

ÉDITO



Mobilisés

L'augmentation de l'incidence des cancers dans le monde est une de nos préoccupations majeures. Actuellement, près d'une cinquantaine de projets en lien avec les cancers sont menés dans 35 unités de recherche de l'Institut Pasteur. Certains visent à mieux comprendre les mécanismes impliqués dans la cancérogenèse, les relations entre système immunitaire et cellules cancéreuses ou encore le microenvironnement des tumeurs. D'autres concernent les effets du vieillissement, de l'inflammation, des infections et du microbiote sur le développement de cancers. Des recherches plus appliquées ont pour objectif l'élaboration d'outils diagnostiques et d'approches préventives et thérapeutiques originales. Nous vous proposons dans ces pages de découvrir une équipe impliquée dans l'étude de cellules du cerveau à l'origine de graves tumeurs, les gliomes : ses travaux visent à comprendre comment se développent ces tumeurs, mais aussi à identifier des biomarqueurs pour améliorer leur diagnostic. Votre soutien est crucial pour tous nos chercheurs mobilisés contre les cancers. Merci d'être à leurs côtés.

Pr Stewart Cole,

Directeur général de l'Institut Pasteur

REPORTAGE



Au cœur du cerveau

Il s'agit d'une quinzaine de chercheurs venus des quatre coins du monde qui travaillent dans le laboratoire de Sandrine Étienne-Manneville à l'Institut Pasteur. Leur sujet ? Des cellules du cerveau qui servent notamment de support aux neurones : les astrocytes, ainsi nommés pour leur forme en étoile. Ces cellules peuvent devenir cancéreuses et provoquer de graves tumeurs cérébrales, les gliomes, dont 3 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France, et qui représentent la première cause de mortalité par cancer chez l'enfant, devant les leucémies. Les recherches de l'unité « Polarité cellulaire, migration et cancers » pourraient conduire à de nouvelles approches pour combattre ces tumeurs extrêmement sévères. Nous sommes allés à la rencontre de cette équipe internationale.

SUITE P. 2



P. 07
HISTOIRE

Les Pasteuriens pendant la Grande Guerre



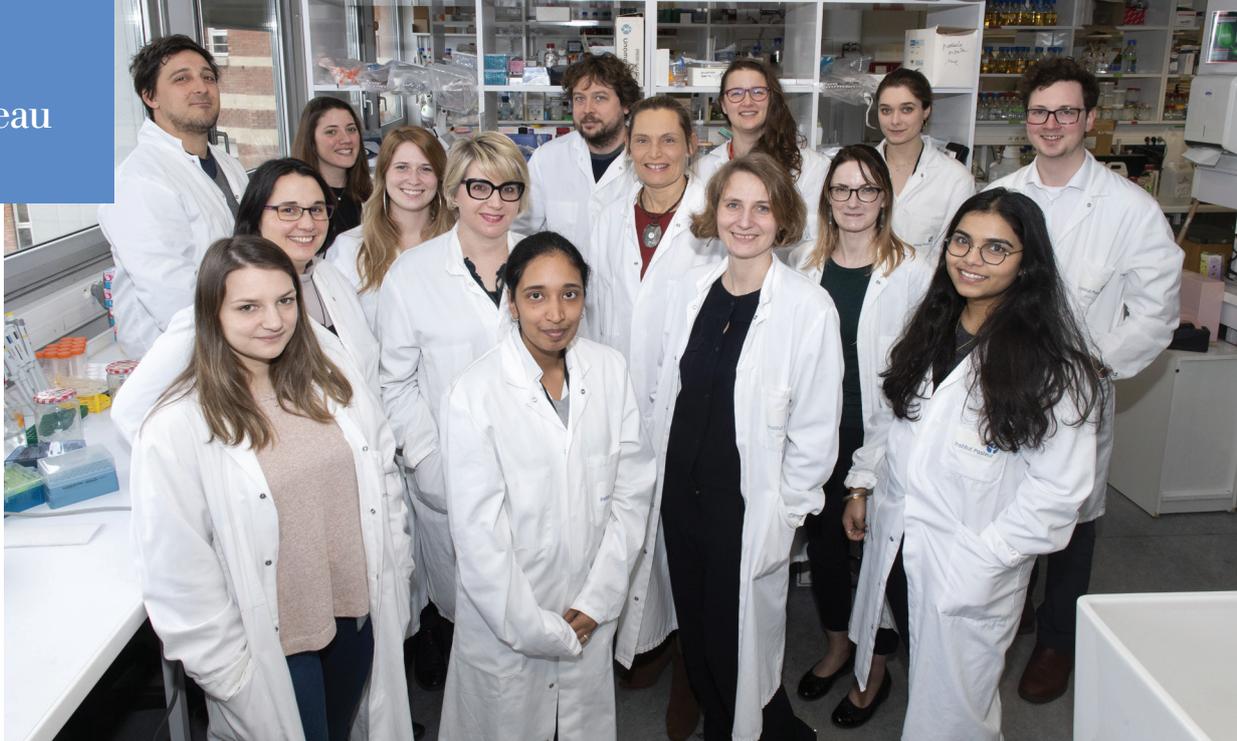
P. 08
ACTUALITÉS

Une thérapie génique contre la surdité



P. 11
LE POINT SUR...

L'éradication de la poliomyélite



L'équipe de
Sandrine Étienne-Manneville.

Le laboratoire accueille de jeunes chercheurs ou ingénieurs venant du monde entier.



Ces chercheurs s'intéressent plus particulièrement à la migration des astrocytes. Dans les cas les plus sévères de gliomes, les glioblastomes, les astrocytes tumoraux ont en effet la capacité d'envahir le cerveau – on parle de tumeurs invasives, extrêmement difficiles à traiter, car si la chirurgie permet la résection de la tumeur principale, les cellules cancéreuses ayant migré à distance restent inatteignables. Pourquoi et comment ces cellules migrent-elles ? C'est une des questions principales des chercheurs de l'unité. Beaucoup étudient particulièrement les modifications du squelette des cellules (cytosquelette), ce câblage de microtubules, de filaments d'actine et de filaments intermédiaires qui donne sa forme à la cellule, assure son orientation (ou polarité) et est acteur de sa migration.

