



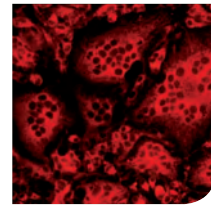
HISTOIRE P.7

ANDRÉ LWOFF,
UN NOBEL AU
"GRENIER"



LE POINT SUR P.11

CES BACTÉRIES
DANS NOS
ASSIETTES



IMMUNITÉ P.11

POURQUOI UNE
ÉPIDÉMIE DE
ROUGEOLE EN
FRANCE ?

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle d'informations - Septembre 2011

74

FOCUS

▶▶ p. 9

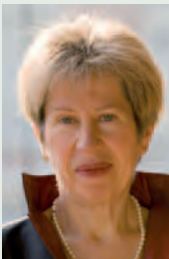
"INVESTISSEMENTS D'AVENIR" À L'INSTITUT PASTEUR

Laboratoires d'excellence, Institut de recherche technologique, Institut Carnot, projets en bio-informatique : les propositions présentées par l'Institut Pasteur dans le cadre du programme gouvernemental "Investissements d'avenir" ont été retenues.

BILLET

▶▶

NOTRE RECHERCHE STIMULÉE

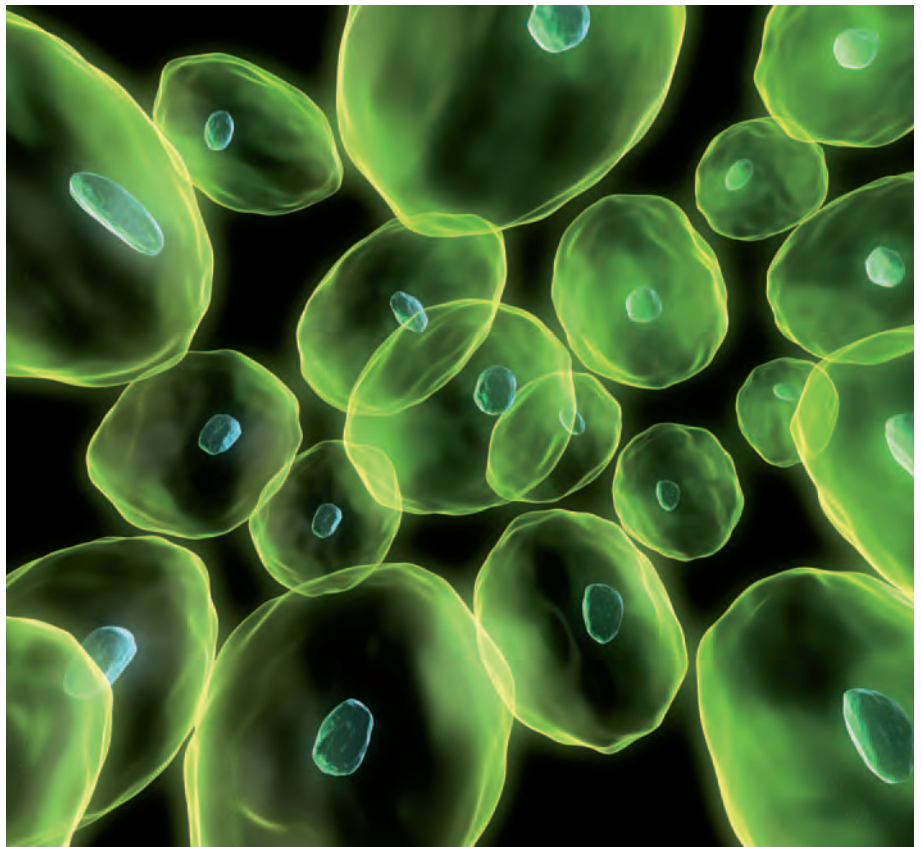


Comme vous pourrez le lire dans le "Focus" de cette *Lettre de l'Institut Pasteur*, de nombreux projets de recherche de l'Institut Pasteur ont été labellisés

par le programme "Investissements d'avenir". Parmi eux, le "laboratoire d'excellence" REVIVE a été monté par nos chercheurs pour développer les recherches en France sur les cellules souches et la médecine régénératrice, porteuses d'immenses espoirs et thèmes de notre dossier. D'autres nouveaux programmes concernent la lutte contre les maladies infectieuses et émergentes ou l'étude des spécificités individuelles (génétiques, immunitaires), gage d'une médecine plus personnalisée. Ce nouveau tournant, cette émulation, nous les vivons aussi parce que nous vous savons à nos côtés. Merci.

■ Alice Dautry, Directrice générale de l'Institut Pasteur

Les promesses des cellules souches Vers une médecine régénératrice



Diabète, infarctus, maladie de Parkinson, atteinte accidentelle de la moelle épinière : quoi de commun entre tous ces maux ? La disparition ou la déficience de certaines cellules du corps.

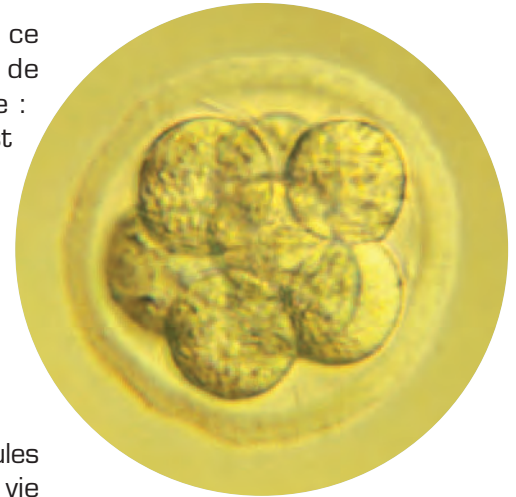
Et si l'on pouvait greffer aux diabétiques des cellules du pancréas sécrétrices d'insuline, à un homme au cœur abîmé par un infarctus des cellules cardiaques, à un malade de Parkinson des neurones dopaminergiques, à un accidenté des cellules pouvant reconstituer sa moelle épinière et lui éviter la paralysie ? C'est l'espoir d'une médecine "régénératrice" dopée ces dernières années par le spectaculaire développement des recherches sur les cellules souches.

>> suite p. 2

Pour comprendre ces enjeux, il nous faut prendre conscience de ce que nous sommes, biologiquement parlant. Soit un assemblage de 100 000 milliards de cellules, toutes dérivées d'une cellule unique : l'ovule fécondé par le spermatozoïde. Cette cellule originelle s'est divisée plusieurs fois, puis ses descendantes se sont progressivement spécialisées au cours de notre développement embryonnaire pour donner les cellules de nos différents tissus et organes : cellules de la peau, du cœur, du muscle, des os, etc. Au total, nous sommes constitués de quelque 200 types cellulaires différents, et ce dès la naissance.

