

## ÉDITO

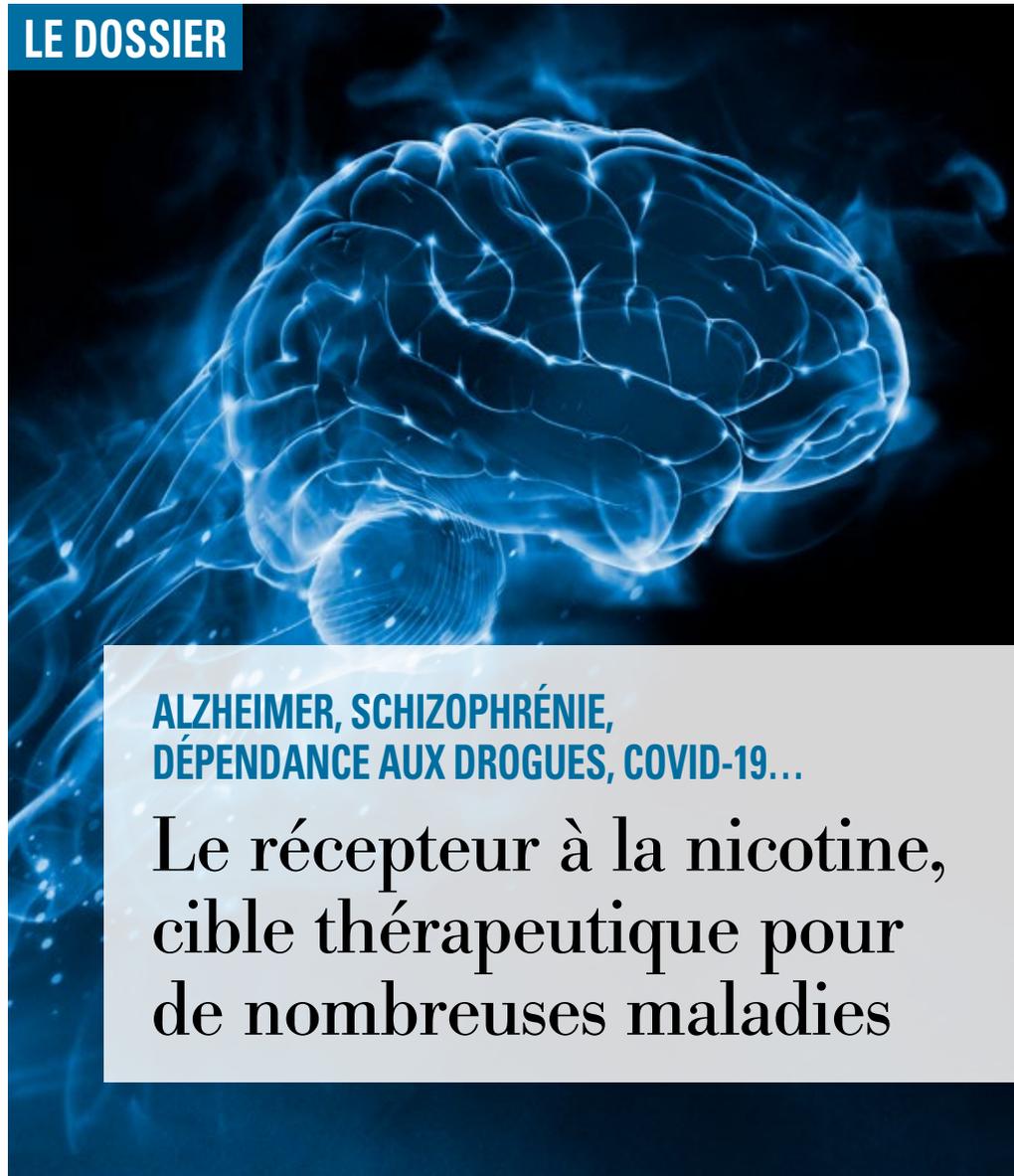


## Une nouvelle classe de médicaments ?

Ces dernières années, de nombreuses études dans le monde ont montré que la nicotine, principale substance responsable de la dépendance au tabac, pouvait avoir des effets positifs sur de nombreuses maladies. Nos chercheurs étudient son action sur la maladie d'Alzheimer, la schizophrénie ou encore la dépendance aux drogues, et plus récemment sur la Covid-19, dans laquelle un rôle protecteur est suspecté. Ils recherchent activement des molécules qui, en interagissant avec le récepteur nicotinique à la surface des cellules, mimeraient certains effets thérapeutiques de la nicotine sans avoir ses effets secondaires, ou à l'inverse bloqueraient ses actions délétères. L'étude de ce récepteur ouvre l'espoir de médicaments totalement novateurs pour le sevrage au tabac et à d'autres drogues, pour le traitement d'Alzheimer, de la schizophrénie, de troubles alimentaires, du carcinome pulmonaire ou encore de la bronchopneumopathie obstructive. Pour concrétiser cet espoir, nous avons plus que jamais besoin de vous ! Merci d'être fidèles à nos côtés.

**Pr Stewart Cole,**  
Directeur général de l'Institut Pasteur

## LE DOSSIER



**ALZHEIMER, SCHIZOPHRÉNIE,  
DÉPENDANCE AUX DROGUES, COVID-19...**

## Le récepteur à la nicotine, cible thérapeutique pour de nombreuses maladies

**S**evrage tabagique, maladie d'Alzheimer, schizophrénie, dépendance à la cocaïne, à l'alcool, troubles de l'alimentation, carcinome pulmonaire, bronchopneumopathie obstructive, et même Covid-19... L'étude des effets de la nicotine et de son récepteur à la surface de nos cellules apportent des espoirs de traitements pour une gamme impressionnante de maladies et de troubles de la dépendance.

Diverses études ont démontré que la nicotine peut avoir un effet protecteur voire thérapeutique contre certaines pathologies dont les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) ou la Covid-19.

**SUITE P. 2**



**P. 07**  
**PORTRAIT**  
**Laure Bally-Cuif,**  
neurogénéticienne



**P. 09**  
**QUESTION DE SCIENCE**  
**Tests PCR : comment**  
ça marche ?



**P. 10**  
**INTERNATIONAL**  
**Deux nouveaux**  
projets sur la peste  
à Madagascar



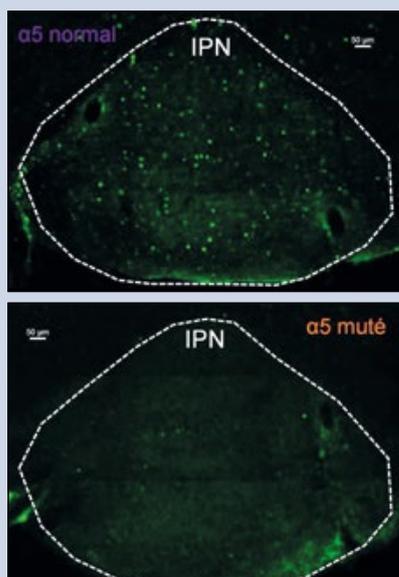
## Sevrage tabagique : une mutation génétique impliquée dans l'addiction et la rechute



Pourquoi est-il si difficile d'arrêter de fumer ? Pourquoi certains rechutent après des mois de sevrage tabagique ? Nous ne sommes pas tous égaux face à ces phénomènes. « Nous avons montré que les personnes porteuses d'une mutation dans la sous-unité  $\alpha 5$  du récepteur nicotinique étaient plus dépendantes à la nicotine que les autres. » explique **Uwe Maskos**, responsable de

l'unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques à l'Institut Pasteur. « Leurs récepteurs nicotiniques sont moins activés dans le circuit de la récompense et elles ont besoin de plus de nicotine pour éprouver du plaisir. » Cette mutation est présente chez environ 35 % des Européens, un peu plus de 40 % de la population au Moyen-Orient... et chez 90 % des gros fumeurs ! Plus récemment, les mêmes chercheurs ont montré\* dans des modèles expérimentaux que cette mutation «  $\alpha 5$ SNP » favorisait aussi la rechute après sevrage.