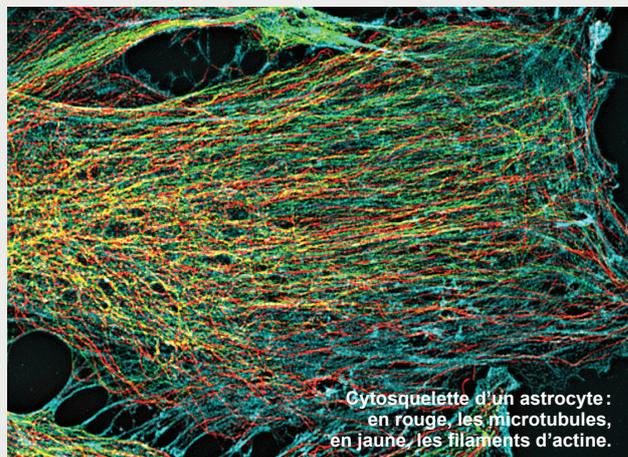
La réunion de labo du lundi

Tous les lundis à 14 h, c'est la réunion de labo. Ce jour-là, Shailaja Setharaman, originaire d'Inde et en troisième année de thèse de doctorat, présente ses derniers travaux aux membres de l'équipe et projette les résultats de ses expériences. L'anglais, langue « scientifique » utilisée dans les publications et dans les congrès internationaux, prédomine dans ce laboratoire accueillant de jeunes chercheurs ou ingénieurs étrangers venus d'Italie, d'Inde, de Suède, du Royaume-Uni, d'Australie : un reflet du cosmopolitisme de l'Institut Pasteur, où 66 nationalités étaient représentées l'an dernier.



Les astrocytes, « baby-sitters » des neurones

Ce sont les cellules majoritaires de la « macroglie », tissu de soutien du système nerveux central (voir p.9). Les astrocytes remplissent de très nombreuses fonctions et permettent notamment le développement et la survie des neurones : ils leur apportent par exemple des nutriments comme le lactate qu'ils fabriquent à partir du glucose puisé dans les vaisseaux sanguins, assurent un environnement optimal aux neurones en « nettoyant » l'espace entre les cellules... Les astrocytes interviennent aussi dans la formation et la régulation des connexions entre les neurones, les synapses. Ils sont, comme les neurones, organisés en réseau. Chez l'adulte, dans des conditions normales, les astrocytes sont immobiles et ne se divisent pas. Mais dans la plupart des pathologies cérébrales qui provoquent des situations inflammatoires, ces astrocytes changent de forme (morphologie polarisée) et migrent vers le site inflammatoire.



Cytosquelette d'un astrocyte :
en rouge, les microtubules,
en jaune, les filaments d'actine.



Shailaja étudie des éléments du cytosquelette, les microtubules. Avant que la cellule ne se déplace, ils s'alignent tous dans la même direction : on parle de polarisation. Puis l'ensemble du cytosquelette se rétracte au niveau du pôle arrière pour assurer le mouvement de la cellule, qui se déplace un peu comme une limace. Shailaja observe le comportement des astrocytes sur différents substrats, car polarisation et migration diffèrent selon la rigidité des surfaces, étudie l'effet de certaines protéines capables de réorganiser le cytosquelette et d'agir sur la traction et le déplacement des cellules, montre des images d'observations microscopiques des microtubules au cœur des cellules. Sandrine, la responsable du laboratoire, recommande à la jeune doctorante d'augmenter le contraste des vidéos pour mieux observer les microtubules. Shailaja pointe les limites des techniques de microscopie utilisées. « *Nous avons besoin du Titan* », conclut-elle, allusion au microscope ultra-puissant récemment installé à l'Institut Pasteur, permettant de voir à l'échelle atomique...

Retour de congrès

Quand nous rencontrons l'Italienne Lavinia Capuana, en quatrième année de thèse de doctorat, qu'elle soutiendra à l'automne, elle est en plein décalage horaire. De retour d'un congrès à Galveston, au Texas, réunissant des experts internationaux de la migration cellulaire, où elle s'est rendu avec Shailaja et Sandrine, elle a choisi après une nuit d'avion d'arriver directement au laboratoire, pour enchaîner avec une journée active afin de se « recaler ». Elle parle du congrès avec enthousiasme, une semaine enrichissante qui lui a permis de « *découvrir de nouvelles techniques, d'envisager des collaborations, de s'ouvrir à d'autres sujets de recherche* ».

Quelques jours plus tard, nous l'accompagnons au sous-sol du bâtiment où est installé l'un des aquariums de poissons zèbre, un modèle animal de plus en plus prisé par les chercheurs (lire l'encadré ci-dessous). La transparence de leurs larves permet de visualiser et de filmer des cellules en migration au vidéo microscope.

SUITE P. 4



Chercheurs en herbe

Le doctorant ou étudiant en thèse de doctorat ou « thésard » travaille trois à quatre ans dans un laboratoire pour développer son sujet de recherche, encadré par un « directeur de thèse », puis soutient sa thèse devant un jury.

Le post-doctorant est titulaire d'une thèse de doctorat. Son contrat, un CDD, dure en général deux à cinq ans. Il lui faudra souvent faire plusieurs « post-docs » avant d'espérer obtenir un contrat de chercheur, en CDI.

Au 31 janvier 2019, il y avait dans l'ensemble des laboratoires de l'Institut Pasteur 143 doctorants et 222 post-doctorants.



Un petit poisson pour améliorer le diagnostic des tumeurs



C'est un peu un retour aux sources pour **Florent Peglion** qui, après un stage post-doctoral de 5 ans au Francis Crick Institute à Londres, vient de ré-intégrer le laboratoire où il avait passé sa thèse en 2012 sur « l'analyse des mécanismes moléculaires responsables de l'invasion des glioblastomes ». Pour bien comprendre ces cancers, Florent avait alors passé 6 mois dans un groupe de neuro-oncologie à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris, au contact de neurochirurgiens et d'anatomo-pathologistes. « *Une des découvertes de mes travaux de thèse était que les « jonctions adhérentes » des cellules - sortes de bandes velcro dans leur membrane qui les maintiennent accolées de façon très hermétique - étaient beaucoup moins présentes dans les astrocytes tumoraux, favorisant leur migration* », explique-t-il. Après ses années à Londres à étudier le développement d'un petit ver nématode, il vient de passer à un autre modèle : le poisson zèbre. « *C'est un petit poisson d'eau douce originaire du Gange qui présente un double avantage : la transparence de ses larves permet d'y observer la migration des cellules, et son cerveau contient les mêmes types cellulaires que chez l'homme. Nous pouvons injecter dans les larves des cellules de glioblastomes provenant de patients, obtenues auprès de collaborateurs cliniciens, et*

observer la migration des cellules tumorales dans un environnement physiologique. L'objectif est de trouver des biomarqueurs qui permettraient de caractériser la tumeur, de savoir si elle est ou non invasive, pour prédire son agressivité et à terme améliorer le diagnostic chez les patients. » À l'avenir, ce modèle pourrait aussi permettre la sélection de molécules thérapeutiques : il suffirait de mettre des candidats-médicaments dans l'eau de l'aquarium pour repérer des inhibiteurs capables de bloquer la migration des cellules cancéreuses, et donc l'invasion tumorale. Une centaine de molécules par jour pourraient être ainsi testées. Pour Florent, qui espère que son post-doctorat débouchera sur une titularisation, travailler sur des perspectives cliniques est essentiel pour « donner du sens » à ses recherches.



