

ÉDITO

DES CLÉS POUR LES THÉRAPIES DE DEMAIN



L'étude du cerveau est tout à fait cruciale pour pouvoir développer des traitements encore souvent absents ou peu efficaces contre des dizaines de maladies très diverses, et

qui frappent à tout âge : l'autisme, l'épilepsie, l'anxiété, la dépression, la schizophrénie, ou encore les maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer, dont la fréquence est en augmentation.

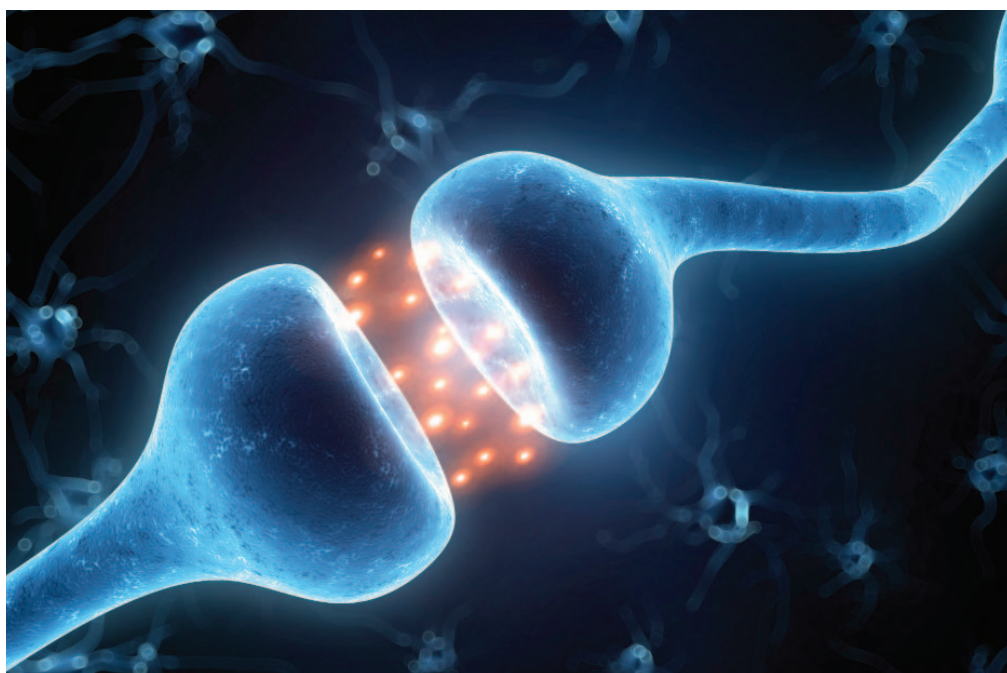
C'est pourquoi nous vous proposons dans ce dossier une plongée au cœur du cerveau, au plus près de nos neurones : elle vous permettra d'appréhender les enjeux majeurs qui découlent de l'étude des points de communication entre les neurones, ces connexions par lesquelles passent en permanence des milliards de signaux.

C'est grâce à cette multitude de signaux que s'élaborent nos pensées, nos désirs, que notre mémoire fonctionne, que nous entendons, voyons, bougeons... Vous découvrirez ici que l'approche toujours plus fine de la manière dont interagissent les cellules de notre cerveau offre des clés nouvelles pour les thérapies de demain. Les pistes évoquées suscitent beaucoup d'espoirs et les enjeux sont considérables. Certains mystères des rouages complexes de notre cerveau ont été levés. Bien d'autres restent à dévoiler. Les chercheurs de l'Institut Pasteur engagés dans cette voie décisive comptent sur votre soutien. D'avance, merci.

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

LE DOSSIER

Cerveau : comment nos neurones communiquent...



Notre cerveau contient plus de 80 milliards de neurones, presque autant que le nombre d'étoiles dans notre galaxie !

Nos pensées, nos émotions, nos raisonnements, le déclenchement de nos mouvements, font intervenir des millions de réseaux complexes de ces neurones interconnectés les uns aux autres. Car un neurone n'est

rien tout seul. Chacun compte en moyenne 10 000 connexions avec d'autres neurones et ce chiffre peut aller jusqu'à 200 000 pour certains d'entre eux, après apprentissage. C'est à des myriades d'étoiles qu'il faudrait comparer le nombre de ces connexions ! On les nomme "synapses". Elles sont les points de communication entre nos neurones.

SUITE P. 2



07 HISTOIRE

Daniel Bovet



10 INTERNATIONAL

L'Institut Pasteur de Saint-Petersbourg a 90 ans



11 LE POINT SUR...

Les cancers en France

Cerveau : comment nos neurones communiquent...

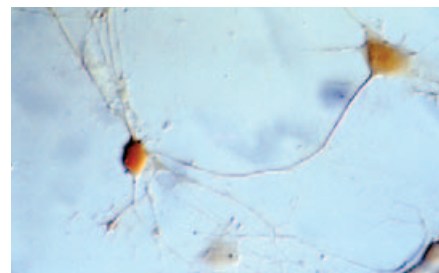
Plongée au cœur du cerveau

Leur étude est cruciale pour comprendre le fonctionnement du cerveau mais aussi bon nombre de pathologies. Pour plusieurs maladies – autisme, dépression, maladie d'Alzheimer, anxiété... –, des défauts dans la structure, le fonctionnement ou l'organisation des synapses ont été mis en évidence. Mais pour le comprendre, regardons d'abord de plus près comment fonctionne la communication entre les neurones. Avant tout, à quoi ressemble

cette cellule particulière ? Chaque neurone est constitué d'un corps cellulaire ayant des milliers de "branches" courtes, les dendrites, et un long prolongement, l'axone, qui peut mesurer entre 1/10^e de millimètre et... 1 mètre de long. De très nombreux signaux de nature électrique (les influx nerveux) circulent en permanence dans les dendrites et l'axone. Pour faire simple, disons que les dendrites reçoivent ces signaux et l'axone les propage. D'un neurone à l'autre, le transfert d'information s'effectue au niveau des synapses (Voir schéma). Elles sont des zones d'extrême proximité entre les neurones : les membranes de ces cellules "en communication" sont très proches l'une de l'autre mais séparées par un espace (la fente synaptique). Les signaux électriques ne pouvant franchir cet espace, la communication entre deux neurones se fait le plus souvent par l'intermédiaire de substances chimiques appelées neurotransmetteurs.

Une information transmise en une milliseconde

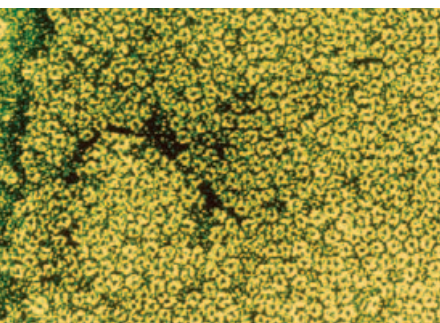
Pour résumer, voici ce qui se passe, en une milliseconde : l'influx nerveux (l'activité



Deux neurones en culture.

