwan et la Corée du Sud ont réussi à ce stade une politique de contrôle de l'épidémie par la mise en place précoce de la distanciation sociale, bien suivie par des populations plusieurs fois traumatisées par ces événements infectieux émergents. Cette approche est marquée par des mesures d'hygiène individuelle intensive comprenant l'usage de masques dans la

population générale, une large utilisation de tests diagnostiques visant à identifier et isoler les malades et les porteurs du virus, combinée à des enquêtes exploitant les progrès de l'intelligence artificielle pour détecter les sujets contacts et les mettre en "quatorzaine". Les sujets à risque étaient confinés, en particulier les personnes âgées. La Corée a ainsi réussi à contrôler l'épidémie, alors qu'elle subissait un foyer très virulent dans le sud de la péninsule, qui menaçait sérieusement l'ensemble du pays. Ces pays ne sont bien sûr pas à l'abri de rebonds car ils n'ont vraisemblablement pas, du fait de ce succès précoce, atteint la prévalence d'infections nécessaire pour développer une immunité de groupe. Singapour, considéré comme un des "bons élèves", après un semblant de contrôle initial, a vu ces derniers jours s'envoler le nombre de cas, y compris de décès, et a décidé pour le 7 avril un confinement total de sa population. C'est, quoi qu'il arrive, très inquiétant et les échanges que j'ai avec mes collègues chinois qui ne pratiquent pas la langue de bois traduisent aussi une profonde crainte d'un rebond après s'être réjouis des premiers succès impressionnants dans le contrôle du Covid-19.

Il est clair que les "Tigres Asiatiques" ont voulu préserver en priorité l'outil économique et ont adopté des stratégies en ce sens. Tout tiendra à leur durabilité. Rien n'est manifestement définitivement scellé à ce stade... Des pans entiers de ce que Charles Nicolle appelait "le génie évolutif des maladies infectieuses" nous échappent encore. Peut-être le prix humain³ que nous payons pour cette épidémie sera-t-il payé en retour d'un niveau d'immunité de groupe, certes insuffisant, mais qui, joint à des mesures de distanciation sociale rigoureuses, permettra de bloquer efficacement la circulation du virus.

De l'analyse objective de l'échec de la distanciation sociale en entrée de crise et de l'accumulation rapide de données sur la maladie et le virus causal ces dernières semaines, peut émerger un schéma pour sortir de la crise, en gardant toujours à l'esprit que rien ne ressemblera à un retour total à la normale tant que nous ne disposerons pas d'un vaccin. On peut plus précocement espérer qu'une combinaison de molécules antivirales repositionnées permettra de traiter les formes graves et de diminuer la charge virale des patients, donc de ralentir la circulation du virus, sans risquer la sélection de résistance que comporterait la monothérapie. Ceci pourrait faciliter un passage plus rapide sous le seuil épidémique. Sur le long terme, les médicaments ne remplaceront cependant pas un vaccin efficace, comme on le voit pour le sida, en particulier dans les pays à bas revenus où les coûts des molécules et la nécessité d'une administration prolongée ont un poids logistique et financier difficile à tenir.

Il est essentiel d'expliquer dès maintenant ces perspectives à nos concitoyens. Il faut les aider à comprendre que cette situation d'exception va durer. La fin du confinement ne sonnera pas la fin de l'épidémie ! L'épidémie sera toujours présente, moins virulente, certes, que la vague que nous sommes en train de subir, mais ne demandant qu'à rebondir. Non seulement le déconfinement devra être progressif comme déjà annoncé, par

³ Le livre de Charles Nicolle, *Destin des maladies infectieuses*, disponible au secrétariat de l'AAEIP, cf p. 40.

zones, sur des critères qu'il conviendra de définir rapidement, mais il devra s'accompagner du maintien des mesures de distanciation sociale, adaptées, améliorées... intelligentes, sur lesquelles nous allons revenir. Notre pays, son économie, son personnel médical, ses forces vives ne tiendront pas face à un ou plusieurs rebonds qui nécessiteraient une reprise de mesures de confinement "en accordéon". C'est inimaginable, nous devons réussir notre déconfinement, et n'avons que peu de temps pour le préparer. Son succès sera facteur de confiance de nos concitoyens dans les autorités politiques et sanitaires, mais aussi pour les grands organismes bancaires, qui prêtent encore à taux zéro à l'État Français pour aider à la reconstruction rapide de notre économie. Ils perdront vite patience, si nous ne montrons pas une discipline et une intelligence collective exemplaires. Une fois encore, notre destin est entre nos mains...

Les raisons de l'échec de la stratégie initiale

Réfléchissons aux raisons possibles de l'échec de la stratégie initiale de distanciation sociale en France, puisque son efficacité sera la clé du succès de notre sortie de confinement.

1 – Nos concitoyens ne se sont clairement pas sentis assez tôt concernés par le risque épidémique en dépit des images en provenance de Chine, puis d'Italie. Ce fut en particulier le cas des adultes jeunes qui, devant l'idée initialement entretenue que n'était touchée que la population des plus de 65 ans, se sont moins motivés pour une stricte prévention. La "pandémie du siècle" annoncée en 2009 lors de l'émergence d'une souche de virus grippal A-H1N1 avait donné lieu à une mobilisation générale précoce, sans précédent, des services sanitaires nationaux et internationaux. Elle avait finalement déjoué les prévisions en s'avérant relativement bénigne, créant ainsi un référentiel négatif démobilisant les esprits et entamant la confiance dans les autorités scientifiques, médicales et politiques qui après tout avaient – certes au prix de quelques maladroites – rempli leur rôle.

2 – Nous avons manqué de moyens de diagnostic à la hauteur de l'ampleur et de la rapidité de progression de l'épidémie : nombre insuffisant de tests moléculaires (q-RT-PCR) disponibles, complexité initiale des prélèvements et de la réalisation technique de ces tests. Par manque de capacité, nous n'avons pu développer une approche proactive de diagnostic élargi, particulièrement dans les zones les plus touchées, au moment clé où l'épidémie s'accélérait. Aveugles sur le nombre, même approximatif, des cas réels, nous n'avons pu procéder à un large isolement de sujets contagieux et à une mise en quatorzaine de leurs contacts directs, voire à un confinement plus précoce. Ce qui a laissé se développer la transmission exponentielle d'un virus dont le R0 est supérieur à celui de la grippe saisonnière.

Les pays qui ont largement pratiqué ces tests, comme la Corée, Taiwan, Singapour et même l'Allemagne présentent à ce jour un bilan plus favorable, particulièrement en nombre absolu de décès. Certes il y a toujours loin de la corrélation à la causalité et beaucoup de facteurs confondants possibles, mais rappelons-nous l'exemple de Robert Koch et du contrôle des épidémies de fièvre typhoïde par le dépistage systématique des porteurs asymptomatiques.

3 – Les mesures d'hygiène individuelles ont été insuffisantes, ce qu'illustre la non disponibilité de masques. Face à cette pénurie, la communication visant à convaincre la population que ces masques, en nombre cruellement insuffisant, devaient être parcimonieusement utilisés et réservés aux personnels de santé était logique et louable. Mais devant la circulation active du virus et la connaissance de sa transmission par gouttelettes et aérosols, pourquoi avoir discrédité l'usage des masques dans la population générale et affirmé avec assurance qu'ils étaient inutiles ou que les experts étaient à ce sujet divisés ? Nos collègues asiatiques n'en sont toujours pas revenus. Pourquoi au contraire ne pas avoir invité la population à fabriquer, même imparfaits, des masques personnels ? Les sites officiels auraient même pu s'emparer du sujet et donner des consignes et des *modus operandi*. Sans doute ces masques artisanaux sont-ils imparfaits, mais le mouvement aurait aussi contribué à responsabiliser plus encore nos concitoyens sous réserve de leur expliquer clairement que le masque était complémentaire et non exclusif des autres mesures d'hygiène. Dans une épidémie tout est bon pour ralentir la circulation du pathogène, réduire l'excrétion et la contamination, même si les dispositifs utilisés ne protègent pas à 99%... C'est l'addition des mesures qui va ramener la circulation du virus sous le seuil épidémique.

Les conditions pour prononcer le déconfinement

Quand faudra-t-il sortir du confinement ? Le plus tôt serait bien sûr le mieux, la santé mentale de notre population et les chances de relance de notre économie en dépendent. Impossible d'attendre médicaments et vaccin. Mais ne confondons pas vitesse et précipitation. Deux conditions doivent absolument être réunies, elles sont affaire de bon sens, plus même que de science :

- Sommes-nous clairement sortis du pic épidémique ? Non ! Même si l'on observe aujourd'hui quelques signaux que l'on aimerait considérer comme positifs, comme la stabilisation du nombre de nouveaux patients hospitalisés et de ceux nécessitant la réanimation, la situation reste incertaine, car la tension sur les personnels de santé et les moyens hospitaliers demeure extrême, en dépit de quatre semaines de confinement, alors que se fait sentir un véritable relâchement dans l'adhésion de certains.

- Réunissons-nous à ce jour les éléments permettant de donner à la stratégie de déconfinement des chances maximales de succès ? Non ! Et il y a encore beaucoup à faire, alors que le temps nous est compté.

Il faut dire clairement à nos concitoyens que la date de déconfinement ne se décidera pas comme celle des vacances scolaires. Elle se décidera sur des critères objectifs, sur des données montrant clairement l'état, région par région, du statut de l'épidémie, donc sur la disponibilité des outils de diagnostic moléculaire et sérologique nécessaires à ces enquêtes. Elle se décidera aussi sur la disponibilité des outils de protection individuelle de la population "libérée" contre la circulation persistante du virus. Tout ceci peut certes être modélisé, avec des scénarios optimistes et pessimistes, mais il faut avoir le courage de dire à nos concitoyens qu'aussi brillants que soient

nos modélisateurs, aussi importante que soit l'intégration des mathématiques sous forme d'algorithmes performants et sophistiqués, il persiste des zones d'ombre dans la biologie de l'interaction entre le SARS-CoV-2 et l'homme, qui rendent difficile les prédictions. On l'a vu dans la période précédant le confinement. Voici quelques questions essentielles non encore résolues, même si avec le temps – mais en avons-nous ? – quelques points tendent à s'éclaircir.

S'il devient clair que les sujets infectés émettent une charge virale importante, dès le début de leur maladie, à un stade asymptomatique ou paucisymptomatique auquel beaucoup vont demeurer, les données sur la durée d'excrétion virale après guérison clinique sont rares, et pour celles qui existent ne sont guère rassurantes. Les sujets guéris sont-ils protégés naturellement contre l'infection, qu'ils aient ou non développé ces fameux anticorps spécifiques neutralisants dont on espère tant ? *A fortiori*, les sujets demeurés asymptomatiques ou paucisymptomatiques sont-ils protégés et pour combien de temps ? En effet le virus sera demeuré dans ce cas circonscrit à la muqueuse rhinopharyngée, ce qui peut donner lieu à une immunité locale, mais de quelle durée ? De quelle efficacité protectrice ? De quelle capacité à faire transition vers une immunité systémique globalement efficace ? En un mot, l'immunité de groupe offerte par beaucoup de maladies infectieuses et par les vaccins répondra-t-elle aux équations habituelles ? La connaissance de ces éléments serait importante pour se projeter dans l'avenir et éviter le "pilottage à vue". Ce virus est retors et nécessite donc aussi d'encourager et de financer une recherche clinique et fondamentale de haut niveau, visant à éclairer des zones obscures et néanmoins essentielles de cette maladie.

Tentons finalement de résumer les conditions dans lesquelles un déconfinement pourrait se faire dans des conditions évitant au maximum un rebond local ou général de l'épidémie.

1 - Il pourra être envisagé sur une base régionale à condition que les données épidémiologiques disponibles indiquent que la vague épidémique est bien passée lorsque des foyers très actifs y ont été observés (Grand-Est, Île-de-France...), ou que le taux d'attaque n'augmente pas sur plusieurs semaines dans les régions relativement préservées. Ces évaluations s'appuieront bien sûr sur les données remontant des hôpitaux et des médecins de ville, confirmant une nette baisse de tension sur le système de santé. Elles devraient aussi pouvoir rapidement s'appuyer sur l'organisation d'études sérologiques très larges, méthodologiquement indiscutables, visant à évaluer, *via* la présence d'anticorps spécifiques, le taux d'attaque global, c'est-à-dire le pourcentage de la population ayant été infectée par le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, il semble difficile de ne pas aussi s'appuyer sur l'impact épidémiologique complémentaire procuré par une large pratique de tests de diagnostic moléculaire par q-RTPCR, utilisés pour identifier les cas cliniques, nous y reviendrons.

Il conviendra aussi de sérieusement s'interroger sur les conséquences d'un déconfinement total si y sont mêlées les populations présentant un haut risque de développer des

formes graves comme les sujets au-dessus de 65 ans, les sujets immunodéprimés et les sujets diabétiques et en surpoids important. Il n'y a pas de tabous lorsqu'il s'agit de préserver la vie de nos concitoyens.

2 - Une fois décidée, la sortie de confinement doit s'accompagner d'un dépistage moléculaire de la présence du virus aussi large que possible chez les sujets symptomatiques, paucisymptomatiques ou asymptomatiques, pas seulement dans le secteur hospitalier et les EHPAD, dans la population générale avec un effort particulier sur des populations, professions et zones à risque de manière à isoler les sujets positifs dans des conditions qui restent à déterminer et organiser, car le problème sera humainement et logistiquement très complexe, aussi complexe d'ailleurs que la mise en place de la réalisation de ces tests à grande échelle : conditions de prélèvement en masse, transport des échantillons, réalisation technique, retour de l'information et exécution de la décision d'isolement.

À cette approche sera naturellement associée la recherche des contacts de ces patients infectés. Le fameux "contact tracing" qui fait déjà l'objet d'un débat sociétal compréhensible, car on y voit d'emblée un pas supplémentaire dans l'atteinte de nos libertés individuelles, déjà passablement entamées par les lois antiterroristes. Il faut au plus vite aborder ce débat et clairement exposer les extraordinaires appuis à la détection et à la mise en quatorzaine des sujets en contacts étroits et/ou renouvelés avec les sujets dépistés positifs. Intelligence artificielle, "*machine learning*", "*big data*", tout cela peut se conjuguer avec les méthodes plus classiques pour assurer ce quadrillage épidémiologique indispensable pour éviter les rebonds après déconfinement. Il est clair que ce paradigme inédit, s'il est choisi, doit s'accompagner d'un encadrement légal et éthique incontournable, et doit être organisé et piloté pour sa logistique complexe et l'intégration de ses dimensions méthodologiques multidisciplinaires par des personnalités de haute valeur morale et scientifique. Il doit aussi être accompagné par les citoyens, et non imposé, grâce à une pédagogie transparente et à l'incitation à leur participation active. Le confinement, le "restez chez vous !" pour sauver des vies et ménager nos personnels de santé est vital, mais crée une situation socialement paradoxale où les seuls horizons du citoyen deviennent l'hôpital, la queue dans les supermarchés ou la police contrôlant les autorisations dérogatoires... Nos concitoyens doivent pouvoir sortir de cette perspective étroite et dès maintenant se préparer à jouer un rôle actif lorsque le confinement sera levé. Cette "troisième ligne" devrait dès maintenant être mobilisée en préparation de la phase de déconfinement où des citoyens volontaires et formés pourraient prendre dans les immeubles, dans les quartiers, dans les zones pavillonnaires, dans les transports, des responsabilités organisationnelles du déconfinement que l'on ne pourra pas faire porter uniquement aux représentants de l'autorité sanitaire et de la police.

Et si Covid-19 nous aidait à retrouver les fondements de notre démocratie et de notre esprit républicain ? Charles Nicolle écrivait que "les maladies infectieuses apprennent aux hommes qu'ils sont frères et solidaires". Après la "réserve sanitaire" au sens le plus large qui a fait merveille, il faut une place pour la

"réserve citoyenne". N'oublions cependant pas une autre réserve, la "réserve scientifique". Hors la minorité travaillant dans nos centres de recherche sur Covid-19, des centaines, des milliers de scientifiques capables de concevoir, d'innover, de réaliser des tests sophistiqués "piaffent" de ne pouvoir participer au combat. Ils/elles sont souvent inscrits sur des listes de volontaires et ont montré quand nécessaire une générosité exceptionnelle. Certains/certaines, bravant le danger, avait mis leurs projets de recherche, leur travail de thèse, entre parenthèse pour partir en Guinée en 2015 comme volontaires pour soutenir le laboratoire de diagnostic que l'Institut Pasteur avait monté sur la ligne de front de l'épidémie d'Ebola. Sur le front italien du Covid-19, plusieurs de nos collègues ont très tôt reconverti leurs laboratoires en centres de diagnostic. Il faut trouver une place aux scientifiques dans le dispositif. Si "nous sommes en guerre", alors "faisons la guerre", oublions un peu les barrières administratives, les régulations et autres certifications, engageons la réserve scientifique.

3 - Une fois décidée, la sortie de confinement devra s'accompagner d'un maintien rigoureux des mesures de distanciation sociale et d'hygiène individuelle et collective, incluant le port de masques, "professionnels" selon disponibilité ou "artisanaux". Impossible de déconfiner tant que les pharmacies seront en rupture chronique de stocks de masques et de gels hydro-alcooliques. Comme proposé, la réserve citoyenne pourrait jouer à plein dans ce contexte pour informer, aider, accompagner, dans la rue, dans des lieux se prêtant aux regroupements, dans les transports en commun qui risquent d'être un lieu de recrudescence de la contamination lorsque reprendront les activités professionnelles.