Gliomes : des cellules hors contrôle



Batiste Boeda est fasciné par l'« esthétique » du cytosquelette depuis sa thèse dans un laboratoire de l'Institut Pasteur spécialisé dans les surdités, un tout autre sujet. Après un passage dans un institut de recherche sur le cancer au Royaume-Uni, il intègre il y a 10 ans l'équipe de Sandrine Étienne-

Manneville, alors qu'elle dirige un groupe restreint réservé aux jeunes chercheurs (lire l'Entretien p.5). « On étudie ici la polarité dans le cadre de la migration cellulaire : pour migrer, la cellule doit former un pôle avant et un pôle arrière, ce qui implique un réarrangement du cytosquelette », explique le chercheur. « Normalement chez l'adulte les astrocytes ne bougent pas et n'ont pas de polarité particulière, mais ils sont dans les starting-blocks : en cas de blessure au crâne, ils migrent vers la zone cicatricielle pour créer la cicatrice dite « gliale ». Ils sont comme les pompiers : les premiers répondent sur place. Pour cela, les astrocytes se polarisent mais « en bataillon », tous en marche dans la même direction. C'est une migration ordonnée, synchronisée. Les cellules cancéreuses, elles, ont des comportements migratoires anarchiques, partent dans tous les sens. Elles n'ont plus la forme

d'une étoile mais d'une boule, et se mettent à ricocher à l'intérieur du crâne comme une balle dans une pièce, une migration folle qui crée des dommages et finit par empêcher le cerveau de fonctionner normalement. » La polarité des cellules cancéreuses n'est plus sous contrôle, d'où leur migration anarchique. Batiste étudie précisément un « chef d'orchestre » de la polarité : la protéine Scribble. « Au lieu de former des hexagones réguliers en « grillage de poule », les cellules qui perdent Scribble sont plates comme des crêpes et s'entremêlent les unes sur les autres » Ce « chef d'orchestre » interagit avec une centaine d'autres protéines. « On en est seulement à l'inventaire ! ». Au laboratoire, tous travaillent sur des sujets connexes. Batiste encadre notamment Astrid, jeune suédoise étudiante à l'Université de Glasgow au Royaume-Uni, venue passer 10 mois dans l'équipe pour étudier une protéine (Cdc42) justement activée par Scribble, qui fonctionne « comme un interrupteur qui enclenche la polarité ». « Nous cherchons avant tout à comprendre toute cette complexité, avant de penser à la thérapeutique. » souligne Batiste. « Mais chaque nouvelle pierre soulevée peut révéler une surprise. »



Lavinia Capuana



Lavinia étudie une protéine impliquée dans la migration collective qu'elle observe chez les cellules formant la veine aortique pendant le développement embryonnaire du poisson. Cette protéine est déficiente dans 70% des cas de gliomes, ce qui pourrait expliquer pourquoi les astrocytes tumoraux se désolidarisent des cellules voisines et migrent seuls, et plus rapidement.

La ponte du poisson zèbre

Entre lecture de la littérature scientifique et rédaction des publications, le quotidien des chercheurs passe aussi par des travaux très pratiques... Deux fois par semaine, Lavinia prépare les petits poissons à la ponte. À l'aide d'une éprouvette, elle les transfère depuis leur bac d'élevage dans un récipient transparent à deux chambres – une pour les mâles, une

pour les femelles – séparées par une cloison amovible, et dont le fond est tapissé de billes de verre. Avant de préparer sa thèse, Lavinia s'était initiée à la recherche sur le poisson zèbre lors d'un stage dans le laboratoire de Philippe Herbomel, un spécialiste de ce modèle à l'Institut Pasteur, avec lequel l'équipe collabore : « à force de pratique », elle différencie les mâles des femelles d'un coup d'œil. Après une nuit d'obscurité, la lumière revient dans l'aquarium à 9 h le lendemain et Lavinia retire la cloison séparant les mâles des femelles. Excités par la lumière, les mâles stimulent les femelles pour qu'elles pondent, puis libèrent leur semence qui fertilise les œufs tombés au fond du récipient. Ils seront récupérés rapidement par rinçage des billes, les expériences de Lavinia commençant au stade de la cellule unique.

SUITE P. 6





L'ENTRETIEN

Sandrine Étienne-Manneville

Responsable de l'unité « Polarité cellulaire, migration et cancer »
à l'Institut Pasteur.

« Même si on ne s'en rend pas compte, ça bouge tout le temps dans notre corps. »

Après ses études à l'École Normale Supérieure de Paris, Sandrine Étienne-Manneville obtient un doctorat d'immunologie à l'Université Paris 6 en 1998. Elle intègre différents laboratoires, à l'Institut Cochin de Génétique moléculaire comme doctorante, à l'University College of London comme post-doctorante, puis à l'Institut Curie comme chercheuse. En 2006, elle ouvre et dirige le Groupe à 5 ans « Polarité cellulaire et migration » à l'Institut Pasteur – associé au CNRS – qui sera transformé en unité de recherche en 2011. Sandrine est par ailleurs Professeur à l'École Polytechnique (Palaiseau) depuis 2006, année où elle est récompensée par la médaille de bronze du CNRS. Elle a reçu depuis plusieurs autres prix scientifiques, et a été nommée Chevalier de l'ordre national du Mérite en 2015.

Comment êtes-vous entrée à l'Institut Pasteur ?

Lorsque j'étais à l'Institut Curie, où je travaillais déjà sur la migration et la polarité des astrocytes, j'ai postulé à un appel d'offres de l'Institut Pasteur pour la création d'équipes confiées à de jeunes chercheurs appelées « Groupes à 5 ans » (G5). J'ai reçu une réponse favorable et j'ai pu monter une petite équipe début 2006. Je suis arrivée avec un étudiant que j'encadrerais à Curie, et j'ai pu recruter une technicienne, passée depuis ingénieur, deux post-doctorants et une étudiante en thèse. Au bout de cinq ans, en 2011, notre évaluation a été positive et le groupe a été transformé en unité de recherche, ce qui a permis d'agrandir l'équipe. Nous sommes une douzaine aujourd'hui.

Quels changements a impliqué le passage à chef d'équipe ?

C'est ce que je voulais sans forcément savoir ce que ça impliquait. Bien sûr, c'est très intéressant scientifiquement car avec une équipe, la recherche avance plus vite. C'est aussi passionnant humainement. Mais on passe beaucoup de temps aux tâches administratives, à faire les demandes de financements, remplir les rapports d'activité, résoudre les problèmes de ressources humaines, monter des dossiers pour les comités d'éthique. Le passage du G5 à l'unité de recherche a aussi impliqué l'arrêt des aides dédiées aux jeunes équipes. La compétition est devenue plus difficile, pour la recherche de financements et scientifiquement.

Comment résumeriez-vous votre sujet de recherche ?

Depuis plusieurs années maintenant, je cherche à comprendre comment une cellule va d'un point A à un point B, de façon

active, volontaire. C'est essentiel au cours du développement embryonnaire pendant lequel la plupart des cellules migrent pour la mise en place des tissus et organes. Mais aussi chez l'adulte. Même si on ne s'en rend pas compte, ça bouge tout le temps dans notre corps. Des tissus comme la peau ou l'épithélium intestinal se renouvellent en permanence, les blessures quand elles surviennent se referment grâce à la multiplication et la migration de cellules, et en cas de cancers, les cellules tumorales migrent pour envahir des tissus ou former des métastases. Nous nous intéressons aux astrocytes, des cellules qui normalement ne migrent pas chez l'adulte mais qui peuvent donner naissance aux tumeurs les plus invasives qui soient, les glioblastomes, extrêmement difficiles à traiter.