Cet effet sur la rechute s'avère lié à une réduction de l'activation des neurones dans une structure cérébrale qui présente la plus forte concentration en sous-unités  $\alpha 5$  des récepteurs nicotiniques (le noyau interpedonculaire). « Un médicament capable d'augmenter l'activité des récepteurs nicotiniques contenant la sous-unité  $\alpha 5$  pourrait permettre de réduire la consommation de tabac et le risque de rechute après sevrage », conclue Uwe Maskos. Deux molécules prometteuses sont à l'étude et une autre équipe à l'Institut Pasteur recherche des composés actifs sur  $\alpha 5$  (lire l'encadré p.6). L'enjeu du sevrage tabagique est de taille : l'addiction au tabac représente la première cause de morts évitables dans les pays développés.



Une ré-exposition à la nicotine induit une plus forte rechute après sevrage et une plus faible activation des neurones du noyau interpedonculaire (IPN) chez les individus porteurs de la mutation dans la sous-unité  $\alpha 5$  des récepteurs nicotiniques. © Institut Pasteur

\* en collaboration avec Sorbonne université et l'Inserm.



Si bien que la lecture de ce dossier pourrait presque donner envie aux non-fumeurs de se mettre à fumer ! Il est donc important avant toute chose de rappeler la nocivité du tabac : 7 millions de personnes meurent du tabagisme chaque année dans le monde.

A elle-seule d'ailleurs, la nicotine, principale substance responsable de la dépendance tabagique, n'est pas anodine, intervenant dans le vieillissement cellulaire, accélérant l'activité cardio-vasculaire, et ayant des effets sur le système gastro-entérique. Son étude vise bien sûr le sevrage tabagique, (voir encadré ci-contre) mais va bien au-delà... Pour comprendre l'état et l'intérêt des recherches en cours, il faut décrypter son mode d'action. Les chercheurs se focalisent en effet sur son récepteur ancré dans la membrane des cellules, dont le cinquantième anniversaire de la découverte à l'Institut Pasteur - chez le poisson-torpille et à l'aide d'une molécule de venin de serpent ! - a été célébré l'an dernier (Lire l'Entretien). On l'appelle « récepteur nicotinique de l'acétylcholine », car bien sûr, la nature ne l'a pas créé pour interagir avec la nicotine mais avec un neurotransmetteur intervenant dans de nombreuses fonctions - le contrôle des mouvements volontaires, la mémoire, l'attention, le sommeil, la douleur ou encore l'anxiété : l'acétylcholine, dont la nicotine prend la place chez les fumeurs.

### Le circuit de la récompense

A quoi ressemble ce récepteur et comment fonctionne-t-il ? Il s'agit d'une grosse molécule composée de 5 sous-unités, un pentamère, donc. Prenons l'exemple de l'action de la nicotine sur le « circuit de la récompense » dans le cerveau, qui fait intervenir des neurones spécialisés dans la sécrétion de la dopamine, le « neurotransmetteur du plaisir ». Quand la nicotine se lie à son récepteur à la surface d'un neurone, à la manière d'un système clé-serrure, le pentamère change de conformation, s'ouvre en quelque sorte, pour former un canal à travers la membrane du neurone : des ions comme le sodium s'y engouffrent, pénètrent dans le neurone, et provoquent sa « dépolarisation ». Ceci a pour effet un large déversement de dopamine aux extrémités du neurone, aux points de contacts (synapses) avec les neurones voisins, ce qui les active, et ainsi de suite (sur d'autres neurones, la nicotine déclenche de la même façon la libération d'autres neurotransmetteurs). L'accumulation de dopamine induite par la nicotine dans

# Alcool, troubles alimentaires, cocaïne : le récepteur nicotinique et la dépendance aux drogues

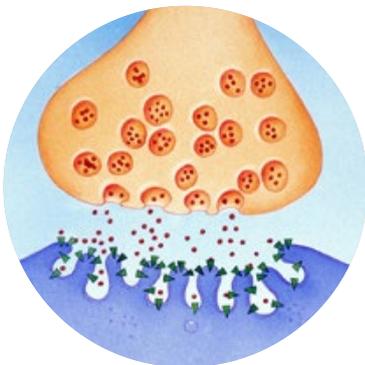


Vu la forte comorbidité entre tabagisme et alcoolisme, **Morgane Besson** (unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques à l'Institut Pasteur) a étudié l'impact sur l'addiction à l'alcool de la mutation de la sous-unité alpha5 ( $\alpha 5$ ) du récepteur nicotinique ( $\alpha 5$ SNP), qui augmente la dépendance au tabac (voir encadré p.2). « Dans nos modèles, on observe une appétence à l'alcool plus élevée, et une intensité accrue de rechute après abstinence. » explique la chercheuse. « Cette mutation est aussi associée à une appétence plus marquée pour la nourriture, et une intensité de rechute accrue à la consommation d'une nourriture particulièrement attractive. Un traitement à la nicotine diminue la propension de nos modèles à reconsommer cette nourriture, ce qui reste à être évalué chez l'Homme. » Tout récemment, la même équipe s'est intéressée à la cocaïne, consommée par 18 millions de personnes dans le monde. Si elle

agit principalement dans le cerveau en bloquant le transporteur de la dopamine, molécule « du plaisir », la cocaïne se lie aussi aux récepteurs nicotiniques. Mais la forme mutée du récepteur nicotinique  $\alpha 5$  ( $\alpha 5$ SNP) a un rôle inverse comparé à l'appétence au tabac ou à l'alcool, entraînant une « protection » contre la dépendance à la cocaïne. « Nous avons montré\* dans nos modèles puis confirmé chez 350 patients dépendants à la cocaïne que chez les porteurs de la mutation  $\alpha 5$ SNP, l'acquisition du comportement de prise volontaire de cocaïne était réduite lors des premières expositions, la phase précoce donc de l'addiction. L'absence totale de la sous-unité nicotinique  $\alpha 5$  augmente par ailleurs le risque de rechute après sevrage. » précise Morgane Besson « Des médicaments agissant sur l'activité des récepteurs nicotiniques comportant la sous-unité  $\alpha 5$  pourraient donc représenter une nouvelle stratégie thérapeutique contre la dépendance à l'alcool, aux troubles alimentaires ou à la cocaïne. »



\*en collaboration avec l'Inserm et l'AP-HP.



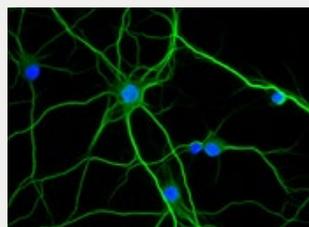
Représentation schématique d'une synapse.

cette région particulière du cerveau va provoquer une sensation de plaisir. Ce circuit de la récompense est par ce biais au cœur du phénomène de dépendance. La nicotine agit aussi sur des récepteurs nicotiniques dans d'autres zones du cerveau (et ailleurs dans le corps, nous y reviendrons), comme dans la zone du cortex préfrontal, siège de la mémoire et de l'attention.

## Un récepteur très complexe

Avant d'y venir, il faut souligner que toute la complexité du récepteur nicotinique, qui donne aussi l'espoir de molécules thérapeutiques très spécifiques, est qu'il n'a pas la même composition selon les régions du cerveau.