4 - Les transports interrégionaux devront rester limités, sauf exceptions à définir, aux nécessités professionnelles.

5 - Les rassemblements devront rester interdits avec certaines exceptions, mais sous des formes très limitées comme les enterrements. Certains rassemblements sportifs et religieux semblent avoir malheureusement joué un rôle important dans la création de foyers de transmission hyperactifs en Italie, Espagne et France. Les entreprises devront soigneusement organiser la distanciation sociale. Pour ce qui concerne les métiers d'accueil de population, les commerces, la restauration, l'hôtellerie qui sont un pan important de notre vie économique et sociale, il est urgent de réfléchir à des solutions, sans doute contraignantes, mais vitales. Certaines ont été expérimentées dans les commerces de première nécessité. Pour les spectacles et l'école, projetons-nous dès maintenant vers la rentrée de septembre.

Conclusion provisoire

En fait, ce n'est que lorsque l'on commencera à disposer d'une vraie cartographie de l'évolution de l'épidémie, suite au déconfinement, lorsque le R0 se sera stablement établi au-dessous de 1, c'est-à-dire sous le seuil épidémique, indiquant l'absence de tendance au rebond, que l'on pourra commencer à relâcher prudemment, rationnellement, progressivement la pression des mesures ci-dessus, car il faudra bien entendu accompagner le redémarrage de la vie et de l'économie afin d'éviter que le traitement fasse plus de mal que la maladie.

Combien de temps ? Un certain temps, serait-on tenté de répondre... Mais encore ?

Il faut avoir l'humilité de dire que l'on ne sait pas vraiment à ce stade, qu'une partie du génie évolutif de la maladie nous échappe encore et que SARS-CoV-2 peut à tout instant modifier son comportement dans un bon ou un mauvais sens, du fait d'une mutation. Des modèles indiquent même que le confinement actuel pourrait ne faire que pousser l'épidémie à rebondir après l'été... Mais ce délai dépendra d'abord de l'adhésion citoyenne aux mesures prises.

Pour s'avancer, disons au mieux dans le courant de l'été, sauf si un traitement efficace intervenait rapidement, ce que les essais cliniques en cours vont nous dire dans les semaines qui viennent. Sa large disponibilité permettrait d'atténuer d'un coup ce qui fait le spectre de cette maladie, à savoir ses formes graves voire mortelles, et de diminuer la charge virale globale en circulation, donnant un coup de pouce significatif et possiblement définitif à la stabilisation du R0 sous le seuil épidémique.

Quoi qu'il advienne, les mesures de distanciation sociale et d'hygiène renforcée devront être maintenues tant que nous ne disposerons pas d'un vaccin, c'est-à-dire pas avant plusieurs mois, sans doute une année. Nous nous y habituerons, l'espèce humaine est résiliente.

Pour terminer, une note personnelle d'espoir, une de tristesse et une d'angoisse.

Espoir et confiance d'abord : la science apportera les solutions à cette crise qui paralyse notre pays, notre continent et la planète. Recherche biomédicale, fondamentale, académique et industrielle, toutes les forces sont mobilisées et globalement financées pour découvrir, tester, valider et développer molécules thérapeutiques et vaccins.

Tristesse pour le rêve européen. L'Europe a raté l'examen du Covid-19. Raté son examen d'entrée dans la crise, sans coordination, avec des replis nationalistes malheureusement attendus. Les pays européens particulièrement touchés garderont cette cicatrice des égoïsmes nationaux. L'Europe semble aussi être en passe de rater son examen de sortie. La nécessité d'une gestion intégrée, sanitaire, scientifique, économique, sociale, de ce moment clé du déconfinement des citoyens européens, ce moment qui porte en lui la somme de tous les dangers et de tous les espoirs, semble devoir être aussi géré à l'aune des égoïsmes nationaux. Que vaudront les milliards d'Euros de la BCE sans une intelligence européenne collective et solidaire ? Le pire n'est pas certain, un miracle est toujours possible, mais que deviendra l'Union Européenne après cette crise ?

Une note d'angoisse enfin. Cette réaction massive, scientifique, médicale, sociale, économique, à la pandémie serait-elle survenue si Covid-19 n'avait pas d'abord touché les pays nantis ? La pandémie se développe lentement mais sûrement sur le Continent africain et dans d'autres régions pauvres de la planète. Faisons tout, dès maintenant, pour que le Sud bénéficie en toute équité des moyens thérapeutiques et des vaccins qui vont être développés. "Frères et solidaires...", n'oublions pas Charles Nicolle.

Publié dans *laviedesidees.fr*, le 14 avril 2020

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

I - CORONAVIRUS : ÉTAPES ET PROJETS - JANVIER-JUIN 2020

1. LES PREMIÈRES ÉTAPES

1.1. Rôle de l'IP dans la surveillance du coronavirus 2019.

Dans le cadre de sa mission de surveillance des virus respiratoires sur le territoire français, l'Institut Pasteur (IP) a mobilisé ses équipes, notamment *via* le Centre National de Référence des virus des infections respiratoires (CNR). Son rôle a d'abord été de confirmer les suspicions d'infections respiratoires aiguës liées au nouveau coronavirus apparu à Wuhan, en Chine, en décembre 2019, alors que des dizaines de millions de personnes transitaient en Chine et à travers le monde (BIP 24/01/2020).

<https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/coronavirus-wuhan-role-institut-pasteur-surveillance-du-virus-2019-n-cov-apparu-chine>

<https://www.who.int/westernpacific/emergencies/novel-coronavirus>

<https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/coronavirus-wuhan>

1.2. Mobilisation des réseaux de l'IP avant même l'annonce du premier cas confirmé en France, le 24 janvier 2020.

- **Mobilisation du CNR, de la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) et de la Plateforme de Microbiologie Mutualisée (P2M)** pour confirmer le nouveau coronavirus, comme responsable d'infections respiratoires aiguës et répondre 24h sur 24 et 7 jours sur 7 à la demande des autorités sanitaires.

- **Le 30 janvier 2020, l'IP partage le séquençage complet du Coronavirus 2019**, sur la plateforme du *Global initiative on sharing all influenza data (GISAID)*, initialement développée pour le partage des séquences et le suivi de l'évolution génétique des virus grippaux (BIP 10/04/20).

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/institut-pasteur-sequence-genome-complet-du-coronavirus-wuhan-2019-ncov>

- À partir d'échantillons prélevés en France sur les patients, **les souches du coronavirus sont isolées en culture cellulaire.**

Leur séquençage sera pris en charge par la P2M. Pour financer ces travaux, l'IP a lancé un appel à dons exceptionnel (BIP 07/02/2020).

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/institut-pasteur-isole-souches-du-coronavirus-2019-ncov-detecte-france>

- **Mise en place d'une Force d'intervention ou Task Force** réunissant les équipes de recherche et les services supports concernés.

L'IP est en lien étroit avec la Direction générale de la santé, le consortium REACTing, coordonné par Aviesan et le ministère de l'Enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation. La *Task Force* est coordonnée par **Christophe d'Enfert**, directeur scientifique, associé à **Bruno Hoen**, directeur de la recherche médicale, tous deux secondés par **Mallory Perrin-Wolf** et des **représentants de la direction et des unités scientifiques.**

- **Force d'intervention d'urgence sur les épidémies ou Outbreak Investigation Task Force (OITF).** Créée en 2015 pour répondre aux émergences et soutenir les investigations et le contrôle des épidémies, suite à l'épidémie d'Ébola en Afrique de l'Ouest, l'OITF repose sur des volontaires du Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP), biologistes, épidémiologistes, techniciens, ingénieurs, logisticiens, et personnels administratifs. Ils apportent leur expertise pour aider aux investigations sur les épidémies et au contrôle des maladies émergentes et ré-émergentes.

Un appel à volontaires a été lancé, pour renforcer les effectifs des unités du campus parisien directement impliquées dans le diagnostic, le CNR et la CIBU (BIP 28/02/2020).

- **Participation au Conseil scientifique** mis en place par l'État : **Arnaud Fontanet, Simon Cauchemez, Françoise Barré-Sinoussi, Marc Lecuit.**

2. LES PROJETS DE RECHERCHE

De janvier à juin 2020, une soixantaine de projets de recherche occupent plusieurs centaines de personnes de l'IP à Paris et du RIIP dans différents pays¹.

2.1. Connaissance du virus et de sa pathogénèse

- Formes sévères de Covid-19. Les patients atteints de Covid-19 présentent une grande diversité d'état clinique, depuis les formes légères jusqu'aux syndromes de détresse respiratoire

nécessitant une assistance respiratoire. Différents facteurs, tels que l'âge, le sexe ou le poids, ont été identifiés comme favorisant les formes sévères.

L'impact du virus sur la réponse immunitaire, associée

¹ NDLR. Leurs résultats sont transmis, *via* les Bulletins internes de l'IP (BIP), les RIIP-Info, le Journal de la Recherche, les Flash-Presse ou les publications dans les journaux scientifiques, soit en *preprint*, soit après avoir été acceptées par les comités de lecture. C'est à partir de ces sources que la rédaction du bulletin a tenté de donner un aperçu de l'actualité. Celle-ci ne cessant d'évoluer depuis le début de l'année, certaines avancées sur les projets en cours risquent d'être déjà obsolètes, voire remises en question.

à une infiltration massive des poumons par des cellules inflammatoires a été étudiée par des techniques de séquençage et de bio-informatique. Une co-infection des monocytes par un autre virus respiratoire, le métapneumovirus humain, semble altérer profondément la production d'interféron de type 1. *Cell. Mai 2020, à paraître* (BIP 12/06/2020).

- Origines, réservoirs naturels et transmission inter-espèces du SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus dits SARS-like. (Projet ONRITS) L'étude de la transmission inter-espèces (entre chauves-souris, entre chauve-souris et animal, entre chauve-souris et humain) du SARS-CoV-2 et d'autres coronavirus, comprend l'identification des espèces de chauves-souris réservoirs naturels. La collecte d'échantillons biologiques portera aussi sur les mouches ectoparasites de chauves-souris et des insectes volants hématophages (phlébotomes, moustiques et petits diptères piqueurs), qui pourraient jouer un rôle dans la transmission des SARS-CoVs d'une chauve-souris à l'autre. L'observation des interactions avec d'autres animaux permettra d'identifier d'autres hôtes potentiels (serpents, civettes ou pangolins). Ce projet implique plusieurs équipes à Paris, Shanghai, ainsi qu'au Laos et au Vietnam (BIP 19/06/20).
- Utiliser la technique CRISPR / Cas9 pour identifier les facteurs cellulaires importants pour l'infection par le SARS-CoV-2, ainsi que les protéines inhibant sa réplication (Projet CoV-CRISPR) (BIP 19/06/20).
- Caractérisation des interactions intra-virales du SARS-CoV-2 et des interactions virus-hôte axées sur la signalisation de l'immunité innée (Projet PSII).
Le cycle de réplication des coronavirus dépend d'interactions entre les protéines virales pour générer des complexes protéiques fonctionnels, et avec des protéines de l'hôte pour inhiber la réponse immunitaire innée. L'identification de ces interactions, qui sont essentielles à l'infection virale, peut révéler des mécanismes moléculaires impliqués dans la pathogenèse (BIP 19/06/20).

2.2. Développement de tests de diagnostic et autres outils pour la recherche

2.2.1. Tests moléculaires

- **Le test de diagnostic RT-qPCR**, mis au point par le CNR, a été déployé dans les CHU français.
- **Un test de diagnostic mis au point par le Pôle de recherche Pasteur-Université de Hong Kong** est déployé dans le RIIP.
- **Mobilisation de l'IP Montevideo pour la fourniture et la réalisation de tests en Uruguay.**
- **Tests sur puce à faible coût pour diagnostiquer le SARS-CoV-2.** (Projet LAMP²) Les tests actuels basés sur la RT-PCR sont très sensibles, mais coûteux et inaccessibles aux pays les plus pauvres. Le projet est de développer des tests simples et bon marché, à pratiquer sur le lieu où sont prélevés les échantillons. L'amplification de l'ARN applique

la technologie dite LAMP, qui surmonte certaines des limitations des tests RT-PCR. Les réactions produisent des couleurs visibles sur les flacons, ce qui facilite la lecture des résultats. (BIP 19/06/20).

2.2.2. Études phylogénomiques montrant les différentes introductions du virus en France

• Circulation initiale du SARS-CoV-2 en France

Une analyse phylogénétique sur une centaine de génomes de patients échantillonnés entre le 24 janvier et le 24 mars 2020 en France révèle plusieurs introductions initiales du SARS-CoV-2 sans transmission locale. (BIP 19/06/20)

Parallèlement, ces données tracent la circulation prédominante de virus d'un même clade dans de nombreuses régions françaises. La séquence la plus précoce de ce clade, datant du 19 février 2020, correspond à un cas sans historique de voyage, ce qui implique une circulation locale silencieuse du virus avant la vague de cas de COVID-19.

Cette étude apprécie la diversité génétique du virus et un manque de représentativité des virus séquencés dans certaines régions. Il est ainsi impossible d'estimer précisément le timing de l'introduction du virus, ou sa source, compte tenu de l'échantillonnage encore partiel dans de nombreux pays. (BIP15/05/20).

- **Analyses phylogénétiques du SARS-CoV-2 : forces, limites et surinterprétations.** Plus de 200 génomes ont été séquencés à l'IP en quelques mois. Les résultats sont notamment utilisés dans des études de phylogéographie (retracant la diffusion géographique du virus) et de phylodynamique (utilisant la phylogénie pour déterminer la dynamique épidémique).

Pour le SARS-CoV-2, les analyses phylogénétiques ont permis d'identifier les génomes des virus animaux les plus proches, d'écarter l'hypothèse d'une création humaine en laboratoire, et de dessiner à gros traits les flux entre pays et continents. Cependant, les conclusions s'appuient sur des hypothèses (telle que la prévalence géographique), et des données incomplètes ou biaisées par l'échantillonnage non aléatoire des séquences. Il convient de tenir compte de ces limites dans l'interprétation des résultats. (BIP 19/06/2020).

- **Implication du HUB de bioinformatique dans la curation des génomes séquencés mondialement.** L'initiative GISAID (*Global Initiative on Sharing All Influenza Data*), lancée en 2006 suite à l'épidémie de grippe aviaire, encourage le partage international de toutes les séquences, données géographiques, cliniques et épidémiologiques connexes associées à ce virus. Elle s'étend maintenant aux espèces associées aux virus aviaires et autres virus animaux, dont aujourd'hui le SARS-CoV-2, et contribue ainsi à étudier comment les virus évoluent, se propagent et potentiellement déclenchent des pandémies. L'initiative garantit que l'accès ouvert aux données dans GISAID est fourni gratuitement

²NDLR. LAMP, pour *loop-mediated isothermal amplification*, est une technique d'amplification d'acide nucléique isotherme ne nécessitant pas de thermocycleur.

à tout individu qui s'identifie et accepte de respecter le mécanisme de partage GISAID régi par son accord d'accès à la base de données. Au 15/04/2020, plus de 130 génomes SARS-CoV-2 ont été soumis par les équipes de l'IP.

Concrètement, les membres du Hub sont mobilisés chaque jour, de midi à minuit, pour traiter les génomes de SARS-CoV-2 soumis (de quelques dizaines à plusieurs centaines par jour) afin de valider la qualité et la fiabilité des séquences et leurs métadonnées. Il s'agit d'une part d'uniformiser les métadonnées, afin de faciliter la recherche dans la base de données, et d'autre part de vérifier la cohérence des assemblages.

2.2.3. Autres outils pour la recherche

- **Production d'antigènes recombinants de deux protéines de surface du coronavirus SARS-CoV-2 et génération de nano-anticorps contre ces protéines pour des applications diagnostiques et thérapeutiques.** (Projet CORONABODIES)

Il s'agit de générer des outils pour le diagnostic : d'une part, des antigènes recombinants de nucléoprotéines (N) et *spike* (S) du SRAS-Cov-2, et d'autre part, des nano-anticorps dirigés contre ces deux protéines. Par ailleurs, la neutralisation du virus par des nano-anticorps anti-S pourrait être une option thérapeutique (BIP 19/06/20).

- **Génération de modèles animaux sensibles au SARS-CoV-2 pour tester des vaccins ou des médicaments.** (Projet hACE2-COV, mené par le laboratoire commun Pasteur / TheraVecty).

La protéine ACE2 étant la porte d'entrée du virus dans les cellules, les modèles sont construits chez les animaux sensibles au SARS-CoV-2, dont les cellules expriment les protéines ACE2 humaines (*huACE2*). Des adénovirus et des lentivirus sont utilisés comme vecteur pour introduire le gène *huACE2* (BIP 19/06/20).

2.3. Tests sérologiques et études épidémiologiques

- **L'immunité collective.** Elle est exprimée par un pourcentage d'une population donnée, qui est immunisée vis-à-vis d'un agent infectieux, et suffisamment protégée pour qu'aucune personne ne puisse être infectée lors de l'introduction d'un sujet infecté dans cette population. La transmission est évitée par le grand nombre de personnes non réceptives. Cette immunité de groupe, ou collective, peut être obtenue par l'infection naturelle ou par la vaccination.