Quelles applications peut-on espérer ?

Une grande partie de nos recherches vise avant tout à comprendre les mécanismes en jeu dans la migration des astrocytes et comment ils sont affectés pendant la genèse des gliomes. Il s'agit de recherche fondamentale, même si elle peut mettre à jour des cibles thérapeutiques. Nous avons lancé des recherches plus appliquées pour identifier des marqueurs de pronostic des tumeurs grâce à la mise au point d'un modèle de poisson zèbre, que nous aimerions adapter à l'avenir pour tester des candidats-médicaments.

“

Je cherche à comprendre comment une cellule va d'un point A à un point B, de façon active, volontaire.”



« Madame microscopes »

Cécile Leduc rêvait enfant de devenir médecin mais ne supportait pas la vue du sang. Après des études de physique, son parcours reflète son envie de se rapprocher toujours plus du vivant : thèse de biologie à l'Institut Curie dans un laboratoire de physico-chimie, post-doctorat à l'Institut Max Planck de Dresde en Allemagne sur les propriétés bio-physiques de protéines motrices, puis recherches à l'Institut d'optique de Bordeaux où elle développe des systèmes d'optique appliqués à la biologie. « *J'ai quitté la physique pure parce qu'il est important pour moi de voir qu'il y a des potentialités pour les malades, même si c'est sur le long terme* », précise cette biophysicienne qui rejoint l'équipe de Sandrine Étienne-Manneville en 2013. Parallèlement à ses recherches sur les « filaments intermédiaires », des éléments encore mal connus du squelette de la cellule, souvent surexprimés en cas de cancer, Cécile est responsable des microscopes du laboratoire. Nous l'accompagnons dans une pièce sans fenêtre où quatre postes de microscopie sont installés, séparés par des rideaux occultants car les observations se font dans l'obscurité, fluorescence oblige. Un microscope est dédié aux micro-injections, deux autres servent à observer les protéines individuelles. Le quatrième est le « microscope du vivant » comme le surnomme Cécile. Équipé d'un incubateur, boîte transparente dans laquelle la température est maintenue à 37°C, il permet d'observer des cellules vivantes en migration, filmées par une caméra couplée au microscope. Acquis il y a quelques



mois, cet équipement high-tech a coûté près de 200 000 euros, dont 10 000 pour le seul incubateur et 30 000 pour la caméra... Pour voir plus précisément les éléments de la cellule, les chercheurs utilisent aussi des microscopes encore plus puissants (et plus chers!) sur une plateforme d'imagerie*, dans un autre bâtiment du campus. « *Je collabore avec les scientifiques de cette plateforme pour mettre au point des techniques de super-résolution, qui améliorent le niveau des détails. On parvient ainsi à voir 10 fois mieux ces filaments intermédiaires dont nous cherchons à comprendre la fonction.* »

* Plate-forme technologique de Bioimagerie photonique, dirigée par Spencer Shorte.

De la paillasse au microscope, la même passion de chercher et de comprendre est partagée par les étudiants et les chercheurs confirmés.



De précieux microlitres

Retour au 3^e étage. Au laboratoire, chacun a son coin de « paillasse », comme on nomme les surfaces où se font les « manips ». Batiste Boeda (lire l'encadré p. 4) vient de sortir de la glace un petit tube « extrêmement précieux » qu'il place à l'abri dans un congélateur à -20°C. « *Ce sont des anticorps, des molécules spécifiques d'une protéine donnée qui, couplés à un fluorochrome, vont permettre de « marquer » cette protéine* » (qui sera visualisée au microscope à fluorescence). Ces petits tubes contenant à peine 100 microlitres d'anticorps coûtent 400 euros pièce. Pas question de les gâcher ! Dans un incubateur à 37°C garni de boîtes de pétri contenant des cultures d'astrocytes rangées au-dessus d'étiquettes portant les prénoms de leurs propriétaires : Cécile, Florent, Juliana... Batiste récupère « ses » cellules dans l'espace qui lui est réservé. Il les transfère sur de petites lamelles ressemblant à des lentilles de contact, traitées avec un « détergent » qui

rend la membrane des cellules perméable puis posées sur une goutte contenant les fameux anticorps, qui pourront alors pénétrer dans les cellules et telles des têtes chercheuses, se fixer à la protéine à marquer. Les lamelles seront alors prêtes à observer au microscope, au laboratoire ou à la plateforme d'imagerie située dans un autre bâtiment du campus (voir encadré ci-dessus).

C'est ainsi que chacun travaille au quotidien, de la paillasse au microscope, pour apporter sa pièce au puzzle. Portés par la passion de chercher, l'envie de comprendre, étudiants ou chercheurs confirmés ont conscience que leurs questions autour des cellules de gliomes créent des attentes d'avancées pour les patients. Même si le temps de la recherche peut paraître long, au détour de chaque « manip » peuvent émerger des pistes qui aideront demain à la lutte contre ces maladies.

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

Les Pasteuriens

pendant la Grande Guerre

Annick Perrot, conservateur honoraire du musée Pasteur, et Maxime Schwartz, ancien directeur général de l'Institut Pasteur, ont dévoilé un pan oublié de l'histoire de l'Institut Pasteur : son rôle pendant la Première Guerre mondiale, qui contribua à sauver des milliers de vie.

Lors de l'inauguration de l'Institut qui porte son nom, Louis Pasteur avait déclaré : « [...] je dirais que deux lois contraires semblent aujourd'hui en lutte : une loi de sang et de mort qui, en imaginant chaque jour de nouveaux moyens de combat, oblige les peuples à être toujours prêts pour le champ de bataille, et une loi de paix, de travail, de salut, qui ne songe qu'à délivrer l'homme des fléaux qui l'assiègent. [...] La loi dont nous sommes les instruments cherche [...], à travers le carnage, à guérir les maux sanglants de cette loi de guerre. [...] Laquelle de ces deux lois l'emportera sur l'autre ? Dieu seul le sait. »

Un quart de siècle plus tard, le 3 août 1914, la guerre est déclarée entre la France et l'Allemagne. La guerre la plus horrible, la plus meurtrière de l'histoire, au cours de laquelle, selon les termes de Pasteur, ce devait être, hélas, la loi de sang et de mort qui allait l'emporter.