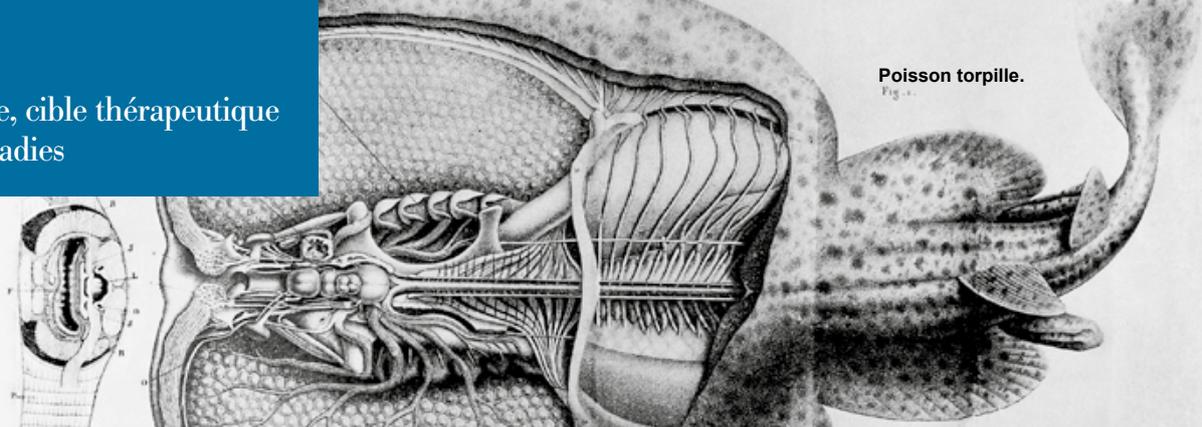
## Comment la nicotine agit sur le cerveau des schizophrènes



Plusieurs études rapportent la forte dépendance à la nicotine des patients schizophrènes, fumeurs dans 80 % des cas : ils auraient recours au tabagisme comme « automédication » pour compenser leurs déficits, ou les soulager des lourds effets secondaires de leur traitement (léthargie, perte de motivation...). Récemment, une mutation génétique impac-

tant la sous-unité  $\alpha 5$  du récepteur nicotinique (voir encadré p.2) a été associée à la dépendance au tabac mais aussi aux troubles cognitifs des schizophrènes. Les chercheurs de l'unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques\* (Institut Pasteur / CNRS), dirigée par Uwe Maskos, ont travaillé sur des modèles expérimentaux porteurs de cette mutation afin de reproduire les déficits cérébraux des schizophrènes : des troubles comportementaux lors des interactions sociales et des tâches sensorimotrices. Grâce à l'imagerie *in vivo*, les chercheurs ont pu constater chez ces modèles une activité diminuée des cellules du cortex préfrontal, région associée à la cognition, la prise de décision et la mémoire de travail, altérée chez les schizophrènes. L'effet direct de la nicotine sur le rétablissement de l'activité normale des cellules nerveuses impliquées a pu être visualisé et le type cellulaire dont l'activité était affectée par la mutation génétique identifié : des « interneurons », qui établissent des connexions entre des réseaux de neurones. « La nicotine se fixe sur les récepteurs nicotiniques des interneurons et influence l'activité des cellules pyramidales du cortex préfrontal qui retrouvent un état d'excitation normal. Notre étude laisse présager une possible piste thérapeutique pour le traitement de la schizophrénie. » déclare Uwe Maskos.

\* En collaboration avec des chercheurs de l'École Normale Supérieure (Ulm) et de l'Inserm.



## Maladie d'Alzheimer : le récepteur nicotinique comme nouvelle cible thérapeutique

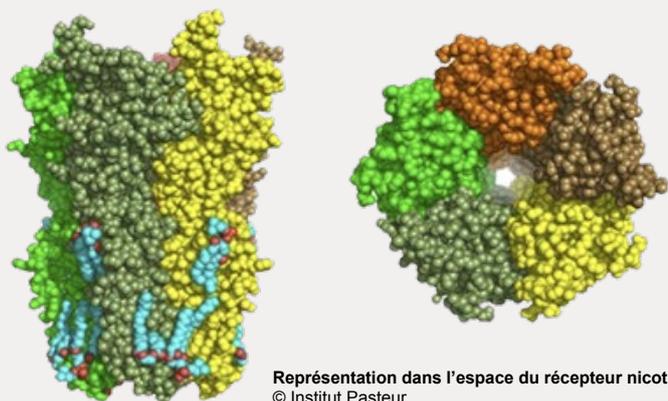


Plusieurs études scientifiques suggèrent des effets bénéfiques de la nicotine sur la mémoire. Les chercheurs de l'unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques de l'Institut Pasteur, dirigée par **Uwe Maskos**, ont étudié cet effet et réussi à décrypter le rôle précis du récepteur nicotinique dans les régions du cerveau touchées par la maladie d'Alzheimer.

Cette maladie se caractérise par deux types de lésions : les plaques amyloïdes ou « plaques séniles » et les dégénérescences neurofibrillaires. Le peptide bêta amyloïde, naturellement présent dans le cerveau, s'accumule au cours des années sous l'influence de facteurs génétiques et environnementaux, jusqu'à former les plaques séniles. Cette accumulation est toxique pour les cellules nerveuses, provoque une désorganisation de la structure des neurones, ainsi qu'une dégénérescence qui entraîne leur mort. Ce peptide est donc au cœur du processus dégénératif de la maladie.

Les chercheurs se sont intéressés aux effets toxiques de l'accumulation de ce peptide dans l'hippocampe et au rôle du récepteur nicotinique dans cette même région du cerveau, dégradée par la maladie d'Alzheimer. Ils ont identifié la composition des récepteurs nicotiniques auxquels se lie la nicotine dans l'hippocampe, notamment ceux ayant pour composition deux bêta2, alpha2, alpha4, alpha5.

Le rôle de la sous-unité bêta2 du récepteur a été analysé, en créant un modèle expérimental dans lequel elle est inactivée. Ce modèle, soumis à des tests de mémoire, est protégé des effets toxiques des peptides bêta amyloïdes et ne développe pas le déficit cognitif caractéristique de la maladie d'Alzheimer. « La sous-unité  $\beta 2$  du récepteur nicotinique est donc une cible directe du peptide bêta amyloïde soluble », souligne Uwe Maskos. « Ceci va nous permettre de tester des molécules qui auront la capacité de bloquer cette sous-unité. » Les scientifiques sont sur la piste d'une molécule protectrice issue d'une plante chinoise... Un espoir pour le traitement de la maladie d'Alzheimer qui touche 900 000 personnes en France et 225 000 nouveaux malades chaque année.



Représentation dans l'espace du récepteur nicotinique.  
© Institut Pasteur



Seize gènes codent pour les sous-unités qui le composent (*alpha 2 à 7, bêta 2 à 4, et 10 dans le cerveau ; alpha 1, bêta 1, gamma, delta, epsilon dans le muscle ; alpha 9, 10 au niveau du système immunitaire...*). Les combinaisons des pentamères sont donc très nombreuses et il y a plusieurs dizaines de récepteurs nicotiniques de compositions différentes dans le cerveau. Ce sont leurs fameuses sous-unités qui s'avèrent être des cibles pour la conception de nouveaux médicaments (voir encadrés). Car dans toutes les pathologies associées à un effet positif de la nicotine, l'objectif n'est pas d'utiliser la nicotine elle-même comme traitement mais de trouver des molécules « nicotine-like » et d'autres composés qui permettraient cette action positive, mais sans les effets secondaires associés à la nicotine. Et ceux-ci agiraient précisément sur des sous-unités cruciales du récepteur nicotinique, qui ne sont pas les mêmes impliquées dans telle ou telle maladie. D'où l'importance des recherches visant à comprendre très précisément le rôle de ces sous-unités dans chaque pathologie et autres troubles impactant la santé.