Le niveau nécessaire pour ne pas dépasser le seuil épidémique dépend du taux de reproduction de la maladie (R0), c'est à dire du nombre moyen d'individus infectés après contact avec un porteur du pathogène. Plus ce taux de reproduction est élevé, plus le pourcentage de sujets immunisés doit être élevé pour assurer une immunité collective. Par exemple, le R0 de la grippe saisonnière et de la rougeole sont respectivement de l'ordre de 2 et de 12 à 20. Le R0 varie, selon la situation épidémique. Le pourcentage de sujets immunisés, considéré comme nécessaire, pour obtenir l'immunité collective est estimé comme égal à $1 - 1/R_0$, soit 50 % pour la grippe et 90 à 95 % pour la rougeole. Cette estimation varie avec les comportements des personnes, dont les caractéristiques, telles que le nombre et les modalités de contacts, varient en

fonction des circonstances vécues d'une population à l'autre. Les incertitudes sur la pandémie actuelle ne permettent que des calculs théoriques à partir de multiples hypothèses sur la virulence du pathogène et la réceptivité de la population (BIP 5/05/2020).

- **Détection d'anticorps anti SARS-CoV-2.** Six tests sérologiques ont été développés et évalués, dont deux de détection d'anticorps neutralisants. Ces tests, dits de laboratoire, ont été utilisés pour les études épidémiologiques portant sur des malades et sur des donneurs de sang.

SARS-CoV-2 serological analysis of COVID-19 hospitalized patients, pauci-symptomatic individuals and blood donors. Ludivine Grzelak *et al.*

- **Résultats d'une première étude épidémiologique à Crépy-en-Valois (Oise).**

À la suite des cas groupés de Covid-19 survenus en mars 2020 dans un lycée de cette ville, une étude portant sur 661 personnes, dont l'âge médian était de 37 ans, a comporté des tests de détection du virus, associés à six tests sérologiques de recherche d'anticorps. Les résultats ont révélé que 41% des personnes qui avaient fréquenté le lycée (élèves et personnels enseignants ou non) avaient été infectées par le SARS-CoV-2 vs 11% des proches des lycéens (parents et fratrie). La proportion de personnes infectées, mais sans symptômes pendant la période d'étude, serait d'au moins 17%. Dans cette même étude :

- l'âge moyen des personnes hospitalisées est de 49 ans vs 18 ans pour les non-hospitalisées
- le taux de pénétration du virus est similaire chez les femmes et les hommes
- seulement 7% des fumeurs ont été infectés vs 28% des non-fumeurs
- les vacances scolaires, débutées le 14 février, et le confinement de Crépy-en-Valois, le 1^{er} mars, ont entraîné une forte baisse de la circulation du virus. ([MedRxiv](#) le 23 avril 2020). Les personnes testées, et qui sont liées à un foyer de cas groupés (ou cluster) issu d'une région qui a été particulièrement touchée par l'épidémie de Covid-19, ne constituent pas un échantillon représentatif de la population générale résidant en France. Cependant, les résultats obtenus ont des implications importantes pour les mesures de santé publique et le suivi de l'épidémie.

Les taux d'attaque observés parmi les participants de l'étude suggèrent que l'immunité collective ne s'établira pas rapidement, notamment dans les régions de France, où le virus n'a pas encore circulé et où la population est quasiment naïve par rapport à ce virus.

- **Covid-19 dans les écoles primaires** de Crépy-en-Valois (Oise). L'investigation épidémiologique a porté sur 1 340 personnes : enfants de trois écoles primaires et leurs contacts. Seulement 8,8% d'élèves ont été infectés par le nouveau coronavirus, alors que le virus a circulé dans cette communauté à partir de la fin janvier 2020, et que le nombre de cas a augmenté jusqu'à début mars, pour ne baisser que vers la fin mars. Les résultats de cette étude, comparables à ceux d'autres études réalisées à l'étranger, suggèrent que les enfants de 6 à 11 ans s'infectent

plutôt en milieu familial qu'à l'école. *Publié en ligne le 23 juin 2020 sur pasteur.fr* EBioMedicine 2020, 1029155 sous presse (BIP 26/06/20).

- **Les malades atteints d'une forme mineure développent des anticorps séro-neutralisants.** Les résultats d'un test d'immunodiagnostic rapide et du test S-Flow, mis au point par l'IP, ont montré la présence d'anticorps dans les échantillons sanguins prélevés entre 13 et 39 jours suivant le début de l'infection de plus de 95% des 160 personnels des hôpitaux de Strasbourg, atteints de formes mineures de Covid-19. De plus, l'identification d'anticorps neutralisants, par un test dit de neutralisation de pseudovirus, après 28 jours, chez 98% d'entre elles, et leur augmentation au cours du temps, sont en faveur d'une immunité protectrice. *MedRxiv preprint*, mai 2020. (BIP 29/05/2020).
- **LuLISA, test de bioluminescence adapté à la mesure des anticorps contre le SARS-CoV-2.** Le *Luciferase-Linked ImmunoSorbent Assay* (LuLISA) est une technique à forte sensibilité, adaptée au haut débit pour les suivis épidémiologiques de larges cohortes. Initié pour mesurer des marqueurs de l'allergie, puis amélioré pour détecter des marqueurs tumoraux, le LuLISA est adapté à la détection des IgG, IgM, IgA et IgE dirigés contre les protéines du coronavirus SARS-CoV-2. Il est actuellement utilisé à l'IP comme une des méthodes de référence pour suivre la progression de l'immunité collective contre le Covid-19, en collaboration avec Santé publique France et des hôpitaux de plusieurs départements de France.

Des milliers d'échantillons de sérum, représentatifs des différentes populations exposées au virus, permettent d'évaluer le pourcentage de personnes qui ont été infectées et qui ont développé des anticorps contre les protéines du virus. Le suivi du niveau d'immunité collective repose sur les résultats des tests effectués tous les mois depuis fin mars. Une demande de brevet pour le LuLISA a été déposée. (BIP 29/05/2020).

2.4. Autres études épidémiologiques et socio-épidémiologiques

- **Une modélisation estime que près de 6% de la population française aura été infectée par le SARS-CoV-2** au décours de la première vague épidémique. Le confinement a été instauré en France à partir du 17 mars, dans le but de réduire la circulation du SARS-CoV-2 dans la population et d'éviter une saturation des services de réanimation. Pour gérer cette situation sanitaire inédite et définir la stratégie de sortie du confinement, ont été évalués le niveau de circulation du virus dans la population, le risque de développer une forme sévère de la maladie, et l'impact des mesures de prévention sur la transmission du SARS-CoV-2. L'analyse des données, portant sur les hospitalisations, les décès dus au Covid-19 en France métropolitaine, et plusieurs enquêtes épidémiologiques, a évalué à 3% le risque d'hospitalisation, des personnes ayant été infectées par le SARS-CoV-2, avec une forte augmentation avec l'âge, atteignant 31% chez les hommes de plus de 80 ans. Le taux

de mortalité chez les personnes infectées est de l'ordre 0,5% (13% chez les hommes de plus de 80 ans).

Les résultats des modélisations mathématiques et statistiques suggèrent que près de 6% de la population française aura été contaminée par le SARS-CoV-2 au décours de la première vague épidémique, avec une proportion plus importante, de l'ordre de 10 à 12%, en Ile-de-France et dans le Grand Est. Le nombre de reproduction (R0), qui indique le nombre de personnes contacts contaminées par chaque malade, est passé de 3,3 en début de confinement à 0,5 en mai 2020. Parallèlement, la diminution des nombres de contaminations et d'admissions journalières en réanimation, témoignant d'une moindre circulation du virus, a permis un déconfinement progressif.

Ce niveau d'immunité est donc très inférieur au niveau d'immunité collective de 66%, estimé nécessaire pour éviter une reprise de l'épidémie. Il a donc été recommandé de maintenir d'importantes mesures de prévention, au-delà du 11 mai, pour éviter une reprise de l'épidémie. *Science*, 2020, eabc3517. (BIP 24/04/20).

- **Agents de santé et bénévoles de la Croix-Rouge et continuité des soins avec Covid-19 : une approche opérationnelle à méthodes mixtes.** (Projet RCOVID) L'étude porte sur les défis sociaux et culturels rencontrés par les intervenants de la Croix-Rouge française, qui travaillent aussi bien en lien avec les établissements de santé, tels qu'hôpitaux et EHPAD, que sur le terrain pour aider les migrants, les sans-abris, les personnes âgées ou de santé fragile, etc. La communication de médias généralistes et sociaux pour adapter la riposte à la pandémie à chaque territoire est aussi étudiée. En combinant une approche ethnographique et *Big Data*, ce projet vise à soutenir la mobilisation et la motivation des médecins, infirmiers, aides-soignants et bénévoles (BIP 19/06/20).
- **Transmission du SARS-CoV-2 de l'Homme aux animaux domestiques.** IP & École Nationale Vétérinaire d'Alfort ont testé 21 animaux domestiques (9 chats et 12 chiens) vivant en contact très étroit avec leurs propriétaires, dont deux étudiants testés positifs au SARS-CoV-2 et plusieurs autres ayant présenté des signes cliniques compatibles avec une infection par le SARS-CoV-2. Bien que quelques animaux de compagnie aient présenté quelques signes cliniques compatibles avec une infection à coronavirus, aucun animal n'a été testé positif pour le SARS-CoV-2, par méthode PCR et aucun anticorps contre le SARS-CoV-2 n'a été détecté dans leur sang. Si elles sont très préliminaires, ces données suggèrent que les animaux domestiques (chiens et chats) ne sont pas aisément infectés par le virus SARS-CoV-2 même en contact avec des propriétaires infectés. D'autres études devraient inclure des populations plus importantes et étudier spécifiquement le rôle de l'âge des animaux ainsi que la charge virale environnante. *BioRxiv*, avril 2020, preliminary report (BIP 24/04/20).
- **Transmission du SARS-CoV-2 de l'Homme au chat.** Actuellement, les animaux de compagnie et d'élevage ne paraissent pas jouer un rôle dans la propagation du virus SARS-CoV-2. L'infection est rare chez le chat, bien

qu'il puisse l'acquérir au contact de malades Covid-19 et souffrir d'atteinte respiratoire et digestive. *ProMED*. (BIP 15/05/2020).

2.5. Recherche thérapeutique

- **Isoler et caractériser les anticorps humains neutralisant le SARS-CoV-2** (Projet 2019-NCOV THERAMAB) Il s'agit d'isoler des lymphocytes B mémoires spécifiques du virus, à partir du sang de patients en rémission, puis de les utiliser pour la production en cultures de cellules humaines d'anticorps monoclonaux "recombinants". Les anticorps monoclonaux les plus neutralisants pourraient éventuellement être utilisés en immunothérapie. Leur apport dans l'identification des sites de vulnérabilité du virus peut contribuer au développement de vaccins. *Science*, 14.04.2020 <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/vers-anticorps-therapeutiques-contre-covid-19> (BIP 24/04/20).
- **Caractérisation de l'interaction entre la protéine Nsp3 du SARS-CoV-2 et des structures non-canoniques d'acide nucléique (G4) présents dans les cellules infectées.** (Projet G4-COVID19) Ces structures appelées G4-ARN et leur interaction avec Nsp3 constituent de nouvelles cibles thérapeutiques. Les essais permettront de rechercher des molécules inhibant cette interaction hôte-virus, et capables de bloquer la réplication du virus chez les personnes infectées (BIP 19/06/20).
- **Trouver des médicaments antiviraux contre le SARS-CoV-2 en ciblant des protéines spécifiques essentielles au cycle viral.** (Projet DrugDesign_SARS2). L'impact sur le virus de 75 composés pharmaceutiques, qui ciblent les protéines humaines dont le SARS-CoV-2 a besoin pour infecter les cellules, a été étudié. Deux types de composés ont été reconnus capables de réduire *in vitro* l'infectiosité du virus : d'une part des inhibiteurs de la traduction des protéines et d'autre part des modulateurs de protéines intracellulaires, appelées récepteurs Sigma-1 et Sigma-2. Parmi ces derniers composés, figurent l'hydroxychloroquine, la progestérone, certains antipsychotiques ou antihistaminiques. *Soumis à Nature 30 avril 2020*. (BIP 15/05/2020).
- **Étude de l'hydroxychloroquine chez le macaque**, réalisée sous l'égide du consortium multidisciplinaire REACTing. Cette étude visait à évaluer l'effet antiviral *in vivo* de l'hydroxychloroquine, en traitement prophylactique et lors des premiers jours après infection par le SARS-CoV-2 de primates non humains. *Soumis à publication dans Nature et preprint dans Research Square*. (BIP 5/06/2020).

2.6. Candidats vaccins

- **Le projet de vaccin contre SARS-CoV-2, porté par le consortium de l'IP avec l'entreprise Themis Bioscience GmbH et l'université de Pittsburgh** est soutenu par la coalition internationale CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*). Le vecteur utilisé est le vaccin contre la rougeole, utilisé depuis plus de 40 ans, distribué dans le monde entier, déjà administré à plus de 2 milliards d'enfants, et conférant une protection de 95% sans effet secondaire notable. Ce vaccin

est un virus vivant atténué qui induit une immunité humorale et cellulaire. Des indicateurs intéressants ont été obtenus avec ce type de vaccin, contre les virus MERS-CoV et SARS-CoV-1, dans un modèle animal. Les premières études cliniques sur l'homme (phase 1 destinée à tester l'absence de toxicité du vaccin) seront alors prévues pour septembre 2020. *Virology*. 2014, 452-453, 32-41 (BIP 27/03/20).

Trois candidats vaccins, bénéficiant également d'un financement par la CEPI, sont déjà en cours de développement clinique : contre l'infection par le Chikungunya, contre le Zika et contre la fièvre de Lassa). (BIP 29/05/2020).

- **Glycoprotéine Spike, vecteurs lentiviraux et vaccin à cellules B/T** (Projet VAC-NAB-COV). L'intérêt des vecteurs lentiviraux vaccinaux réside dans leur potentiel d'induction de réponses immunitaires adaptatives durables. Un candidat-vaccin basé sur des vecteurs lentiviraux codant pour des formes appropriées d'immunogènes contre les protéines de surface du virus SARS-CoV-2 (*Spike* ou *NucleoCapsid*), sera étudié dans un modèle animal. L'efficacité protectrice de ces vecteurs a déjà été établie chez la souris, par exemple contre des infections à papillomavirus ou à certains flavivirus. De plus, un vecteur à base de lentivirus LV a été étudié avec succès dans un essai de phase 1 contre le VIH, essai qui a établi son innocuité chez l'homme (BIP 19/06/20).
- **Génomomes viraux défectueux (DVG), inhibiteurs antiviraux potentiels du SARS-CoV-2.** (Projet SARS-DVGs) Ces génomomes viraux défectueux peuvent détourner le mécanisme de réplication du virus sauvage et inhiber, au moins partiellement, la population virale. Cinq DVG seront testés sur cultures cellulaires avant d'être proposés comme candidats vaccins (BIP 19/06/20).
- **Vaccin à ADN sur modèle expérimental murin** (Projet SCARD SARS-CoV-2). Le principe est d'immuniser des souris par l'injection d'ADN codant pour un antigène d'intérêt. Deux antigènes candidats ont déjà été conçus, basés sur la protéine S (spicule) du virus, protéine responsable de la "couronne" observée à la surface des coronavirus à l'origine de leur nom. Par rapport aux vaccins classiques, plusieurs types de réponses immunitaires peuvent être induits par les vaccins à ADN.
- **Vaccin rBCG sécrétant des antigènes SARS-CoV-2** (Projet rBCG vaccine).

2.7. RIIP – Autres projets et collaborations internationales

- **Pôle de Recherche Université de Hong Kong-Pasteur : charge virale de SARS-CoV-2 dans les échantillons respiratoires de patients infectés** *N Engl J Med 20/02/2020, 382, 1177-79*. Les données sur une transmission précoce du virus, dès le début de l'infection, sont en accord avec des observations précédemment rapportées, de même que de faibles niveaux de charge virale dans le nasopharynx de malades pauci- ou asymptomatiques. (RIIP-Info mars) http://www.hkupasteur.hku.hk/index.php/research/News/sars_cov_2_viral_load_in_upper_respiratory_specimens_
- **Culture du SARS-CoV-2 à l'Institut Pasteur du Cambodge à partir d'échantillons prélevés sur un patient.** Le diagnostic de Covid-19 avait été porté, par RT-PCR, le jour précédant les

prélèvements effectués sur le malade. L'isolement du virus sur cellules Vero and Vero E6 en culture est un outil majeur pour le développement de tests de diagnostic et la recherche de traitements et de vaccins. Phnom Penh, 20/03/2020.

<https://www.pasteur-kh.org/2020/03/25/scientists-at-institut-pasteur-du-cambodge-culture-novel-coronavirus-from-patients/>

- **La Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz) aide les pays africains à préparer la riposte contre le COVID-19.** Une équipe de professionnels a répondu à la demande du bureau régional de l'OMS en rejoignant des pays d'Afrique de langue portugaise. <https://portal.fiocruz.br/en/news/fiocruz-will-be-helping-african-countries-response-against-covid-19>
La Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz) aide les pays africains à préparer la riposte contre le COVID-19

- **Tests rapides de dépistage du coronavirus à moins de 1€.** L'IP de Dakar, en partenariat avec la société britannique Mologic, s'est fixé l'objectif de mettre sur le marché dès le mois de juin des tests rapides pour diagnostiquer les personnes atteintes du Covid-19 en dix minutes. Un prototype, fabriqué au Royaume-Uni, est en cours d'évaluation au Sénégal, en Espagne, en Chine, en Malaisie et au Brésil. *Lemonde.fr* 13/04/2020.
- **Étude descriptive : analyse épidémiologique, clinique et immunologique des cas de SARS-CoV-2 à São Paulo Metropolis, au Brésil.** (Étude MRSP) Ce projet collaboratif aura lieu dans une des zones les plus peuplées au monde, où le taux de contact est élevé (BIP 19/06/20).

II - NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR - HORS CORONAVIRUS

1. RECHERCHE

Renouvellement du réservoir de VIH après allogreffe de cellules souches. Les traitements actuels contre le VIH bloquent la multiplication virale mais ne parviennent pas à guérir l'infection car ils ne ciblent pas les cellules infectées. Il a été rapporté une guérison ou une rémission profonde de la maladie chez trois personnes séropositives ayant reçu une allogreffe de cellules souches destinée à traiter des cas graves de cancers du sang. Cependant chez 16 autres personnes atteintes du VIH, une phase de forte activation du système immunitaire a été observée après transplantation, susceptible de créer une fenêtre de vulnérabilité pour le ré-ensemencement du réservoir du VIH dans les cellules en expansion du donneur. *Sci Transl Med.* 2020, 12, eaay9355. (BIP 15/05/2020).

La technologie HIV-1 ANCHOR dévoile le VIH-1 dans des cellules vivantes lors de l'étape d'entrée nucléaire. Cette technique permet de visualiser directement, dans des cellules vivantes, de l'ARN viral rétrotranscrit en ADN, avant son intégration au génome humain. Prépublication *Nat J Virol.* 2020, 94, e00135-20. (BIP 5/05/2020).

Le virus Umbre, identifié comme un nouvel Arbovirus responsable d'encéphalites chez deux patients immunodéprimés. L'un vivait dans la région Occitanie et n'avait jamais voyagé en dehors de la France métropolitaine. L'autre avait fait une croisière en méditerranée avant l'apparition des symptômes, ce qui a fait suspecter une contamination par des moustiques.

Le virus Umbre, décrit dans les années 1970 chez des moustiques *Culex* en zone Asie Pacifique, n'avait auparavant jamais été détecté en Europe, ni isolé chez des mammifères. L'étiologie virale des deux encéphalites a été confirmé par l'analyse du séquençage à haut débit du tissu cérébral. Des séquences d'Orthobunyavirus très proches de celle du virus Umbre ont été identifiées chez des *Culex* de Camargue. *Clin Infect Dis.* doi.org/10.1093/cid/ciaa308. (BIP 19/06/2020).

Compétence vectorielle du moustique *Aedes albopictus* du sud de la France vis-à-vis de différents génotypes du virus Zika. L'*Aedes albopictus* de France transmet mieux le virus Zika d'origine africaine que celui d'origine asiatique.

Une épidémie de Zika a frappé les îles du Pacifique (2013-2014) et le continent Américain (2015). En janvier 2016, l'IP de la Guyane a réalisé la première séquence génétique complète du virus Zika circulant en Amérique. (BIP 29/11/2019) <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/france-aedes-albopictus-transmet-mieux-zika-africain-que-celui-asiatique>

Impact de l'épidémie due au virus Zika dans la population générale de la Guyane. Au cours de l'épidémie de 2016, le virus Zika a circulé en Guyane française, en épargnant les zones forestières les plus isolées du Haut-Maroni et du Haut-Oyapock. L'enquête EPI-ARBO menée dans la population de l'ensemble du territoire guyanais de juin à octobre 2017 a évalué à 23% le taux global de séroprévalence. Parmi les personnes testées positives pour le Zika, 25% avaient été symptomatiques. *J Infect Dis.* 2019, 220, 1915–25 (BIP 06/12/2019).

<https://www.pasteur-cayenne.fr/limpact-de-lepidemie-du-virus-zika-dans-la-population-generale-de-la-guyane/>

Traitement préventif et curatif de la Rage. La rage est aujourd'hui responsable d'environ 60 000 décès par an chez l'homme, principalement en Afrique et en Asie, dans les populations démunies. Pourtant, depuis le développement du premier vaccin par Louis Pasteur, il y a 130 ans, les mesures prophylactiques se sont considérablement améliorées. Elles sont désormais composées du vaccin associé à des immunoglobulines antirabiques d'origine équine ou humaine purifiées. Mais ces immunoglobulines sont chères et peu accessibles aux pays en développement.

La description de la structure d'un puissant anticorps monoclonal en complexe avec la glycoprotéine rabique offre de nouvelles pistes, à la fois prophylactiques et thérapeutiques. *Nat Commun.*

2020, 11, 596 (BIP 07/02/2020).

<https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/rage-nouvelles-pistes-prophylactiques-therapeutiques>

Intelligence artificielle : une nouvelle plateforme. Les méthodes de l'intelligence artificielle, comme l'apprentissage profond, permettent de progresser dans l'analyse de données biomédicales. Diagnostics médicaux, analyse de séquence ADN, microscopie augmentée ou encore design moléculaire, le champ d'application de l'intelligence artificielle ne cesse de s'élargir à des bases de données toujours plus vastes. Cependant, la plupart des travaux utilisant l'apprentissage profond ne permettent pas aux utilisateurs d'adapter pleinement ces méthodes à leurs propres données, et la mise en œuvre des méthodes publiées reste difficile pour des non informaticiens. Pour pallier à ces obstacles, a été créée une plateforme qui permet un accès simplifié à l'apprentissage profond dans la communauté biomédicale (BIP 29/11/2019). <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/intelligence-artificielle-nouvelle-plateforme-communaute-biomedicale>

Alimentation et susceptibilité aux maladies inflammatoires. Des données épidémiologiques ont suggéré un lien entre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et l'obésité, dont la prévalence augmente dans le monde. Sur un modèle de souris nouveau-nés, il a été montré qu'une alimentation trop grasse ou excessive augmente significativement le risque de développer des colites liées à des processus inflammatoires. *Nat Metab.* 2019, 1, 1169. (BIP 06/12/2019) <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/alimentation-infantile-manger-trop-riche-rendrait-susceptible-aux-maladies-inflammatoires>

Protéine CSB et vieillissement. La proportion des personnes âgées de 60 ans et plus dans la population mondiale va presque doubler d'ici à 2050. Actuellement, la plupart des personnes âgées décèdent de maladies telles que les cardiopathies, le cancer et le diabète, plutôt que de maladies infectieuses ou parasitaires et, ceci, même dans les pays pauvres. Dans un modèle expérimental, l'épuisement d'une protéine CSB a été identifiée comme liée à l'accumulation de cellules sénescentes dans les tissus, contribuant ainsi à la détérioration des organes et au développement des maladies du vieillissement. L'expression de CSB est bloquée par des modifications épigénétiques. *Nat Commun.* 2019, 10, 5576 (BIP 13/12/2019). <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/equipes-institut-pasteur-identifient-protéine-cle-lee-au-vieillissement>

Assemblages de protéines synaptiques étudiées par des techniques d'imagerie à fluorescence, de modélisation computationnelle et de microscopie électronique, pour démontrer le rôle joué par la diversité des assemblages de protéines à l'échelle nanométrique sur l'hétérogénéité de la communication entre les neurones du cerveau. Cette étude ouvre de nouvelles pistes de recherche d'un lien entre la fonction moléculaire et les altérations du traitement des informations par le cerveau. Elle pourrait également servir de base à la compréhension de ces altérations dans les maladies de la connectivité cérébrale comme l'autisme, la schizophrénie et la dépression. Les neurones du cerveau communiquent entre eux grâce aux synapses. La force et la plasticité synaptiques sont des

paramètres fondamentaux pour faire transiter les informations à l'intérieur du cerveau et stocker les souvenirs. Contrairement aux connexions des circuits électriques, les synapses n'ont pas la même efficacité de communication (force synaptique) et sont extrêmement plastiques. Cette diversité dans le flux d'informations est notamment ce qui fait de notre cerveau un ordinateur si particulier et si puissant (BIP 13/12/2019).

Analyse des *midbodies*, ponts entre les cellules en cours de division. Dès 1891, Walther Flemming, zoologiste allemand, avait décrit que les cellules en cours de cytotinèse étaient reliées par un pont intercellulaire, au centre duquel se trouvait une structure morphologiquement unique appelée *midbody* ou *Flemming body*. Elle permet de recruter l'ensemble des protéines responsables de l'abscission ou coupure finale d'une cellule mère en deux cellules identiques. Trois des 1 732 protéines révélées par l'étude par spectrométrie de masse des *midbodies* participent aux mécanismes moléculaires communs à la division cellulaire et au bourgeonnement des virus. *Nat Commun.* 2020, 11, 1941. (BIP 5/05/2020).

Rôle de l'iléon dans la réponse immunitaire des cancers du côlon sous chimiothérapie. Avec plus de 43 000 nouveaux cas chaque année et 17 000 décès par an, le cancer colorectal reste la deuxième cause de décès par cancer en France. La chimiothérapie par l'oxaliplatine provoque la mort cellulaire (ou apoptose) des cellules de l'intestin et plus précisément de celles de l'iléon, en amont du côlon droit.

Chez les patients atteints d'un cancer, une apoptose de la crypte iléale, associée à la présence de bactéries immunogènes paraît augmenter l'efficacité du traitement par oxaliplatine. L'action des cellules *T Follicular Helper* (TFH), qui éduquent les lymphocytes B et permettent de s'immuniser contre son cancer, est alors stimulée.

L'immunité innée peut en effet être activée par certaines bactéries, *via* leurs structures de surface, qui induisent une réponse immunogène contre la tumeur, alors que d'autres espèces du microbiote induisent une tolérance délétère au traitement antitumoral.

L'importance du microbiote et de la mort cellulaire dans l'efficacité du traitement par oxaliplatine a été démontrée dans des modèles murins. La vaccination par des cellules de l'intestin en apoptose (traitées à l'oxaliplatine) peut y être stimulée par des bactéries, telles *Bacteroides fragilis* ou *Enterococcus ramosum*, qui génèrent une réponse immunitaire TFH et lymphocytaire B. Ces bactéries contribuent aussi au traitement par anticorps anti-PD1 de certains modèles murins de cancer du côlon, qui en l'absence de mutation, ne répondent pas à l'immunothérapie. *Nat Med.* Mai 2020 (BIP 12/06/2020).

Marqueur de pronostic du cancer gastrique. Obtenir un biomarqueur capable de dépister précocement ce cancer (3^e cause de décès par cancer) est essentiel. L'analyse des mécanismes impliqués dans le développement du cancer gastrique au cours de l'infection par *Helicobacter pylori* a identifié USF1, comme potentiel marqueur de susceptibilité.

H. pylori provoque des cassures de l'ADN et perturbe son système de réparation en favorisant l'accumulation de mutations pouvant cibler p53, une protéine appelée "gardienne du génome".

L'inactivation de p53 favorise l'instabilité du génome, et la transformation d'une cellule normale en cellule cancéreuse.

Le facteur de transcription USF1 stabilise p53 et lui permet d'agir sur la réparation de l'ADN. Dans un modèle de souris déficientes pour ce facteur USF1, il a été observé une augmentation des lésions inflammatoires gastriques induites par l'infection par *H. pylori*. Ces résultats ont été confortés, chez les patients atteints de cancer gastrique, par l'association de faibles niveaux d'USF1 et de p53 à un mauvais pronostic. *Gut. 2020, 69, 1582-91* (BIP 20/12/2019).

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/decouverte-marqueur-susceptibilite-au-cancer-gastrique>

Interféron-gamma au sein des tumeurs cancéreuses. Des immunothérapies prometteuses (cf. prix Nobel de médecine 2018), visent à augmenter l'attaque des cellules cancéreuses par certaines cellules du système immunitaire, comme les lymphocytes T. Véritables cellules tueuses, les lymphocytes T sont capables d'infiltrer la tumeur puis de détruire les cellules cancéreuses par contact direct. Cette destruction est limitée localement à la proximité des cellules tueuses. De plus, lors de ces contacts, les lymphocytes T produisent des cytokines, comme l'interféron-gamma. Des techniques d'imagerie ont permis de visualiser en temps-réel et *in vivo* chez la souris, non seulement le comportement des lymphocytes T, mais aussi l'effet de cet interféron au sein de la tumeur, sur des cellules cancéreuses qui peuvent être très éloignées des cellules T. *Nat Cancer. 2020, 1, 302-14* (BIP 13/03/2020).

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/cancers-attaque-distance-tumeur-systeme-immunitaire>

Allogreffe de cellules souches hématopoïétiques et métabolome humain. Les résultats de travaux sur la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD) mettent en évidence des modifications majeures du métabolome humain après une allogreffe, en rapport avec les altérations du métabolisme du patient et de son microbiote. Elles pourraient représenter de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prévention ou le traitement de la GVHD. *Nat Commun. 2019, 10, 5695* (BIP 20/12/2019).

Inflammation sévère : piste thérapeutique utilisant la mémoire immunitaire. Les cellules *Natural Killer* (NK) possèdent des propriétés de mémoire immunitaire et jouent un rôle important dans la protection contre les cellules tumorales et les virus. Des mécanismes, qui assurent aux cellules NK une réponse plus forte lors d'un deuxième épisode inflammatoire, ont été explorés. Leur compréhension permet d'évoquer de potentielles stratégies thérapeutiques pour restaurer la fonction immunitaire. *Cell Reports. 2019, 29, 1933-45.e3* (BIP 20/12/2019). <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/inflammation-severe-piste-therapeutique-utilisant-memoire-immunitaire>

Nouveaux médicaments contre le paludisme. Les *Plasmodium* sont transmis à l'homme par des piqûres de moustiques infectés. Et pour s'acclimater à ces deux hôtes, le parasite se transforme grâce à la plasticité de lecture de son génome. Les mécanismes épigénétiques à l'origine de cette plasticité, et plus précisément la méthylation de l'ADN, ont été étudiés. Des

molécules capables d'inhiber la méthylation de l'ADN et de tuer *in vitro Plasmodium falciparum*, et notamment les souches résistantes à l'artémisinine, ont été identifiées et testées *in vivo* chez des souris infectées par *Plasmodium berghei*. Le traitement tue les parasites du sang et les souris survivent au paludisme cérébral. Prochaines étapes : continuer à optimiser la sélectivité et l'efficacité des molécules et identifier les molécules susceptibles d'agir sur d'autres stades de développement du parasite impliqué dans la transmission. *ACS Cent Sci. 2020, 6, 16-21* (BIP 10/01/2020). <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/nouveaux-medicaments-efficaces-contre-paludisme>

Mécanismes épigénétiques mis en cause dans la Leishmaniose. Cette zoonose touche 12 millions de personnes dans le monde. Elle est endémique dans une centaine de pays et émerge actuellement en Europe, suite aux changements climatiques et aux déplacements de populations. Un nouveau mécanisme de résistance des *Leishmania* a été identifié. *Cell Rep. 2020, 30, 1870-82*. (BIP 21/02/2020) En savoir plus <https://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/institut-pasteur-monde/actualites/leishmaniose-mecanismes-epigenetiques-mis-cause-infection>

Klebsiella multirésistantes aux antibiotiques. Les klebsielles font partie du microbiote normal de l'intestin. Elles sont dites pathogènes opportunistes, lorsqu'elles profitent d'un système immunitaire affaibli, d'un microbiote déséquilibré – notamment chez le nouveau-né –, d'interventions chirurgicales ou de gestes invasifs, pour provoquer une infection.

La colonisation intestinale par des souches multirésistantes aux antibiotiques existe à la fois en milieu hospitalier et dans la communauté, en particulier dans les pays à faibles ressources. Dans le cadre du projet BIRDY portant sur les infections bactériennes des nouveau-nés, le portage intestinal de *Klebsiella* a été étudié chez plus de 900 femmes enceintes de zones rurales et urbaines à Madagascar, au Cambodge et au Sénégal. Les souches isolées de plus de la moitié des femmes étaient, pour plus d'un tiers, résistantes à une ou plusieurs familles d'antibiotique. Les gènes de résistance ont été caractérisés par l'analyse des séquences de près de 500 souches *A paraître Gut Microbes 2020*. (BIP 5/06/2020).

Vaccin contre la shigellose. La shigellose est la deuxième cause de mortalité infantile par gastro-entérite dans le monde, après les infections à rotavirus, alors que les shigelles étendent leur résistance à de nouvelles familles d'antibiotiques, comme les céphalosporines ou les quinolones.

Aucun vaccin oral ou parentéral n'est actuellement efficace chez les enfants en bas âge. Le *Bill & Melinda Gates Medical Research Institute* et l'IP ont conclu un accord de collaboration et de licence visant à développer un vaccin conjugué glucidique contre *Shigella flexneri* et *Shigella sonnei*. (BIP 24/04/20).

Résistance aux carbapénèmes des *Escherichia coli*. Certaines souches d'*E. coli* et d'autres entérobactéries sont capables de résister aux carbapénèmes, une classe d'antibiotiques à large spectre d'activité. L'acquisition des gènes de résistance nécessite de multiples étapes, notamment des mutations spécifiques, pouvant contraindre leur émergence et leur dissémination.

Genome Med. 2020, 12, 10 (BIP 24/01/2020). <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/nouvel-eclairage-dissemination-resistance-aux-carbapenemes-escherichia-coli>

Identification d'une nouvelle cible pour les antibactériens.