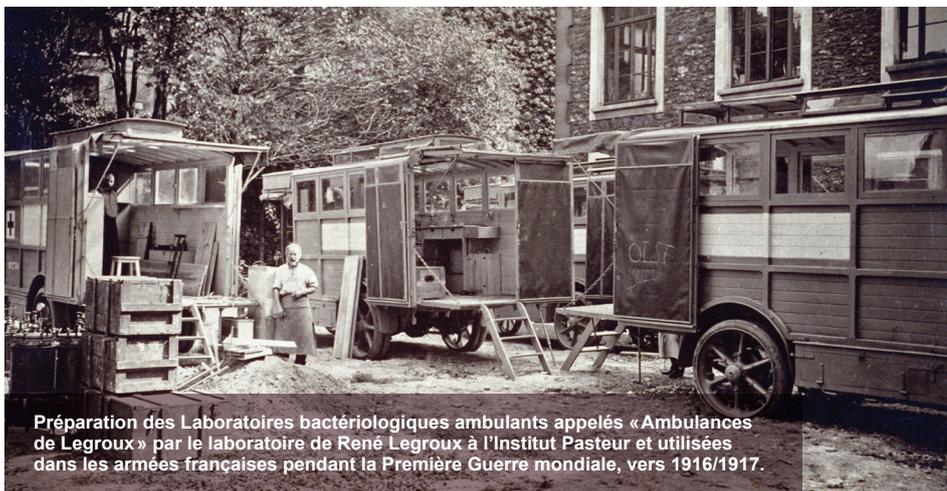
Cependant, comme l'avait prévu Pasteur, son œuvre et celle des Pasteuriens sauveront la vie de milliers de soldats.

Durant toute la durée de la guerre, l'Institut Pasteur est dirigé par Émile Roux. Celui-ci avait été le bras droit de Pasteur dans tous les travaux concernant les maladies infectieuses et la vaccination. Directeur de l'Institut Pasteur de la mort de Duclaux, en 1904, à sa propre mort en 1933, il sera le maître d'œuvre de l'engagement des pasteuriens durant la guerre.

Contre la typhoïde, les Pasteuriens ont sans doute évité à au moins un million de soldats de contracter cette maladie souvent mortelle. Grâce au traitement adéquat des blessures et par le recours à la sérothérapie, ils ont empêché des millions de soldats de mourir du tétanos, de la septicémie ou de la gangrène. En imposant une prophylaxie efficace du paludisme, ils ont maintenu l'Armée d'Orient dans un état de santé lui permettant de

jouer un rôle déterminant dans l'offensive victorieuse menée par cette armée en octobre 1918.

Ils ont également tenté de lutter contre les rats envahissant les tranchées. Ils sont aussi intervenus de nombreuses autres façons, par exemple en créant une flotte de laboratoires de microbiologie à proximité du front (voir photo ci-dessous). Pendant ce conflit terrible, un chercheur pasteurien découvrait les bactériophages, une découverte qui allait révolutionner la biologie.



Préparation des Laboratoires bactériologiques ambulants appelés « Ambulances de Legroux » par le laboratoire de René Legroux à l'Institut Pasteur et utilisées dans les armées françaises pendant la Première Guerre mondiale, vers 1916/1917.

LIVRE

Le Génie de Pasteur au secours des poilus



Annick Perrot et Maxime Schwartz nous révèlent dans ce livre comment les découvertes des Pasteuriens ont sauvé des vies durant la guerre de 1914-1918. En imposant vaccination et mesures d'hygiène,

ils ont radicalement changé le sort de la Grande Guerre. Sous le feu et les bombes, ces savants d'exception ont cherché à mettre la science au service de l'histoire. C'est à leur rencontre que nous sommes ici conviés.

Le Génie de Pasteur au secours des poilus, d'Annick Perrot et Maxime Schwartz, préface d'Erik Orsenna, de l'Académie française.

Ed. Odile Jacob, 288 pages, 24,90 €.

ZIKA

Une circulation silencieuse en Thaïlande

La circulation du virus de la dengue depuis une soixantaine d'années en Asie du Sud-Est est assez bien connue, mais pas celle du virus Zika, transmis par le même moustique *Aedes*, qui n'a provoqué aucune grande épidémie dans cette région du monde, contrairement à l'Amérique du Sud.



Mission entomologique en Thaïlande.

Dans le but de pallier cette méconnaissance, des chercheurs* se sont penchés sur l'histoire de Zika en Thaïlande, une infection difficile à étudier car la plupart des gens infectés ne sont pas malades, et quand ils le sont, les symptômes peuvent être confondus avec ceux de la grippe ou de la dengue. Sur 1 717 échantillons biologiques analysés – collectés entre 2016 et 2018 dans les hôpitaux du pays –, 368 se sont avérés infectés par Zika. L'étude du génome du virus a de plus montré qu'il était présent dans le pays depuis au moins... 16 ans ! Cette épidémie « silencieuse » pourrait s'expliquer par des caractéristiques du virus différentes de celles du virus qui a sévi en Amérique du Sud, ou par une immunité croisée : être immunisé contre la dengue pourrait protéger contre Zika. « *Il est donc nécessaire d'avoir des systèmes de surveillance de Zika sur le long terme même s'il n'y a aucune manifestation visible de son activité* », concluent les auteurs. Rappelons que le virus Zika peut entraîner des complications neurologiques graves et des anomalies du développement chez le fœtus (microcéphalies).

* Étude menée par Henrik Salje, de l'unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses (Institut Pasteur / CNRS), en collaboration avec des équipes américaines et l'Institut national de la santé de Thaïlande.

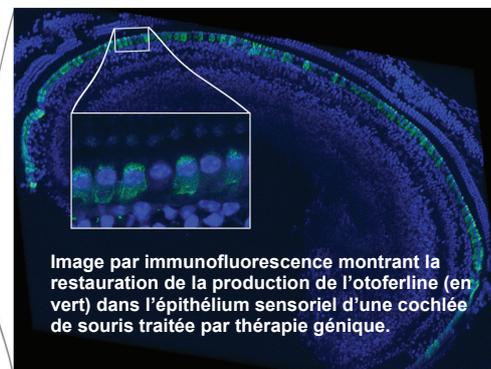
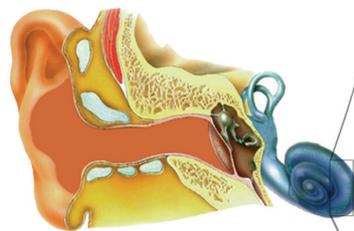


Image par immunofluorescence montrant la restauration de la production de l'otoferline (en vert) dans l'épithélium sensoriel d'une cochlée de souris traitée par thérapie génique.

SURDITÉS

La thérapie génique inverse durablement une surdité congénitale chez la souris

Des chercheurs* viennent de parvenir à restaurer l'audition au stade adulte chez un modèle murin de la surdité DFNB9, un trouble auditif représentant l'un des cas les plus fréquents de surdité congénitale d'origine génétique.