### De la dépendance aux drogues à la maladie d'Alzheimer

Pour la dépendance aux drogues, on s'intéresse particulièrement à la sous-unité alpha 5, présente dans 10% des récepteurs à la nicotine dans le cerveau. Il a été montré qu'une mutation très fréquente de ce récepteur, présente chez 35 à 37% des européens et chez 90% des gros fumeurs, augmentait la dépendance au tabac ainsi que le risque de rechute après sevrage (voir encadré p.2). Par contre, la présence de cette mutation est au contraire associée à une réduction de la dépendance chez les cocaïnomanes. Elle intervient aussi dans l'addiction à l'alcool et elle est associée aux troubles cognitifs des schizophrènes, qui sont 600 000 en France, pour majorité fumeurs, et semblent « s'automédiquer » avec la nicotine.

Dans la maladie d'Alzheimer, des études épidémiologiques suggèrent que les fumeurs sont moins représentés parmi les malades que dans la population générale.



## L'ENTRETIEN

## Jean-Pierre Changeux

Neurobiologiste, Professeur honoraire à l'Institut Pasteur et au Collège de France. International faculty à l'Université de Californie San Diego, Président d'honneur du département de Neurosciences de l'Institut Pasteur.

## « Nous avons pu isoler le récepteur nicotinique de l'acétylcholine en 1970 grâce à la toxine du serpent Bungare »

**Vous avez célébré l'an dernier le cinquantième anniversaire de la découverte du récepteur nicotinique de l'acétylcholine. Comment l'avez-vous isolé ?**

Rappelons que dès 1905, le Britannique John Newport Langley stipulait que le curare et la nicotine agissent sur la jonction nerf-muscle au niveau d'une structure qu'il qualifia de « substance réceptrice ». Il avait montré qu'à son niveau la nicotine déclenche une contraction musculaire qui est inhibée par le curare. Par la suite, de nombreuses études d'électrophysiologie et de pharmacologie ont buté sur l'identité de ce récepteur.

**Vous avez finalement identifié le récepteur à la nicotine imaginé par Langley en 1970, sur un modèle original : le poisson électrique.**

J'avais découvert l'existence de ces poissons, torpille et anguille électrique, qui produisent une décharge électrique très puissante, à 19 ans, lors d'un stage de biologie marine ! Bien plus tard, j'ai appris à étudier les électroplaques présentes par millions dans leur organe électrique, qu'on savait sensibles à un neurotransmetteur, l'acétylcholine. Avec mon groupe, créé à l'Institut Pasteur par Jacques Monod, nous avons testé sur ces cellules de nombreux agents nicotiniques. Jusqu'à une rencontre décisive à l'Institut avec un chercheur taïwanais, Chen Yuan Lee, spécialiste des toxines du venin du serpent Bungare. L'une d'entre elles tue l'organisme en bloquant les muscles respiratoires au niveau de la jonction neuromusculaire, comme le curare. Je demandais à Lee de me procurer cette toxine et montrais qu'elle était

active sur l'organe électrique de poisson. J'isolais la protéine qui fixe la toxine, puis elle était purifiée, observée au microscope électronique et identifiée biochimiquement : c'était le récepteur nicotinique de l'acétylcholine.

**Quelles ont été vos avancées les plus importantes par la suite ?**

Avec mes collaborateurs, nous avons, en particulier, découvert de nouveaux sites du récepteur nicotinique, sur lesquels se fixent des composés appelés « modulateurs allostériques » différents de ceux se liant au site de l'acétylcholine : ce fut – si j'ose dire – une « révolution pharmacologique », qui renouvelait la conception rationnelle des médicaments. Nous avons aussi contribué à démontrer l'implication du récepteur dans la dépendance à la nicotine et donc au tabagisme, et montré que la nicotine peut agir comme stimulant cognitif et neuro-protecteur : cette drogue dure possède – de manière inattendue – des propriétés thérapeutiques.

**Vous avez émis en avril 2020, dans les Comptes rendus de l'Académie des sciences, l'hypothèse de son implication dans la Covid-19. Pouvez-vous nous l'expliquer ?**

Concernant la Covid-19, un pourcentage de patients plus élevé chez les non fumeurs que chez les fumeurs a été observé, suggérant un éventuel effet protecteur de la nicotine. De plus, le virus agit sur le cerveau, comme en attestent les pertes de goût et d'odorat. Nous avons donc lancé à l'Institut Pasteur avec Félix Rey\* et Hervé Bourhy\*\* des études sur une possible contribution du récepteur nicotinique dans la Covid-19.

“

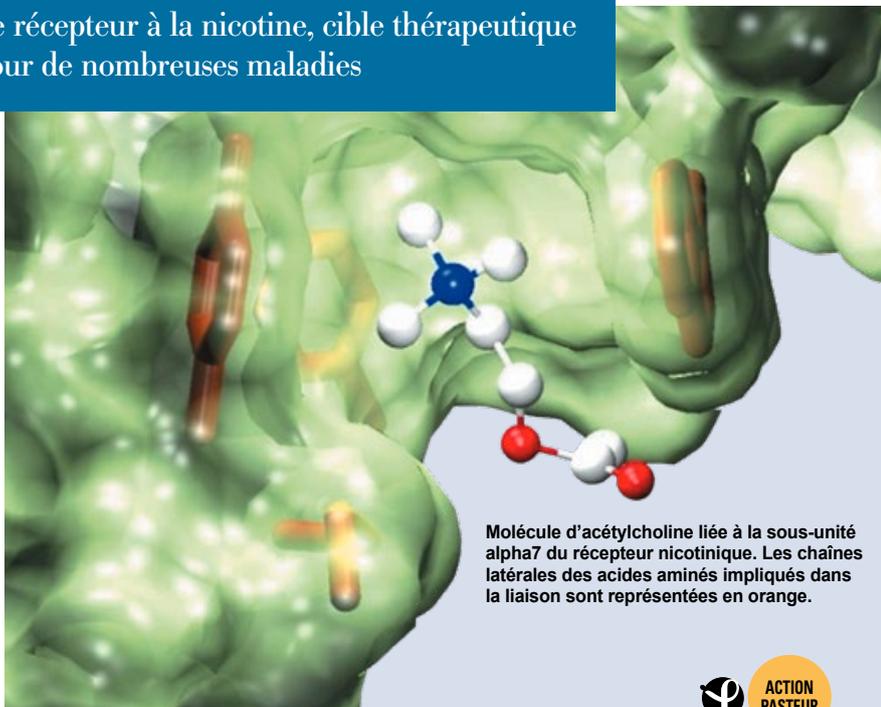
L'Ivermectine induit une atténuation très nette de la Covid-19 dans un modèle expérimental de la maladie”

**Avez-vous déjà des résultats ?**

Nous n'avons pas à ce stade démontré que le virus SARS-CoV-2 se liait au récepteur nicotinique. Mais l'identification d'une petite séquence de ce virus, présente sur le virus de la rage (qui se lie au récepteur) comme sur la toxine du Bungare, laisse penser que cette liaison est possible. Par ailleurs, l'équipe pasteurienne a montré sur un modèle expérimental de la Covid-19, que l'Ivermectine, un vermifuge interagissant avec la sous-unité alpha7 du récepteur nicotinique, induisait une atténuation très nette de la maladie. Des essais chez l'homme ailleurs dans le monde avec l'Ivermectine suggèrent aussi un effet thérapeutique sur la Covid-19. Les données convergent – même si rien n'est prouvé – en faveur d'une contribution directe ou indirecte du récepteur nicotinique à cette maladie. Des essais cliniques avec des patchs de nicotine ont d'ailleurs été lancés par l'équipe de Zahir Amoura à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière à Paris.