La synthèse du peptidoglycane de la paroi est nécessaire à la multiplication de la cellule bactérienne. La transglycosylase lytique, intervient dans cette synthèse. Une région de cette enzyme, qui peut être soumise à des interférences génétiques, pourrait être envisagée comme cible de nouveaux antibiotiques. *eLife.* 2020, 9, e51247 (BIP 21/02/2020). <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/decouverte-talon-achille-bacterien-nouvelle-cible-traitements-antimicrobiens>

Les bactéries intracellulaires éclairent notre compréhension des voies métaboliques.

Les bactéries à développement intracellulaire exploitent des voies de contrôle du métabolisme de l'hôte pour l'adapter à leurs propres besoins et favoriser ainsi leur prolifération. Une dérégulation de l'activité de la transglutaminase 2 est observée dans des conditions d'inflammation.

Chlamydia trachomatis, se développant dans les cellules épithéliales des voies génitales, est la première cause d'infection sexuellement transmissible d'origine bactérienne, et peut entraîner une stérilité chez la femme. La transglutaminase 2, activée lors de l'infection par *C. trachomatis*, modifie une protéine qui régule la synthèse de certains sucres nécessaires à la prolifération bactérienne.

Les similitudes qui existent entre l'augmentation des besoins en ressources pour assurer la croissance bactérienne dans le cas d'une infection d'une part, et pour assurer la prolifération des cellules tumorales d'autre part, incitent à en étudier les mécanismes moléculaires sous-jacents. *EMBO J.* 2020, e102166. <https://www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/actualites/quand-bacteries-intracellulaires-eclairent-notre-comprehension-voies-metaboliques> (BIP 13/03/2020).

Rôle du gène WT1 dans la différence de développement sexuel (DDS)

caractérisée par une discordance entre le sexe chromosomique type des hommes et des femmes (XY ou XX) et certains aspects de leur anatomie, masculins pour un individu né femme (XX) ou féminins pour un individu né homme (XY). La prévalence de la DDS est de 1 cas pour 2 500 à 4 000 individus. *PNAS* 2020, 117, 13680-88. (*Journal de la Recherche IP* 24.06.2020) (BIP 26/06/20).

Maladies neurodégénératives et autophagie.

Les maladies d'Alzheimer et de Parkinson I se caractérisent par l'accumulation d'agrégats protéiques, qui, à terme, provoquent la mort des neurones. Les cellules humaines possèdent un système d'autophagie permettant la dégradation de tels agrégats. Un mécanisme de recyclage spécifique a été identifié pour dégrader les déchets qui s'accumulent dans les neurones malades. L'observation d'un effet protecteur sur la mort cellulaire de sa stimulation, ouvre des pistes de recherche thérapeutique. *Nature Communications*, juin 2020. (BIP 26/06/20).

2. ENSEIGNEMENT

Le nouveau MOOC "Emerging and Re-emerging Viruses" traite de l'émergence des différents agents pathogènes responsables d'épidémies, tels que le virus Zika, le SARS, Ébola ou le coronavirus. Il traite également des conditions qui favorisent la ré-émergence de ces virus, aussi bien en termes de mécanismes moléculaires, que de facteurs liés aux changements climatiques, à l'urbanisation et aux modifications rapides de l'activité humaine. Une importance particulière est donnée à l'approche "Santé Globale" ou *One Health*. Les derniers chapitres abordent l'épidémiologie, la surveillance, la modélisation, la prévention et la gestion des épidémies localement et au plan international. Ce MOOC a bénéficié du soutien de la Fondation IPSEN et du Labex IBEID (BIP 07/02/2020). <https://www.fun-mooc.fr/courses/course-v1:pasteur+96015+session01/about> (BIP 21/02/2020).

Leçon inaugurale de Lluís Quintana-Murci au Collège de France. Responsable de l'unité Génétique évolutive humaine à l'IP, le Pr Lluís Quintana-Murci a été nommé Professeur au Collège de France, à la chaire "Génomique humaine et Evolution" en avril 2019. Il a prononcé sa leçon inaugurale, intitulée "Une histoire génétique : notre diversité, notre évolution, notre adaptation", le 6 février 2020. Consulter la page dédiée aux cours de Lluís Quintana-Murci sur le site du Collège de France <https://www.college-de-france.fr/site/lluís-quintana-murci/inaugural-lecture-2020-02-06-18h00.htm>

Cours "Initiation à R". R est un environnement gratuit et un langage de programmation qui permet de réaliser un très grand nombre d'analyses statistiques. Le but de ce cours est de se familiariser avec le langage de programmation R, en abordant, en particulier, l'importation, la manipulation, et l'exportation des données. *Programmation ultérieure à suivre.* (RIIP-Info).

Master Biologie-Santé : Life Sciences and Health est proposé par l'Université Paris Saclay, l'Université des Sciences de la Santé du Cambodge, l'IP du Cambodge et l'IP à Paris pour se dérouler à Phnom Penh. L'objectif du programme est de former les candidats à un haut niveau de compétences en infectiologie, notamment grâce aux stages en immersion en laboratoire (RIIP-Info).

Cérémonie des doctorants 2019. La 7^e cérémonie en l'honneur des jeunes diplômés ayant réalisé leur thèse de Science à l'IP au cours de l'année universitaire 2018-2019 s'est tenue le 13 décembre 2019 (RIIP-Info).

Quatre jeunes chercheuses du RIIP étaient présentes parmi les jeunes scientifiques pasteurien. Elles ont réalisé leurs travaux dans différents instituts européens :

- **Anabelle Perrier**, sur le "Trafic intracellulaire de la protéine M du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-CoV)", à l'IP de Lille.
- **Irina Papazian**, sur "Étude des rôles des TNF solubles et

transmembranaires dans les pathologies du système nerveux central", à l'IP Hélienne (Grèce).

- **Régine Kiasuwa Mbengi**, sur "Évolution de la position socio-économique de travailleurs belges suite à un cancer : mesures et déterminants", au Centre du Cancer, Sciensano, de l'Université Libre de Bruxelles (Belgique).

- **Adelina Stoyanova**, sur le "Schéma de traitement alternatif consécutif contre les infections à Coxsackievirus", à l'Institut de Microbiologie Stephan Angeloff (Bulgarie).

3. INTERNATIONAL

Les prix "Pasteur International Talent" 2019 ont été attribués au Dr Oumar Faye et au Dr Paulo Carvalho par le Pr Stewart Cole, directeur général de l'IP et le Pr Pierre-Marie Girard, directeur international. La cérémonie a eu lieu en novembre, lors du 51^e conseil des directeurs du RIIP, qui s'est tenu à Yaoundé, à l'occasion du 60^e anniversaire du Centre Pasteur du Cameroun, sous le haut patronage du Président de la République du Cameroun, Paul Biya (BIP 06/12/2019).

Le 51^e conseil des directeurs du réseau international des 32 instituts membres du RIIP s'est déroulé du 12 au 15 novembre 2019, pour la première fois au Cameroun, au centre Pasteur de Yaoundé. À l'occasion des 60 ans de ce centre, a été organisé un symposium scientifique sur "Les avancées scientifiques au service du contrôle des maladies infectieuses". Le ministre de la santé, le Dr Malachie Manaouda, a inauguré un nouveau bâtiment, financé par l'État du Cameroun. Des journées portes ouvertes ont été proposées au public et une campagne de dépistage et prévention des cancers a été lancée (BIP 7/01/2020).

Projet RISE (Recherche, Innovation, Surveillance et Evaluation) 2019 à 2024, à Madagascar, financé par l'Agence des États-Unis pour le développement international (USAID), a été créé à l'initiative du Président Américain, pour la lutte contre le paludisme. À travers la mise en œuvre, avec l'IP de Madagascar, de recherches opérationnelles, de formations et d'activités de surveillance, le projet a pour objectif d'appuyer les actions menées par le ministère de la Santé publique de Madagascar sur trois thématiques majeures : le paludisme, la santé maternelle et infantile, et le contrôle des maladies infectieuses.

RISE s'appuie sur l'expérience acquise au cours du projet précédent "Surveillance and Data Management", financé également par l'USAID. Il promeut un modèle de collaboration entre les acteurs de la santé, fondé sur le partage des connaissances, des résultats des recherches opérationnelles et des données de surveillance. Le but est d'orienter les décisions de santé publique permettant de renforcer les actions de prévention et de réponse aux priorités de santé des populations (BIP 07/02/2020).

Nouvelle organisation de la direction internationale (DI). La DI œuvre au rayonnement international et à l'attractivité de l'IP et du RIIP dans une logique de solidarité internationale.

Elle propose la stratégie internationale de l'IP validée par la direction générale et le conseil d'administration. Elle la met en œuvre en lien avec les directions et les unités de recherche. Elle assure l'interface entre le RIIP et les directions et unités de recherche et coordonne la représentation de l'IP au sein des

instances de gouvernance des instituts membres du Réseau.

Elle soutient le développement du RIIP au service de la santé des populations et de la recherche en santé. Elle contribue à sa structuration grâce à des actions de soutien ou de coordination et des instruments dédiés. À cette fin, elle assure la direction exécutive de l'association *Pasteur International Network* et coordonne des projets dans le cadre d'une stratégie scientifique coconstruite et partagée valorisant les forces et spécificités du RIIP dans un contexte global.

Par ses relations privilégiées avec le RIIP et son expertise dans le domaine des relations internationales, la DI identifie des opportunités de coopération intégrant des partenariats nationaux, européens et/ou internationaux et développe des outils en appui aux quatre principales missions de l'IP ; recherche, santé, enseignement et innovation.

En lien avec la direction de la communication et du mécénat, elle participe au renforcement de la visibilité des actions internationales de l'IP et du RIIP vis-à-vis des acteurs nationaux et internationaux dans le domaine de la recherche et de la santé mondiale.

L'organigramme de la DI répond à trois objectifs :

- Clarifier les fonctions et les missions de chaque membre de la DI tout en valorisant les compétences individuelles.
- Structurer une organisation répondant au mandat de la DI dans le cadre de la reconnaissance de la compétence internationale de l'IP.
- Créer des pôles d'expertise permettant une mise en œuvre fluide des objectifs du plan stratégique.

Cette organisation s'appuie sur quatre pôles fonctionnels et une coordination administrative qui assure l'interface entre les directions administratives de l'IP et les instituts du Réseau pour ce qui concerne les ressources humaines, les finances et les aspects juridiques.

La relation avec l'association *Pasteur International Network* a été clarifiée et renforcée afin d'éviter de créer des situations de concurrence entre les deux structures. Plusieurs membres de la DI auront une part de leur activité dédiée à l'association pour ce qui concerne la mise en œuvre d'actions communes suivant les orientations prises par les organes de gouvernance (conseil d'administration et assemblée générale) de l'association (BIP 06/03/2020).

L'exposition "Pasteur l'expérimentateur" s'exporte au Brésil. Réalisée par Universcience en collaboration avec l'IP,

parallèlement à la célébration des 130 ans de l'IP, l'exposition avait pris place au Palais de la Découverte à Paris, de décembre 2017 à août 2018.

Elle retrace le parcours de Louis Pasteur, ses nombreux domaines de recherche, son talent d'expérimentateur, mais aussi son rapport à l'art, aux techniques et à l'industrie, et présente aussi des faits et personnages restés dans l'ombre.

Avec une scénographie faisant référence au théâtre, l'exposition se décompose en plusieurs actes illustrant les grandes périodes scientifiques du savant. Films, éléments interactifs, reconstitutions, maquettes animées et théâtres optiques se succèdent pour raconter l'histoire du savant et des travaux qu'il mena avec ses collaborateurs.

Cette exposition, conçue dès le départ pour être itinérante et faire ainsi écho à la volonté de Louis Pasteur d'essaimer la connaissance à travers le monde, se tient depuis début février à Sao Paulo, au Brésil (BIP 13/03/2020).

Christophe d'Enfert élu membre de l'Académie américaine de Microbiologie. Cette institution rassemble plus de 2 500 scientifiques investis dans la recherche fondamentale, la microbiologie appliquée, l'enseignement, l'industrie ou la santé publique.

Cette distinction constitue pour Christophe d'Enfert, directeur scientifique de l'IP, une reconnaissance de l'originalité de ses travaux et de la contribution de ses recherches à l'avancement des connaissances en microbiologie (BIP 13/03/2020).

Coopération franco-japonaise dans la lutte contre l'hépatite B. L'objectif de l'OMS qui vise à éliminer le virus de l'hépatite B dans le monde, est d'interrompre la transmission mère-enfant et de diagnostiquer à faible coût les femmes enceintes dont la charge virale nécessite un traitement antiviral pendant la grossesse.

Le Dr Severe Vincent, lauréate du premier appel à stage postdoctoral cofinancé par l'IP, rejoindra l'équipe du Dr Yusuke Shimakawa à l'IP à Paris, pour mettre au point une technique de diagnostic rapide de l'hépatite B et évaluer la faisabilité de cette technique au Sénégal et au Burkina Faso. Ce projet, monté grâce à la collaboration avec des institutions africaines (IP de Dakar, Centre Muraz), institutions japonaises (*National Center for Global Health and Medicine, Nagoya City University*) et les industries japonaises (*Eiken Chemicals, Fujirebio*), est prévu pour 2 ans, à partir de mars 2020.

Severe Vincent, âgée de 34 ans, diplômée de la faculté de médecine de Santiago de Cuba en 2012 après un internat en médecine à l'Hôpital Saint-Antoine de Jérémie à Haïti entre 2011 et 2012, a obtenu un master de Santé publique de l'Université de Tsukuba au Japon en 2015. En 2019, elle a soutenu sa thèse à l'Université de Tsukuba sur la mise au point d'une technique de diagnostic rapide du paludisme, qu'elle a pu tester dans des régions rurales à Haïti, en collaboration avec l'entreprise japonaise Eiken (RIIP-Info).

ERA4TB et nouvelles associations d'antibiotiques contre la tuberculose. En 2018, l'OMS a estimé à 10 millions le nombre de personnes atteintes de tuberculose, la maladie infectieuse la plus mortelle au monde. Bien que l'incidence de la tuberculose diminue dans le monde, le nombre de formes résistantes aux antituberculeux est en augmentation. L'ONU s'est engagée à en stopper l'épidémie d'ici 2030.

Le projet *European Regimen Accelerator for Tuberculosis* (ERA4TB) implique plus de 13 pays différents et trente organisations, dont l'IP à Paris, l'IP de Lille et Sciensano de l'Université Libre de Bruxelles. Il vise à améliorer la prise en charge de la tuberculose et à développer des essais cliniques. Son budget dépasse les 200 millions d'euros (RIIP-Info mars 2020).

4. GOUVERNANCE

Création de l'unité Imagerie structurale ou *Structural Image Analysis*, à compter du 1^{er} décembre 2019. Cette unité, rattachée au département de Biologie structurale et chimie, est dirigée par **Niels Volkmann**, directeur de recherche à l'IP. Le premier mandat de cinq ans de cette unité arrivera à échéance le 30 novembre 2024 (BIP 29/11/2019).

Comité de direction de l'IP, deux changements d'organisation :

- **Le Pr Christophe d'Enfert est nommé directeur scientifique de l'IP** en remplacement du Pr Olivier Schwartz. Olivier Schwartz a souhaité se consacrer entièrement à son unité Virus et immunité. Le Directeur général de l'IP l'a remercié tout particulièrement pour son action en tant que Directeur scientifique.
- **La Direction des carrières et de l'évaluation scientifique (DCES) est créée et placée sous la direction de Pr Patrick Trieu-Cuot.** Elle reprend l'ensemble des missions et activités de la Direction des carrières scientifiques et également celles de la Direction de l'évaluation scientifique.

Le regroupement de ces activités au sein d'une seule direction a pour objectif de mieux coordonner le suivi et le développement des carrières des chercheurs et des ingénieurs (COMESP) et l'évaluation de leur entité (HCERES et CS). Il s'agit, en particulier, d'anticiper plus efficacement la mobilité des chercheurs et des ingénieurs en fonction de leur souhait d'évolution professionnelle et de la situation de leur entité avec, en miroir, les créations de nouvelles entités et le développement de nouvelles thématiques.

Cette évolution doit permettre à l'IP de mieux répondre aux enjeux professionnels de demain en développant les compétences des métiers de la recherche, dans le cadre de la Gestion des Emplois et Parcours Professionnels (GEPP).

Le **Pr. Alain Israël**, en charge jusqu'à présent de la Direction de l'évaluation scientifique, a décidé de faire valoir ses droits à la retraite. Il restera cependant pour quelques mois en tant qu'adjoint de Patrick Trieu-Cuot, afin d'assurer la transition.

<http://newsletter.pasteur.fr/fr/track/click/24095/4>
(BIP 20/12/2019 et 24/01/2020).

Le Pr Bruno Hoen est nommé directeur de la recherche médicale de l'IP. Bruno Hoen était jusqu'au 31 décembre 2019 professeur à la faculté de médecine de l'université de Lorraine et chef du service des maladies infectieuses et tropicales au CHU de Nancy. Il a pris ses fonctions début janvier 2020 (BIP 10/01/2020).

Création du poste de *Department Managers*. À la suite de la mise en place des nouveaux départements scientifiques et afin d'optimiser leur fonctionnement, de soutenir leurs activités scientifiques et de renforcer leurs interactions avec les services support, la direction scientifique met en place, en 2020, quatre postes de *Department Managers* (DM).