électrique) arrive au niveau de la terminaison de l'axone. Celle-ci libère un neurotransmetteur dans la fente synaptique : des dizaines de molécules du neurotransmetteur diffusent dans cet espace très étroit (environ 30 milliardièmes de mètre), puis se fixent sur le neurone suivant à des récepteurs qui leur sont spécifiques, à la manière d'un système clé-serrure. Cette fixation déclenche ou inhibe un signal électrique dans le neurone receveur. L'information est ainsi passée d'un neurone à l'autre. Chaque neurone pouvant émettre 100 influx nerveux par seconde, un milliard de milliard de signaux circulent à chaque seconde dans notre cerveau... par le biais des synapses !

Un milliard de milliard de signaux circulent à chaque seconde dans notre cerveau...



Récepteurs à l'acétylcholine.

Toujours très étudié à l'Institut Pasteur, le "récepteur nicotinique à l'acétylcholine" y a été identifié en 1970 par le Pr Jean-Pierre Changeux, à partir de l'organe électrique d'un poisson d'eau douce, le gymnote : il s'agissait alors du premier récepteur de neurotransmetteur isolé. S'il fixe la nicotine, il est naturellement le récepteur de l'acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans

LE RÉCEPTEUR NICOTINIQUE : DU TABAGISME À LA MALADIE D'ALZHEIMER

le contrôle des mouvements, la mémoire, l'apprentissage... L'acétylcholine fait défaut dans la maladie d'Alzheimer, les neurones qui la produisent étant les premiers touchés par la dégénérescence. Les seuls traitements administrés aujourd'hui sont d'ailleurs des molécules qui empêchent sa dégradation. « Nous avons l'espoir d'agir plus précocement à l'avenir, voire de manière curative », avance Uwe Maskos, chef de l'unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques. « Nos expériences suggèrent que l'administration de molécules se liant à ces récepteurs pourraient enrayer

le développement des plaques séniles caractéristiques de la maladie, voire les dissoudre. Nous travaillons activement sur cette piste. » Une autre "maladie" intéresse ce spécialiste des récepteurs nicotiniques : le tabagisme. L'équipe de Uwe Maskos a voulu comprendre l'impact d'une mutation génétique présente chez 35 % des européens et affectant le récepteur nicotinique. « Nous avons montré que chez les individus porteurs de cette mutation, il y avait une perte de fonction des récepteurs nicotiniques, avec pour conséquence une inactivation partielle du système

de récompense », explique le chercheur. « Quand ils fument, il leur faut donc des doses beaucoup plus importantes de nicotine pour une même quantité de plaisir : 90 % des gros fumeurs sont d'ailleurs porteurs de cette mutation. » Le récepteur nicotinique est extrêmement complexe : il en existe des centaines de sous-types. En élucidant avec d'autres équipes de l'Institut Pasteur (Voir encadré p. 4) la structure du type de récepteur des porteurs de la mutation, les chercheurs espèrent ouvrir la voie à des traitements de sevrage "personnalisés", destinés à ces individus génétiquement enclins à la dépendance tabagique. ●



Cerveau : comment nos neurones communiquent...

Une soixantaine de messagers chimiques

Ainsi nos pensées, nos raisonnements, nos désirs, nos perceptions sensorielles, notre mémoire, sont la résultante de tels signaux et des transmissions synaptiques. On l'a vu, des molécules sont au centre de cette communication neuronale : les neurotransmetteurs. Aujourd'hui, plus d'une soixantaine de ces "messagers chimiques" ont été identifiés, chacun étant généralement synthétisé par des neurones spécifiques. Le rôle de certains de ces neurotransmetteurs est bien connu dans certaines maladies, affections ou comportements qui sont liés à leur production excessive ou insuffisante. Ainsi, la dopamine est impliquée dans le contrôle volontaire des mouvements physiques : son défaut dans la maladie de Parkinson entraîne des difficultés de coordination.

• • •
SUITE P. 4

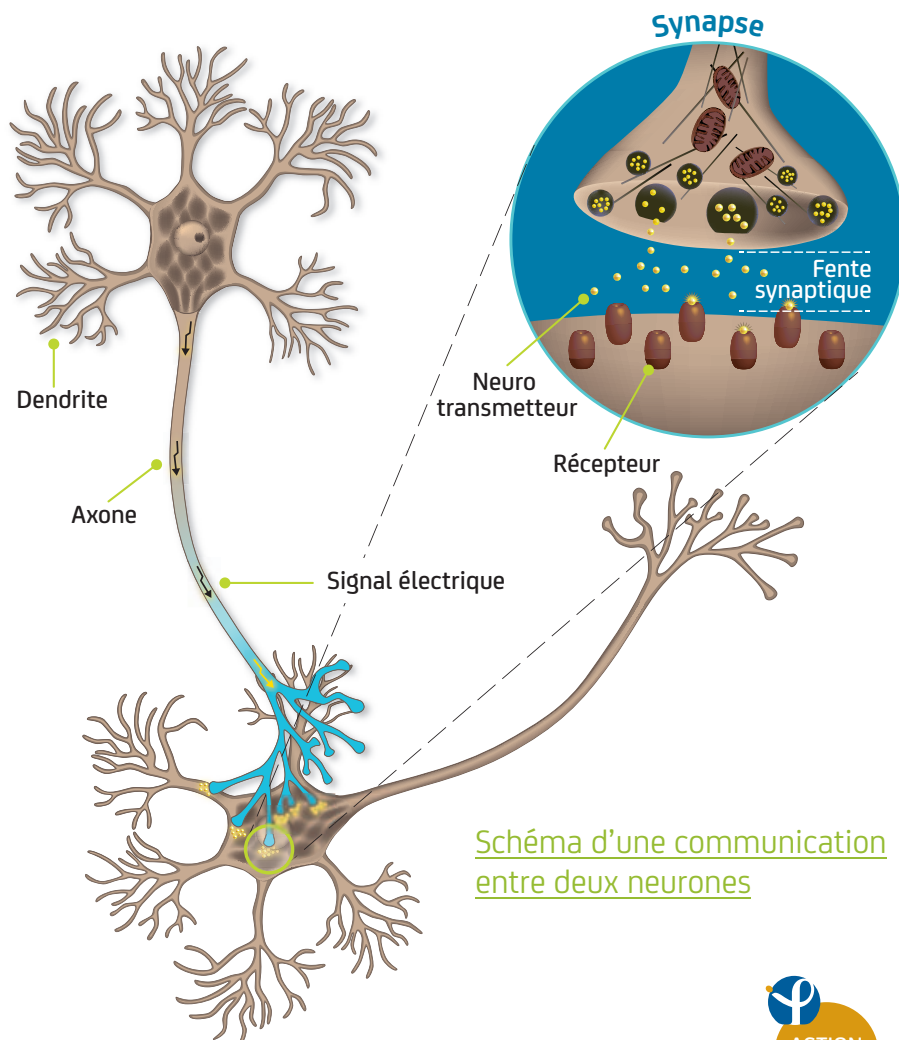


Schéma d'une communication entre deux neurones



Nouveaux neurones, nouvelles connexions

Il est établi depuis 2003 que de nouveaux neurones sont générés dans le cerveau à l'âge adulte. Le laboratoire de Pierre-Marie Lledo (Unité Perception et mémoire) a identifié une des deux zones du cerveau source de nouvelles cellules nerveuses et cherche à comprendre le pourquoi et le comment de cette "neurogenèse" chez l'adulte. Il a franchi une étape majeure en 2010 grâce à une technique originale, l'optogénétique, basée sur l'étude de néo-neurones rendus sensibles à la lumière. En utilisant des flashes lumineux pour déclencher un influx nerveux dans ces néo-neurones afin d'analyser leur activité, les chercheurs ont prouvé qu'ils s'intégraient bien dans les circuits nerveux

préexistants, y établissant des connexions (synapses) dont le nombre augmente durant plusieurs mois. En 2012, les mêmes chercheurs montrent que les néo-neurones facilitent l'apprentissage et la mémorisation de tâches complexes. « Il est établi que la curiosité, l'éveil et le plaisir favorisent la formation de néo-neurones et, grâce à eux, l'acquisition de nouvelles compétences cognitives », remarque alors Pierre-Marie Lledo. « À l'inverse, un état dépressif se répercute sur la production de nouveaux neurones et déclenche un cercle vicieux qui entretient cet abattement ». L'activité des nouveaux neurones est par ailleurs plus importante quand les connexions viennent