\*Félix Rey dirige l'unité de Virologie structurale de l'Institut Pasteur.

\*\*Hervé Bourhy dirige l'unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie de l'Institut Pasteur.



Molécule d'acétylcholine liée à la sous-unité alpha7 du récepteur nicotinique. Les chaînes latérales des acides aminés impliqués dans la liaison sont représentées en orange.



## Dépendance aux drogues, carcinome pulmonaire, Alzheimer, schizophrénie... Concevoir des molécules thérapeutiques



L'unité Récepteurs-canaux à l'Institut Pasteur, dirigée par Pierre-Jean Corringer, est spécialisée dans l'étude de la structure fine du récepteur nicotinique et de son fonctionnement, et mène en parallèle deux projets de « drug design » : « Nous utilisons nos connaissances fondamentales sur ce récepteur pour les appliquer au développement de nouvelles classes d'agents pharmaceutiques originaux. » explique

**Pierre-Jean Corringer.** « Un projet concerne la sous-unité  $\alpha 5$  dont Uwe Maskos est le spécialiste : 10% des principaux récepteurs de haute affinité à la nicotine sont pourvus d' $\alpha 5$  et particulièrement impliqués dans les voies de la récompense. Nous voulons contrebalancer la mutation d' $\alpha 5$  qui augmente la dépendance tabagique (voir encadré p.2) avec de petites molécules qui potentialiseraient  $\alpha 5$  : elles la rendraient plus active, augmentant la réponse à l'acétylcholine ou à la nicotine, et pourraient servir au sevrage tabagique. C'est l'indication principale mais on sait qu' $\alpha 5$  est aussi impliquée dans la dépendance à la cocaïne et à l'alcool, et aussi, via des récepteurs nicotiques sur l'épithélium du poumon, dans le carcinome pulmonaire, autre indication possible. » Les chercheurs utilisent l'informatique, la chimie médicinale, la biologie structurale, et pour leur autre projet : Titan, le microscope le plus puissant du monde. « Des récepteurs constitués de cinq sous-unités d' $\alpha 7$  sont très présents dans le cortex et dans l'hippocampe, sièges de la mémoire courte et de la cognition.  $\alpha 7$  interagit avec le peptide amyloïde responsable des plaques séniles caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, une mutation d' $\alpha 7$  est associée à la schizophrénie. C'est donc une cible très intéressante. Avec Titan, nous cherchons la résolution structurale de  $\alpha 7$  à l'échelle atomique : l'objectif est de caractériser la « poche » où se lient des molécules qui l'activent, pour faciliter leur conception. Nous avons développé des « nanobodies », petites molécules dérivées d'anticorps de lamas, se liant à  $\alpha 7$ , et certains ont une activité intéressante. La connaissance de la structure fine des composants du récepteur nicotinique nous permet ainsi une conception rationnelle de molécules très spécifiques, qui n'auraient pas les effets secondaires de la nicotine. » conclut Pierre-Jean Corringer.

Travaux menés en collaboration avec l'unité de Bio-informatique structurale de l'Institut Pasteur, dirigée par Michaël Nilges et l'Université Paris Sud.

• • •

Ceci a conduit les chercheurs à étudier dans des modèles de la maladie le rôle de la nicotine et de son récepteur (voir encadré p.4). Dans des modèles expérimentaux, la consommation de nicotine montre un effet protecteur et surtout un effet thérapeutique, en réduisant les plaques séniles. Il a été montré que le peptide amyloïde responsable du développement de ces plaques dans le cerveau se liait à la sous-unité bêta2 du récepteur nicotinique ainsi qu'à alpha7, qui sont dès lors considérées comme des cibles thérapeutiques. Si bêta2 est bloquée dans les modèles expérimentaux par exemple, les capacités de mémoire sont relancées.

Récemment, l'hypothèse d'un effet protecteur voire thérapeutique de la nicotine contre la Covid-19 a aussi été suggéré et fait l'objet d'investigations, avec des essais cliniques en cours (voir Entretien p.5).

Si la nicotine et son récepteur ont été très étudiés dans le cerveau, leur action va au-delà. Le récepteur nicotinique est en fait présent sur toutes les cellules du corps. Il a été montré que l'action de la nicotine sur les récepteurs mutés pour alpha 5 (par la même mutation citée plus haut) présents sur l'épithélium pulmonaire avait un impact sur le carcinome pulmonaire et la bronchopneumopathie obstructive (BPCO). Ces récepteurs mutés sont associés à un effet aggravant de ces maladies, même chez les non-fumeurs.

Il reste beaucoup à comprendre de l'impact du récepteur nicotinique à distance du cerveau, et par exemple au niveau du système immunitaire. Les fumeurs sont plus sensibles à déclencher des infections, ont une réponse altérée à la vaccination. Le récepteur nicotinique sur les cellules immunitaires joue probablement un rôle dans ces phénomènes.

Au vu de tout ceci, la nicotine, c'est un peu Docteur Jekyll and Mister Hyde. Elle rend « accro » à plusieurs drogues et a d'autres effets nocifs, mais son action sur des récepteurs nicotiques dans certaines zones du corps a des effets bénéfiques. Tout l'enjeu pour les chercheurs est de décrypter finement ses mécanismes d'action sur ces récepteurs pour repérer les meilleures cibles pour de futurs médicaments.

### DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

Uwe Maskos et Pierre-Jean Corringer, cités dans ce dossier, ont initié leurs travaux dans l'unité Récepteurs et cognition de l'Institut Pasteur, dirigée par le Pr Jean-Pierre Changeux.



Le poisson-zèbre est utilisé comme modèle de l'infection par le virus du chikungunya.

# Laure Bally-Cuif, neurogénéticienne, comme un poisson dans l'eau.

**Laure Bally-Cuif dirige l'unité Neurogénétique du poisson zébré à l'Institut Pasteur. Ce petit poisson rendu transparent jusqu'à l'âge adulte permet l'observation du développement cérébral et des nombreuses cellules qui y participent.**

**N**ée à Lyon dans une famille modeste, Laure Bally Cuif est à l'école une élève douée et curieuse. Elle a un intérêt particulier pour les langues et les écritures, s'interrogeant sur leur évolution, leur transformation dans le temps, au fil des civilisations.

Après le lycée et des classes préparatoires, elle intègre l'École normale supérieure (ENS) de Paris. Elle effectue sa thèse à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, puis à l'ENS, sur l'identification des gènes et des mécanismes à l'origine de la formation des différentes régions du cerveau chez l'embryon d'oiseau et de mammifère. Pour Laure, qu'il s'agisse d'une langue, d'une écriture ou du vivant, comprendre les mécanismes de l'évolution est un sujet captivant.

En 1995, elle part aux États-Unis pour un premier post-doctorat, à l'université de Princeton. « *Il est crucial d'aller voir comment travaillent d'autres chercheurs, notamment à l'étranger. Ces deux années à Princeton m'ont permis de découvrir de nouvelles techniques, de nouveaux modes de fonctionnement, dans un environnement très stimulant* » explique-t-elle.

Ses recherches s'orientent vers un modèle d'étude novateur pour l'époque, qui permet d'associer embryologie et génétique, un petit poisson d'eau douce, le poisson zébré, doté d'un double avantage : tout au long de sa vie, il produit des neurones en grande quantité grâce à la persistance de cellules souches neurales, et sa transparence permet d'observer le développement de cette population de cellules in vivo jour après jour, au microscope.