La plupart de vos cellules sont plus jeunes que vous

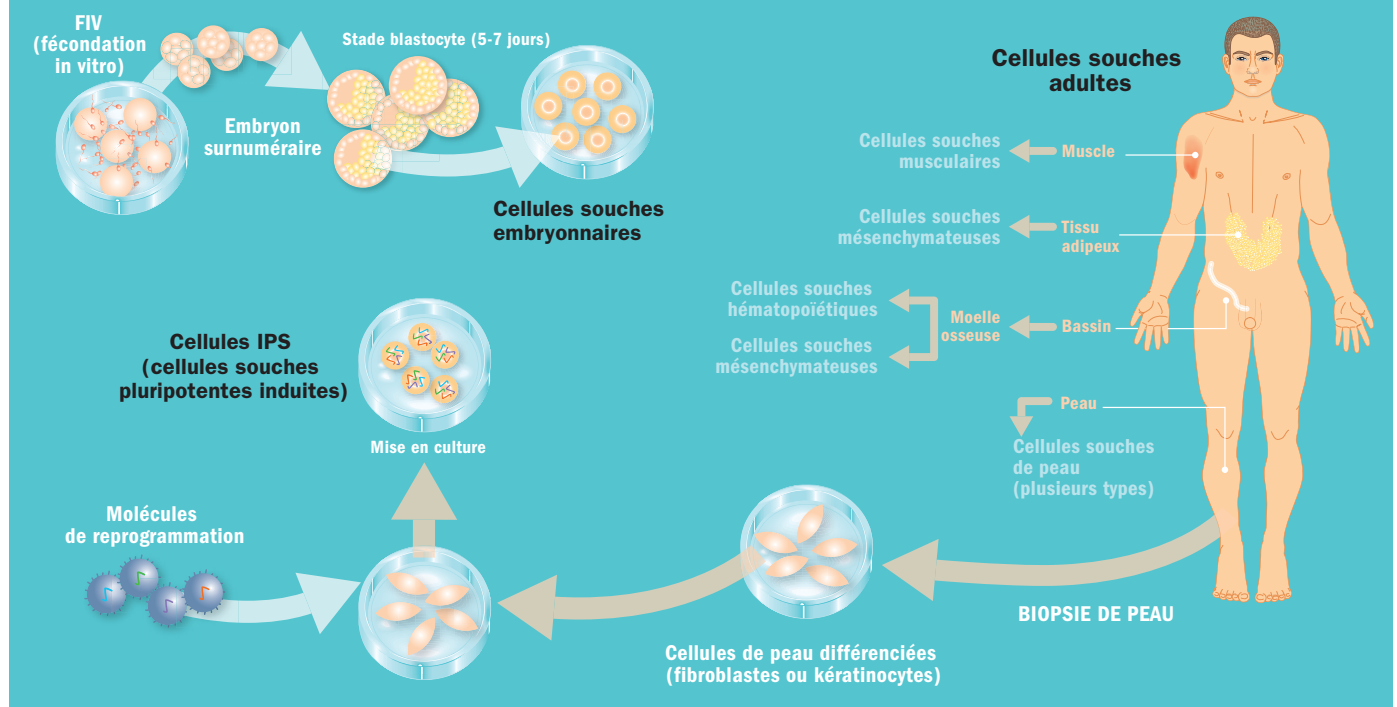
Il faut aussi réaliser que, quel que soit notre âge, la plupart de nos cellules sont plus jeunes que nous : nombre d'entre elles ont une durée de vie limitée et sont régulièrement remplacées. En 2005, une équipe suédoise a mesuré l'âge de différentes cellules humaines et montré que si nos neurones sont aussi âgés que nous, du moins ceux du cortex occipital, certaines cellules intestinales peuvent par exemple avoir une durée de vie de 16 ans, mais celles de la paroi ne vivent que quelques heures.

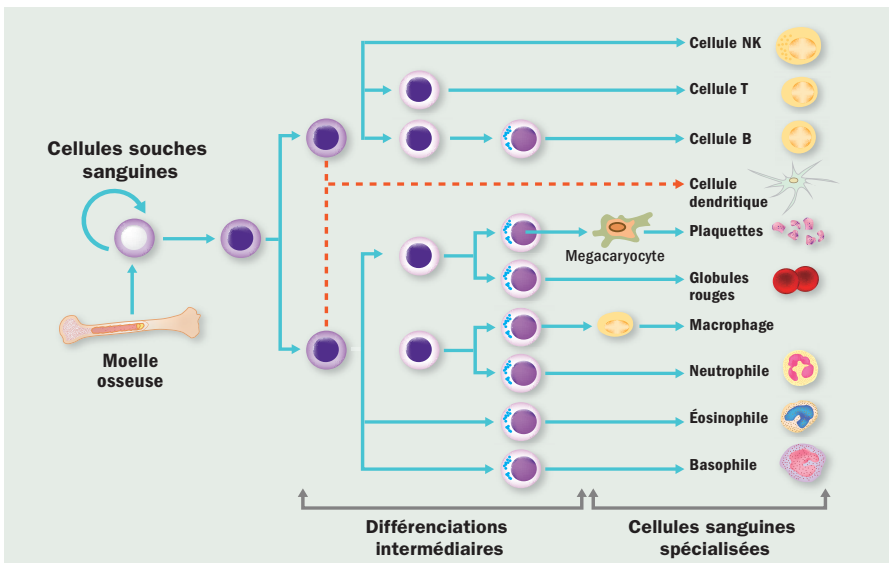


> Embryon au stade 8 cellules

Les sources de cellules souches humaines

Parmi les trois grandes sources de cellules souches, on compte les **cellules souches adultes**, directement prélevées chez l'homme dans ses tissus ou organes, les **cellules souches embryonnaires** extraites d'embryons surnuméraires issus de fécondations in vitro, et les **cellules IPS**, également obtenues au laboratoire, par reprogrammation de cellules provenant de biopsies de la peau. Ces cellules souches ont des propriétés différentes : certaines cellules souches adultes, comme les cellules souches sanguines (voir page suivante), sont dites multipotentes, car elles peuvent donner plusieurs types de cellules. D'autres cellules souches adultes sont unipotentes, ne pouvant donner qu'un seul type cellulaire : c'est le cas des cellules souches musculaires qui se différencient uniquement en cellules du muscle. Les cellules souches embryonnaires comme les cellules IPS sont quant à elles pluripotentes : elles ont la capacité de se différencier en n'importe quel type cellulaire.





Ces chercheurs n'ont pas calculé l'âge de nos artères, mais on sait aujourd'hui que le squelette est totalement renouvelé en 10 ans, qu'un globule rouge vit quatre mois, une cellule du foie 300 à 500 jours, une cellule superficielle de la peau deux semaines et une cellule de la cornée sept jours.

Comment s'effectuent ces renouvellements cellulaires ? Précisément à partir de cellules souches. Nichées dans différents tissus ou organes de notre corps, elles ont deux caractéristiques : elles sont capables de s'autorenouveler (ainsi, notre stock de cellules souches reste constant au fil du temps) et de se "différencier", c'est-à-dire de se transformer en cellules spécialisées.

La greffe de moelle osseuse, pionnière des thérapies cellulaires

L'utilisation de cellules souches en médecine existe déjà depuis... une quarantaine d'années. En effet, la greffe de moelle osseuse permet la transplantation de cellules souches sanguines, capables de se spécialiser en une dizaine de types de cellules du sang : globules rouges, plaquettes, différents types de globules blancs.

Leucémies, lymphomes, myélomes, anémies, immunodéficience sévère de patients cancéreux après des chimio ou radiothérapies intensives... plus de 26 000 personnes bénéficieraient chaque année en Europe d'une telle greffe. Pionnière des thérapies cellulaires, elle a cependant une limite majeure : le risque de rejet du greffon en cas de mauvaise compatibilité avec le donneur. D'où l'espoir des recherches en cours sur les cellules souches sanguines (voir encadré *Leucémies, vieillissement : comment faire des cellules sanguines ?*, page 6). Une deuxième utilisation médicale des cellules souches s'est développée depuis les années 80 : la reconstitution d'épiderme à partir de cellules souches de la peau pour les grands brûlés, bien maîtrisée dans certains laboratoires spécialisés.