Au laboratoire de Pierre-Marie Lledo.

d'être formées : les premières semaines, ils sont hyperactifs. « Ils joueraient donc un rôle dans le fait que notre cerveau soit plus prompt, capable de répondre beaucoup plus précisément aux perceptions sensorielles », explique Pierre-Marie Lledo. « Pour ne pas confondre, par exemple, une porte qui claque et un coup de feu. Ce manque de distinction,

typiquement, est générateur d'anxiété. » Ces nouveaux neurones interviendraient donc dans notre bien-être ou notre mal-être. Dernier constat : plus grande est l'efficacité des connexions d'un nouveau neurone sur un autre neurone, plus ce dernier a de chance de survivre. La neurogenèse chez l'adulte prend des airs de fontaine de Jouvence...

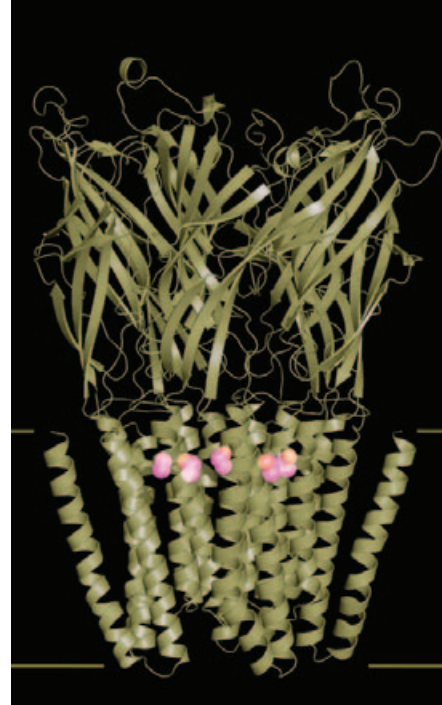
Cerveau : comment nos neurones communiquent...

La sérotonine joue un rôle régulateur dans l'humeur des individus – et certains antidépresseurs augmentent sa concentration –, mais elle influe aussi sur la douleur, la faim et la pression artérielle. Le glutamate (Voir encadré p.6) et l'acétylcholine sont impliqués dans les processus d'attention, de concentration, d'apprentissage et de mémorisation à court ou à long terme. Les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ont par exemple un faible taux d'acétylcholine, normalement présente dans 5 à 10 % des synapses centrales (Voir encadré p.2).

Médicaments : mimer ou bloquer un neurotransmetteur

Les endorphines et les enképhalines atténuent la douleur et la tension nerveuse,

provoquant parfois des sensations de "nirvana". C'est sur leurs récepteurs que se fixe la morphine, cette substance chimique utilisée pour diminuer la douleur des grands malades. Le curare, extrait d'une plante d'Amazonie et servant aux Indiens à chasser le gibier, est utilisé par les médecins en anesthésie pour décontracter certains muscles : il agit au niveau de synapses particulières, sur la surface des fibres musculaires, en bloquant les récepteurs d'un neurotransmetteur (l'acétylcholine), inhibant ainsi son action. Ces exemples le démontrent : on peut agir d'un point de vue thérapeutique en imitant ou en bloquant l'action des neurotransmetteurs. On conçoit donc aisément à quel point l'étude de ces messagers du système nerveux et de leurs récepteurs



Structure 3D d'un complexe éthanol (en rose)-récepteur.

(Voir encadrés p.2 et ci-dessous) est majeure pour avancer dans la mise au point de molécules pour le traitement de maladies du cerveau.

• • •
SUITE P.6

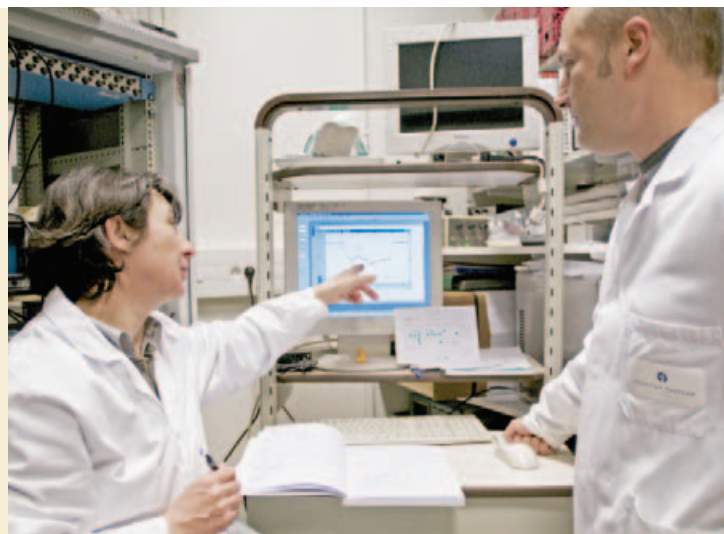
NICOTINE, ANESTHÉSIIQUES, ALCOOL : LA 3D DES RÉCEPTEURS



« Les récepteurs que nous étudions sont des cibles thérapeutiques majeures, notamment pour les anxiolytiques de type benzodiazépines, premiers médicaments prescrits au monde, les anesthésiques généraux et les composés anti-tabac », explique Pierre-Jean Corringer, responsable de l'unité Récepteurs-Canaux à l'Institut Pasteur. « Leur pharmacologie est aussi très étudiée pour le traitement des maladies d'Alzheimer et de Parkinson. Ils sont aussi responsables de la dépendance à la nicotine et contribuent aux effets de l'alcool ». Les applications potentielles sont impressionnantes ! « Mais pour concevoir de nouvelles molécules actives, il faut d'abord comprendre les

mécanismes moléculaires en jeu », souligne le chercheur, dont l'équipe recherche la structure, à l'échelle atomique, de cette famille de récepteurs activés par différents neurotransmetteurs*.

« La technique consiste à générer des cristaux 3D de la protéine sur lesquels sont effectuées des expériences de diffraction des rayons X, servant à calculer la position de tous les atomes dans l'espace », précise Pierre-Jean Corringer, associé pour ce travail à l'unité de Dynamique structurale des macromolécules de Marc Delarue. Ces chercheurs ont d'abord élucidé en 2008 la structure 3D du récepteur d'une bactérie, ancêtre commun des différents récepteurs humains, utilisé comme prototype.



Pierre-Jean Corringer dans son laboratoire avec une collaboratrice.

