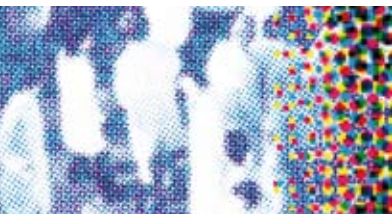
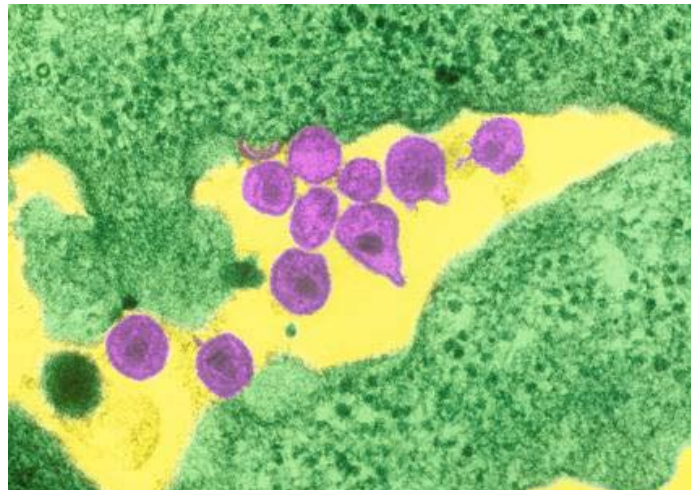




Pathologies

L'Institut Pasteur
le Réseau International
des Instituts Pasteur
&
Le VIH/Sida

« Le savoir est le
patrimoine de l'humanité »
Louis Pasteur



La lutte contre les maladies infectieuses



L'Institut Pasteur contribue à la prévention et au traitement des maladies, notamment infectieuses, par la recherche, la formation et des actions de santé publique.

Les maladies infectieuses provoquées par des pathogènes (**virus**, **bactéries**, **parasites** ou **champignons**) tuent chaque année 13 millions de personnes dans le monde.

> La mobilisation des chercheurs

L'Institut Pasteur et le Réseau International consacrent une grande partie de leurs ressources à la recherche sur ces pathologies infectieuses (Sida, tuberculose, paludisme...) et émergentes (SRAS, grippe, dengue, fièvre du Nil occidental...).

> La diffusion du savoir

Afin que les résultats de ces travaux bénéficient aux populations concernées, l'Institut Pasteur a noué des partenariats étroits avec des institutions de recherche dans ses domaines d'activité et avec de grands acteurs institutionnels nationaux et internationaux, publics ou privés. L'objectif est de contribuer à l'amélioration de la santé humaine par la recherche fondamentale, la surveillance et l'alerte ainsi que par le développement de nouveaux outils de diagnostic et la mise au point de médicaments et de vaccins.

GLOSSAIRE

Virus : agent infectieux, invisible au microscope optique. Se distingue des bactéries par le fait qu'il ne possède qu'un seul type d'acide nucléique ARN ou ADN.

Bactérie : micro-organisme unicellulaire sans noyau, visible seulement au microscope, dont les deux principales formes sont les sphériques (coques) ou allongées (bacilles).

Parasite : organisme animal ou végétal qui vit aux dépens de son hôte.

Champignon : organisme unicellulaire filamenteux qui se multiplie dans un milieu favorable en pouvant entraîner des maladies (aspergillose, mycoses...).



Le VIH/Sida

Quelques chiffres dans le monde

- **33 millions** de personnes vivant avec le VIH
- **Plus de 2 millions** de décès par an
- **2,7 millions** de nouvelles infections par an, dont **400 000 enfants** de moins de 15 ans
- Dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, **31 % des personnes** éligibles pour un traitement reçoivent réellement

Source : Onusida 2008

Le VIH/Sida est devenu l'une des principales causes de décès par maladie dans les pays à faibles revenus, notamment en Afrique. De la découverte du virus responsable du Sida en 1983 à la recherche de possibles candidats-vaccin, et la mise au point des antirétroviraux, de grandes avancées ont été réalisées.