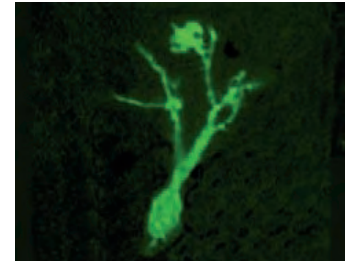
Des essais en cours pour des dizaines de maladies

Mais aujourd'hui, les essais d'utilisation de cellules souches adultes chez l'homme, pour régénérer la cornée, l'os, le pancréas (diabète de type 1), le foie, les muscles (certaines myopathies), le cœur... concernent des dizaines de pathologies.

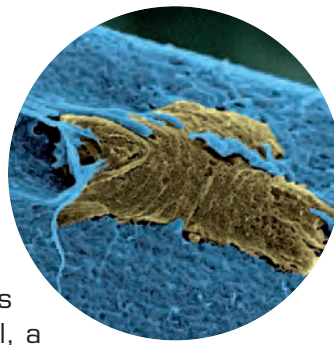


AVANCÉE PASTEUR

Des modèles de maladies au criblage de médicaments



Transformer une cellule de votre peau en cellule cardiaque ou en neurone est désormais possible grâce à la technologie des IPS (cellules souches pluripotentes induites, voir p.5). À l'Institut Pasteur, le groupe de Delphine Bohl (Unité des Rétrovirus & Transfert Génétique, dirigée par Jean-Michel Heard) a ainsi obtenu des neurones modèles d'une pathologie neurodégénérative de l'enfant, la maladie de Sanfilippo, par mise en culture de cellules de peau de jeunes patients, modification de l'expression de trois de leurs gènes pour induire le retour à l'état de cellules souches - d'IPS -, puis ajout de molécules "d'induction" à la culture pour provoquer la différenciation des IPS en neurones. « Ces "neurones de Sanfilippo" vont nous servir à mieux comprendre cette maladie et pourront aider au screening de molécules thérapeutiques », précise Delphine Bohl. Son groupe a également obtenu des cellules modèles de sclérose latérale amyotrophique (SLA ou maladie de Charcot), une maladie aujourd'hui incurable, aussi fréquente que la sclérose en plaques. « À partir de cellules de peau de malades, nous avons des cultures de motoneurones, cellules touchées par la SLA, qui vont permettre de classer les différentes formes de maladies, génétiques ou sporadiques, pour bien orienter le criblage de médicaments », explique la chercheuse.



> Cellule souche de muscle sur une fibre musculaire

Les succès les plus évidents ont été obtenus par une équipe italienne chez des patients atteints de brûlure de la cornée, cause de cécité. L'utilisation de leurs propres cellules souches "limbales", situées à la base de l'œil, a permis une régénération efficace de la cornée chez les trois quarts d'entre eux, avec un recul de 10 ans.

Près de la moitié des essais cliniques avec les cellules souches vise à régénérer le muscle cardiaque partiellement détruit après un infarctus (qui touche chaque année 120 000 personnes en France). Il provoque une insuffisance cardiaque parfois telle que la survie du patient nécessite la transplantation d'un cœur sain, rarement possible pour cause de pénurie de greffons. La majorité des essais consiste à injecter dans le myocarde des cellules souches de la moelle osseuse dites "mésenchymateuses", souvent prélevées chez le malade lui-même : sans remplacer les cellules cardiaques détruites, elles semblent stimuler la réparation du cœur.

Au-delà des cellules souches adultes

Mais pour beaucoup d'applications, la biologie des cellules souches adultes est peu connue et il reste difficile de les identifier, de les manipuler et d'obtenir leur multiplication sans qu'elles ne perdent leur caractère "souche". Il faut pouvoir les cultiver en grande quantité, chaque thérapie cellulaire nécessitant des millions de cellules. Et, s'ils sont moindres qu'en cas de greffes d'organes, les problèmes de compatibilité existent pour les transplantations de cellules d'une personne à une autre. Deux alternatives sont envisagées.

L'une est l'utilisation de cellules souches prélevées sur des embryons surnuméraires de 5 jours issus de la fécondation in vitro. Leur masse interne est alors constituée d'une centaine de cellules souches "pluripotentes" : elles ont la capacité de se différencier en tous les types cellulaires. On peut ensuite les cultiver indéfiniment et constituer des banques de cellules, dont le développement permettrait de disposer de lignées cellulaires compatibles avec de nombreux individus. Depuis l'obtention des premières cellules souches embryonnaires humaines en 1998, les recherches, très réglementées, ont permis d'apprendre à les spécialiser en cellules de la peau, du cœur, en neurones, en photorécepteurs de la rétine... mais les scientifiques n'ont pas réussi à les différencier en plusieurs autres types cellulaires. C'est l'un des grands défis du futur. Malgré ces obstacles, leur maîtrise est devenue suffisamment fiable dans certains cas pour que trois essais cliniques aient été autorisés aux États-Unis : l'un vise à utiliser chez des accidentés des précurseurs d'oligodendrocytes (cellules intervenant dans la myélinisation de la moelle épinière) dérivés de cellules souches embryonnaires : le premier patient a déjà commencé à être traité, en octobre dernier. Deux autres essais à venir ont pour objectif la réparation de la rétine, pour une maladie rare et pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge (un million de patients en France). Des essais se préparent aussi en France, comme celui porté par le Pr Menasché* (hôpital européen Georges Pompidou, Paris), qui prévoit d'utiliser des précurseurs de cellules cardiaques dérivés de cellules souches embryonnaires en vue de réparer le cœur.

* L'équipe du Pr Philippe Menasché fait partie du consortium REVIVE (voir encadré page 5).

REPÈRES

RÉPARER LE CERVEAU

L'espoir de compenser les pertes de neurones liées à des maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...) ou à des accidents vasculaires cérébraux (AVC) motive de nombreuses recherches, d'autant que deux régions du cerveau contenant des cellules souches neuronales ont été identifiées : dans l'hippocampe, en 1998, par une équipe américaine, puis dans la "zone sous-ventriculaire", en 2003, par celle de Pierre-Marie Lledo (unité Perception et mémoire à l'Institut Pasteur). *« Contrairement au dogme central de la neurobiologie, il y a donc production de nouveaux neurones dans le cerveau, et ceci quel que soit l'âge du sujet »,* souligne ce chercheur. *« Par ailleurs, lors d'un AVC ou d'un traumatisme, de nouvelles cellules nerveuses ont été observées dans le cortex – siège de nos capacités cognitives, de notre conscience, de notre mémoire –, sans que leur origine soit établie : le cerveau a donc des capacités d'auto-réparation. »* Si quelques essais de greffes de cellules souches ont été réalisés, notamment pour la maladie de Parkinson, *« les résultats ont été peu probants jusqu'ici et beaucoup de scientifiques s'orientent vers d'autres pistes »,* ajoute Pierre-Marie Lledo. Son équipe espère pour sa part pouvoir utiliser les propres cellules souches neuronales du malade, en les déroutant et en les attirant vers les zones lésées du cerveau grâce à une "molécule-aimant". La méthode fonctionne bien dans des modèles expérimentaux, mais les neurones nouvellement implantés ne survivent que quelques semaines. Un protocole consistant à rendre les néo-neurones sensibles à la lumière – les flashes lumineux semblaient alors augmenter leur durée de vie – est à l'étude. Travaux à suivre...