Chaque DM aura des missions bien définies et accompagnera les départements qui seront regroupés comme suit :

- Neurologie / Parasitologie et insectes vecteurs / Biologie structurale
- Mycologie / Microbiologie / Génome et génétique
- Biologie computationnelle / Santé globale / Virologie
- Biologie cellulaire et infection / Immunologie / Biologie du développement et cellules souches

Les DM travailleront sous la responsabilité des directeurs de département et en relation avec les assistantes de département (BIP 10/01/2020).

Unités à 5 ans (U5), créées à compter du 1^{er} janvier 2020, pour une durée de 5 ans non renouvelable :

- **Anthropologie et écologie de l'émergence des maladies** ou *Anthropology and Ecology of Disease Emergence*. Cette unité, rattachée au département Santé globale, sera dirigée par **Tamara Giles-Vernick**, directrice de recherche à l'IP.
- **Virologie des Archées** ou *Archaeal Virology*. Cette unité, rattachée au département Microbiologie, sera dirigée par **Mart Krupovic**, directeur de recherche à l'IP.
- **Génétique du paludisme et résistance** ou *Malaria Genetics and Resistance*. Cette unité, rattachée au département Parasites et insectes vecteurs, sera dirigée par **Didier Ménard**, directeur de recherche à l'IP.
- **Biologie des ARN et virus Influenza** ou *RNA Biology of Influenza Virus*. Cette unité, rattachée au département Virologie, sera dirigée par **Nadia Naffakh**, directrice de recherche au CNRS.

Trois laboratoires de recherche, créés à compter du 1^{er} janvier 2020 pour une durée de 2 ans renouvelable. Ils seront adossés à l'Accélérateur de l'Innovation de l'IP (AIIP) dans le cadre duquel seront développés leurs programmes d'innovation.

- **Laboratoire d'innovation : vaccins** ou *Innovation lab: vaccines*, placé sous la responsabilité de **Frédéric Tangy** et rattaché au département Virologie.
- **Laboratoire Bactériophage, bactérie, hôte** ou *Bacteriophage, bacterium, host*, placé sous la responsabilité de **Laurent Debarbieux**, et rattaché au département Microbiologie.
- **Laboratoire Découverte de pathogènes** ou *Pathogen discovery*, placé sous la responsabilité de **Marc Eloit**, et rattaché au département Virologie.

Unité Épidémiologie et modélisation de la résistance aux antimicrobiens ou *Epidemiology and modelling of bacterial escape to antimicrobials*, recrée et renommée à partir du 1^{er} janvier 2020, à partir de l'unité Pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses, rattachée au département Santé globale, dirigée par Didier Guillemot, dont le mandat est arrivé à échéance le 31 décembre 2019. Le premier mandat de 5 ans de cette unité arrivera à échéance le 30 décembre 2024.

Guillaume Dumenil, nommé responsable par intérim de l'UTechS Bioimagerie ultrastructurale, à compter du 1^{er} janvier 2020 pour une durée d'un an, à la suite du départ de l'IP de Jacomine Krijnse-Locker (BIP 10/01/2020).

Nominations au sein de la direction de l'enseignement :

- **Samira Ouchhi**, responsable de l'enseignement numérique
- **Deshmukh Gopaul**, responsable du bureau des doctorants (BIP 24/01/2020).

Nominations à la Direction des carrières et de l'évaluation scientifique, sous la responsabilité du Pr Patrick Trieu-Cuot :

- **Pr Alain Israel**, nommé Directeur adjoint, à compter du 1^{er} janvier 2020 et jusqu'à son départ à la retraite le 30/06/2020. Il supervisera l'évaluation des structures en vue de leur prolongation ou création.
- **Pr Françoise Dromer**, nommée Directrice adjointe, à compter du 1^{er} février 2020, Elle supervisera l'évaluation de l'activité scientifique des chercheurs et des ingénieurs, évaluation effectuée par le COMité d'Evaluation des activités Scientifiques des Personnels (COMESP) pour leur promotion ou leur recrutement.
- **Pr Didier Mazel** nommé Directeur adjoint, à compter du 1^{er} février 2020 (BIP 31/01/2020).

Création de la plateforme de Data management ou *Data Management Core Facility*, à compter du 1^{er} février 2020, en coordination entre la direction de la technologie et des programmes scientifiques (DTPS) et la direction des systèmes d'information (DSI). Cette plateforme, rattachée à la DTPS, sera dirigée par **Anne-Caroline Deletoille**.

Elle aura pour missions :

- Le soutien en *data management* des équipes de recherche : gestion du cycle de vie des données (planification, création de bases de données, contrôles de cohérence, nettoyage des données, stockage pérenne, règles de partage des données...)
- L'apport d'une expertise à forte valeur ajoutée et l'animation d'un réseau sur la gestion des données sur le campus (sensibilisation, formation...) (BIP 21/02/2020).

Création de l'unité Biologie de synthèse ou *Synthetic biology* à compter du 1^{er} mars 2020. Cette unité, rattachée au département de Microbiologie, sera dirigée par **David Bikard**, chargé de recherche expert à l'IP. Elle fait suite, avec un nouveau projet, au groupe à 5 ans Biologie de synthèse (024623), dont le mandat est arrivé à échéance. Le premier mandat de 5 ans de cette unité arrivera à échéance le 28 février 2025 (BIP 06/03/2020).

Création du laboratoire Immunologie translationnelle ou *Translational Immunology* à compter du 1^{er} juillet 2020 pour une durée de deux ans renouvelable. Ce laboratoire, placé sous la responsabilité de **Darragh Duffy**, sera rattaché au département Immunologie et sera adossé à l'Accélérateur de l'Innovation de l'IP (BIP 26/06/20).

Nomination de Paola Arimondo à la Direction du département de Biologie structurale et chimie, à compter du 1^{er} mars 2020 jusqu'au 30 avril 2021 à la suite des changements de fonction de Michael Niges.

Nomination de Michael Nilges en tant que directeur de la technologie et des programmes scientifiques. Il a pris ses fonctions le 2 mars 2020. Il est placé sous l'autorité de Christophe d'Enfert, qu'il remplace et qui a été nommé directeur scientifique.

Michael Nilges, avant d'intégrer l'IP en 2001, a eu une expérience professionnelle internationale, notamment aux États-Unis (*Yale University, Howard Hughes Medical Institute*) et en Allemagne (Laboratoire européen de biologie moléculaire à Heidelberg, EMBL), son pays d'origine, où il a effectué sa formation initiale en physique (master) et en chimie (doctorat et habilitation à diriger des recherches).

Il a obtenu des honneurs et des distinctions scientifiques, parmi lesquels un **ERC advanced grant**, et a été élu **membre de l'Academia Europaea** en 2016.

Ses découvertes sont à l'origine de plusieurs brevets et il est l'auteur de plus de 200 publications avec plus de 30 000 citations dans les domaines de la modélisation moléculaire et de la biologie structurale.

Michael Nilges poursuivra l'action de Christophe d'Enfert en matière **d'organisation et de développement des plateformes technologiques et d'expérimentation animale** de l'IP (BIP 13/03/2020).

Nouvelles nominations comme Professeur, au 1^{er} avril 2020 :

- **Carla Saleh**, chef de l'unité Virus et interférence ARN,
- **Michaela Muller-Trutwin**, chef de l'unité HIV, inflammation et persistance,
- **Anavaj Sakuntabhai**, chef de l'unité Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses (BIP 13/03/2020).

Nouvelles nominations comme Responsables de Pôles, à compter du 1^{er} mars 2020, sous la responsabilité de Natalia Martin Palenzuela, au sein du *Grants* :

- **Jennifer Montagne**, au **pôle GO Coordination**, sera responsable d'une équipe qui assure la veille et la coordination de la mise en place des bourses individuelles sur financements externes, ainsi que la coordination de la contractualisation et le suivi des projets financés, en soutien aux managers et chefs de projets du *Grants Office*.
- **Maëlle Pichard**, au **pôle GO Europe**, sera responsable d'une équipe qui assure la veille d'opportunités de financement de la Commission européenne, ainsi que l'accompagnement des chercheurs dans le montage de dossiers à soumettre aux appels à projets, la contractualisation et le suivi de projets de recherche financés.
- **Sozic Sergeant**, au **pôle GO International**, sera responsable d'une équipe qui assure la veille d'opportunités de financement du *National Institute of Health (NIH)* aux États-Unis et d'autres financeurs à l'international, ainsi que l'accompagnement des chercheurs dans le montage de dossiers à soumettre aux appels à projet, la contractualisation et le suivi de projets de recherche financés (BIP 13/03/2020).

5. PRIX ET DISTINCTIONS

• **Cinq Pasteuriens lauréats des Prix 2019 de l'Académie des Sciences.** L'attribution du premier de ces prix date d'octobre 2019, suivis le 26 novembre 2019, sous la coupole de l'Institut de France, de la remise officielle des quatre suivants :

- **Raphaël Gaillard**, Prix Philippe et Maria Halphen, soutenant les projets sur la schizophrénie et les dépressions sévères décerné à des chercheurs européens francophones ayant contribué à la mise en évidence chez le malade de nouvelles pistes ou outils thérapeutiques. Ce prix a été attribué conjointement à **Joël Swendsen**, directeur de recherche au CNRS.

Raphaël Gaillard, de l'unité de Neuropathologie expérimentale, expert dans le domaine des sciences cognitives, a effectué des travaux sur la dépression à partir d'une observation clinique originale, et sur un modèle expérimental pharmacologique de schizophrénie. Le modèle choisi est celui de la kétamine, antagoniste des récepteurs au glutamate connu pour entraîner

des troubles psychiatriques voisins de ce que l'on observe dans cette maladie, à la fois chez des malades et des sujets sains. Plus récemment, partant de la prévalence particulière de la dépression chez les patients atteints de mastocytose, il a proposé une hypothèse, l'effet direct du médicament sur la microglie qui pourrait interférer avec la voie métabolique de la kynurenine. <https://www.academie-sciences.fr/fr/>

- **Lluís Quintana-Murci**, Prix de la Fondation Allianz-Institut de France, décerné chaque année à un chercheur, responsable d'une équipe de recherche médicale ou biomédicale française, dont les travaux conduisent à des applications cliniques susceptibles d'accroître l'espérance de vie. Lluís Quintana-Murci, directeur de l'unité Génétique évolutive humaine de l'IP, étudie la diversité du génome humain, aussi bien d'un point de vue fondamental que d'un point de vue appliqué à la compréhension de certains phénotypes d'intérêt médical, dont la réponse immunitaire.

Ses premiers travaux en génétique ont soutenu l'hypothèse d'une sortie côtière d'Afrique de l'Homme moderne il y a ~60 000 ans. Son expertise en génomique évolutive lui a permis de s'attaquer à des questions relatives à la diversité génétique et épigénétique de l'espèce humaine, notamment à la façon dont la sélection naturelle – en particulier celle exercée par les pathogènes – a façonné la diversité du génome humain.

Ses études sur l'évolution de la réponse immunitaire ont soutenu la théorie hygiéniste selon laquelle certains allèles, qui ont pu être avantageés dans le passé, car conférant un avantage lors d'une infection, seraient aujourd'hui responsables d'une susceptibilité accrue aux maladies auto-immunes et inflammatoires.

- **Simon Cauchemez**, Prix Louis-Daniel Beauperthuy en biologie moléculaire et génomique, prix biennal décerné à un chercheur (français ou étranger) pour des travaux d'épidémiologie ayant contribué à améliorer le sort de l'humanité. Simon Cauchemez, responsable de l'unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses, a travaillé sur l'application de méthodes innovantes à l'étude de l'épidémiologie de maladies virales (grippe, Ébola, Chikungunya, Zika, dengue, fièvre jaune), bactériennes ou parasitaires. L'objectif est de comprendre la propagation des agents infectieux émergents et de mieux prévenir et contrôler ces infections.
- **Daria Bonazzi**, Prix Grandes avancées françaises en biologie, doté par la Fondation Mergier Bourdeix de l'Académie des sciences. Le travail de Daria Bonazzi, de l'unité Pathogenèse des infections vasculaires, s'intitulait : "Des bactéries se comportent collectivement comme un liquide visqueux pour mieux infecter les vaisseaux sanguins".
- **Philippe Glaser**, Médaille Louis Pasteur de la Fondation André-Romain Prévot, destinée à un bactériologiste français. Philippe Glaser a été le premier à développer une méthode de sélection de bactéries recombinantes s'appuyant sur des interactions protéine-protéine. Il a coordonné plusieurs programmes de génomique de l'IP. Ses travaux ont porté sur l'évolution de certaines bactéries pathogènes, ainsi que sur les mécanismes de l'émergence et la dissémination des souches résistantes aux antibiotiques.
- **Carmen Buchrieser distinguée par le Prix Jacques Piraud 2019**, de la Fondation de recherche médicale. Ce prix issu d'une donation de Marcel Piraud, dédié à son fils Jacques, récompense les travaux de recherche sur les maladies infectieuses. Carmen Buchrieser, responsable de l'unité Biologie des bactéries intracellulaires, a été récompensée pour l'ensemble de ses travaux sur les facteurs de virulence des *Legionella*. Elle a notamment montré qu'au cours de leur évolution, les bactéries avaient acquis des gènes codant pour des protéines semblables à des protéines humaines. En les mimant, elles leur permettent de détourner les fonctions des cellules hôtes à leur avantage ; par exemple en modulant le fonctionnement de gènes impliqués dans la réponse immunitaire ou en modifiant le métabolisme cellulaire. Les débouchés de ces travaux intéressent les thérapies ciblant les interactions hôte-pathogène qui pourraient

être étendues à d'autres maladies infectieuses. La surveillance des légionelles dans l'environnement a aussi bénéficié des tests de détection mis au point à partir des données apportées par son équipe (BIP 29/11/2019).

- **Ludovic Tailleur a reçu le prix Georges, Jacques et Elias Canetti 2019** pour ses travaux sur *Mycobacterium tuberculosis*, qui lui a été remis par Stewart Cole, directeur général de l'IP, accompagné de Françoise Canetti. La comédienne et écrivaine Macha Méril a lu, à cette occasion, un texte du Pr Georges Canetti sur la tuberculose (BIP 13/12/2019).
- **Jérôme Gros récompensé par le Conseil européen de la recherche (ERC)** pour son projet "MechanoSelfFate" ou *Role of Tissue Mechanics in Embryonic Self-Organization and Cell Fate Plasticity*. C'est en réponse à l'appel *Consolidator Grant 2019* que Jérôme Gros, responsable de l'unité Régulation dynamique de la morphogenèse, a présenté ce projet.
L'ERC est devenu le label de l'excellence scientifique européenne. Il permet à la fois d'attirer les meilleurs chercheurs internationaux en Europe et surtout de développer la compétitivité scientifique européenne (BIP 20/12/2019).
- **Deux Pasteuriens élus à l'Académie des sciences**, parmi les 18 nouveaux membres :
 - **Lluís Quintana-Murci**, responsable de l'unité Génétique évolutive humaine, dans la section de Biologie humaine et sciences médicales
 - **Olivier Gascuel**, directeur du département de Biologie computationnelle et responsable de l'unité Bioinformatique évolutive, dans la section de Biologie intégrative (BIP 10/01/2020).
- **Prix Galien MedStartUp attribué au consortium NASDAQ : TWST** réunissant la fondation Praesens, l'IP Paris, l'IP de Dakar, le centre médical de l'université du Nebraska et l'entreprise *Twist Bioscience*, dans la catégorie "meilleure collaboration au service des populations en développement ou défavorisées à travers le monde". Ce consortium travaille au développement, à l'évaluation et à la diffusion sur le continent africain de solutions visant à mieux anticiper et répondre aux flambées épidémiques dans les zones à risque. Parmi ces solutions figurent des tests d'identification rapide d'agents pathogènes (BIP 20/12/2019).
- **Friederike Jönsson, lauréate de la médaille de bronze 2020 du CNRS**, qui récompense les premiers travaux consacrant des chercheurs spécialistes de leur domaine.
Friederike Jönsson est chef de groupe au sein de l'unité "Anticorps en thérapie et pathologie". Ses travaux portent sur les mécanismes effecteurs des anticorps dans les réactions allergiques et les maladies auto-immunes par des approches de recherche fondamentale et des études cliniques. Ces dernières années, elle s'est notamment intéressée à l'analyse de la contribution des anticorps IgG à l'anaphylaxie et de leur mode d'action dans ce contexte.
- **Prix Sanofi-IP**. Le 12 décembre dernier se tenait, sur le campus pasteurien, l'édition 2019 du symposium scientifique, animé par **Pascale Cossart**, vice-présidente du jury, et de la cérémonie de remise des Prix Sanofi-IP. Pour cette 8^e édition, quatre

lauréats ont été récompensés pour des travaux menés dans deux domaines : "immunologie" et "microbiologie et infection".