Les sujets atteints de surdité DFNB9 sont sourds profonds, car dépourvus du gène codant pour l'otoferline, une protéine essentielle à la transmission de l'information sonore au niveau des synapses des cellules sensorielles auditives. Grâce à l'injection de ce gène dans la cochlée d'un modèle murin de cette surdité, les chercheurs sont parvenus à rétablir la fonction de la synapse auditive et les seuils auditifs des souris à un niveau quasi-normal. Leur approche a permis d'obtenir la production de l'otoferline dans les cellules sensorielles auditives et de corriger durablement le phénotype de surdité profonde. Ces résultats ouvrent la voie à de futurs essais de thérapie génique chez des patients atteints de surdité DFNB9, et donnent l'espoir de pouvoir étendre ces résultats à d'autres formes de surdité. Jusqu'ici, les implants cochléaires sont la seule option permettant une récupération auditive chez ces patients.

* Équipe de Saaid Safieddine, chercheur CNRS au sein de l'unité de Génétique et de physiologie de l'audition (Institut Pasteur / Inserm), en collaboration avec les universités de Miami, de Columbia et de San Francisco.

PALUDISME

La date d'apparition du paludisme en Afrique remise en question



Rizière dans le district d'Anjozorobe (Madagascar).

Le paludisme, responsable de centaines de milliers de décès chaque année, essentiellement des enfants et majoritairement en Afrique, est une des plus fortes causes de mortalité provoquée par un agent infectieux, le parasite *Plasmodium falciparum*.

La mutation génétique entraînant une anémie falciforme (drépanocytose), maladie chronique souvent mortelle chez les enfants de

moins de cinq ans, a très tôt attiré l'attention de la communauté scientifique pour la protection qu'elle confère contre le paludisme. Grâce à une étude approfondie de cette mutation et à une vaste analyse génomique menée sur 479 individus issus de 13 populations d'Afrique subsaharienne, les chercheurs* ont pu révéler que le paludisme serait apparu en Afrique il y a au moins 20 000 ans, et non depuis 4 000 – 5 000 ans comme on le pensait jusqu'alors.

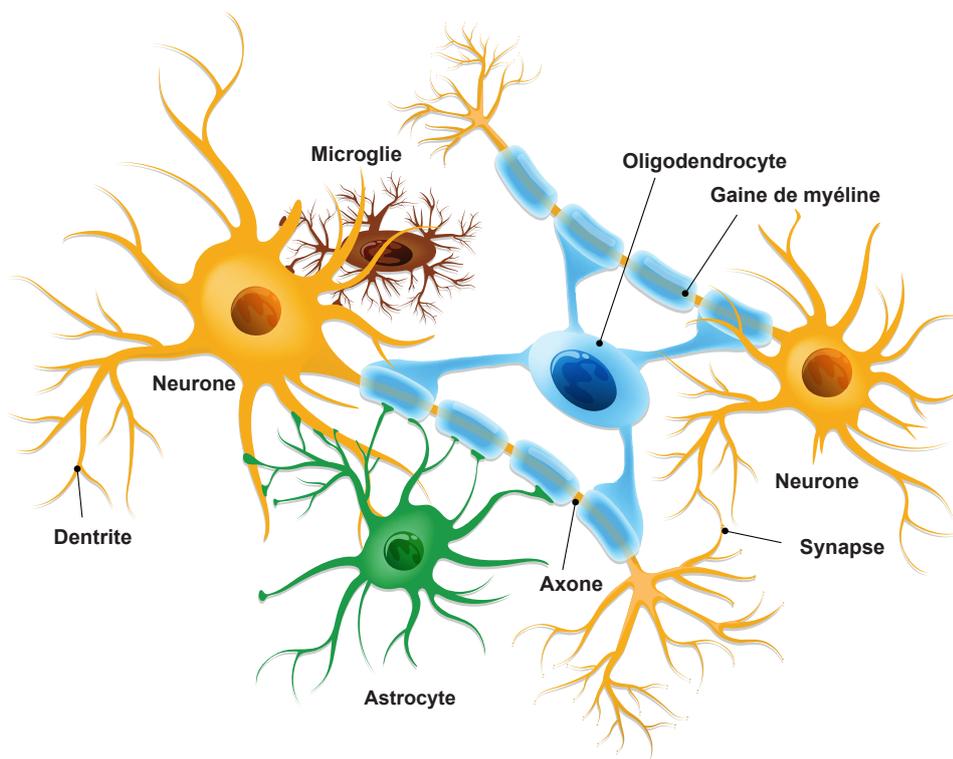
* Étude menée par Guillaume Laval et Lluis Quintana-Murci, de l'unité de Génétique évolutive humaine à l'Institut Pasteur, associée au CNRS, en collaboration avec l'institut Max-Planck (Leipzig en Allemagne) et l'IRD.

CERVEAU

Qu'est-ce qu'une cellule gliale ?

Le saviez-vous ? Plus de la moitié des cellules de notre cerveau ne sont pas des neurones, mais des cellules gliales.

On pensait au départ qu'elles n'avaient qu'une fonction de cohésion, pour maintenir les neurones en place (d'où leur dénomination, issue du radical grec *glia*: « colle »). On sait aujourd'hui qu'elles aident aussi les neurones à se construire, à communiquer, ou encore à combattre les pathogènes. Parmi elles, les astrocytes (voir aussi p.2) ont de multiples fonctions, contribuant à la formation des réseaux de neurones pendant le développement, puis veillant à leur nutrition, au bon équilibre de leur environnement, ou encore à la régulation des synapses, ces points de communication entre les neurones. D'autres cellules gliales, les oligodendrocytes produisent la myéline, pour former une gaine autour des prolongements des neurones, servant d'isolation des fibres nerveuses et permettant une transmission plus rapide de l'influx nerveux.



Les épendymocytes forment une paroi qui délimite les différentes cavités du système nerveux central, et sont responsables de la synthèse du liquide céphalo-rachidien. Enfin, les cellules dites « microgliales » sont un peu les éboueurs du cerveau, éliminant les cellules mortes et les pathogènes : elles sont les principaux acteurs du système immunitaire propre au cerveau, qui reste normalement isolé du système immunitaire classique.

Les différentes cellules du cerveau

FOCUS

Longévité

De quoi meurent les centenaires ?

Le 20 janvier dernier disparaissait le doyen de l'humanité, le japonais Masazo Nonaka, à l'âge de 113 ans. Décédée en 1997 à l'âge de 122 ans, la Française Jeanne Calment détient toujours le record mondial de longévité.

L'extrême longévité est souvent synonyme de bonne santé, mais est aussi reliée à une extrême fragilité. Une équipe du King's College de Londres s'est intéressée de près aux conditions de fin de vie des centenaires britanniques entre 2001 et 2010, analysant 35 867 certificats de décès en Angleterre de personnes décédées entre 100 et 115 ans, qui étaient principalement des femmes (87%) vivant seules (veuves dans 85% des cas).

28% des personnes décédées passé l'âge de 100 ans étaient mortes de « vieillesse » et presque une sur cinq de pneumonie ; 9% des décès dans cette tranche d'âge étaient attribuables à une attaque cérébrale, 8,6% aux maladies cardiovasculaires et 4,4% au cancer (contre 25% chez les octogénaires). Mais dans 75% des cas, les médecins estiment que l'âge avancé est une cause sous-jacente ou participante du décès. L'étude relevait également qu'une majorité de centenaires meurt à l'hôpital, notamment en cas de pneumonie, et que les centenaires sont moins nombreux à mourir de démence (comme la maladie d'Alzheimer) que leurs cadets de vingt ans. « *Les centenaires ont dépassé l'âge auquel on meurt de maladie chronique, mais c'est un groupe de plus en plus fragile et vulnérable à la pneumonie et d'autres problèmes de santé* », concluait l'étude.