> Le virus et sa physiopathologie

Des équipes de l'Institut Pasteur et du Réseau International travaillent sur différents aspects de l'infection et du contrôle de la dissémination du virus dans l'organisme :

- mécanismes de réplication du virus,
- mutations du VIH,
- capacités des différentes souches à se recombiner génétiquement,
- réponse du système immunitaire,
- protection innée contre le virus,
- contrôle naturel de l'infection,
- modèles animaux,
- ou encore amélioration des traitements...

> Des progrès dans le dépistage et le suivi

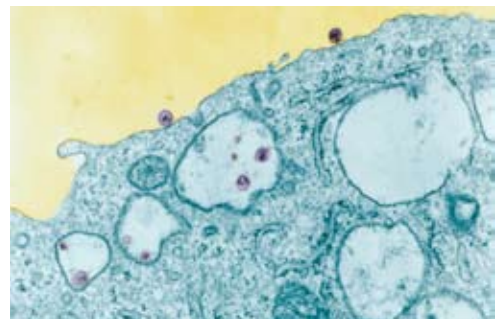
Le Réseau International des Instituts Pasteur mène sur l'ensemble des continents des programmes de prévention et de suivi des patients. En Afrique et en Asie du Sud-Est, les instituts réalisent les tests de dépistage et participent au suivi médical des patients séropositifs (charge virale, recherche de résistances aux antirétroviraux...). Ils sont également engagés dans des actions de prévention de la transmission du virus de la mère à l'enfant, dans la prise en charge thérapeutique des enfants infectés, ou encore dans le suivi de personnes touchées à la fois par le VIH/Sida et la tuberculose.

> La recherche difficile d'un vaccin

L'extrême variabilité du virus est l'une des principales difficultés rencontrées pour la mise au point d'un vaccin. Les recherches vaccinales visent à découvrir des fragments du VIH capables d'activer l'immunité humorale et cellulaire spécifique dirigée contre le virus.

Deux candidats-vaccin sont développés en parallèle :

- ✓ un candidat-vaccin préventif « VIH-rougeole », avec des essais cliniques débutant fin 2009 ;
- ✓ un candidat-vaccin thérapeutique, visant à restaurer les défenses immunitaires chez les personnes infectées.



Entrée du virus VIH-1 dans un macrophage

GLOSSAIRE

Rétrovirus : virus enveloppé dont le génome est constitué d'ARN, qui, après transformation en ADN, s'intègre dans les chromosomes de la cellule hôte afin de s'y répliquer.

Infections opportunistes : le système immunitaire affaibli ne permettant plus de lutter naturellement contre les contagions, d'autres infections trouvent alors un terrain favorable à leur développement chez le patient séropositif.

La pathologie

Le Sida (Syndrome d'immunodéficience acquise) est un déficit immunitaire chronique qui résulte d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Ce dernier s'attaque au lymphocyte T CD4+, l'une des cellules clés de l'organisme.

L'infection par le VIH est suivie d'une période asymptomatique avant que la chute des défenses immunitaires ne favorise l'apparition de maladies opportunistes. En l'absence de traitements, le Sida tue dans la très grande majorité des cas.

Plus de 30 millions de personnes concernées, plus de 2 millions de décès chaque année : le Sida reste une pathologie d'actualité.

> Les modes de transmission

L'épidémie s'est d'abord répandue sur le continent africain principalement par voie hétérosexuelle, puis s'est développée à partir de 1981 en Amérique du Nord auprès des communautés homosexuelles avant de toucher l'Europe. On a constaté ensuite que la maladie touchait aussi les transfusés, les hémophiles et les toxicomanes échangeant leurs seringues, preuve de la transmission par voie sanguine. Enfin, la transmission de la mère à l'enfant pendant la grossesse, lors de l'accouchement ou durant l'allaitement a été mise en évidence.

> Les traitements

Depuis l'arrivée du premier médicament antirétroviral AZT en 1996, les traitements contre le VIH/Sida ont beaucoup évolué. Aujourd'hui, le traitement habituel est qualifié de trithérapie puisqu'il associe trois molécules qui contrôlent l'infection dans l'organisme en interagissant à différentes étapes de réplication du virus. Le traitement induit une baisse de la circulation virale dans le sang ainsi qu'une augmentation du taux des lymphocytes T CD4+. Ces médicaments confèrent une meilleure protection contre les infections opportunistes mais peuvent être à l'origine d'effets secondaires d'intensité variable.