Puis en 2011, celle de deux anesthésiques généraux associés au récepteur, apportant un éclairage sur le mode d'action des anesthésiques, mal connu depuis leur découverte, et marquant une première étape vers la conception de nouveaux composés, aux effets secondaires réduits. En 2013, c'est la structure atomique de l'éthanol – alcool présent dans les boissons alcoolisées – fixé au même récepteur bactérien que les pasteuriens

obtiennent. Là encore, ils ouvrent la voie à la synthèse de composés d'aide au sevrage. Car connaître la structure permet ensuite de faire de la modélisation moléculaire pour développer de nouvelles molécules thérapeutiques. « Notre objectif est maintenant de résoudre la structure des récepteurs humains, qui sont les seuls vraiment pertinents pour concevoir de nouveaux médicaments », conclut Pierre-Jean Corringer. ●

* L'acétylcholine, l'acide gamma amino butyrique (GABA), la sérotonine et la glycine.

« Disposer de molécules pour booster les synapses aura peu d'intérêt si on ne fait pas travailler son cerveau »

ENTRETIEN
avec



**Thomas
BOURGERON**

Directeur du Département de Neurosciences et responsable de l'unité de Génétique humaine et fonctions cognitives

L'étude des synapses* est particulièrement en pointe. Quelle a été son évolution ?

Elle a d'ailleurs valu cette année le prix Nobel de médecine à l'un des trois lauréats, qui a élucidé au niveau de la synapse la machinerie cellulaire aboutissant à la libération des neurotransmetteurs. À l'Institut Pasteur, on s'intéresse à la synapse depuis longtemps : le premier récepteur à un neurotransmetteur a été découvert ici au début des années 70. Mais les récepteurs aux neurotransmetteurs ont longtemps été les seuls composants connus des synapses. Ces dernières années, beaucoup de protéines synaptiques ont été découvertes, des protéines d'"adhérence cellulaire", des protéines d'"échafaudage", qui portent bien leur nom car elles servent à l'ancrage des récepteurs à la membrane, et d'autres dont la fonction est encore inconnue. La génétique a été incroyablement puissante : le séquençage du génome a permis de trouver l'essentiel des gènes codant pour des protéines synaptiques. Puis on a identifié des mutations dans ces gènes et on s'est rendu compte que beaucoup étaient associés à des maladies.

Comment étudie-t-on les anomalies des synapses à l'origine de maladies ?

Pour l'aspect anatomique, nous avons aujourd'hui des microscopes extraordinaires, de très haute précision, qui permettent de regarder chaque synapse, d'observer sa forme, car il y a des problèmes quantitatifs – on peut avoir plus ou moins de synapses – mais aussi qualitatifs, avec par exemple des synapses immatures. L'électrophysiologie permet "d'écouter" comment les neurones communiquent les uns avec les autres, en analysant le courant qui passe de l'un à l'autre par le biais des synapses. Et on peut y coupler l'imagerie comme le fait à l'Institut Pasteur l'unité d'Imagerie dynamique du neurone de David DiGregorio,

pour regarder l'anatomie des synapses tout en mesurant leur activité. On peut ainsi voir si les mutations baissent le nombre de synapses, modifient leurs formes mais aussi diminuent ou augmentent leur activité. Nous sommes aussi aidés par une autre avancée technologique qui permet de prélever chez des malades des cellules de peau ou de sang et de les différencier en neurones pour les étudier. Avec ces neurones en culture, il devient donc possible d'observer les synapses d'un patient hors de son cerveau.

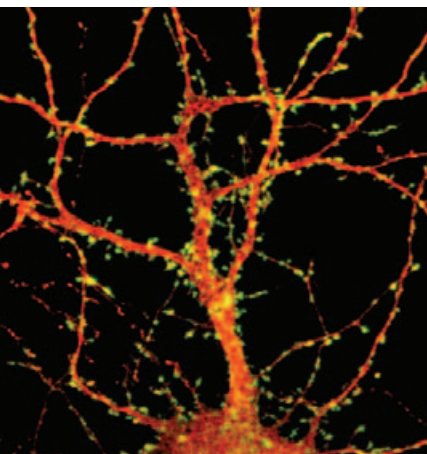
Vous dirigez une unité de recherche sur la génétique de l'autisme.

Quel est le rôle des synapses dans cette maladie ?

Nous avons découvert en 2003 les premiers gènes synaptiques liés à des cas d'autisme. Ces gènes, les neurologines, codent pour des protéines d'adhérence des synapses. Aujourd'hui, de nombreux gènes synaptiques ont été associés à des troubles autistiques, comme d'ailleurs à d'autres maladies – épilepsie, déficience intellectuelle due aux syndromes de l'X fragile et de Rett – ou à des surdités. Nous essayons de comprendre lesquels sont responsables de telle ou telle pathologie, et quel est l'impact des mutations sur le fonctionnement des synapses. Il reste beaucoup à comprendre, car il n'y a pas qu'une synapse. Il y en a des milliards, et chacune possède des spécificités selon la région du cerveau où elle se trouve, les différentes variations génétiques de l'individu... et l'environnement dans lequel il est ! Un environnement enrichi – apprendre par exemple – favorise le développement des synapses, quel que soit l'âge. Les recherches sur les synapses devraient mener à de nouveaux traitements, pharmacologiques ou autres, mais disposer de molécules pour booster les synapses aura peu d'intérêt si on ne fait pas travailler son cerveau...

« Nous sommes aidés par une avancée technologique qui permet de prélever chez des malades des cellules de peau ou de sang et de les différencier en neurones pour les étudier. Avec ces neurones en culture, il devient donc possible d'observer les synapses d'un patient hors de son cerveau. »

* Points de connexions entre les neurones, permettant notamment la transmission de l'influx nerveux (Voir page 3).



Neurone : les synapses sont en jaunes.

MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES, TROUBLES PSYCHIATRIQUES, AVC : DES CIBLES COMMUNES

Le glutamate est un des principaux neurotransmetteurs du cerveau. Mais en excès, il est hautement neurotoxique. Sa régulation est donc très importante : elle est assurée par de petites protéines, des transporteurs, qui récupèrent le trop-plein de glutamate au niveau de la synapse et le mène dans des cellules particulières où il est recyclé. « Il a été montré chez différents malades que le taux de glutamate comme celui de ses transporteurs était anormal par rapport aux sujets sains », explique Nicolas Reyes, responsable du groupe

Mécanismes moléculaires de transport membranaire à l'Institut Pasteur. « C'est le cas dans des maladies neurodégénératives comme Alzheimer et la sclérose latérale amyotrophique, dans des maladies psychiatriques comme les troubles obsessionnels compulsifs et sans doute la dépression, dans l'épilepsie, et lors d'accidents vasculaires cérébraux. Les transporteurs du glutamate ne sont pas la cause de toutes ces maladies, mais ils interviennent, d'où l'espoir d'agir à leur niveau. Ce sont des cibles pharmaceutiques très intéressantes. » Nicolas Reyes et

son équipe sont spécialisés dans la recherche de la fonction et de la structure de ces transporteurs chez l'homme. Étudier ces protéines humaines est un véritable challenge technologique relevé grâce à une approche multidisciplinaire, associant entre autres cristallographie aux rayons X, calorimétrie ou électrophysiologie. Les chercheurs espèrent bien analyser ainsi les petits transporteurs... à l'atome près ! Un préalable indispensable pour concrétiser à l'avenir les espoirs thérapeutiques qu'ils suscitent aujourd'hui... ●