En 2013, la France comptait 16 273 centenaires. En 2050, ils devraient être 140 000 selon l'Institut national d'études démographiques (Ined).



RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE

Mieux prédire la propagation des épidémies de rage par la modélisation



L'évaluation précoce des épidémies de maladies infectieuses est essentielle pour la mise en œuvre de mesures de contrôle rapides et des interventions efficaces.

La modélisation ne prédit pas l'évolution exacte d'une épidémie, mais elle met à disposition des hypothèses de travail pour anticiper plusieurs scénarios possibles et prendre des décisions éclairées. Une équipe de chercheurs anglais, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Bangui, a ainsi développé, à partir des données temporelles, spatiales ou génétiques de 123 chiens atteints de rage entre 2003 et 2012 dans le pays, un outil d'analyse de routine pour le traitement des données de surveillance de la rage, qui pourrait être utile aux autorités sanitaires centrafricaines.



Centre antirabique, prévention et traitement de la rage, Institut Pasteur de Bangui.

MADAGASCAR

Santé des nouveau-nés : démarrage du projet BIRDY 2

Initié par l'Institut Pasteur à Paris en 2012, le projet BIRDY 1 visait à dresser un état des lieux des infections du jeune enfant dans les pays à faibles revenus, notamment à Madagascar, au Sénégal et au Cambodge, en décrivant ces infections et plus particulièrement celles résistantes aux antibiotiques, ainsi que leurs conséquences médicales et économiques.



À Madagascar, l'incidence des infections néonatales fut estimée à 17,7% des enfants nés vivants, les trois quart survenant au cours de la première semaine de vie, et 70% des pathogènes retrouvés étaient résistants à au moins un des deux antibiotiques actuellement recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé (ampicilline ou gentamicine). Soutenu par la Direction de la Coopération Internationale de Monaco, un nouveau projet démarre à Madagascar pour poursuivre l'étude des infections néonatales mais aussi analyser les déterminants de la prématurité. Une cohorte de 600 couples mère-enfant se met en place à Antananarivo et Moramanga, les mères étant recrutées dès le 4^e mois de grossesse. Un suivi actif et rapproché des nouveau-nés se fera par la suite pendant leurs premiers mois de vie. Plusieurs équipes de l'Institut Pasteur de Madagascar, ainsi que l'unité de Pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses et la Direction Internationale de l'Institut Pasteur à Paris, coordonnent ce projet BIRDY 2, en lien avec les partenaires locaux (services d'obstétrique et de pédiatrie des hôpitaux ou cliniques, centres de santé et relais communautaires).

MONDE

Des pasteuriennes mises à l'honneur

Cinq femmes membres du Réseau international des instituts Pasteur ont été retenues parmi les « 200 femmes francophones leaders en santé mondiale ».



Ces pasteuriennes sont : le Dr Sara Eyangoh, directrice scientifique du Centre Pasteur du Cameroun, le Dr Aissatou Touré, responsable de l'unité d'Immunologie de l'Institut Pasteur de Dakar (Sénégal), le Dr Voahangy Rasolofo Razanamparany (photo)

et le Dr Ines Vigan-Womas, respectivement directrice scientifique et responsable de l'unité d'Immunologie des maladies infectieuses de l'Institut Pasteur de Madagascar ainsi que le Dr Sonia Abdelhak, responsable du laboratoire de recherche en Génomique biomédicale et Oncogénétique à l'Institut Pasteur de Tunis. Cette liste établie par le groupe de travail francophone de l'initiative « Women leaders in Global Health » vise à « reconnaître les francophones qui ont contribué à la santé mondiale, à travers leur leadership, leur expertise, leur recherche et leur vie dédiée à la santé mondiale. »

Campagne de vaccination
au Pakistan.



L'éradication de la poliomyélite

Depuis les débuts de la lutte contre les maladies infectieuses, l'Homme n'a réussi à remporter qu'une seule victoire définitive, contre la variole, officiellement éradiquée de la planète depuis 1980. Gagnera-t-il la bataille contre un autre fléau : la poliomyélite ?

L'objectif est né en 1988, avec le lancement de l'Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite, menée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) avec l'aide des Centres de prévention des maladies (CDC des États-Unis d'Amérique), du Fonds des Nations Unies pour l'Enfance (UNICEF), et du Rotary international. Les succès alors obtenus sur le continent américain pour éliminer la poliomyélite laissaient espérer que le lancement dans le reste du monde de vastes campagnes de vaccination – notamment grâce à un vaccin oral facilement administrable – et une surveillance internationale accrue permettraient d'éradiquer cette terrible maladie.

Une infection très contagieuse

Très contagieuse, la poliomyélite, qui touche principalement les enfants de moins de cinq ans, est provoquée par un virus acquis par voie orale, capable d'envahir le système nerveux et d'entraîner une paralysie en quelques heures. Cette paralysie irréversible (des jambes, généralement) survient dans un cas sur 200, et 5 à 10 % des malades paralysés décèdent alors que leurs muscles respiratoires cessent de fonctionner. En 1988, alors que plus de 350 000 enfants étaient paralysés chaque année dans plus de 125 pays endémiques, l'objectif était posé : avoir éliminé en l'an 2000 la transmission des poliovirus partout dans le monde. L'éradication ne put être obtenue à l'échéance même si le nombre de cas avait drastiquement chuté (719 cas étaient alors recensés dans le monde ; seuls le continent américain et la région OMS Ouest-Pacifique (Chine, Japon, Australie...) étaient certifiés exempts de polio). L'objectif a ensuite plusieurs fois été repoussé...