ENTRETIEN avec

Shahragim Tajbakhsh

Responsable de l'Unité Cellules souches et Développement et co-coordonateur du consortium REVIVE

«À 80 ans, une cellule souche ne va pas avoir les mêmes propriétés qu'à 20 ans, mais elle peut avoir gardé suffisamment de capacités régénératrices»

Quelles questions majeures doivent aujourd'hui résoudre les chercheurs pour faciliter l'essor de la médecine régénératrice ?

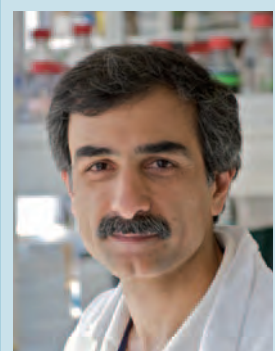
Les avancées les plus importantes en médecine régénératrice, historiquement parlant, ont concerné les cellules souches du sang, puis d'autres cellules souches ont été identifiées et utilisées comme celles de la peau. Mais une grande partie des tissus et organes n'a pas été analysée de manière assez approfondie. Dans chaque organe ou tissu, la population des cellules souches est hétérogène. Il nous faut creuser davantage, trouver d'autres marqueurs pour isoler et caractériser les cellules souches les plus intéressantes, puis les amplifier en culture sans qu'elles ne perdent leurs caractéristiques, car pour la thérapie chez l'homme, des millions, voire des milliards, de cellules sont souvent nécessaires.

Comment pousse-t-on une cellule souche à se différencier en tel ou tel type cellulaire ?

En ajoutant à la culture certains facteurs comme des molécules "de signalisation", c'est-à-dire en mimant les signaux moléculaires reçus par la cellule souche au cours du développement de l'organisme. Mais la nature est complexe : la différenciation d'une cellule souche implique souvent des interactions avec d'autres types cellulaires, qui, en plus, évoluent au cours du temps. Reproduire ces événements en culture est un autre grand défi. Nous ne savons pas encore, par exemple, différencier efficacement une cellule pluripotente, comme une cellule souche embryonnaire, en cellule musculaire. Des protocoles pour obtenir des cellules neuronales ou cardiaques sont en revanche mieux définis. Les défis scientifiques concernent désormais le rein, la peau, les muscles... Les expériences en cours visent à récapituler la succession des molécules de signalisation que les cellules souches pluripotentes rencontrent chez l'embryon, afin de pouvoir mimer ces événements au laboratoire.

Sur le thème "cellules souches et vieillissement", quel est l'état des connaissances ?

Avec le vieillissement de la population, on voit se développer certaines atteintes des tissus, comme la sarcopénie, une dégradation des muscles squelettiques qui a pour conséquence une perte de mobilité. Comment l'empêcher ? On peut imaginer stimuler les cellules souches des muscles du malade pour pouvoir régénérer ou réparer le tissu en dégradation. À 80 ans, une cellule souche ne va pas avoir les mêmes propriétés qu'à 20 ans, mais elle peut avoir gardé suffisamment de capacités régénératrices. L'idée est de stimuler ces cellules souches endogènes dans un contexte de maladie grave, chronique, ou lors du vieillissement, ou de reconstruire une partie du tissu en culture et d'effectuer ensuite une transplantation chez le patient. De nombreux programmes ont été lancés dans ce sens.

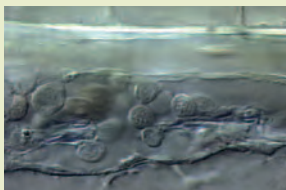


«On sait relativement bien obtenir des cellules neuronales ou cardiaques, par exemple, à partir de cellules pluripotentes. Les défis concernent l'utilisation thérapeutique de ces cellules et l'obtention d'autres types cellulaires.»

Le premier consortium français de recherche sur les cellules souches

Nommé **Laboratoire d'Excellence** (voir Focus p.8), **REVIVE**, premier consortium français de recherche sur les **cellules souches**, regroupe quinze laboratoires de l'Institut Pasteur, une dizaine d'autres équipes (Inserm, INRA, Paris 5, Paris 6...), des cliniciens, et cinq partenaires industriels. « Grâce aux synergies qui existent entre toutes les équipes fédérées, nous espérons donner une impulsion importante à la recherche dans ce domaine », souligne Philip Avner, Directeur du département de Biologie du développement de l'Institut Pasteur, d'où a émergé REVIVE. Recherche fondamentale, médecine régénératrice, criblage de molécules d'intérêt thérapeutique, mais aussi enseignement et réflexion éthique sont au cœur du projet.

REPÈRES



> Cellules sanguines de poisson zèbre.

Leucémies, vieillissement... comment faire des cellules sanguines ?

Les cellules souches sanguines permettent déjà de traiter de nombreuses maladies par greffe de moelle osseuse (voir p. 3), et les recherches en cours pourraient les rendre plus utiles encore. Ana Cumano, responsable de l'unité de Lymphopoïèse à l'Institut Pasteur, a découvert leur lieu originel en 2001 chez la souris : l'artère aorte, où apparaissent au cours du développement des cellules souches sanguines immatures semblant dériver des cellules de la paroi du vaisseau. Pour Philippe Herbomel et Karima Kissa (unité Macrophages et développement de l'immunité) qui ont pu visualiser ce phénomène en 2010 dans l'embryon transparent du poisson zèbre, « il serait peut-être possible de générer des cellules souches sanguines au laboratoire à partir d'une biopsie prélevée sur les propres vaisseaux sanguins des malades ». À ce stade, les chercheurs doivent encore apprendre comment induire à partir de cellules vasculaires de l'adulte la transformation en cellules souches sanguines qui a lieu naturellement chez l'embryon. Puis à orienter leur évolution vers telle ou telle catégorie de cellule spécialisée du sang (globule rouge ou blanc, plaquette). Ana Cumano et son équipe s'intéressent à la production de certains globules blancs, les lymphocytes. « Déficiants chez les personnes âgées – ce qui les rend plus fragiles face aux infections et mauvais répondants vis-à-vis de la vaccination –, ils ne se multiplient pas assez vite après une greffe de moelle chez les leucémiques, d'où une longue période de "lymphopénie", de six mois à un an, qui les rend extrêmement sensibles aux infections. Connaître ce qui détermine la production des lymphocytes permettrait de trouver des traitements palliant ces problèmes de déficit », explique la chercheuse. D'autres équipes tentent quant à elles de produire des globules rouges en grande quantité pour la transfusion sanguine... Les cellules souches sanguines ont incontestablement un immense potentiel médical.

DES RISQUES À CONTRÔLER

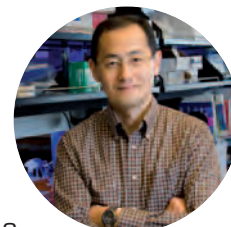


La propriété d'autorenouvellement – caractéristique des cellules souches – peut-être dangereuse si elle n'est pas contrôlée.