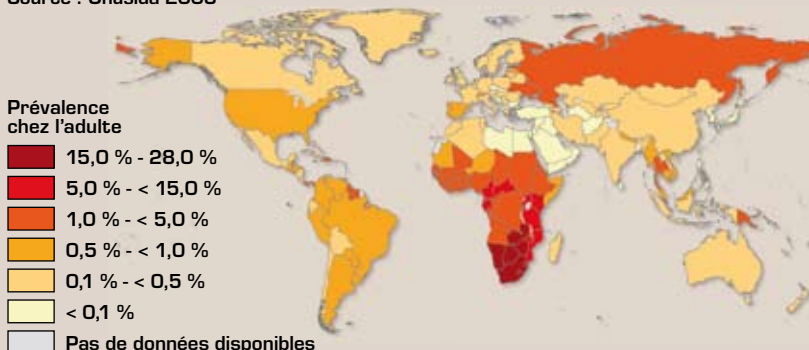
Les grands types de symptômes

Les symptômes du Sida que l'on reconnaît habituellement (perte de poids, fièvres...) sont dus aux infections opportunistes entraînées par la chute des défenses immunitaires.

Ainsi, la tuberculose est l'une des premières causes de mortalité des malades du Sida, surtout en Afrique, et la cryptococcose, responsable de méningites, occupe le deuxième rang de ces infections fatales aux patients porteurs du VIH.

L'infection à VIH dans le monde

Source : Onusida 2008



À SAVOIR



Un prix Nobel pour la découverte du virus

En octobre 2008, le prix Nobel de médecine a été décerné à Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier de l'Institut Pasteur, pour leurs travaux portant sur la découverte du virus du Sida.

En 1983, l'équipe des chercheurs a été la première à isoler le VIH, « une découverte essentielle à la compréhension actuelle de la biologie de cette maladie et à son traitement antirétroviral », a souligné le comité Nobel.

Diagnostic du VIH-1

En avril 2007, l'Institut Pasteur et le NIH (National Institutes of Health), réseau d'agences du ministère américain de la santé, ont renouvelé leur accord de collaboration pour améliorer le diagnostic du VIH-1.

Les axes de recherche

Les recherches couvrent de nombreux aspects de l'infection par le virus et mobilisent plusieurs équipes de l'Institut Pasteur à Paris comme au sein du Réseau International.

Réalisés en lien avec l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS), les programmes ont notamment pour objectif de trouver les portes d'entrée du virus dans les cellules et de comprendre les mécanismes moléculaires de sa dissémination dans l'organisme et de son contrôle.

> Le virus dans l'organisme

Différentes équipes étudient les réponses du système immunitaire, notamment la création par les cellules des barrières nécessaires à leur défense contre les attaques virales. Ces équipes tentent également de comprendre comment le VIH-1 se multiplie dans les macrophages, cellules spécifiques des défenses immunitaires, et y reste latent.

Comment le VIH passe-t-il d'une cellule à l'autre ? Comment une cellule dresse-t-elle d'elle-même des barrières antivirales ? La description des mécanismes de réplication du VIH et de la réponse immunitaire humaine permettra de mieux comprendre les capacités d'infection et les processus de dissémination du virus.

> L'étude de la transmission

Des études sur l'amélioration de la prévention du passage materno-foetal du virus sont en cours.

Une attention particulière est accordée à la résistance maternelle du placenta à l'infection, et à l'immunité innée maternelle. Deux pistes qui pourraient permettre de contrôler la transmission *in utero*.

Les chercheurs s'intéressent également à l'augmentation des risques de transmission dans le cas de co-infections virales ou parasitaires.

Le Réseau International et la recherche clinique

Le Centre Pasteur du Cameroun a initié un programme de prévention de la transmission du VIH/Sida de la mère à l'enfant. Il a également lancé une étude pour l'amélioration de la prise en charge des enfants séropositifs (traitements et réponses à la vaccination).