De retour en France, en 1996, Laure entre au CNRS, puis effectue un second post-doctorat au Centre de recherches Helmholtz à Munich en Allemagne, où elle monte en 2000 son propre groupe. « *Toutes les conditions pour mes recherches étaient excellentes, mais il était extrêmement compliqué de concilier vie professionnelle et familiale et j'ai décidé de rentrer en France.* »

En 2010 elle installe son équipe à l'Institut NeuroPSI (Gif-sur-Yvette) et rejoint l'Institut Pasteur en 2016. « *À l'Institut Pasteur existe une grande multidisciplinarité et c'est une chance. Je peux par exemple collaborer avec des spécialistes de physique ou de technologies d'imagerie de pointe.* »

Ses recherches concernent les mécanismes moléculaires qui permettent la mise en place, le maintien et l'utilisation des cellules souches neurales chez le poisson zébré. « *On a longtemps pensé que les neurones se formaient jusqu'à la naissance, et que leur nombre diminuait sans cesse au cours de la vie. Puis au début des années 1990, des chercheurs ont pu démontrer le renouvellement des cellules du cerveau et en comprendre l'origine. Dans mon unité, nous cherchons à définir les mécanismes qui régissent l'activité des cellules souches : comment le cerveau adulte maintient-il ces cellules ? À quel moment choisit-il de s'en servir ? Peut-on les stimuler ?* »

Les cellules souches sont porteuses de grands espoirs thérapeutiques. Certaines sont déjà utilisées pour des greffes de peau chez les grands brûlés. Grâce à elles, réparer et soigner le cerveau sera peut-être un jour envisageable. Ces cellules, transformées, sont également retrouvées dans certains cancers notamment cérébraux, d'où l'intérêt de comprendre le contrôle de leur activité.

REPÈRES

**1987-1991**

École normale supérieure (Paris)

**1990-1994**

Chercheuse doctorante à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, et à l'ENS.

**1994**

Thèse de doctorat de 3<sup>e</sup> cycle en biologie moléculaire et cellulaire

**1995-1997**

Chercheuse post-doctorante au sein du laboratoire de biologie moléculaire, université de Princeton, États-Unis

**1998-1999**

Chercheuse post-doctorante au centre de recherche GSF, Munich, Allemagne

**2000-2010**

Chef d'équipe, puis directrice de département, Centre de recherche Helmholtz, Munich, Allemagne

**2010-2016**

Responsable d'équipe de recherche, Institut NeuroPSI, Gif-sur-Yvette, France

**2008**

Grand Prix de la Fondation Schlumberger pour l'éducation et la recherche

**2010-2013**

Prime d'excellence scientifique du CNRS

**Depuis 2016**

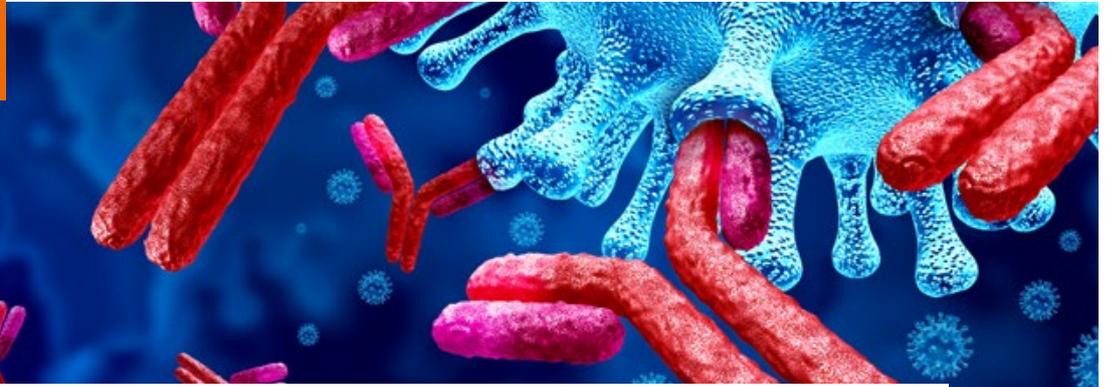
Responsable de l'unité Neurogénétique du poisson zébré dans le département Biologie du développement et cellules souches à l'Institut Pasteur

**2017**

Médaille d'argent du CNRS

**2019**

Prix François Jacob.



COVID-19

## La durée de la réponse immunitaire neutralisante plus longue chez les femmes que chez les hommes

**P**lus de 300 personnels hospitaliers ont été suivis après avoir contracté une forme légère du SARS-CoV-2. Les chercheurs\* ont montré que les anticorps neutralisants sont détectables chez 84 % d'entre eux jusqu'à 6 mois après l'infection, mais que leur taux baisse plus rapidement chez les hommes que chez les femmes.

L'étude révèle que les hommes de plus de 50 ans, ou ceux ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieure à 25, présentent des niveaux d'anticorps plus élevés à un mois après le début des symptômes, par rapport au reste des individus testés. Entre 3 et 6 mois, les anticorps persistent chez la majorité d'entre eux, mais les taux d'anticorps neutralisants baissent

plus rapidement chez les hommes que chez les femmes, indépendamment de l'âge et de l'IMC. « Plusieurs études ont montré que les manifestations de la Covid-19 sont plus sévères chez les hommes que chez les femmes. Cette inégalité persisterait après l'infection puisque les femmes semblent garder leurs anticorps protecteurs plus longtemps. » précisent les auteurs. « Il faudra valider ces résultats sur un nombre plus grand d'individus. La prochaine étape sera d'étudier la réponse immunitaire après infection sur le plus long terme, et de la comparer par exemple à celle obtenue après vaccination. »

\*Travaux menés par Olivier Schwartz, responsable de l'unité Virus et immunité à l'Institut Pasteur et des équipes du CHU de Strasbourg, dans le cadre de l'étude SEROCov-HUS.

TROUBLE DE L'HUMEUR

## Microbiote intestinal et dépression

**L**a dépression est un trouble mental qui touche plus de 264 millions de personnes de tous âges dans le monde. De récentes observations ont révélé une association entre troubles de l'humeur et altérations du microbiote intestinal.

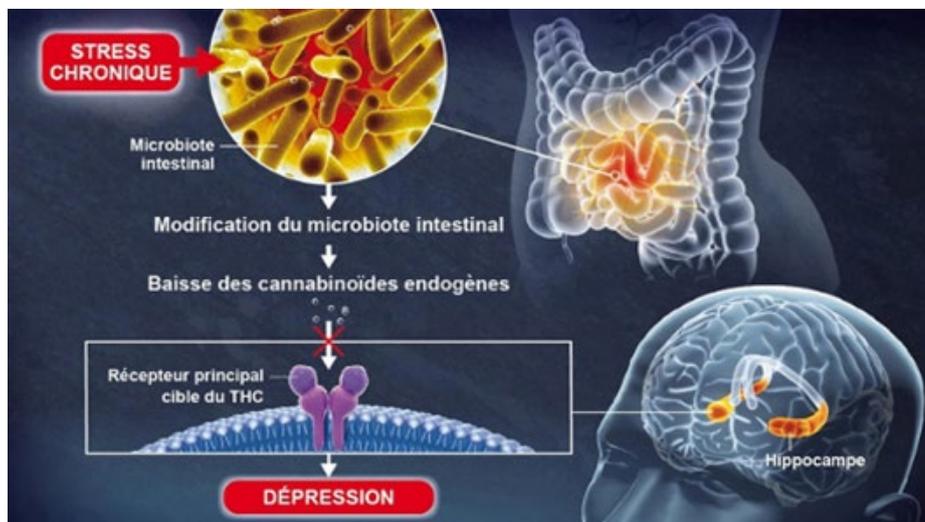
Des chercheurs\* viennent de comprendre à partir d'un modèle expérimental comment une modification de la composition du microbiote intestinal, engendrée par un stress chronique, peut être à l'origine d'un état dépressif, notamment en provoquant un effondrement de métabolites lipidiques (petites molécules issues du métabolisme) dans le sang et le cerveau.