Le risque serait alors l'apparition de cellules souches cancéreuses. Un défi majeur pour les scientifiques aujourd'hui est de s'assurer que des cellules souches transplantées ne dérivent pas vers une prolifération anormale. Ce problème ne se pose pas avec les cellules souches isolées de l'adulte, déjà déterminées, mais avec les cellules souches pluripotentes (soit induites – les iPS –, soit embryonnaires) : leur différenciation, si elle est incomplète, pourrait déclencher un mécanisme de cancérisation. De nombreux travaux visent donc à mieux maîtriser ce phénomène afin d'écartier les risques.

● ● ● La révolution des "iPS"

La dernière alternative est née d'une véritable révolution scientifique : en 2006, le japonais Shinya Yamanaka a réussi à "reprogrammer" une cellule spécialisée de la peau adulte, un fibroblaste, pour la faire revenir à l'état de cellule souche pluripotente, tout comme une cellule souche embryonnaire. On peut dès lors orienter de nouveau son devenir. Autrement dit, une cellule de notre peau pourrait être transformée en cellule de foie, de cœur, etc. Ces "cellules souches pluripotentes induites" ou iPS sont un formidable espoir pour la médecine régénératrice, et peut-être pour une médecine "personnalisée". Leur étude est bien trop récente pour une utilisation prochaine en clinique, mais à court terme, elles devraient déjà être très utiles comme modèles de maladies et pour tester des médicaments (voir encadré : *iPS : des modèles de maladies au criblage de médicaments*, page 3).



> Shinya Yamanaka

Cellules souches adultes, cellules souches embryonnaires, iPS, sont au cœur d'une recherche en pleine effervescence (voir Entretien page 5). Au vu des limites des greffes d'organes (manque de greffons, problèmes de compatibilité), de l'impossibilité de transplanter certains organes qui pourraient néanmoins être traités avec des cellules souches (Voir encadré : *Réparer le cerveau*, page 4), et de la possibilité, au-delà de la médecine régénératrice, d'utiliser ces cellules pour le criblage de médicaments, elles semblent les candidates idéales pour la médecine de demain. Gageons qu'elles tiendront leurs promesses.



BIOGRAPHIE

> 8 mai 1902

Naissance à Ainay-le-Château (Allier) d'un père médecin-psychiatre et d'une mère peintre, tous deux d'origine russe.

> 1921-1938

Entre à l'Institut Pasteur. Docteur en médecine en 1927 et en sciences en 1932. Stages à Heidelberg puis à Cambridge pour étudier le métabolisme et la biochimie cellulaires.

> 1938

Devient directeur du Service de physiologie microbienne à l'Institut Pasteur. Mettra en évidence le statut et le rôle des vitamines, puis la possibilité pour un virus, le bactériophage de devenir un constituant génétique de la bactérie "hôte".

> 1939-1944

Mobilisé jusqu'en 1940 en qualité de médecin, il retourne à l'Institut Pasteur en 1942. Entre dans les réseaux de résistance Cohors-Asturides et Shellburn.

> 1954-1955

Travaille sur le poliovirus après un voyage aux États-Unis à l'invitation de la Fondation nationale pour la paralysie infantile.

> 1962

Professeur de microbiologie à la faculté des sciences de Paris depuis 1959, il est nommé Président de l'Association internationale des sociétés de microbiologie.

> 1965

Prix Nobel de médecine avec Jacques Monod et François Jacob, pour des travaux sur la régulation génétique de la synthèse d'enzymes et de virus.

> 1967-1974

Membre du comité consultatif de l'OMS jusqu'en 1971. Dirige de 1968 à 1972 l'Institut de recherches scientifiques sur le Cancer (CNRS), à Villejuif. Préside le Mouvement français pour le planning familial de 1970 à 1974.

> 1994

Décès à Paris.

André Lwoff, Un Nobel au "grenier"

En 1976, André Lwoff confiait à Jacques Chancel dans l'émission Radioscopie sur France Inter : « *Je considère la recherche comme un jeu* ». L'éminent chercheur fut assurément un bon "joueur", au vu de l'impressionnant héritage scientifique qu'il a laissé.



Reconnu comme l'un des pères de la biologie moderne, André Lwoff fut tour à tour protozoologiste – étudiant la nutrition de petits organismes aquatiques, les ciliés –, bactériologiste, biochimiste, généticien et virologiste. Entré à 19 ans à l'Institut Pasteur, il élucida le statut et le rôle des vitamines et ses découvertes majeures sur les virus de bactéries (les bactériophages) servirent la recherche sur les cancers ou les rétrovirus. Prix Nobel de médecine en 1965 avec François Jacob et Jacques Monod (qui débutèrent dans son laboratoire) pour des travaux majeurs sur la régulation génétique, il a grandement contribué à l'essor de la biologie moléculaire. « *Ce que j'admirais le plus chez André Lwoff, c'était son sens aigu du monde vivant, une virtuosité dans la manière d'aborder la biologie, de choisir ses sujets de recherche* », a déclaré François Jacob (de qui André Lwoff disait : « *c'est ma plus belle découverte* ») lors d'un hommage à son mentor. « *Il fonctionnait par intuition, par flair. La science, il la pratiquait en artiste. Au fond, il était d'abord un artiste.* » Il le fut au sens propre, puisqu'au-delà d'être un chercheur d'avant-garde, André Lwoff était un peintre apprécié, aimant représenter les paysages du Luberon et de Banyuls où il passait ses vacances. L'ancien résistant fut aussi un ardent défenseur de la démocratie et des droits de l'homme... « *et des femmes* » ajoutait-il, lui qui fut le premier président du Mouvement français pour le planning familial et dont une des plus proches collaboratrices fut sa femme, Marguerite. ■

QUAND LES GRAINES DE CHERCHEURS INCUBAIENT AU "GRENIER"



« *Il avait su créer une atmosphère unique (...) et les conditions pour que le talent émerge dans un travail collectif. Il y avait un tel mélange de gens extraordinaires...* » a souligné la pasteurienne Agnès Ullmann, témoin de l'époque du "grenier", surnom donné par André Lwoff à son laboratoire mansardé installé sous les toits du bâtiment Duclaux

à l'Institut Pasteur. Lui-même écrivait : « *L'après-guerre fut marqué par l'arrivée de Jacques Monod, d'Elie Wollman et de Pierre Schaeffer, puis de François Jacob. Le service de Physiologie microbienne était devenu un pôle d'attraction. De nombreux étrangers arrivaient des quatre coins du monde : du Japon, de Hollande, du Danemark, de l'Angleterre, du Brésil et, naturellement, des États-Unis. À tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, y ont œuvré, j'ai de grandes obligations pour la part qu'ils ont prise dans le développement des travaux, pour le climat qu'ils ont contribué à créer, pour le rayonnement qu'ils ont donné au "grenier". À ce grenier exigü, inconfortable, où l'on a cependant beaucoup travaillé.* » ■

CERVEAU

Les bases biologiques de la conscience dévoilées



Quinze ans de recherche sur les bases biologiques de la conscience ont été exposées

par deux Professeurs au Collège de France*.