- le **Dr Carl F. Nathan**, du *Weill Cornell Medicine* de New York, a reçu un *International Senior Award* pour ses travaux sur les interactions hôte-pathogène. L'une de ses découvertes majeures est l'activation des macrophages par l'interféron gamma. Ces avancées ont considérablement structuré le domaine de l'immunologie et influencé les traitements des maladies infectieuses.
- **Trois International Junior Awards ont été remis aux lauréats suivants :**
 - le **Pr Andrea Ablasser**, de l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne, pour sa découverte sur le rôle de la reconnaissance de l'ADN au cours d'une infection. Cette découverte est à l'origine de stratégies visant à interférer avec certaines réactions liées à l'immunité innée afin de traiter des troubles liés à l'inflammation.
 - le **Pr Ido Amit**, du *Weizmann Institute of Science* en Israël, pour ses études sur cellules uniques et diversité des cellules immunitaires.
 - le **Dr Marek Basler**, du *Biozentrum* de l'Université de Bâle en Suisse, dont les recherches ont permis de comprendre comment fonctionne une importante nanomachine bactérienne qui délivre des effecteurs dans les cellules voisines. Ces travaux ont un impact sur l'étude de la pathogénèse bactérienne et celle des communautés polymicrobiennes (BIP 20/12/2019).

- **Renouvellement du label "Institut Carnot" pour l'IP** par le ministère de l'Enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation. Parmi les 39 instituts de recherche labellisés, l'IP a obtenu le renouvellement de sa labellisation d'Institut Carnot Pasteur Microbes et Santé (iC PMS) et recevra ainsi des financements annuels pendant quatre ans pour renforcer la recherche partenariale.

Créé en 2006, le label d'excellence Carnot est décerné par le gouvernement à des établissements publics de recherche en France qui s'engagent à développer des partenariats de recherche public-privé. Il est destiné à favoriser la conduite de travaux de recherche menés par des laboratoires publics avec des acteurs socio-économiques, en particulier des entreprises.

L'IP est labellisé Carnot depuis l'existence du label, pour la qualité scientifique de ses travaux et le professionnalisme de ses activités de transfert technologique. En développant les applications de la recherche et en transférant des solutions technologiques à l'industrie, l'IP est en mesure de répondre aux enjeux de santé publique mondiale et d'assurer une partie du financement de sa recherche. Il a pour objectif d'accompagner les acteurs industriels dans le développement de produits innovants dans les domaines de la thérapeutique, du diagnostic, des vaccins et de la biotechnologie (BIP 21/02/2020).

6. DIVERS

- **Postes d'accueil et contrats d'interface du Centre de Recherche Translationnelle (CRT).** Depuis sa création en 2014, le CRT fait appel à candidatures pour des médecins et des pharmaciens.

Le dispositif poste d'accueil est destiné au personnel de l'AP-HP et dédié aux praticiens hospitaliers (PH), assistants hospitalo-universitaires (AHU) et chefs de clinique associés (CCA).

En 2019, il a permis de renouveler les candidats suivants :

- **Caroline Rouard**, unité de François-Xavier Weill,
- **Baptiste Duceau**, unité de Fabrice Chrétien,
- **Delphine Sterlin**, unité de Pierre Bruhns,

et d'accueillir :

- **Maud Gits-Muselli**, unité de Françoise Dromer,
- **Tamazoust Guiddir**, unité de Muhamed-Kheir Taha,
- **Ghizlene Lahlou**, unité de Christine Petit,
- **Anne-Aurélié Lopes**, unité de Jean-Marc Ghigo.

Le dispositif contrat d'interface est destiné au personnel des hôpitaux nationaux et dédié aux PH, maîtres de conférence d'université - praticiens hospitaliers (MCU-PH) et professeurs d'université - praticiens hospitaliers (PU-PH).

En 2019, il a permis d'accueillir les médecins suivants :

- **Jérôme Nevoux**, unité de Christine Petit,
- **Richard Delorme**, unité de Thomas Bourgeron,
- **Véronique Frémeaux-Bacchi**, unité de Muhamed-Keir Taha,
- **Aurélien Dinh**, unité de Didier Guillemot.
(BIP 20/12/2019)

- **CRT : analyses monocellulaires (ou *single-cell*) à l'IP.** Un nouveau portail est ouvert à l'ensemble de la communauté scientifique de l'IP, du RIIP et des institutions externes. Il permet aux chercheurs d'accéder facilement à toutes les informations sur le support du C2RT pour les analyses *single-cell*.

La variation de cellule à cellule affecte tous les systèmes et processus biologiques, des cellules souches et du développement à l'immunologie ou au cancer. Les mesures conventionnelles de la population fournissent des informations moyennes qui ne révèlent pas l'individualité cellulaire et masquent les phénotypes extrêmes qui peuvent se produire au sein d'une population cellulaire donnée. Des percées récentes dans les technologies omiques unicellulaires ont permis de transposer les études à grande échelle au niveau unicellulaire et d'étudier le génome, l'épigénome, le transcriptome, le protéome, le métabolome et

leurs interactions inhérentes à la résolution monocellulaire.

• **L'UTechS CB** héberge des technologies et des pipelines intégrés de phénotypage, de tri, de transcriptomique et d'analyse de données. L'activité *single-cell* est également portée par les plateformes : UTechS PBI, UTechS MSBio, Biomics, et le Hub de Bioinformatique et biostatistique.

l'UTechS CB regroupe aussi les technologies de single-cell RNA-Seq, dont 10xGenomics, MARS-Seq et C1. Les applications telles que les réarrangements du TCR et du BCR et l'ATAC-Seq sont également disponibles. Le séquençage est réalisé par Biomics ou des partenaires externes. Un groupe d'experts du Hub de Bioinformatique et biostatistique propose une analyse exploratoire et statistique des données de scRNA-Seq, adaptée aux besoins de chaque projet. Contact : single_cell@pasteur.fr (BIP 07/02/2020).

• **Contrat cadre de collaboration de recherche avec Thermo Fisher**, signé pour une durée de deux ans (BIP 26/06/20).

• **Parution de la Lettre de l'IP n°108**, dédiée aux donateurs de l'IP. L'effet du microbiote intestinal sur la santé humaine y est présenté. Son étude ouvre la voie à une ère thérapeutique

totale nouvelle. Des travaux actuels pourraient avoir un impact sur la prise en charge de certaines maladies cardiovasculaires ou de cancers, mais aussi de maladies psychiatriques et neurodégénératives : un des projets réunissant des scientifiques de diverses disciplines (microbiologie, immunologie, neurosciences...) vise en effet à comprendre l'interaction, avérée mais encore mystérieuse, entre microbiote et cerveau. Contact : evelyne.aubin@pasteur.fr.

• **Place des femmes dans la recherche et à l'IP avec l'association Rêv'Elles.** Sensibiliser et informer de jeunes femmes issues de milieux modestes sur différentes carrières à l'IP était l'objectif de la journée organisée le 12 février par la Mission accueil accompagnement et suivi des carrières des chercheurs (MAASCC) et Nicolas Dray, chercheur au sein de l'unité Neurogénétiq ue du poisson zébré, en collaboration avec l'association Rêv'Elles.

• **Logo de l'IP 2020 : une nouvelle «p»sionomie pour afficher force et modernité.** L'IP a plusieurs enjeux en termes de communication et doit veiller, en particulier, à moderniser son image. C'est dans ce contexte que l'IP a souhaité faire évoluer son logotype (ou logo) en 2020 (BIP 28/02/2020).

7. CONGRÈS ET CONFÉRENCES

Congrès international sur la recherche thérapeutique pour les maladies tropicales négligées ou *5th Scientific meeting of the research network natural products against neglected diseases* (RESNET NPND). Seront abordés les cibles des médicaments, le mode d'action et la résistance, l'optimisation des résultats, les produits naturels, l'approche *in silico*, etc. Lieu : *Facultad de Información y Comunicación, Universidad de la República*, Montevideo, Uruguay. Date prévue 7 et 8 décembre 2020.

Conférences du Conseil Scientifique de l'Institut Pasteur, Amphithéâtre Duclaux, à 16h30

- Jeudi 5 novembre : **Roland Brosch**, Unité Pathogénomique mycobactérienne intégrée : *The evolution of the tubercle bacilli – a story on genomics, virulence and improved vaccines*
- Jeudi 3 décembre : **Françoise Dromer**, Unité Mycologie moléculaire : *Clash of the Titans vs the big Sleep: the secret life of Cryptococcus neoformans*.

8. PASTEURDON 2020

"Ensemble défendons la recherche" : une campagne qui se poursuit pour la 14^e édition.

C'est dans un contexte sanitaire inédit que la 14^e édition du Pasteurdon prend place en octobre. Chaque année, le **Pasteurdon** est un **moment privilégié au travers duquel la recherche et celles et ceux qui l'animent sont à l'honneur et qui permet de faire appel à la générosité du plus grand nombre pour soutenir les travaux de l'Institut Pasteur.**

L'épidémie de Covid-19 étant toujours active, cet événement conforte l'intérêt de se mobiliser afin d'aider la recherche pour lutter contre les menaces qui pèsent sur la santé, comme les maladies infectieuses ou neurodégénératives et les cancers, mais aussi la résistance aux antibiotiques, autant de sujets sur lesquels l'IP se mobilise au quotidien.

Cette **14^e édition du Pasteurdon** se déroulera du **mercredi 7 au dimanche 11 octobre**. Fidèle marraine de l'événement depuis dix

ans, Alexandra Lamy soutient cette nouvelle édition portée par de nombreux mécènes (BIP 04/09/2020).

Pasteurdon fait l'objet d'un soutien de la part de nombreux et nouveaux médias. Citons l'implication de TF1, France 2, France 3, France 5, M6, ainsi que des antennes de Radio France, aux côtés des partenaires qui ont renouvelé leur engagement :

- **Partenaires TV** : TMC, TFX, TF1 Séries Films, LCI, France Info TV, W9, 6TER, GULLI, C8, CSTAR, CNEWS, NRJ12, Chérie25, LCP-Assemblée nationale, Public Sénat, BFMTV, BFM Paris, BFM Business, RMC Story, RMC Découverte, la chaîne L'Équipe et France 24.
- **Partenaires radio** : RFI, BFM Business, RMC, Sud Radio, NRJ, Nostalgie, Chérie FM, Rire & Chansons, Radio Classique, RTL, RTL2, Fun Radio, Europe 1, RFM, Virgin radio.

Ce sont ainsi **près de 50 partenaires média qui s'engagent aux côtés des chercheurs** (soit près de 30 chaînes de télévision, plus de 15 radios et TV Magazine).

LIVRES SUR LE THÈME DES ÉPIDÉMIES DE MALADIES INFECTIEUSES

DESTIN DES MALADIES INFECTIEUSES

Charles NICOLLE

Édition France Lafayette 1993. (28 €)

Disponible au secrétariat de l'AAEIP

"Si la civilisation humaine se maintient, si elle continue de se développer et de s'étendre, les maladies infectieuses augmenteront de nombre dans toutes les régions du globe... ; les échanges, les migrations importeront en tous pays les maladies humaines et animales de chaque région. L'œuvre est déjà très avancée ; elle est assurée d'avenir". Prémonitoire à l'heure de la pandémie de Covid-19, c'est ce qu'écrivait, en 1933, dans *"Destin des maladies infectieuses"* Charles Nicolle, pasteurien, prix Nobel de Médecine et Physiologie 1928.

Né à Rouen en 1866, entré dans la carrière médicale, comme son père et son frère aîné, après avoir été attiré vers l'Histoire, Charles Nicolle effectue son internat à Paris, puis sa thèse en 1888 avec Émile Roux et Metchnikoff et revient à Rouen. Une surdité précoce, qui lui rend la pratique clinique difficile, a sans doute contribué à son orientation vers la biologie. Il voudrait développer sur place l'enseignement de la microbiologie mais il n'obtient pas les moyens nécessaires.

Quelques années plus tard une opportunité se présente ; la direction de l'Institut Pasteur de Tunis est vacante. Elle est d'abord proposée à son frère aîné, également médecin, qui souhaite rester en poste à Istanbul. Finalement c'est Charles qui entre en fonction en janvier 1903 dans un bâtiment en mauvais état. Grâce à son énergie, un nouvel Institut Pasteur sera inauguré en 1905. Dès son arrivée Charles Nicolle est confronté aux pathologies sévissant à l'état endémique sous cette latitude, typhus, brucellose, leishmaniose, etc.

Ses qualités d'observateur, d'homme de laboratoire, son sens de l'analyse, l'amèneront en 1909 à mettre en évidence le rôle du pou dans la transmission du typhus exanthématique (*Rickettsia prowazeki*) qui fait des ravages dans la région. C'est ce qui lui vaudra la reconnaissance la plus haute, le prix Nobel.

En 1919 ses qualités d'expérimentateur le conduisent, un des premiers, à monter le rôle d'infra microbes dans la grippe espagnole pour tenter d'expliquer ce qui est pressenti, mais pas encore mis en évidence, les virus.

Il est précurseur et d'actualité en mettant en évidence le rôle des infections inapparentes en montrant que des chèvres apparemment saines sont le réservoir de *Brucella melitensis*, responsable de la transmission de la fièvre de Malte dans le pourtour méditerranéen.

Charles Nicolle est également d'avant-garde lorsqu'il souligne l'importance du climat sur les vecteurs dans la répartition des maladies infectieuses et les épidémies.

Il s'interroge sur l'origine des microbes, leur plasticité, il émet des hypothèses qu'il développe, sur l'apparition de nouveaux caractères, la virulence, les mutations, la pathogénicité, l'adaptation à l'hôte. Il souligne les différences de sensibilité dans une même espèce selon les individus mais aussi en fonction de l'âge qui peut être un facteur de protection ou l'inverse selon le type d'infection.

S'il évoque l'apparition de nouvelles maladies infectieuses, la disparition de certaines d'entre elles, notamment par l'extinction de leurs vecteurs pour diverses raisons, par la vaccination, lui apparaît comme une éventualité.

Nommé en 1932 au Collège de France à la chaire de Médecine et Physiologie, Charles Nicolle y enseignera pendant trois ans. Il présentera d'abord ses leçons sous le titre *"Naissance, vie et mort des maladies infectieuses"*. Il retravaillera ce texte en le complétant et annonçant ne pas s'adresser aux seuls savants, avec un titre un peu différent : *"Destin des maladies infectieuses"*. Il ajoutera un chapitre sur le *"Rôle international de la médecine et des médecins"*.

Médecin, Homme de science, il est aussi Homme de lettres. L'écriture est peut-être un refuge car sa surdité l'a probablement isolé très tôt. Dès 1913, et ce malgré ses occupations, Charles Nicolle publiera d'autres œuvres de philosophie biologique et médicale, mais aussi une dizaine de romans ¹.

"Destin des maladies infectieuses" est écrit dans un français très châtié qui pourra apparaître un peu vieillot. Il n'en reste pas moins que c'est l'homme de réflexion qui transcende et l'approche philosophique n'est pas exclue.

Charles Nicolle décède en 1936 à Tunis, où il avait trouvé la sérénité pour se réaliser. Il y est enterré, à l'Institut Pasteur, sous la dalle où se croisent le pommier et l'olivier.

En 1992, Alain Leblanc (grand cours IP 1962), président de l'AAEIP de 1980 à 1985, qui a passé son enfance et fait ses études de médecine à Tunis, constate que ce livre *"Destin des maladies infectieuses"*, qui devrait être lu par tous les microbiologistes, est devenu introuvable. C'est à Bernard Vacher, alors président, que revient la tâche d'en lancer une nouvelle édition. Il sera aidé par Maurice Huet ² qui a pu prendre les contacts avec la famille de Charles Nicolle.

Yvonne LE GARREC

¹ Œuvres de Charles Nicolle : pp. 211 et 212 de l'ouvrage.

² Maurice Huet a aussi écrit : *"Le pommier et l'olivier - Charles Nicolle, une biographie (1866-1936)"*, qui évoque le parcours de Charles Nicolle de la Normandie à la Tunisie (Editions Sauramps Médical, Montpellier, 1995).

GOUVERNER L'IMPRÉVISIBLE. PANDÉMIE GRIPPALE, SRAS, CRISES SANITAIRES

Anne-Claude CRÉMIEUX

Éditions Lavoisier, Paris, 2009.
ISBN : 9782743011970, ouvrage broché, 106 p.
EAN13 : 9782743018429, eBook (20 €)

La **pandémie** actuelle de **grippe A H1N1** replace le problème des crises sanitaires au cœur de l'actualité en soulevant des interrogations majeures : sommes-nous prêts ? Avons-nous sur-réagi à une simple **épidémie de grippe** ? Avons-nous au contraire sous-réagi en laissant se diffuser sur l'ensemble de la planète un virus qui sera à l'origine d'une **pandémie** grave ?

Questions essentielles que pose chaque nouvelle crise sanitaire. SRAS, canicule, pandémie grippale, les premières crises sanitaires du XXI^e siècle ont introduit une nouvelle donne liée à leur rapidité et à leur ampleur. Elles prennent en défaut les scientifiques incapables de les prévoir. Elles désarçonnent les politiques obligés d'agir et de communiquer dans l'incertitude. Au fond, s'il est vrai que "gouverner, c'est prévoir", comment alors "gouverner l'imprévisible" ?

Dans tous les pays, l'attitude des pouvoirs publics est conditionnée par le dernier traumatisme vécu : le SRAS au Canada et en Chine, la canicule en France, l'ouragan Katrina aux États-Unis. Pour bien appréhender les mécanismes en jeu, cet ouvrage nous plonge donc au cœur des trois grandes **crises sanitaires** récentes qui ont ébranlé la France. Des décisions scientifiques et politiques à leur impact médiatique, il nous transporte aux côtés des acteurs du moment et nous donne à vivre, à réfléchir et à comprendre les événements et leurs conséquences en temps réels.