Les synapses au cœur des études

De très nombreuses "maladies des synapses"

Au-delà du couple "neurotransmetteur/récepteur", bien d'autres facteurs interviennent au niveau des synapses et différents défauts ont été pointés dans de nombreuses maladies : des mutations dans des gènes intervenant dans la formation des synapses ont par exemple été identifiés chez des patients atteints d'autisme (*Voir Entretien*), d'autres semblent impliqués dans la schizophrénie, des anomalies dans la régulation des synapses ont été observées dans la dépression comme dans les phénomènes d'addiction (aux drogues, à l'alcool...); et de plus en plus d'éléments laissent penser que la maladie d'Alzheimer, serait, tout du moins au départ, une maladie des synapses, leur atteinte précédant la dégénérescence des neurones : sur des modèles expérimentaux, l'injection du peptide en cause dans cette maladie (peptide β -amyloïde) fait disparaître 10 à 15 % des

synapses dans les premières 24 heures ; des problèmes de transmission synaptique sont par ailleurs identifiés depuis longtemps dans l'épilepsie...

Un enjeu pour plus de 100 maladies du cerveau

Les synapses seraient constituées de plus de... 1 000 protéines ! Selon les scientifiques, un grand nombre de ces protéines pourraient jouer un rôle dans plus de 100 maladies du cerveau. La compréhension fine du fonctionnement des synapses est devenue le "Graal" de nombreux neurobiologistes. C'est un enjeu fondamental majeur, car il s'agit d'accéder aux phénomènes sous-jacents de la conscience, et un enjeu thérapeutique considérable pour les nombreux troubles qui affectent le système nerveux humain : au niveau des synapses se logent des cibles futures pour des traitements qui, en sauvegardant la structure et la fonction de ces points de communication entre nos neurones, pourront nous protéger de nombreuses maladies, ralentir leur progression, ou préserver nos capacités mentales... ●

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

Daniel Bovet

Générateur de médicaments

Les travaux de Daniel Bovet en font un pionnier de la pharmacologie, des premiers antibiotiques aux composés utilisés contre les allergies ou pour l'anesthésie.



Né en Suisse, Daniel Bovet fait des études de biologie à l'université de Genève où il travaille ensuite dans des laboratoires de physiologie et de zoologie. À son arrivée à 22 ans à l'Institut Pasteur à Paris, il découvre la chimie thérapeutique : il s'agit d'étudier des molécules synthétiques d'intérêt médical. Il intègre l'équipe d'Ernest Fourneau, pionnier de cette discipline, qui lui demande de créer un laboratoire de pharmacologie. Au début des années 30, il étudie la chimiothérapie du paludisme, de la leishmaniose, de la maladie du sommeil, puis montre l'action de molécules synthétiques qui serviront à l'étude du système ner-

veux. En 1935, il partage avec les époux Tréfouël et Federico Nitti une découverte qui ouvre la voie aux traitements par les premiers antibiotiques, les sulfamides. Deux ans plus tard, il trouve des agents qui s'opposent aux effets de l'histamine, médiateur chimique responsable de manifestations allergiques : tous les antihistaminiques découverts depuis découlent de son travail. En 1947, il reconnaît les propriétés curarisantes d'un composé préparé à l'Institut Pasteur, premier curarisant de synthèse utilisable chez l'homme, un progrès notable pour la pratique de l'anesthésie. La même année, Daniel Bovet, marié à l'Italienne Filomena Nitti, sœur de son collègue pasteurien, obtient la nationalité italienne. Invité par le directeur de l'Institut supérieur de la santé à Rome, il s'y rend pour organiser un laboratoire de chimie thérapeutique, avec l'accord de l'Institut Pasteur. Il restera dans son pays d'adoption, y poursuivant sa brillante carrière, étudiant de nouveaux curarisants de synthèse ou encore l'action de diverses molécules sur l'encéphale et les maladies du cerveau. Il a 50 ans quand il reçoit le prix Nobel de médecine... et ne fera valoir ses droits à la retraite qu'à 75 ans. ●

FORGER DES ARMES PACIFIQUES



En 1957, lors de la remise de son prix Nobel, Daniel Bovet eut une pensée pour celui qui l'accueillit dans son laboratoire à l'Institut Pasteur : « Je songe ce soir non seulement aux savants illustres qui m'ont précédé mais aussi à notre maître Ernest Fourneau qui

nous a tracé la voie. » Si pour lui « le pharmacologue est un peu comme un poète dont la recherche de la rime constitue la joie la plus subtile », c'est ainsi qu'il présenta son domaine de recherche, la pharmacologie : « Cette jeune discipline, qui n'a pas partout droit de cité, relève à la fois de la physiologie et de la médecine, d'aucuns lui reprochent de n'être ni l'une ni l'autre. En réalité, elle a à nos yeux l'immense mérite d'être une véritable science et des plus subtiles, et en outre de forger les armes les plus pacifiques du monde, celles qui servent à soigner des blessures et à guérir la plupart des maladies et sans lesquelles les médecins seraient comme des soldats sans fusils. »

REPÈRES

> 23 mars 1907

Naissance à Neuchâtel (Suisse).

> 1927

Licence ès sciences biologiques, université de Genève.

> 1929

Entre à l'Institut Pasteur dans le laboratoire de chimie thérapeutique d'Ernest Fourneau ; y crée un laboratoire de pharmacologie.

> 1930

Docteur ès sciences, université de Genève.

> 1931-1933

Travaux dans l'équipe d'Ernest Fourneau sur la chimiothérapie du paludisme,

de la leishmaniose, de la maladie du sommeil. Dévoile l'action de molécules qui serviront à l'étude du système nerveux.

> 1935

Participe à la découverte qui ouvre la voie de la sulfamidothérapie (traitement des infections à streptocoques et pneumocoques, des blennorragies).

> 1937

Découvre les antihistaminiques (anti-allergiques).

> 1939-1942

Succède à Fourneau à la tête du laboratoire de chimie thérapeutique de l'Institut Pasteur.

> 1942-1947

Travaille au Département de recherche pharmaceutique de Rhône-Poulenc.

> 1946

Reconnait les propriétés curarisantes d'un composé préparé à l'Institut Pasteur.

> 1947-1964

Ouvre un laboratoire de chimie thérapeutique à l'Istituto Superiore di Sanita de Rome et y poursuit ses travaux de pharmacologie.

> 1955

Devient membre de l'Accademia Medica di Roma.

> 1957

Prix Nobel de médecine.

> 1964

Élu membre étranger de l'Académie des sciences (Paris).

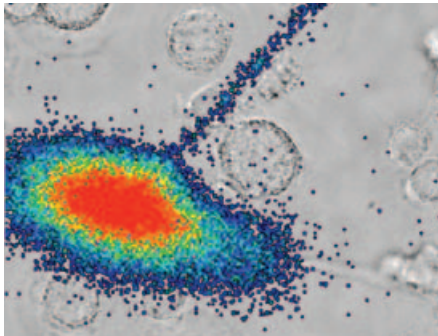
> 1964-1971

Professeur de pharmacologie à la faculté de médecine de l'université de Sassari (Italie). Directeur du laboratoire de psychobiologie et psychopharmacologie du Conseil national de la recherche à Rome, dès 1969.