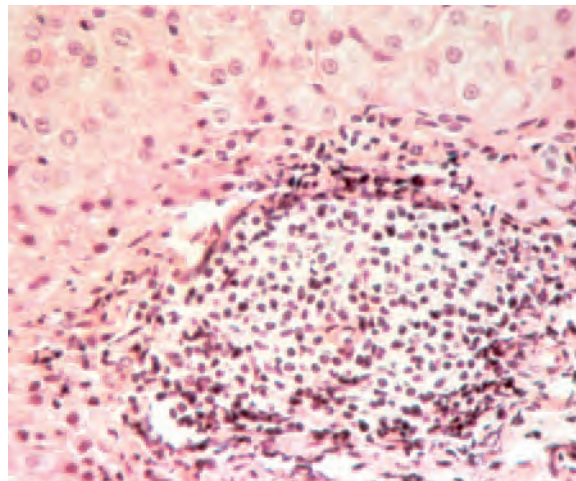
L'activité neuronale peut désormais être mesurée lors de la prise de conscience grâce à l'imagerie cérébrale chez des sujets devant visualiser des mots qu'ils parvenaient à mémoriser (traitement conscient) ou non (perception subliminale, non consciente). Résultats : si la prise de conscience implique d'abord l'activation des aires cérébrales du cortex visuel, 200 à 400 millisecondes après la présentation du mot, une onde électrique de grande ampleur envahit un vaste réseau cérébral qui se synchronise grâce à des neurones richement interconnectés : cela correspondrait à la mise à disposition d'une information au sein d'un "espace de travail neuronal", grâce auquel le signal gagnerait la mémoire à long terme. Ces travaux aident désormais à interpréter des situations cliniques où l'accès à la conscience est compromis : anesthésie générale, coma ou schizophrénie.

* Stanislas Dehaene, directeur de l'unité de Neuroimagerie Cognitive (unité mixte INSERM-CEA) à Neurospin et Jean-Pierre Changeux, Professeur émérite à l'Institut Pasteur.

HÉPATITE C

Bientôt un test pour prédire l'efficacité du traitement standard

Un test indiquant les chances de guérison par le traitement standard d'un patient atteint d'hépatite C chronique, développé par des chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inserm et de l'université Paris Descartes, va être bientôt disponible. Son utilité devrait être considérable car le traitement actuel (interféron et ribavirine) est long – 24 à 48 semaines –, présente des



> Coupe tissulaire du foie d'un patient atteint d'hépatite C

effets secondaires importants (risque élevé de dépression) et ne permet une guérison complète que dans 50% des cas. Inutile donc de le prescrire à des patients chez lesquels il ne sera pas efficace. Ceux-là devront être orientés vers d'autres thérapies. En France, plus de 400 000 personnes seraient actuellement porteuses du virus de l'hépatite C et 80% des personnes infectées développent une hépatite C chronique, à risque élevé d'évolution vers la cirrhose et le cancer du foie. ■

FOCUS

Investissements d'avenir à l'Institut Pasteur



Nous vous annonçons en mai dernier (*La lettre de l'Institut Pasteur n° 73*) que trois réseaux de recherche proposés par des chercheurs pasteurien avaient été retenus par l'appel d'offres "Laboratoires d'excellence" du ministère de la Recherche (Maladies infectieuses émergentes, Immunogénétique, Cellules souches et médecine régénératrice).

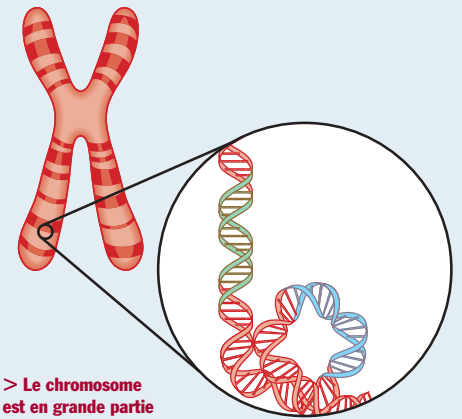
L'Institut Pasteur est depuis devenu le site associé d'un nouvel "Institut de Recherche Technologique" sur les maladies infectieuses qu'il a monté avec Lyon Biopole. Ses projets de bio-informatique BACNET et BIP:BIP – l'un visant à mieux prévenir les maladies microbiennes en modélisant les propriétés des bactéries, l'autre ayant pour objectif le développement de principes actifs plus efficaces et mieux ciblés –, ont été acceptés. Enfin, son label "Institut Carnot" pour les maladies infectieuses a été reconduit. C'est bien sûr pour l'Institut Pasteur une forte reconnaissance de l'excellence de ses équipes. Mais il s'agit surtout d'un tournant majeur pour la recherche pasteurienne : toute une gamme de nouveaux projets va être lancée et la moitié des chercheurs du campus pasteurien est impliquée dans l'un ou l'autre des programmes. Maladies infectieuses*, médecine régénératrice, études des gènes de prédisposition aux maladies, du contrôle des défenses immunitaires de l'organisme, médecine personnalisée... Les recherches qui s'engagent sont capitales pour avancer dans la prévention et le traitement de nombreuses maladies. Nous aurons l'occasion de vous les détailler dans les prochains numéros de *La lettre de l'Institut Pasteur*. ■

* L'Institut Pasteur est deuxième à l'échelle mondiale dans ce domaine en termes de publications dans les grandes revues scientifiques internationales.

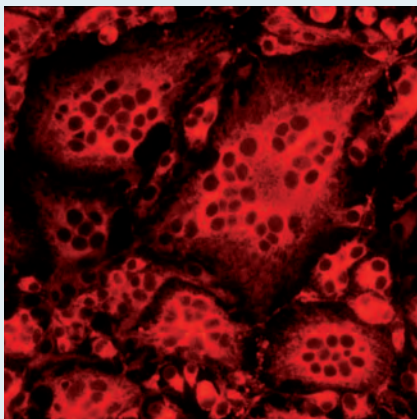
HÉRÉDITÉ

ADN, gènes, chromosomes : quelles différences ?

Lorsqu'on parle d'hérédité, notre ADN, nos chromosomes ou nos gènes sont évoqués. Les différences entre ces termes tiennent un peu du jeu des poupées russes. L'ADN, abréviation d'"acide désoxyribonucléique", est cette grande molécule présente dans toutes les cellules vivantes, qui renferme l'ensemble des informations nécessaires au développement et au fonctionnement de chaque organisme. Transmis lors de la reproduction, l'ADN est le support de l'hérédité : il porte les quelque 25 000 gènes qui constituent notre génome. Enroulé, compacté et associé à des protéines, l'ADN se présente sous forme de chromosomes. Entre deux divisions cellulaires, les différents chromosomes sont peu perceptibles, l'ADN ressemble alors à un filament en pelote dans le noyau de la cellule, et on parle de chromatine. Au moment de la division cellulaire, les chromosomes se condensent progressivement pour prendre une apparence caractéristique en forme de X à deux bras courts et deux bras longs. Chaque être humain en possède 23 paires. Les gènes sont donc une partie de l'ADN, lui-même constituant majeur des chromosomes. ■



> Le chromosome est en grande partie constitué d'ADN.



> Cellules infectées par le virus de la rougeole

IMMUNITÉ

Pourquoi une épidémie de rougeole en France ?