D'après la présentation de l'éditeur

LE RETOUR DES ÉPIDÉMIES

Auriane GUILBAUD et Philippe SANSONETTI

Éditions Puf/Vie des idées, 2015.
ISBN : 978-2-13-065070-6, 95 p. (9 €)

Les virus, parasites, bactéries et autres micro-organismes à l'origine de maladies infectieuses transmissibles coexistent depuis toujours avec les êtres humains. En dépit des progrès scientifiques et du développement de la santé publique, des maladies connues depuis des siècles continuent de sévir (choléra, paludisme), tandis que de nouvelles maladies pouvant se disséminer à grande échelle apparaissent (sida, SRAS). Depuis la fin du XX^e siècle, la possibilité d'une épidémie véritablement mondiale fait naître un sentiment de vulnérabilité, réactivant la peur d'un retour vers un "âge noir" où l'humanité était incapable de contrôler les épidémies. Pourquoi ces maladies (ré)émergent-elles et se transforment-elles en épidémies ? Comment peut-on les combattre ? Cet ouvrage revient sur quelques-unes des épidémies qui affectent la population mondiale en ce début de XXI^e siècle et en analyse les enjeux scientifiques, sociaux et politiques.

Auriane Guilbaud est politiste, maître de conférences en science politique à l'université Paris VIII. Ses recherches portent notamment sur les politiques de santé mondiale.

Philippe Sansonetti est médecin et microbiologiste, professeur au Collège de France et à l'Institut Pasteur.

D'après la présentation de l'éditeur

L'ÉPIDÉMIOLOGIE OU LA SCIENCE DE L'ESTIMATION DU RISQUE EN SANTÉ PUBLIQUE

Arnaud FONTANET

Co-édition Collège de France/Fayard
Collection "Leçons inaugurales", Paris, 2019.
ISBN : 978-2-213-71314-4, 80 p. (12 €).
EAN électronique : 9782722605336 (4,99 €)

Peut-on évaluer le risque d'avoir une maladie en lien avec nos gènes, nos comportements ou notre environnement ? L'épidémiologie, qui étudie la répartition et les déterminants des maladies dans la population, permet de répondre à ces questions. Le développement fulgurant de cette science, dans la seconde moitié du XX^e siècle, a permis de faire des progrès considérables dans l'identification des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires et de nombreux cancers. Les progrès du séquençage du génome humain au début du XXI^e siècle et, d'une façon plus générale, l'accès aux données massives (*big data*), ont révolutionné la recherche en épidémiologie tout en lui imposant de nouveaux défis scientifiques et éthiques.

Arnaud Fontanet est épidémiologiste, Professeur à l'Institut Pasteur et au Conservatoire national des arts et métiers. Jeune interne en médecine, il a découvert la santé publique lors de missions humanitaires en Asie et s'est formé en épidémiologie à l'université de Harvard aux États-Unis. Il est le premier professeur invité sur la chaire annuelle Santé publique du Collège de France, créée en 2019

D'après la présentation de l'éditeur

VIE ET MORT DES ÉPIDÉMIES

Patrice DEBRÉ et Jean-Paul GONZALEZ

Éditeur : Odile Jacob, 2013.
ISBN : 978-2-7381-7617-2, 288 p. (3,90 €)
EAN13 : 9782738176172, Ebook PDF, 4.37 MB (17,99 €)

Les maladies infectieuses sont la cause de près de 14 millions de morts chaque année dans le monde, la plupart dans les pays du Sud. Environ 350 maladies infectieuses sont apparues entre 1940 et 2004, une majorité provenant du Sud, et 90% des virus et bactéries étaient encore inconnus dans les années 1980, tandis que des maladies disparues réapparaissent.

Dans ce livre, Patrice Debré et Jean-Paul Gonzalez retracent toute l'histoire des grandes épidémies passées, des pestes à la tuberculose, et démontrent que l'émergence de maladies infectieuses est un phénomène qui participe de la logique même du vivant. Ils soulignent surtout que, malgré les peurs, jamais nous n'avons été aussi bien armés pour lutter contre elles. Une réflexion originale sur le combat mondial contre les épidémies et sur les moyens dont nous disposons pour les éradiquer.

Patrice Debré est professeur d'immunologie à l'université Pierre et Marie-Curie Paris VI. Il a été chef de service, directeur d'un institut de recherche à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière et ambassadeur de France chargé de la lutte contre le sida et les maladies transmissibles.

Jean-Paul Gonzalez est médecin virologue, directeur de recherche à l'Institut de recherche pour le développement (IRD, Marseille) et *senior advisor* pour les maladies émergentes et la biosécurité auprès de l'Agence Metabiota (Washington, DC). Il a dirigé le Centre international de recherches médicales de Franceville, au Gabon.

D'après la présentation de l'éditeur

VIE DE L'ASSOCIATION

1. ADMISSIONS

Après l'approbation du Conseil d'Administration en date du 30 janvier 2020, nous avons le plaisir d'accueillir :

- comme membres titulaires :

- **Marie-Fleur Durieux**, Médecin, cours "Mycologie médicale" 2019, assistante hospitalo-universitaire au CHU de Limoges,
- **Joseph Lorenz**, Professeur associé de nationalité américaine, Central University of Washington (États-Unis), cours "*Human Population Genomics and Genetic Epidemiology*" 2019.

- comme membres correspondants :

- **Huguette Saliceti**, Docteur en Écologie humaine, retraitée,
- **Massimo Sericola**, Technicien hygiéniste en produits alimentaires (diplômé de l'Institut Pasteur de Lille).

2. LE CARNET DE L'ASSOCIATION

ILS NOUS ONT QUITTÉS

- **Konrad Bögel**, Professeur de médecine vétérinaire, de nationalité allemande, cours Sérologie 1965, décédé le 2 août 2020. Il était le beau-père du Dr Monika Neuhaüser (cours Virologie médicale 1989 et Immunologie générale 1990),
- **Edmond Leresche**, Docteur vétérinaire de nationalité suisse, cours Immunologie générale et Sérologie 1965, décédé le 6 juillet 2020. Fidèle adhérent et assidu des Assemblées générales de l'Association. En 2008, il avait été l'organisateur de la mémorable Assemblée tenue à Lausanne et Morges, en hommage au Dr Alexandre Yersin,
- **Jean Pusel**, Docteur en médecine, cours Microbiologie, et cours Immunologie générale et Sérologie, 1966, décédé le 4 février 2020,

- **Arlette Saleun**, Chirurgien dentiste, épouse du Docteur Jean-Paul Saleun, décédée le 18 février 2020,
- **Isabelle Saliou**, Magistrate, décédée le 12 juillet 2020, fille du Professeur Pierre Saliou, et de Madame Nicole Saliou †,
- **Henri Sarrat**, Docteur en médecine, cours Microbiologie, Immunologie et Sérologie 1959-60 et Mycologie 1972, décédé à Nice le 4 février 2020,
- **Jean-René Seznec**, Docteur en médecine, cours Microbiologie, et cours Immunologie générale et Sérologie 1959-60, décédé le 18 mai 2020,
- **Roland Vilaginès**, Docteur en pharmacie, stagiaire en 1960 dans le service du Pr Pierre Lépine du département de Virologie, décédé le 6 février 2020. Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris V, Roland Vilaginès était Membre de l'Académie nationale de Pharmacie, Membre correspondant de l'Académie nationale de Médecine, Chef de service honoraire du Centre de Recherche et de Contrôle des Eaux de Paris. Il avait organisé de nombreux stages Regain pour l'AAEIP, dont il était Membre d'honneur. Nous lui restons reconnaissants.

Les faire-parts de décès de plusieurs de nos amis, collègues ou maîtres, n'ont pu nous parvenir au cours de cette période d'éloignement lié à la crise sanitaire. Les hommages leur seront rendus ultérieurement, tels qu'à Madame **Odile Croissant**, au Docteur **Max Goyffon** et aux Professeurs **Jacques Acar**, **Francis Gasser** et **Jean-Louis Virelizier**.

Nous adressons à leurs familles l'expression de notre sympathie et de nos sincères condoléances, ainsi que l'assurance de toujours trouver, auprès de l'AAEIP, un accueil très chaleureux.

REPORT DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2020

Le rendez-vous de mai 2020 à Nantes ayant dû être annulé du fait de la situation sanitaire, si les conditions le permettent, c'est à Paris qu'aura lieu l'Assemblée générale :

jeudi 15 Octobre après-midi

Convocation et renseignements complémentaires vous seront bientôt adressés.

Nous espérons pouvoir remettre à 2021 la rencontre nantaise.

ACTIVITÉS CULTURELLES

Pour agrémenter une après-midi d'automne et nous éloigner de la grisaille parisienne, Patrick Hemmler est venu à l'Institut Pasteur le 10 septembre 2019 pour nous faire une conférence sur la ville de Petra en Jordanie. Les plans et les photos du site, qui illustraient son propos, nous ont fait rêver.

LA CITÉ CARAVANIÈRE DE PÉTRA

Patrick HEMMLER¹

Ville parmi les plus puissantes de l'Antiquité, la capitale du royaume nabatéen, célèbre pour ses tombeaux sculptés dans la roche, était stratégiquement placée sur la grande route des caravanes reliant l'Orient à l'Occident.

Le royaume nabatéen rayonnait dans tout le monde antique. Sa domination s'étendait sur l'actuelle Jordanie, le sud de la Syrie, une partie d'Israël, de l'Égypte et de l'Arabie Saoudite. Immense étendue désertique, traversée par les caravanes apportant à l'Occident les marchandises exotiques d'Orient. Le contrôle exercé sur ce commerce par les Nabatéens, peuple arabe d'origine nomade, leur apporta gloire et prospérité. Ils choisirent de loger la capitale de leur royaume dans une petite vallée située entre de hautes montagnes, la préservant ainsi des regards ennemis. Une telle situation lui valut le nom de rocher -Pétra- attribué par les Grecs. Les Nabatéens, eux, la nommaient – Rqm – « Jeux de couleurs », en référence aux jeux de couleurs de la lumière sur les montagnes de grès. Le 1er siècle av. J.-C. et le 1er siècle de l'ère chrétienne correspondent à l'âge d'or du royaume nabatéen.

Avant de pénétrer dans le défilé, on trouve le « **tombeau aux Obélisques** », « **Bab es-Siq** ». Situé à l'entrée du Siq (défilé) avant d'entrer dans Pétra, sa façade est imposante, douze mètres de haut. Dans sa partie supérieure se trouvent quatre sculptures en forme d'obélisques égyptiens, cas unique parmi la centaine de tombes sculptées de Pétra, les spécialistes pensent aujourd'hui qu'il s'agit de « Nafesh », symbole des défunts dont le rôle est d'en perpétuer le souvenir. L'intérieur du tombeau est composé d'une unique salle de six mètres de côté comportant quatre tombes.

L'arrivée à Pétra se fait par un défilé naturel étroit, qui fraye son chemin entre deux gigantesques murs de roche pour finalement déboucher majestueusement sur le temple de la « **Khazneh** », le monument le plus célèbre de la cité. Le 22 août 1812, au cours d'un périple à travers le Proche-Orient, l'explorateur suisse Johann Ludwig Burckhardt, entendit parler d'une ancienne cité, cachée dans une vallée ; il fut guidé par un bédouin de la région, et resta sans voix devant le spectacle. Il venait de redécouvrir la capitale du royaume nabatéen.

Le temple de la Khazneh est l'un des plus beaux monuments du monde antique. Sa position à la sortie du défilé le rend particulièrement impressionnant. Le fait qu'il soit entièrement taillé dans la roche renforce l'impact de cette vision. Sa façade est de 39 mètres de haut, toute sa décoration est en relief. L'empreinte de la mythologie grecque est présente sur la totalité de la façade. À l'intérieur se trouvent quatre chambres funéraires découvertes en 2003.

Sculpté sur un flanc de colline, le « **Grand Théâtre** », pouvait recevoir 10 000 spectateurs. Le Grand Théâtre suit les règles de construction des théâtres romains. Il était décoré de colonnes à chapiteaux et de statues logées dans des niches.

Le **complexe funéraire des tombeaux royaux** accueillait la sépulture des rois nabatéens. Sa taille gigantesque, sa façade très



Pétra. À gauche, Le Siq à l'entrée de la ville (Crédit : Yang Jin) ; à droite : La Khazneh (Crédit : Reiseuhu).
<https://unsplash.com/photos/EyEAzdTVJlg>

travaillée lui donnent une allure royale. Une des énigmes de Pétra porte sur l'identité des occupants de ces tombeaux royaux.

Le **Grand Temple** est sans conteste le plus grand monument de Pétra, mais le tremblement de terre de 363 apr. J.-C. n'a pas épargné ce temple, sur le sol duquel on trouve : chapiteaux, tambours de colonnes, gros blocs de pierre. Situé en plein cœur de Pétra, construit à l'apogée du royaume (9 av. J.-C. – 40 apr. J.-C.), il achevait le processus de modernisation de Pétra.

Le **Monastère**, « **Ed-Deir** », ce monument est, avec la Khazneh, le plus connu de Pétra. Pour y accéder, il faut monter 800 marches, dont une partie est taillée dans le roche. Ed-Deir est également le nom de la montagne sur laquelle il est situé, il signifie le monastère en arabe. Sa façade est monumentale (48 m de haut), avec une unique chambre carrée de 12 mètres de côté. Sa façade a été élaborée en creusant la montagne, ce qui l'a protégée de l'érosion. Il avait une fonction religieuse car dans la chambre intérieure on a retrouvé un socle sur lequel devait être posé une pierre levée (un bétyle).

La faiblesse des précipitations ne fut pas un obstacle au développement de Pétra, pourtant enclavée dans le désert. Un système élaboré de récupération d'eau permit de faire vivre 30 000 habitants dans une cité florissante. L'eau de pluie était stockée dans des citernes souterraines creusées dans la roche. Des bassins de décantation assuraient la pureté de l'eau. Des tubes en céramique amenaient l'eau vers les citernes réparties dans toute la ville.

En 106 apr. J.-C., le royaume nabatéen fut annexé par l'empereur romain Trajan. Il cessa d'exister en tant que royaume et devint province romaine d'Arabie. Cela marque, malgré sa prospérité, le commencement de son déclin. La cité de Pétra reste, malgré tout, un des plus beaux sites de l'antiquité antique.

¹ Diplômé de l'École du Louvre, ce guide conférencier a de nombreuses cordes à son arc. Il propose des cours et conférences en histoire de l'art et des promenades dans tous les quartiers de Paris. Il peut en raconter les coutumes, énigmes et légendes. Il fait visiter tous les musées de Paris et l'ensemble du Louvre.

39, rue au Pain, 78100 Saint Germain en Laye. Tél. 01 34 51 24 08.



Président Fondateur : Pierre BRYGOO, Docteur en médecine †
Président d'Honneur : Professeur Stewart COLE, Directeur général de l'Institut Pasteur

CONSEIL D'ADMINISTRATION

CONSEILLERS ÉLUS ET CONSEILLERS À VIE*

A) MEMBRES DU BUREAU

- Président :
Pr Pierre SALIOU, Docteur en médecine
- Vice-présidents :
Jean-Luc GUESDON, Docteur ès sciences
Pr Anne BOUVET, Docteur en médecine
- Trésoriers :
Catherine DE SAINT-SARGET, Scientifique
Jean-Paul PENON, Docteur en pharmacie
- Secrétaires généraux :
Catherine OFFREDO, Docteur en médecine
Véronique VERNET-GARNIER, Docteur en pharmacie

B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

- Activités culturelles :
Claude MARQUETTY, Docteur en pharmacie
Catherine OFFREDO
- Admissions :
Michel BERNADAC, Docteur vétérinaire
- Annuaire :
Pr Pierre LEBON, Docteur en médecine
- Bulletin :
Pr Anne BOUVET
Pr Jean-Marc PERSON, Docteur vétérinaire
- Communication et Relations internationales :
Jacques POIRIER, Docteur vétérinaire
- Entraide :
Catherine DE SAINT-SARGET
- Finances :
Catherine DE SAINT-SARGET
Jean-Paul PENON
- Séminaires à distance par visioconférences :
Jean-Luc GUESDON

C) AUTRES CONSEILLERS

Paul T. BREY, Docteur ès sciences
Vincent DEUBEL, Docteur ès sciences
Valérie GUEZ-ZIMMER, Docteur ès sciences
Jean-Claude KRZYWKOWSKI, Pharmacien
Yvonne LE GARREC, Docteur en pharmacie*
Daniel VIDEAU, Docteur vétérinaire*

CONSEILLERS DÉSIGNÉS PAR LA DIRECTION DE L'INSTITUT PASTEUR

François ROUGEON,
Professeur émérite à l'Institut Pasteur

Monica SALA,
Docteur ès sciences, Directrice de l'Enseignement

CONSEILLERS HONORAIRES

Alain CHIPPAUX, Docteur en médecine
Pr Bernard DAVID, Docteur en médecine

François POTY, Docteur en médecine
Pr Jean-Claude TORLOTIN, Docteur en pharmacie

BIENFAITEURS

Nous remercions la Direction générale de l'Institut Pasteur,
ainsi que les nombreux amis qui contribuent généreusement au succès des activités de l'Association.

ADRESSE ET SECRÉTARIAT

AAEIP • 28 rue du Docteur Roux • 75724 Paris Cedex 15

Téléphone et télécopie : 01 45 68 81 65

www.aaeip.fr

La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

Secrétariat : Véronique CHOISY - Mél : aaeip@pasteur.fr