Les derniers bastions

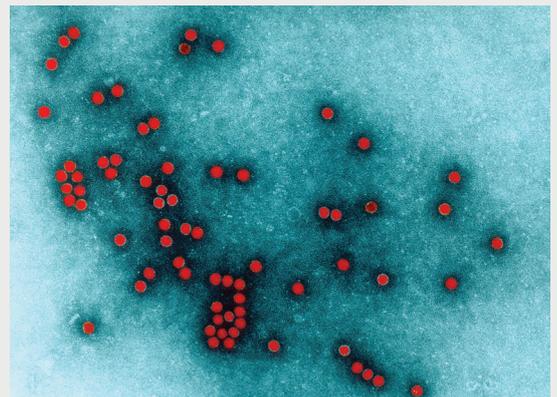
Aujourd'hui, l'incidence de la poliomyélite dans le monde a chuté de 99,9%, 33 enfants contaminés par le poliovirus sauvage ont été recensés en 2018, dans quelques régions de l'Afghanistan et du Pakistan, deux derniers pays où l'on observe encore une circulation du virus. On considère aussi qu'il est endémique au Nigeria, où aucun cas n'a été rapporté en 2018 mais où l'OMS considère que le « système de surveillance a des failles dans certaines zones du pays ». La région OMS Europe (qui comprend la Turquie et des pays de l'ex-bloc soviétique) a été certifiée exempte de poliomyélite en 2002, et l'un des trois types de poliovirus – le sérotype 2 – a complètement disparu de la planète. Le dernier pays à avoir été déclaré libre de la polio fut l'Inde en 2011. Si l'on peut considérer que le programme d'éradication permet d'ores et déjà de contrôler la maladie et de la maintenir à un niveau très faible, l'éradication de la poliomyélite demande une couverture vaccinale élevée partout dans le monde pour bloquer la transmission du virus. « Hélas, certains enfants ne sont toujours pas couverts par la vaccination pour diverses raisons : manque d'infrastructures, lieux isolés, déplacements de population, conflits, insécurité et résistance à la vaccination » souligne l'OMS. « Si nous n'arrivons pas à éradiquer la poliomyélite de ses derniers bastions, il pourrait en résulter une résurgence de la maladie avec, d'ici 10 ans, pas moins de 200 000 nouveaux cas par an selon les prévisions. » Rappelons que seize millions de personnes ont été sauvées de la paralysie grâce à la vaccination antipoliomyélique, et 1,5 million de vies épargnées.



ACTION
PASTEUR

À l'Institut Pasteur, le Centre Collaborateur de l'OMS de recherche sur les Entérovirus et les vaccins viraux participe à l'effort global d'éradication de la poliomyélite.

Poliovirus, agent de la poliomyélite.
Image colorisée.



HISTOIRE

Une visite virtuelle du Musée Pasteur

À l'occasion du lancement du projet « Once Upon a Try : Histoires d'inventions et de découvertes », la plate-forme **Google Arts & Culture** propose de découvrir la plus grande collection en ligne dédiée à l'histoire des sciences et de l'innovation, depuis la mise au point des premiers outils jusqu'à l'intelligence artificielle en passant par les voyages dans l'espace.



L'Institut Pasteur a eu le privilège de participer à ce projet aux côtés d'autres grandes institutions internationales comme la NASA ou le célèbre Space Museum de Washington. Les internautes peuvent désormais plonger dans le quotidien de Louis Pasteur, à travers la visite virtuelle du Musée Pasteur installé dans l'ancien appartement que l'illustre savant occupa à l'Institut Pasteur pendant les sept dernières années de sa vie. C'est l'occasion de connaître l'histoire plus intime de ce scientifique, passionné d'art dans sa jeunesse et dont les découvertes révolutionnaires du XIX^e siècle servent encore de principes fondateurs à la science d'aujourd'hui.

Rendez-vous sur pasteur.fr pour une promenade inédite dans le Musée Pasteur.

IFI
2019

Tout savoir sur l'IFI

« Il y a 1 000 façons de chercher. Celle de l'Institut Pasteur est unique. »

En devenant l'Institut Pasteur, vous défendez le meilleur de la recherche pour la santé de tous.

Pour toutes vos questions relatives à la fiscalité des dons en 2019, mettre en œuvre votre projet philanthropique ou recevoir notre documentation, contactez nos déléguées Grands donateurs:
Virginie Fermaud : 01 45 68 87 59
Caroline Cutté : 01 45 68 81 04
 ou consultez notre site internet : ifi.pasteur.fr

INVITATION

L'Institut Pasteur vous convie à la conférence :

Maladies du cerveau : les dernières avancées de la recherche

par le **Pr Pierre-Marie Lledo**, responsable de l'unité Perception et mémoire à l'Institut Pasteur

Le lundi 17 juin 2019, à 14h30

à l'auditorium du Centre d'information scientifique de l'Institut Pasteur, accueil au 205 rue de Vaugirard, Paris 15^e.

ATTENTION : inscription gratuite mais obligatoire, places limitées.

POUR VOUS INSCRIRE (avant le 07 juin 2019) : rendez-vous sur le site d'enregistrement en ligne <http://conference17juin.eventium.net> ou envoyez un email à evenement@pasteur.fr ou (en dernier recours) téléphonez au **01 40 61 33 33**.

SONDAGE

L'Institut Pasteur et vous

Vous avez été nombreux en mars dernier à répondre à notre questionnaire. Notre objectif était de mieux cerner vos attentes et vos priorités vis-à-vis des recherches de l'Institut Pasteur, afin d'améliorer l'information que nous vous divulguons tout au long de l'année sur nos activités. Nous remercions très vivement celles et ceux qui ont pris le temps de nous répondre. Parallèlement, une enquête TNS Sofrès a montré que les enjeux de santé perçus comme les plus importants par les Français concernent en premier lieu le cancer, puis, par ordre décroissant: les maladies neurologiques (Alzheimer, Parkinson, autisme), les maladies infectieuses, les maladies génétiques, la résistance aux antibiotiques, le sida et les virus comme Ebola, Zika ou le virus de la grippe aviaire.

BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

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 libellé 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).

MES COORDONNÉES

Nom

Prénom

Adresse

Les données personnelles recueillies sur ce formulaire sont destinées à l'Institut Pasteur et à ses prestataires sous-traitants, à des fins de traitement de votre don, de votre abonnement à la Lettre de l'Institut Pasteur, d'émission de votre reçu fiscal, d'appel à votre générosité, d'envoi d'informations sur l'Institut Pasteur. Elles sont conservées pendant la durée strictement nécessaire à la réalisation des finalités précitées. Conformément à la Loi Informatique et Libertés, vous pouvez vous opposer à leur utilisation et disposez d'un droit d'accès pour leur rectification, limitation, portabilité ou effacement. Pour cela, contactez notre service Relations Donateurs – Institut Pasteur, au 25 rue du Docteur Roux 75015 Paris ou à dons@pasteur.fr. Vous pouvez par ailleurs contacter notre délégué à la protection des données personnelles par e-mail à dpo@pasteur.fr, ou à l'adresse : Délégué à la protection des données, Institut Pasteur, Direction juridique, 28 rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15. En cas de difficulté, vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la CNIL. Vos coordonnées peuvent être communiquées à d'autres organismes faisant appel à la générosité du public, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre ou être envoyées hors Union Européenne pour production de courriers, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre .

La lettre de l'Institut Pasteur Institut Pasteur

Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur
Directeur de la publication : Stewart Cole • **Directeurs de la rédaction :** Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • **Rédactrice en chef :** Corinne Jamma. **Ont participé à la rédaction de ce numéro :** Francis Delpeyroux, Annick Perrot, Aurélie Perthuisson, Myriam Rebeyrotte • **Direction artistique, réalisation :** BRIEF • **Crédit photos :** © Olivier Rescanière / Institut Pasteur, © WHO Pakistan, Shutterstock, D.R. • **Impression :** Imprimerie de Compiègne • **N° de commission paritaire :** 0122 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.