> 8 avril 1992

Décès.

THÉRAPIES • • • • •

Sida : de nouvelles cibles thérapeutiques

Macrophages infectés par le VIH, détectés par bioluminescence.

Plusieurs protéines humaines viennent d'être identifiées à l'Institut Pasteur* comme des cibles thérapeutiques potentielles pour lutter contre le virus du sida. Celui-ci infecte les cellules du système immunitaire, et parmi elles les macrophages, d'importants réservoirs du virus qui contribuent à sa dissémination dans l'organisme, notamment dans le cerveau. Les protéines identifiées

font partie d'un mécanisme cellulaire complexe qui bloque la réplication du VIH dans les macrophages. Les trithérapies actuelles ont des effets limités sur l'infection de ces cellules. Cette découverte pourrait donc déboucher à terme sur des approches thérapeutiques complémentaires qui renforceraient l'efficacité des traitements chez les malades. ●

* Groupe de Gianfranco Pancino, au sein de l'unité Régulation des infections rétrovirales à l'Institut Pasteur, dirigée par Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel de médecine pour la découverte du VIH en 1983.

VIROLOGIE • • • • •

Dengue : moustiques et virus

La nature est souvent plus complexe qu'on ne l'imagine. C'est ce qui ressort d'études menées sur des moustiques récoltés en Thaïlande et sur leur transmission des virus de la dengue, une maladie tropicale très répandue, souvent invalidante et parfois mortelle. Les chercheurs pastoriens et leurs collègues à Bangkok* ont découvert des facteurs génétiques rendant les moustiques plus ou moins aptes

à transmettre ces virus. Ils ont eu la surprise de constater que l'effet de certains de ces facteurs dépend du type de virus en contact avec l'insecte : un facteur de résistance contre une souche virale donnée peut se changer en facteur de sensibilité envers une autre souche. La transmission des virus semble donc le fruit d'une interaction très complexe entre les facteurs génétiques du moustique et ceux du

virus. Ces découvertes ouvrent des perspectives pour le développement de stratégies visant à bloquer la transmission des virus de la dengue par le moustique. ●

* Étude menée par Louis Lambrechts, responsable du groupe Interactions Virus-Insectes (Institut Pasteur / CNRS), en collaboration avec l'Afrims (Armed Forces Research Institute of Medical Sciences) à Bangkok, Thaïlande.



MÉDAILLÉE D'OR

Margaret Buckingham, directrice de recherche de classe exceptionnelle émérite au CNRS



et professeur émérite à l'Institut Pasteur, où elle a mené ses travaux, a reçu cette année la récompense scientifique française la plus prestigieuse : la médaille d'or du CNRS. Ses découvertes sur la formation des muscles et du cœur, et sur les cellules souches, auront un impact majeur notamment sur les thérapies pour la régénération musculaire et la compréhension des malformations congénitales cardiaques. ●

CANCER • • • • •

Immunothérapie du cancer : les bons acteurs identifiés

Les cellules du système immunitaire sur lesquelles repose l'efficacité d'un traitement fréquemment utilisé dans le cancer du sein viennent d'être identifiées à l'Institut Pasteur*. 20 à 30 % des femmes touchées par ce cancer présentent un terrain favorable à une immunothérapie consistant à injecter des anticorps thérapeutiques. Contrairement aux hypothèses émises jusqu'ici, qui attribuaient l'efficacité de ce type de traitement à différents acteurs du système immunitaire, les chercheurs pastoriens viennent de montrer que la seule action de globules blancs particuliers – les neu-

trophiles – est suffisante pour induire l'effet thérapeutique. Après l'injection des anticorps thérapeutiques, les neutrophiles sont attirés vers la tumeur et activés au contact des cellules tumorales recouvertes d'anticorps thérapeutiques : les neutrophiles détruisent alors les cellules tumorales. Les résultats, à confirmer chez l'homme, ont été reproduits sur un modèle de mélanome, un cancer de la peau. Ils pourraient permettre d'optimiser des immunothérapies utilisées contre plusieurs cancers, en dopant par exemple le nombre et l'activité des neutrophiles. ●

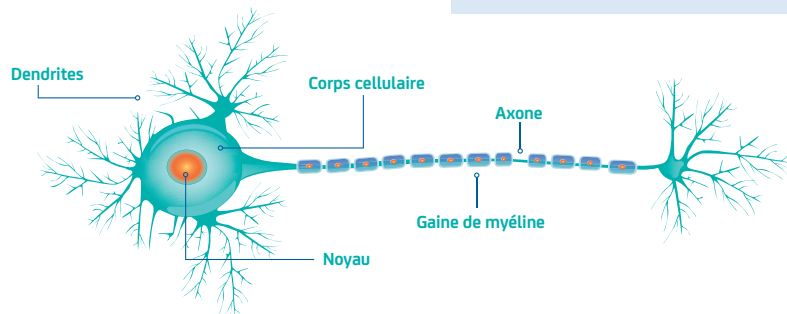
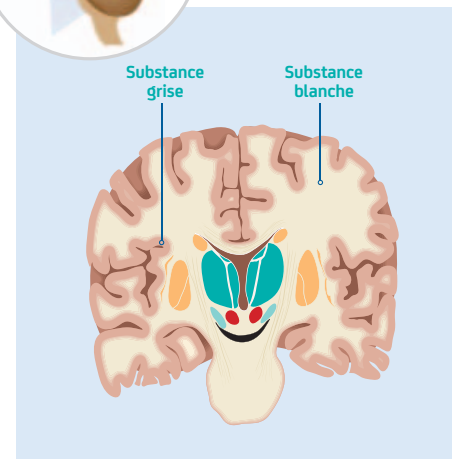
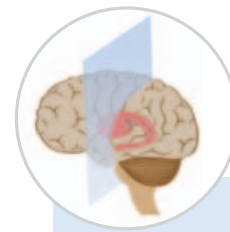
* Laboratoire Anticorps en thérapie et pathologie (Institut Pasteur / Inserm unité 760), dirigé par Pierre Bruhns en collaboration avec deux autres équipes de l'Institut Pasteur.

FONCTIONNEMENT

Qu'est-ce que la matière grise ?

« **F**ais travailler ta matière grise ! » Nous connaissons cette injonction courante. Mais à quoi fait-elle réellement référence ? La matière grise ou substance grise est en fait la partie du cerveau notamment constituée des corps cellulaires des neurones avec leurs prolongements appelés dendrites. Elle apparaît plus sombre au microscope que la substance « blanche », constituée des prolongements longs des neurones, les axones, le long desquels court l'influx nerveux, recouverts tels des fils électriques d'une gaine blanchâtre (la myéline). La majorité de la substance grise est située en périphérie du cerveau, constituant le « cortex » (« écorce » en grec), épais de 1 à 4,5 millimètres. Sa surface avoisine 2 000 cm², plissés par des sillons

pour pouvoir loger dans la boîte crânienne, délimitant des crêtes, les circonvolutions cérébrales. Le cortex cérébral, et donc la matière grise, est le siège de certains sens, du langage, de la mémoire, du raisonnement, de la coordination des mouvements, de la planification, de l'organisation, du jugement, etc. À faire travailler, indéniablement ! ●



FOCUS

Où en est la santé dans le monde ?