Au Cambodge, le programme de recherches mené avec l'ANRS porte sur la co-infection VIH-tuberculose, les protocoles d'administration des antirétroviraux permettant de contrôler la multiplication du VIH, les interactions médicamenteuses et les mécanismes immunologiques.



> La protection naturelle contre le virus

Il existe un certain nombre de personnes qui, malgré une ou plusieurs expositions au virus, ne sont pas infectées. Par ailleurs, il existe de rares patients séropositifs depuis plus de dix ans dont l'organisme est capable de contrôler naturellement la multiplication du virus. Ces deux groupes de personnes sont l'objet de toutes les attentions des chercheurs. Les études ont montré, par exemple, le rôle essentiel de lymphocytes T CD4+ et T CD8+ chez ces patients « contrôleurs du VIH ».

L'Unité de régulation des infections rétrovirales, laboratoire dirigé par Françoise Barré-Sinoussi, étudie l'importance des cellules dites « tueuses naturelles » capables de contrôler les cellules infectées. D'autres recherches réalisées à partir d'un modèle animal (singe) visent une meilleure compréhension des mécanismes de progression ou non vers les stades avancés de la maladie.

> Les mécanismes de l'immunodéficience

Le Laboratoire d'immunopathologie virale à l'Institut Pasteur s'attache à comprendre les interactions entre les lymphocytes T CD8+ et le VIH-1 dans la reconstitution du système immunitaire des séropositifs sous antirétroviraux. Font également l'objet de recherches : les mécanismes de la prise de contrôle par le virus de son environnement, les capacités du virus à se multiplier, les processus de dérèglement et de destruction du système immunitaire.

Le Réseau International et la recherche fondamentale

L'Institut Pasteur de Corée, inauguré en avril 2004, s'attache aujourd'hui à définir de nouvelles cibles thérapeutiques. Le Centre de Recherche HKU-Pasteur à Hong Kong et l'Institut Pasteur de Shanghai se sont spécialisés dans la diversité génétique et la résistance aux antirétroviraux. A l'Institut Pasteur - Fondation Cenci Bolognetti en Italie, les chercheurs développent de nouvelles molécules de type « reverse transcriptase » et « inhibiteurs de l'intégrase ».

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Corée s'attachent à définir de nouvelles cibles thérapeutiques

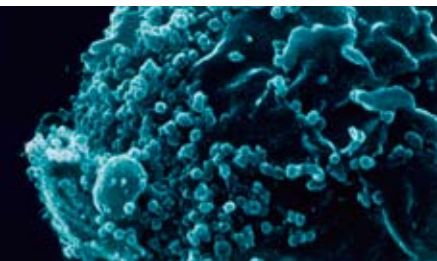
L'Unité de régulation des infections

rétrovirales, dirigée par Françoise Barré-Sinoussi à l'Institut Pasteur, étudie parmi d'autres thèmes les mécanismes de contrôle de la transmission *in utero* du VIH-1 et l'augmentation de risque lors de co-infections virales ou parasitaires comme le paludisme.

À SAVOIR

→ L'Institut Pasteur de Bangui est désormais Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé (CCOMS). Il est ainsi devenu un nouvel observatoire microbiologique des maladies transmissibles et participe à des actions collectives en lien avec les programmes de l'OMS.

→ Depuis 2003, l'Institut Pasteur d'Algérie, laboratoire régional de référence, mène un programme de surveillance sur les résistances aux antirétroviraux.



Le virus VIH-1 à la surface d'un lymphocyte



L'Afrique au premier plan de la recherche clinique

Vaccin VIH-rougeole : il s'agit d'un vaccin élaboré à partir du vaccin vivant atténué de la rougeole. Il est dit « recombinant » car des gènes du VIH ont été introduits dans le génome du virus atténué de la rougeole.

Lymphocytes T CD4+ : les cellules de l'organisme impliquées dans l'immunité cellulaire qui sont prises pour cible par le VIH.

Résistances : la résistance aux antirétroviraux peut être constatée chez des patients non encore traités (résistance primaire) et chez des séropositifs déjà sous traitement (résistance secondaire).