Plus de 17 000 cas déclarés du 1^{er} janvier 2008 au 20 mai 2011, dont près de 10 000 depuis début 2011 : tel est le bilan de l'épidémie de rougeole qui touche la France depuis plus de 3 ans. Due à un virus infectant exclusivement l'Homme, la rougeole n'a rien d'une maladie bénigne : 1 personne déclarée sur 3 est hospitalisée ; 6 décès, 360 pneumopathies graves et 12 complications neurologiques ont été recensés dans les quatre premiers mois de 2011.

Fèvre (une dizaine de jours après l'exposition au virus), puis rhinite, toux, conjonctivite, faiblesse générale, sont les premiers symptômes de cette infection, transmise essentiellement par voie aérienne. Une éruption apparaît quelques jours plus tard, d'abord sur le visage et le haut du cou, puis sur l'ensemble du corps, et persiste cinq à six jours. Les complications sont plus fréquentes chez les enfants de moins de 1 an et chez les adultes (plus de 20 ans), la pneumonie étant la première cause de décès chez l'enfant, l'encéphalite aiguë chez l'adulte. Les complications neurologiques peuvent conduire à un handicap irréversible.

Si le virus de la rougeole a touché autant de personnes ces derniers mois en France, c'est parce qu'il a trouvé en circulant un nombre suffisant de sujets réceptifs, ce qui a permis sa dissémination sur tout le territoire français en 2010. Une enquête menée par l'Institut de Veille Sanitaire de septembre 2009 à juin 2010 a montré que dans la seule tranche d'âge de 6 à 29 ans, plus de 1,3 million de personnes en France métropolitaine n'étaient pas immunisées contre la rougeole. En 2008, 88,8% des enfants de un an avaient reçu une dose du vaccin. Ce chiffre peut paraître élevé, mais il faudrait une couverture vaccinale supérieure à 95% pour enrayer la circulation du virus. L'introduction d'une dose de vaccin anti-rougeoleux dans le calendrier vaccinal en 1983 puis d'une deuxième dose en 1997* avait pourtant fait chuter le nombre de cas de façon impressionnante (331 000 en 1986, 4 448 en 2004). Une bonne nouvelle, tout de même, pour ceux qui ont déjà eu la rougeole : ils sont immunisés à vie. ■

* Depuis 1997, deux doses de vaccin anti-rougeoleux sont recommandées, la première à 12 mois et une seconde dose avant l'âge de 2 ans, ainsi qu'un rattrapage vaccinal pour tous les sujets nés depuis 1980.

RÉSEAU INTERNATIONAL

Les Instituts Pasteur d'Asie mieux armés contre les épidémies

Chine, Laos, Vietnam, Cambodge : ces pays sont aujourd'hui mieux armés pour surveiller les maladies respiratoires à potentiel épidémique. Tel était l'ambition du programme "Surveillance et Investigation des épidémies dans le Sud-Est Asiatique (SISEA)" clôturé lors d'un symposium international qui s'est tenu du 29 au 31 mai 2011 à Phnom Penh (Cambodge).

Ce projet phare du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP), principalement financé par l'Agence Française de Développement, et renforcé par le Département américain de la Santé pour les aspects grippe et formation, visait à améliorer la détection d'agents pathogènes émergents présentant des risques épidémiques pour la région du Sud-Est asiatique.

Le projet SISEA a essentiellement consisté à mettre en place, dans les quatre pays cités ci-dessus, une surveillance des maladies respiratoires aiguës dans des sites sentinelles (hôpitaux de district et régionaux), une amélioration des capacités de diagnostic des laboratoires (grâce à de nouveaux équipements et à la formation des personnels impliqués : techniciens, médecins, etc.) ainsi qu'une meilleure réponse aux épidémies au niveau national.

Le bilan de SISEA a été exposé lors du symposium "Surveillance et recherche sur les infections respiratoires et autres maladies émergentes", qui a rassemblé 180 personnes impliquées dans la lutte contre les maladies infectieuses émergentes : des directeurs et scientifiques des instituts du RIIP de la région Asie-Pacifique (Chine, Vietnam, Laos, Corée, Nouvelle-Calédonie et Cambodge), des représentants de différents organismes (OMS, Département de la Santé américain, UNICEF, Fondation Mérieux, Wellcome Trust, Université des Sciences et Santé de Phnom Penh) et de nombreuses



> À l'Institut Pasteur du Cambodge

institutions nationales et internationales (Suisse, Allemagne, Japon, États-Unis, Thaïlande, Australie, Suède). Organisé à l'occasion de la réunion du RIIP pour la région Asie-Pacifique, le symposium était présidé par Son Excellence M. Mam Bun Heng, Ministre de la Santé du Cambodge, et Son Excellence M. Christian Connan, Ambassadeur de France au Cambodge, en présence du directeur adjoint de l'Administration Générale de Médecine Préventive du Ministère de la Santé du Vietnam, M. Tran Thanh Duong.

Les partenaires de SISEA ont présenté les principaux résultats et enseignements tirés de ce programme, tout en confrontant leurs conclusions avec les expériences des collègues et partenaires au niveau régional et international. ■



LABORATOIRES D'EXCELLENCE

L'Institut Pasteur de la Guyane et la biodiversité en Amazonie

L'Institut Pasteur de la Guyane, à Cayenne, fait partie du Centre d'étude de la biodiversité amazonienne (CEBA), axé sur la Guyane Française, labellisé Laboratoire d'excellence par le programme "Investissements d'avenir". L'Institut intervient principalement sur le volet "biodiversité et santé publique", pour ses études sur la diversité des agents pathogènes (notamment la variabilité du virus de la dengue ou celle du parasite du paludisme), des vecteurs (moustiques *Aedes* et Anophèles, phlébotomes) et des petits mammifères réservoirs potentiels de virus (rongeurs et hantavirus, chauves-souris et virus de la rage...). Pour son directeur, André Spiegel, « ce projet, qui implique quatre de nos laboratoires, va nous permettre de renforcer les travaux en cours et surtout de développer des collaborations enrichissantes avec d'autres groupes de recherche. » Onze équipes font partie du CEBA – cinq en Guyane, une en Guadeloupe et cinq en France métropolitaine – et plus des trois quarts des chercheurs sont stationnés en Guyane. ■



Ces bactéries dans nos assiettes

Au printemps dernier, la bactérie *Escherichia coli* (*E. coli*) défrayait la chronique, et pour cause : elle était responsable d'une épidémie meurtrière en Allemagne, 4 000 personnes ayant souffert de diarrhée simple ou sanglante, de colite hémorragique, ou développé des complications graves – pour plus de 800 d'entre elles – entraînant notamment un syndrome hémolytique et urémique (SHU) à l'origine de défaillances rénales. Quelque 50 décès furent recensés. Sous la pression d'une intervention sanitaire rapide, le concombre espagnol a été pointé comme véhicule de contamination mais ce sont bien des graines germées contaminées qui furent définitivement incriminées. L'épidémie était due à une souche rare et très virulente d'*E. coli* dite entéro-hémorragique (de sérotype O104 : H4), qui fit plusieurs cas quelques semaines plus tard en France, dans la région bordelaise, là encore via des graines germées, où l'investigation a permis de révéler que les graines incriminées étaient très probablement du fenu-grec cultivé en Egypte. Le 29 juin, les autorités de santé recommandaient d'ailleurs, à titre préventif, de ne pas consommer de telles graines crues, précisant que « seule la cuisson à haute température permet de tuer les bactéries comme l'*E. coli* ». Entre ces deux épidémies, des steacks hachés porteurs d'une souche plus commune d'*E. coli* (O157) provoquèrent eux aussi des cas graves dans le Nord de la France.