L'Organisation mondiale de la santé a pointé dix faits marquants en 2013 :

- **L'espérance de vie à la naissance a augmenté de 6 ans depuis 1990** : elle est de 70 ans pour un enfant né en 2011 (60 dans les pays à faible revenu ; 80 dans les pays à revenu élevé).
- **Près de 7 millions d'enfants de moins de 5 ans meurent chaque année**. « *Tous ces enfants pourraient être sauvés s'ils avaient accès à des interventions simples et d'un coût abordable* » (allaitement au sein exclusif, vaccins et médicaments peu coûteux, eau propre, moyens d'assainissement).
- **La prématurité est la principale cause de mortalité des nouveau-nés**. Chaque année, près d'un enfant sur 10 naît avant terme, et les complications entraînent plus d'un million de décès.
- **Les maladies cardio-vasculaires sont la principale cause de mortalité dans le monde**, en cause dans 3 décès sur 10 ; 80 % des décès prématurés pourraient être évités par « *une alimentation saine, une activité physique régulière et l'absence de consommation de tabac* ».
- **La plupart des décès dus au VIH/sida surviennent en Afrique**, soit près de 70 % d'entre eux en 2011. Encore beaucoup de personnes ne connaissent pas leur statut sérologique dans le monde.
- **Chaque jour, près de 800 femmes meurent de complications de la grossesse et de l'accouchement**. « *La mortalité maternelle est un indicateur sanitaire qui accuse des écarts importants entre riches et pauvres, tant entre les pays qu'à l'intérieur de ceux-ci*. »
- **Les troubles mentaux tels que la dépression comptent parmi les vingt principales causes d'incapacité dans le monde**. La dépression touche 350 millions de personnes dont moins de la moitié a accès à un traitement et à des soins de santé adéquats.
- **La perte auditive et les problèmes de vision constituent les causes les plus courantes d'incapacité**, affectant la vie et les moyens de subsistance des personnes touchées. Pourtant, nombre d'entre eux (perte auditive, cataracte) sont faciles à traiter.
- **Près d'1 adulte sur 10 souffre de diabète**, avec un risque accru de cardiopathie et d'accident vasculaire cérébral. En augmentation depuis 2000, les décès dus au diabète ont atteint 1,4 million en 2011.
- **Près de 3 500 personnes décèdent des suites d'accidents de la route chaque jour**, un chiffre en augmentation avec la croissance du parc automobile dans les pays en développement.

RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR •••••

Promouvoir de **nouveaux talents**



Ousmane Ndiath, sénégalais, dirige un groupe à l'Institut Pasteur de Bangui.

d'être lancés. Marc Jouan, Secrétaire Général auprès du Réseau, nous explique cette initiative.

Il y a du nouveau au sein du Réseau International avec la création de "Groupes à 4 ans". De quoi s'agit-il ?

L'Institut Pasteur veut favoriser le recrutement de nouveaux talents parmi les chercheurs originaires du sud – d'Afrique ou d'Asie – en leur proposant de créer un groupe de recherche dans un institut du Réseau se trouvant dans leur pays ou dans leur région d'origine. Les Instituts situés dans des pays à ressources économiques faibles ou moyennes seront prioritaires

Dans le Réseau International des Instituts Pasteur, des groupes de recherche préférentiellement dirigés par de jeunes chercheurs originaires des pays du Sud viennent

dans une première phase. Les "Groupes à 4 ans" doivent renforcer la dynamique scientifique du Réseau dans la recherche sur des maladies considérées comme des enjeux de santé publique.

Sur quels critères les chercheurs sont-ils sélectionnés ?

Ces groupes ont vocation à être dirigés par de jeunes scientifiques, appelés à développer des programmes de recherche innovants sur les maladies infectieuses, négligées et tropicales. Ces jeunes doivent avoir passé 3 à 8 ans après leur doctorat dans un laboratoire de rang international à l'étranger. Ils sont choisis pour leur excellence et leur capacité à proposer un projet de grande qualité en microbiologie, virologie, immunologie, génétique, épidémiologie ou entomologie, qui soit bien sûr en adéquation avec les enjeux de santé des pays concernés.

Où en est le recrutement ?

Après le travail d'un Comité de sélection

à l'Institut Pasteur à Paris, les deux premiers "Groupes à 4 ans" ont été lancés en août dernier à l'Institut Pasteur de Bangui (République centrafricaine) et au Centre Pasteur du Cameroun : ils sont dirigés par deux jeunes scientifiques sénégalais et camerounais dont les projets portent sur le paludisme. Chacun est épaulé depuis l'Institut Pasteur à Paris par un tuteur scientifique et un comité de suivi qui les conseillent sur la pertinence des programmes et leurs perspectives de développement. Nous espérons poursuivre cette initiative par la création de deux autres "Groupes à 4 ans" dès 2014. ●



Lawrence Ayong, camerounais, chef de groupe au Centre Pasteur à Yaoundé.

POUR EN SAVOIR PLUS
www.pasteur-international.org

RUSSIE •••••



L'Institut Pasteur de **Saint-Petersbourg** a 90 ans...



L'Institut Pasteur de Saint-Petersbourg a fêté cette année ses 90 ans et ses 20 ans de présence au sein du Réseau International des Instituts Pasteur. Créé en 1923, il est aujourd'hui l'un des plus grands instituts d'épidémiologie et de microbiologie en Russie, avec le statut d'institut national sous tutelle du ministère de la Santé russe. Ses recherches concernent de nombreuses pathologies : hépatites, VIH/sida, infections pédiatriques virales et bactériennes, poliomyélite, tuberculose, grippe... Il a également un important rôle en santé publique : Centre national de référence en lien avec l'Organisation mondiale de la santé pour la grippe, la rage, les hépatites virales, la rougeole et la rubéole, Centre régional pour plusieurs pathologies, il est aussi laboratoire de référence pour le diagnostic du VIH et centre de vaccinations. ●



Les cancers en France

**Quels sont les cancers les plus fréquents en France ?
Comment a évolué la situation ces dernières années ?
Une étude* a récemment actualisé les données sur l'évolution
de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en analysant
la période de 1980 à 2012, et livre un état des lieux.**

355 000 nouveaux cas et 148 000 décès en 2012

Le nombre de nouveaux cas de cancers en France métropolitaine est estimé en 2012 à 355 000 (200 000 chez l'homme; 155 000 chez la femme):

- **le cancer de la prostate reste de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme** (56 800 nouveaux cas par an) devant le cancer du poumon (28 200 nouveaux cas) et le cancer colorectal (23 200 nouveaux cas);
- **le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme** (48 800 nouveaux cas par an), devant le cancer colorectal (18 900 nouveaux cas) et le cancer du poumon (11 300 nouveaux cas).

Quant au nombre de décès par cancer en France, toujours en 2012, il est estimé à 85 000 chez l'homme et 63 000 chez la femme, soit au total 148 000 décès:

- **le cancer du poumon se situe au premier rang chez l'homme** (21 300 décès par an) devant le cancer colorectal (9 200 décès) et le cancer de la prostate (8 900 décès);
- **le cancer du sein est la première cause de décès par cancer chez la femme** (11 886 décès par an). **Le cancer du poumon se positionne désormais au deuxième rang** (8 700 décès par an) devant le cancer colorectal (8 400 décès).