Perspectives : nouveaux médicaments et vaccination

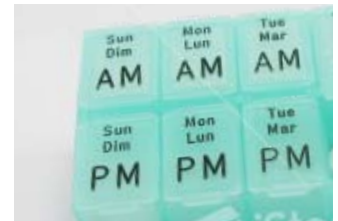
> Les traitements médicamenteux

Les essais cliniques en cours ont pour objectif d'améliorer les thérapies existantes. Le Laboratoire d'immunopathologie virale et l'Unité d'immunorégulation de l'Institut Pasteur sont notamment associés aux essais cliniques menés par l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida (ANRS).

> La voie de la vaccination

La difficulté de la mise au point d'un vaccin réside dans l'extrême variabilité du virus. Il est essentiel d'identifier des séquences du virus communes à un maximum de souches virales pour que les vaccins puissent protéger de la majorité des virus existants. Un candidat-vaccin « VIH-rougeole », mis au point ces dernières années au Laboratoire de génomique virale et vaccination de l'Institut Pasteur fera l'objet d'essais cliniques en 2009/2010. Si son efficacité est prouvée, il visera en priorité les enfants et les adolescents.

Un second candidat-vaccin à usage thérapeutique est destiné à restaurer les défenses immunitaires des patients infectés. Il a été développé par le Laboratoire virologie moléculaire et vectorologie de l'Institut Pasteur. Les résultats encourageants sur les animaux laissent entrevoir la mise en place prochaine d'essais cliniques sur l'homme. Plusieurs laboratoires sont également engagés dans le programme ANRS explorant d'autres approches vaccinales.



Les trithérapies sont habituellement utilisées pour les patients infectés par le VIH.

Les Unités travaillant sur le VIH/Sida à l'Institut Pasteur

- Virus et immunité
- Laboratoire de pathogénie virale moléculaire
- Régulations des infections rétrovirales
- Rétrovirologie moléculaire
- Régulation enzymatique des activités cellulaires
- Laboratoire d'immunopathologie virale
- Immunogénétique cellulaire
- Biologie cellulaire des lymphocytes
- Immunorégulation
- Immunité cellulaire antivirale
- Laboratoire de génomique virale et vaccination
- Laboratoire de virologie moléculaire et vectorologie

Les Instituts travaillant sur le VIH/Sida dans le Réseau International

- Centre Pasteur du Cameroun
- Centre de Recherche Université de Hong-Kong-Pasteur
- Institut Pasteur d'Algérie
- Institut Pasteur de Bangui
- Institut Pasteur du Cambodge
- Institut Pasteur de Corée
- Institut Pasteur de Côte d'Ivoire
- Institut Pasteur de Dakar
- Institut Pasteur – Fondation Cenci Bolognetti
- Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville
- Institut Pasteur de Madagascar
- Institut Pasteur de Saint-Petersbourg
- Institut Pasteur de Shanghai - Académie des Sciences de Chine

L'Institut Pasteur
et le Réseau
International
travaillent en étroite
collaboration avec l'OMS.



Institut Pasteur
Direction des Affaires
Internationales

CONTACTS :

25 - 28, rue de Docteur Roux
75724 Paris Cedex 15

Tél : +33 (0)1 40 61 36 92

Fax : +33 (0)1 45 68 89 52

E-mail : dai@pasteur.fr

Site Internet :

www.pasteur.fr

www.pasteur-international.org

L'Institut Pasteur : une présence mondiale

Fondation privée reconnue d'utilité publique, l'Institut Pasteur exerce trois missions au service de l'intérêt général depuis sa création, en 1887 : recherche, santé publique et formation.

À la source de plusieurs disciplines – microbiologie, immunologie, biologie moléculaire – il est l'un des centres de recherche biomédicale les plus reconnus au monde.

Ouvert au monde, il est au cœur d'un Réseau International d'une trentaine d'Instituts sur les cinq continents, qui, pour la plupart, sont des entités indépendantes relevant chacune des autorités de leur pays.

Animés par la Direction des Affaires Internationales, qui en assure le secrétariat général, ces Instituts associés dans des partenariats et des collaborations en matière de recherche scientifique, de formation et de missions de santé publique partagent les mêmes valeurs et objectifs.