Ces métabolites appelés cannabinoïdes endogènes (ou endocannabinoïdes) se lient sur les mêmes récepteurs que le THC, un composant actif du cannabis. L'étude montre que lorsqu'ils ne sont plus présents dans une région clé du cerveau impliquée dans la formation de nos souvenirs et des émotions – l'hippocampe – un état dépressif survient.

Pour arriver à ces résultats, les chercheurs ont étudié le microbiote intestinal de modèles sains et de modèles présentant des troubles de l'humeur. Ils ont pu identifier la disparition de certaines espèces bactériennes au sein de l'intestin de souris stressées.

Ils ont montré qu'un apport oral des bactéries manquantes suffit à restaurer un niveau normal d'endocannabinoïdes dans le cerveau et de traiter ainsi l'état dépressif. « Cette découverte démontre comment le microbiote intestinal contribue au fonctionnement normal du cerveau. » concluent les auteurs. « L'usage de certaines bactéries pourrait être un levier efficace pour rétablir un microbiote sain et lutter plus efficacement contre les troubles de l'humeur ».

\* Étude menée par Pierre-Marie Lledo, responsable de l'unité Perception et mémoire (Institut Pasteur/CNRS) et Gérard Eberl, responsable de l'unité Microenvironnement et immunité (Institut Pasteur/Inserm).



COVID-19

## Tests PCR : comment ça marche ?

**L**es tests RT-PCR utilisés pour la détection des pathogènes, y compris ceux développés pour détecter le génome du SRAS-CoV-2, sont basés sur la « réaction en chaîne par polymérase (PCR) ». L'objectif est de détecter une infime partie du génome d'un organisme ou micro-organisme afin de pouvoir confirmer si de l'ADN/ARN de l'organisme ou du micro-organisme est bien présent dans l'échantillon.

Pour la Covid-19, ces tests sont réalisés à partir d'échantillons nasopharyngés prélevés sur des individus. Lors de la PCR, une petite séquence cible du génome du virus (un fragment d'ADN) est copiée de nombreuses fois, ce qui facilite sa mise en évidence si elle est présente. C'est lorsque l'amplification génique aboutit à la détection de la séquence ciblée du virus,

grâce à une sonde couplée à un fluorophore, que le test est dit positif.

Pour certains tests RT-PCR développés pour détecter le SARS-CoV-2, un système a permis de détecter trois séquences utilisées pour sa reconnaissance, et leur absence dans d'autres organismes vivants a été vérifiée : ces trois séquences ne sont pas présentes de manière simultanée chez un autre organisme que le SARS-CoV-2.

Afin de garantir la fiabilité du résultat, il est recommandé d'utiliser deux tests différents sur un même échantillon. Il n'y aura donc plus seulement trois séquences du génome du virus à reconnaître et amplifier mais six séquences. Cela fournit une fiabilité supplémentaire aux tests RT-PCR.

FOCUS

## Qu'est-ce que la maladie de Kawasaki ?

**La maladie de Kawasaki ou « syndrome lympo-cutanéomuqueux » a été décrite par Tomisaku Kawasaki en 1967.** C'est une vascularite, c'est-à-dire une maladie caractérisée par une inflammation des vaisseaux sanguins qui, en l'absence de traitement, peut se compliquer d'anévrismes coronaires pouvant être mortels. Même si cette maladie a été rapportée dans le monde entier, elle est beaucoup plus fréquente dans les populations asiatiques, en particulier au Japon. Elle touche, dans la grande majorité des cas, les nourrissons et les jeunes enfants avant la puberté, et elle est rare chez l'adolescent et l'adulte.

Fin avril 2020, des médecins ont alerté les autorités sur des cas de syndrome inflammatoire multisystémique pédiatriques (PIMS) observés chez de jeunes enfants avec des symptômes proches de la maladie de Kawasaki et pour la plupart avec une infection Covid-19 récente. Le 3 décembre, une étude rapporte 287 cas signalés en France depuis le 1<sup>er</sup> mars 2020.

Au 3 décembre 2020, sur les 287 cas de « syndromes inflammatoires multi-systémiques pédiatriques » (PIMS), proches donc de la maladie de Kawasaki, 66 % ont eu un test PCR et/ou sérologique positif au virus de la Covid-19. Parmi les 228 patients



## ZIKA

## Un moustique plus permissif au virus qui facilite les épidémies

**Q**uels sont les facteurs qui peuvent faciliter l'émergence d'un virus jusque-là inconnu dans la population humaine ? Des chercheurs ont apporté un élément de réponse concernant le virus Zika.

Ce virus s'est répandu à travers la planète au cours de la dernière décennie, causant des millions d'infections dont certaines associées à des malformations congénitales et des troubles neurologiques. Jusqu'à ce jour, on pensait que la sous-espèce invasive du moustique *Aedes aegypti* était devenue un redoutable vecteur de virus (Zika, fièvre jaune, dengue...), principalement à cause de sa préférence marquée pour le sang humain. En comparant expérimentalement des populations sauvages d'*Aedes aegypti* provenant de diverses régions du globe, les chercheurs se sont aperçus que la sous-espèce invasive était aussi nettement plus permissive au virus Zika, c'est-à-dire plus sensible à l'infection par le virus, que la sous-espèce native en Afrique notamment. Ceci apporte une explication à l'absence d'épidémie majeure du virus Zika en Afrique, où la sous-espèce native d'*Aedes aegypti* est moins apte à transporter le virus. Ces résultats éclairent d'une lumière nouvelle l'émergence du virus Zika et les disparités régionales et continentales de son impact sur la santé publique.

\* Étude menée par l'unité Interactions virus-insectes de l'Institut Pasteur à Paris, dirigée par Louis Lambrechts, en collaboration avec le Réseau International des Instituts Pasteur et l'IRD (Institut de recherche pour le développement).



## PESTE

## Deux nouveaux projets à Madagascar

**A**u cours des 30 dernières années, l'OMS a signalé un nombre sans cesse croissant de cas humains de peste, maladie considérée comme « ré-émergente » dans différents pays situés en Afrique subsaharienne, en Asie et en Amérique du Nord et du Sud.

Suite à un atelier à l'Institut Pasteur à Paris, ayant réuni des spécialistes de la peste du monde entier, deux nouveaux projets ont été développés et débiteront prochainement à Madagascar, pays qui rapporte, avec la République Démocratique du Congo, le plus grand nombre de cas de peste au monde (280 à 600 chaque année) : un essai thérapeutique sur l'efficacité de ciprofloxacine seule comparée à son association à la streptomycine (des antibiotiques) devrait déboucher sur une meilleure prise en charge des malades ; un projet mené par une unité mixte entre des équipes de l'Institut Pasteur à Paris et du Réseau International (à l'Institut Pasteur de Madagascar et à l'Institut Pasteur de Lille) analysera « l'émergence, le maintien et la dissémination de la peste à Madagascar », avec notamment des investigations sur le rôle des puces. Ces études devraient favoriser, à terme, le contrôle de la peste à Madagascar.

## CORONAVIRUS

## Surveiller les bêta-coronavirus zoonotiques chez les animaux sauvages au Cambodge

**L**a pandémie causée par la Covid-19 attire à nouveau l'attention sur les zoonoses et leur impact sur la santé publique.

Au cours des 20 dernières années, trois des principales épidémies dues à des coronavirus (SARS, MERS et Covid-19) montrent que la transmission potentielle d'agents pathogènes de l'animal à l'Homme constitue une menace sérieuse pour la santé publique.