Une baisse confirmée du taux de mortalité

Quelle est l'évolution des cancers en termes de nouveaux cas et de mortalité? Entre 1980 et 2012, l'étude observe une augmentation du taux d'incidence d'environ 1 % par an (0,8 % par an chez l'homme et 1,1 % chez la femme) et note que « cette hausse résulte, en partie, d'une meilleure détection des cancers, ce qui entraîne une augmentation du nombre de cas diagnostiqués ». Quant à la mortalité, elle a diminué en moyenne de 1,5 % par an chez les hommes et de 1 % chez les femmes entre 1980 et 2012. Les taux de mortalité par cancer sont toujours plus élevés aujourd'hui chez les hommes que chez les femmes, mais ils baissent plus rapidement chez les hommes, essentiellement grâce à leur diminution de consommation d'alcool et de tabac.

L'étude pointe par ailleurs des « évolutions préoccupantes », avec une augmentation à la fois de l'incidence et de la mortalité, pour le cancer du poumon chez la femme (+5 % par an) et les mélanomes cutanés chez l'homme. « Les efforts de prévention menés pour ces deux cancers évitables dont les principaux facteurs de risque sont connus (tabagisme pour le cancer du poumon et exposition aux ultraviolets naturels ou artificiels pour les mélanomes de la peau) doivent être maintenus et renforcés », conclut l'étude. ●

* Étude menée par le réseau des registres des cancers Francim, le service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon (HCL), l'Institut national de veille sanitaire (InVS) et l'Institut national du cancer (INCa).

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme



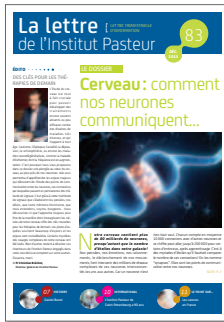
Une vingtaine d'équipes à l'Institut Pasteur se consacre à l'étude de différents types de cancers : leucémie, tumeurs du cerveau (gliomes), cancer du sein, mélanome, cancer du col de l'utérus, cancers du foie, cancer de la vessie, etc. Leurs recherches vont de l'étude des mécanismes de la cancérogénèse à l'élaboration de traitements, en passant par le développement d'outils de pronostic. L'Institut Pasteur est membre du Cancéropole Île-de-France.

NOUVEAUTÉ

Votre avis nous intéresse...



L'ancienne et la nouvelle maquette de *La lettre de l'Institut Pasteur*.



Certains l'auront constaté: *La lettre de l'Institut Pasteur* a changé de physionomie. Nous avons souhaité par cette évolution graphique la rendre plus dynamique et plus agréable à lire, sans toucher à vos rubriques habituelles. Afin d'améliorer encore votre magazine – et, plus largement, la relation qui nous unit – nous avons besoin de votre avis!

Rendez-vous sur www.pasteur.fr/avis pour répondre à notre court questionnaire. Un grand merci d'avance!

CONFÉRENCES

Conférence scientifique

Mardi 11 février 2014, 14h30

Quels sont les risques d'émergence de maladies transmises par les insectes en Europe?

Par **Anna-Bella Failloux**, Laboratoire Arbovirus et Insectes Vecteurs

Conférence culturelle

28 janvier 2014, 15h00

Louis Pasteur, pionnier de l'hygiène

Par **Élisabeth Liber**, conférencière du Musée Pasteur



Accès gratuit sur présentation de la carte donateur

Institut Pasteur
25 rue du Docteur Roux,
75015 Paris

ÉVÉNEMENT

Relevez un défi pour faire avancer la recherche!

Ne soyez pas sport contre les maladies! C'est avec ce slogan que l'Institut Pasteur a lancé depuis quelques semaines des défis sportifs et solidaires en prévision du semi-marathon de Paris (2 mars 2014) ou du Schneider Electric Marathon de Paris (6 avril 2014). Il s'agit de créer sur Internet une page de collecte pour recueillir dans son entourage des dons pour les chercheurs pasteurien.



Mais il n'est pas nécessaire d'avoir envie de courir des kilomètres pour collecter soi-même des dons pour la recherche. Vous pouvez choisir à tout moment de lancer votre défi personnel. Vous aimez les paris? Promettez de réaliser telle ou telle action, ludique ou sérieuse, si vous atteignez votre objectif de collecte. Votre anniversaire approche? Vous pouvez collecter pour l'Institut Pasteur en proposant à vos proches de transformer leurs cadeaux en dons. Vous pensez à quelqu'un qui nous a quittés? Collecter des fonds pour une cause qui lui était chère est un moyen d'honorer sa mémoire. Dans tous les cas, il vous suffit de créer votre propre page Web de collecte et de la signaler à vos connaissances. Un casse-tête? Non! C'est très simple. Vous trouverez la marche à suivre sur <http://mondefi.pasteur.fr>.

«C'est avec ce slogan que l'Institut Pasteur a lancé depuis quelques semaines des défis sportifs et solidaires en prévision du semi-marathon de Paris (2 mars 2014) ou du Schneider Electric Marathon de Paris (6 avril 2014). Il s'agit de créer sur Internet une page de collecte pour recueillir dans son entourage des dons pour les chercheurs pasteurien. Mais il n'est pas nécessaire d'avoir envie de courir des kilomètres pour collecter soi-même des dons pour la recherche. Vous pouvez choisir à tout moment de lancer votre défi personnel. Vous aimez les paris? Promettez de réaliser telle ou telle action, ludique ou sérieuse, si vous atteignez votre objectif de collecte. Votre anniversaire approche? Vous pouvez collecter pour l'Institut Pasteur en proposant à vos proches de transformer leurs cadeaux en dons. Vous pensez à quelqu'un qui nous a quittés? Collecter des fonds pour une cause qui lui était chère est un moyen d'honorer sa mémoire. Dans tous les cas, il vous suffit de créer votre propre page Web de collecte et de la signaler à vos connaissances. Un casse-tête? Non! C'est très simple. Vous trouverez la marche à suivre sur <http://mondefi.pasteur.fr>.

PASTEURDON

Merci!



Le Pasteurdon 2013, avec pour marraine la comédienne Alexandra Lamy, a été organisé du 11 au 13 octobre dernier grâce à la mobilisation des 19 chaînes de la TNT et d'entreprises partenaires (la Fondation Le Roch – Les mousquetaires, AXA, Les cinémas Gaumont-Pathé): plus d'1 million d'euros de promesses de dons a été collecté pour les recherches de l'Institut Pasteur. Vous avez été nombreux à réaffirmer votre soutien à nos chercheurs à cette occasion: soyez-en vivement remerciés!



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

Institut Pasteur

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

Je fais un don de:

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

Sur www.pasteur.fr

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

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

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

MES COORDONNÉES

Nom:

Prénom:

Adresse:

La lettre de l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication: Christian Bréchet • Directeurs de la rédaction: Sylvain Coudon, Antoine Huot-Marchand • Rédactrice en chef: Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro: Jean-Pierre Bourgeois, Marion Doucet, Jérémy Lescène, Annick Perrot • Direction artistique, réalisation: BRIEF • Crédit photos: Institut Pasteur, Shutterstock, D.R. • Impression: Imprimerie Guillaume • N° de commission paritaire: 0117 H 88711 • ISSN: 1243-8863 • Abonnement: 6 euros pour 4 numéros par an • Contact: Institut Pasteur - 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris - Tél. 01 40 61 33 33

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

dons@pasteur.fr - www.pasteur.fr