Mais ces bactéries *E. coli* sont loin d'être les seules à menacer nos aliments. Celles qui provoquent le plus d'infections alimentaires en France sont les salmonelles, responsables de gastro-entérites aiguës* (douleurs abdominales, diarrhées, nausées, vomissements, fièvre). Elles infectent généralement l'homme par consommation d'aliments d'origine animale contaminés (viandes, œufs ou lait) et consommés crus ou peu cuits, ou plus rarement de fruits frais ou de légumes crus contaminés par des fèces animales. Fin 1985, une épidémie de salmonellose (dont la source ne put être identifiée) fit au moins 25 000 cas dans notre pays, où plus de 15 000 cas de salmonellose sont confirmés chaque année. Les *Campylobacter* sont une autre cause fréquente de gastro-entérites. Plus rare (environ 300 cas par an en France), mais létale dans 20 à 30% des cas et pouvant déclencher un avortement chez la femme enceinte, *Listeria monocytogenes* provoque, elle, des septicémies ou des infections du système nerveux central. Bien d'autres maladies bactériennes peuvent être acquises par l'alimentation comme l'infection à *Yersinia enterocolita*, le choléra, la shigellose provoquant des maladies diarrhéiques ou le botulisme, affection neurologique grave provoquée par la toxine de *Clostridium botulinum*. Au total, plus de 200 maladies infectieuses – bactériennes, virales (norovirus, hépatite A), parasitaires (ténia, toxoplasmose) – ou toxiques pourraient être acquises par l'alimentation. Mais qu'on se rassure, parmi elles, beaucoup sont très rares, et les plus fréquentes ont un faible pourcentage de mortalité. ■

* Certaines espèces de salmonelles, rares en France mais courantes dans des pays où l'hygiène est précaire, sont responsables de fièvres typhoïde et paratyphoïde.



> De haut en bas : bactéries *Salmonella*, *Shigella*, *E. coli*

LE RESPECT DE GESTES D'HYGIÈNE SIMPLES PEUT PRÉVENIR BIEN DES TRACAS

- Lavage systématique des mains
- Lavage soigneux des ustensiles de cuisine, du plan de travail, des légumes, fruits et herbes aromatiques
- Séparation au réfrigérateur des aliments crus et aliments cuits ou prêts à être consommés (*E. coli* et *Listeria* survivent au froid)
- Cuisson à cœur des viandes, surtout hachées, etc.

À l'Institut Pasteur, six centres nationaux de référence, couplés à des unités de recherche, sont chargés de la surveillance d'infections bactériennes d'origine alimentaire (provoquées par les bactéries *E. coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Vibrio cholerae*, *Clostridium botulinum*, *Listeria*, *Yersinia*).

CONFÉRENCES

Conférences culturelles

> Jeudi 22 septembre 2011, 15h00

Les fastes néo-byzantins du mausolée de Pasteur

Par **Chantal Pfiieger**, Musée Pasteur
Alors que le Panthéon lui était réservé, Louis Pasteur repose dans une crypte à l'architecture étonnante, témoin du renouveau de la mosaïque monumentale d'inspiration byzantine, aménagée au cœur de l'Institut.

> Jeudi 6 octobre 2011, 15h00

Le vase Pasteur, ce "poème de cristal" par Émile Gallé

Par **Annick Perrot**, Conservateur du Musée Pasteur
Parmi les nombreux témoignages d'admiration reçus par Louis Pasteur, la coupe réalisée par l'illustre verrier lorrain Emile Gallé a été offerte par les élèves de l'École normale supérieure.

> Mardi 22 novembre 2011, 15h00

L'accès des femmes aux études supérieures: de Pasteur à Jules Ferry

par **Agnès Desquand**, conférencière
L'enseignement supérieur a longtemps été fermé aux femmes. Regard sur les lenteurs de l'émancipation féminine.

Conférence scientifique

> Mardi 11 octobre 2011, 14h30

Résistance aux antibiotiques: une maladie émergente

Par **Patrice Courvalin**, Unité des Agents Antibactériens
Depuis le début de l'ère antibiotique, dans les années 1940, les bactéries pathogènes pour l'homme ont évolué vers la résistance, conduisant à des problèmes croissants de prise en charge des infections.

Accès gratuit sur présentation de la carte donateur

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication: Alice Dautry

Directeurs de la rédaction: Sylvain Coudon, Frédéric Théret

Rédactrice en chef: Corinne Jamma

Ont participé à la rédaction de ce numéro: Siau Bai, Marion Doucet, Catherine Goujon, Simon Le Hello, Annick Perrot, Maud Seguy, André Spiegel

Direction artistique, réalisation: BRIEF

Crédit photos: Y. Dejardin/Editel, Institut Pasteur, Institut Pasteur de la Guyane, collection Musée Pasteur, Shutterstock - Illustrations: BRIEF

Impression: Edipro

N° de commission paritaire: 0112 H 88711

ISSN: 1243-8863

Abonnement: 6 euros pour 4 numéros par an

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

dons@pasteur.fr - www.aiderpasteur.fr

Le Pasteurdon, c'est pour bientôt!

Le Pasteurdon aura lieu les **15 et 16 octobre prochains**, avec pour marraine l'actrice **Alexandra Lamy**.

L'Institut Pasteur vous donne rendez-vous sur son campus à cette occasion. Vous recevrez prochainement des informations complètes sur notre opération annuelle, menée en partenariat avec les 14 chaînes de la TNT. Pour en savoir plus : www.pasteurdon.fr



MÉDAILLES

Les vins de l'Institut Pasteur primés



Légué à l'Institut Pasteur par Mathilde Courbe en 1937, le Château des Ravatys, domaine vinicole situé sur la commune de Saint-Lager dans le Rhône, produit des vins de qualité : son Côte de Brouilly Cuvée Mathilde Courbe, "mariant le fruit noir et quelques notes épicées", déjà primé en 2010 (notamment au concours des Grands Vins de France à Mâcon) a reçu cette année la médaille de Bronze 2011 du concours des Féminales (Beaune) et des Decanter World Wine Awards (Londres); son Brouilly 2009, un "vin expressif avec un joli fruité et une belle fraîcheur" a lui aussi reçu la médaille de Bronze du concours 2011 des Féminales ainsi que la médaille d'argent du concours international des Vins de Lyon. Louis Pasteur,

qui aida beaucoup les viticulteurs en étudiant les maladies de la vigne, serait sans doute fier de ces succès. Pour en savoir plus : www.chateaudesravatys.com



LABELLISATION

Campus vert

L'Institut Pasteur est la première fondation et le premier organisme de recherche à recevoir la labellisation AFAQ 26000 de l'AFNOR pour son engagement en matière de développement durable.

Le principal volet d'actions pour l'année 2011 concerne la préservation de l'environnement, dans la continuité de la création de l'opération Campus vert en 2010. L'Institut Pasteur a de plus formalisé cet engagement pour le développement durable en adhérant au Pacte Mondial de l'Organisation des Nations Unies, the Global Compact (www.un.org/fr/globalcompact/), et à ses dix principes touchant aux droits de l'Homme, aux normes du travail, à l'environnement et à la lutte contre la corruption.