Ainsi, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR), la Région Occitanie et la Fondation Pasteur Asie ont co-financé le projet de recherche international ZooCoV piloté par le CIRAD (Centre International de Recherche en Agrométrie pour le Développement) pour mieux faire face au risque que le commerce et les pratiques de consommation de viande de brousse représentent pour la population locale au Cambodge. Ce programme de recherche de coronavirus, en cours, doit durer 18 mois.





# Le Musée Pasteur fait peau neuve

## Le Musée Pasteur ferme pour rénovation

Le Musée Pasteur, que vous avez peut-être eu l'occasion de visiter, est installé sur le campus de l'Institut Pasteur dans les anciens appartements que Louis Pasteur occupa avec sa femme Marie les sept dernières années de sa vie, de 1888, date d'ouverture de l'Institut Pasteur, jusqu'à son décès en 1895. Leurs chambres, salle de bain, petit salon, grand salon, salle à manger, et bien sûr le bureau de Louis Pasteur, ont été conservés en l'état. Seule une pièce a été réaménagée en salle des souvenirs scientifiques, retraçant l'œuvre du savant et exposant nombre d'objets qu'il utilisa pour ses expériences, du fameux ballon à col de cygne qui lui permit de prouver l'existence des microbes à ses microscopes.



Deux étages plus bas, la crypte néo-byzantine abritant le tombeau de Louis Pasteur et celui de son épouse était aussi ouverte aux visiteurs du Musée, plus de 6 000 chaque année. Ce Musée ferme provisoirement ses portes dans le cadre de la rénovation plus large de l'ensemble du bâtiment Roux, le tout premier bâtiment de l'Institut Pasteur (qui en compte aujourd'hui une vingtaine) : c'est le seul qu'ait connu Louis Pasteur. Il comprenait également à l'époque des laboratoires, dont le fameux laboratoire de la rage, et il a été classé bâtiment historique en 1981. Quelques 35 000 objets de collection répertoriés (instruments scientifiques, objets d'art, peintures, sculptures, textiles, mobilier, correspondances, illustrations, archives et photographies) du Musée Pasteur vont donc bientôt déménager pour permettre la rénovation des pièces de l'appartement.

## Bientôt un Musée hors-les-murs

La rénovation du bâtiment Roux ne s'achèvera qu'en 2025, et seront alors proposés dans ses locaux, au-delà de la visite du Musée Pasteur, celle de nouveaux espaces et parcours de médiation sur l'histoire mais aussi sur les recherches en cours à l'Institut Pasteur. Un vaste projet d'accueil du public est en réflexion avec Universcience.

En attendant, un projet de « Musée hors-les-murs » devrait permettre d'accueillir des visiteurs, sur réservation, d'ici quelques semaines, proposant différentes animations.

Il comprendrait une visite historique du campus de l'Institut Pasteur à travers ses différents bâtiments, et deux espaces muséographiques. L'un d'eux rappellerait la Salle des Actes du bâtiment historique en trompe l'œil, et le visiteur pourrait y suivre sur grand écran une visite virtuelle du Musée Pasteur. Un autre petit espace muséographique devrait présenter l'œuvre scientifique de Louis Pasteur et peut-être d'autres scientifiques contemporains du savant tel Émile Duclaux. Si un programme de mini conférences en ligne est actuellement à l'étude, des conférences culturelles et scientifiques continueront de vous être proposées sur le site de l'Institut Pasteur dès que possible. Nous vous tiendrons bien sûr au courant de la ré-ouverture du campus au public !



Pour en savoir plus sur le Musée Pasteur :

[www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/musee-pasteur](http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/musee-pasteur)



## UNE VISITE VIRTUELLE DISPONIBLE

Vous pouvez visiter le Musée Pasteur quand vous le souhaitez et depuis chez vous, grâce à des visites virtuelles du Musée et de la crypte réalisées en partenariat avec « Google Art and Culture » :

<https://artsandculture.google.com/partner/institut-pasteur>

IFI  
2021

Tout savoir  
sur l'IFI

Pour comprendre de manière détaillée l'IFI, poser toutes vos questions relatives à la fiscalité des dons en 2021 et mettre en oeuvre votre projet philanthropique, contactez nos délégués Grands donateurs :

**Morgann Guyomar'ch : 01 45 68 87 59**

**Caroline Cutté : 01 45 68 81 04**

ou consultez notre site internet: [ifi.pasteur.fr](http://ifi.pasteur.fr)

LEGS

# Des experts en philanthropie à votre service

**C**onsentir un legs à l'Institut Pasteur, c'est prendre soin de la santé des générations futures, mais aussi défendre la recherche française, transmettre ses valeurs, protéger ses proches, assurer ses volontés...

En ces temps difficiles marqués par la pandémie de Covid-19, la portée d'un tel geste est plus forte que jamais. Les libéralités permettent en effet à l'Institut Pasteur de bénéficier d'une visibilité sur ses ressources, pour pouvoir ajuster ses stratégies de recherche et déployer, dès que nécessaire et sans délai, des moyens à la hauteur des enjeux de santé publique. Nous l'avons illustré à travers des spots télé et radio diffusés en janvier dernier, que vous avez peut-être déjà découverts et que vous pouvez retrouver à l'adresse [soutien.pasteur.fr](http://soutien.pasteur.fr). Pour connaître les options qui s'offrent à vous en fonction de votre situation familiale, matrimoniale et patrimoniale, ou pour toute autre question concernant votre projet de générosité, vous pouvez nous contacter au 01 40 61 32 03, au 01 45 68 89 86, ou encore par courriel à [legs@pasteur.fr](mailto:legs@pasteur.fr). Nous sommes à votre disposition pour répondre à toute question sur l'Institut Pasteur, ou sur les legs, assurances-vie et donations qui peuvent être consentis à notre fondation afin de financer nos recherches biomédicales. Merci infiniment pour votre soutien.



## Comment accéder à mon espace donateur ?

Votre espace donateur sur notre site internet peut vous être très utile. Vous pourrez dans cet espace individuel sécurisé faire un don en ligne, mais aussi visualiser l'historique de vos dons et télécharger vos reçus fiscaux, pour l'année en cours et l'année précédente.

Vous pourrez également y gérer vos prélèvements automatiques, et notamment modifier le montant de votre don régulier si vous le souhaitez\*. Cet espace permet aussi de mettre à jour vos coordonnées et de contacter notre service donateurs. Enfin, vous pourrez y télécharger plusieurs documents : notre brochure de bienvenue, notre rapport annuel et la synthèse de nos comptes ainsi que les 4 derniers numéros de *La lettre de l'Institut Pasteur*.

Pour créer puis accéder à votre espace donateur, rendez-vous à cette adresse : <https://don.pasteur.fr/espace-donateur/>

Vous devez vous munir de votre numéro de donateur unique, présent sur votre carte de donateur et dans nos courriers, composé d'une lettre et de huit chiffres. Il faut aussi avoir préalablement renseigné votre adresse email auprès de l'Institut Pasteur.



\* Concernant ces dons par prélèvements, votre reçu fiscal sera disponible au cours du premier trimestre de l'année suivante.

## 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](http://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).

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](mailto:dons@pasteur.fr). Vous pouvez par ailleurs contacter notre délégué à la protection des données personnelles par e-mail à [dpo@pasteur.fr](mailto: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 .



MES COORDONNÉES

Nom .....

Prénom .....

Adresse .....

La lettre de  
l'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 : Hugo Allard, Aurélie Perthuisson, Myriam Rebeyrotte, Valérie Zeitoun, BRIEF • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : © Institut Pasteur / François Gardy, © Institut Pasteur, O. Panier des Touches / Dolce vita, Adobe Stock, 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.