



HISTOIRE P.7

Jacques Monod



ÉVÉNEMENT P.10

Le centre François Jacob inauguré par le Président de la République



LE POINT SUR P.11

La fièvre jaune

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle d'informations - Février 2013

80

FOCUS

» p. 9

UNE AVANCÉE DANS LA LUTTE CONTRE LE STAPHYLOCOQUE DORÉ

La découverte d'un mécanisme de résistance du staphylocoque doré à un antibiotique courant offre un sérieux espoir: celui de parvenir à lutter contre les souches multi-résistantes aux antibiotiques, tant redoutées.

BILLET



DES PERSPECTIVES MAJEURES CONTRE LES SURDITÉS

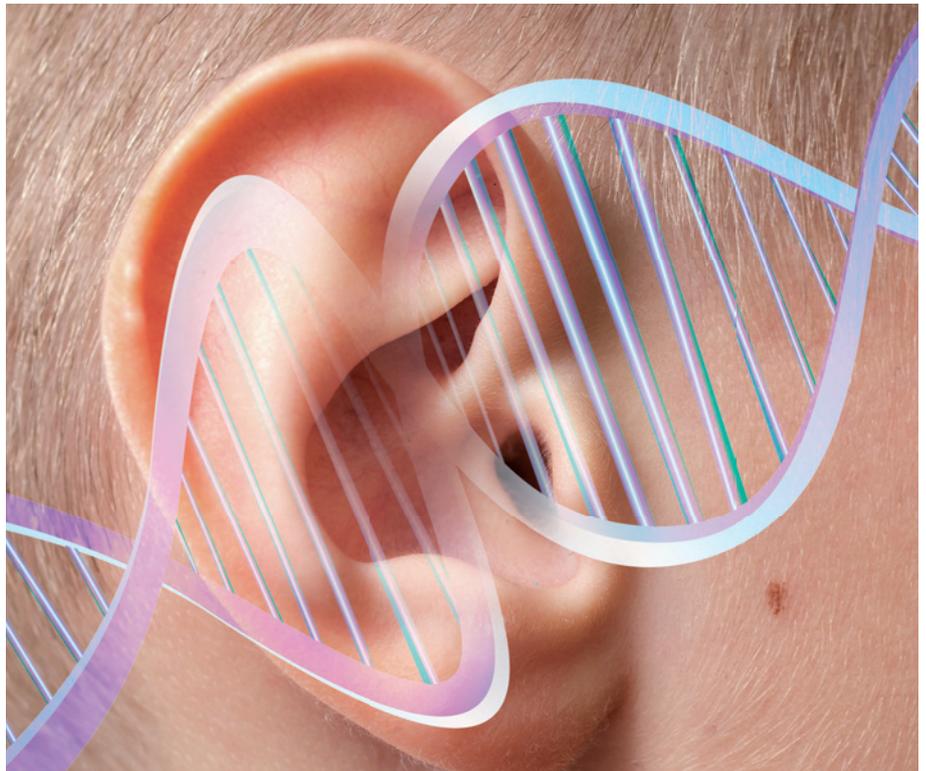


En France, les surdités, à des degrés variés, concernent des millions de personnes et 275 millions d'individus dans le monde

souffriraient de déficience auditive modérée à profonde, d'après l'OMS. Heureusement, face à ce handicap majeur si répandu, les espoirs sont considérables. À l'Institut Pasteur, une équipe a joué un rôle pionnier dans l'approche génétique des surdités, qui a déjà permis d'améliorer la prise en charge de très nombreux enfants atteints de surdités héréditaires. Aujourd'hui, le domaine des surdités liées à l'âge commence à être défriché: des thérapies nouvelles pour les prévenir comme pour restaurer l'audition sont à la clé des recherches actuelles. Votre fidélité à nos côtés encourage nos chercheurs dans cette voie. Soyez-en vivement remerciés.

Alice Dautry,
Directrice générale de l'Institut Pasteur

Surdités : la part des gènes



« **D**epuis presque deux ans, j'évite toute société, car je ne peux pas dire aux gens : « Je suis sourd », écrit Ludwig van Beethoven, atteint avant l'âge de 30 ans d'une surdité progressive et devenu totalement sourd lorsqu'il composa la 9^e symphonie, dès 1822, avec ses seuls souvenirs. L'isolement: c'est ce que l'on craint tant lorsqu'on imagine perdre ses capacités auditives, ou que celles-ci commencent à décroître. C'est ce que ressentent aussi les personnes sourdes, même de naissance. Ainsi, la comédienne Emmanuelle Laborit, petite-fille du biologiste Henri Laborit et ambassadrice de la langue des signes française, décrit dans son livre « Le Cri de la mouette »: « Un mois entier seule avec des entendants, c'est dur. L'effort est constant. On se demande jusqu'où on va pouvoir tenir. La différence est là, inévitable. »

>> suite p.2



L'audition est un outil majeur de communication, d'autant plus qu'elle est essentielle à l'acquisition de la parole : l'afflux d'informations auditives vers les « aires cérébrales de traitement du langage » est capital dans le jeune âge (au cours des six premières années de la vie – et tout particulièrement entre 0 et 3 ans) pour qu'un enfant apprenne à parler. Si la perception de la parole ou de la musique est une activité essentiellement cérébrale, la première étape du traitement des signaux sonores est effectuée par le système auditif périphérique. En cas de déficit non corrigé des atteintes auditives, le langage oral ne peut être acquis.

Un millier d'enfants naît sourd chaque année et 65% des plus de 65 ans sont malentendants

Or, en France, la surdité sévère ou profonde touche chaque année près d'un millier de nouveaux-nés, avec les conséquences mentionnées sur l'acquisition du langage oral et sur le développement du lien du tout-petit avec ses proches. Un individu sur mille est de plus affecté par la surdité plus tard au cours de l'enfance. Ensuite, le pourcentage de malentendants dans la population ne cesse de progresser : 6% entre 15 et 24 ans, 9% entre 25 et 34 ans, 18% entre 35 et 44 ans et plus de 65% après 65 ans. Au total, la surdité concerne plusieurs millions de Français, à divers degrés de perte auditive, avec des conséquences variables sur leur vie sociale. Au-delà des surdités légères, les surdités moyennes ont, chez l'enfant, un impact négatif sur l'apprentissage scolaire, le développement cognitif et l'adaptation sociale. On l'a vu, les surdités profondes contrarient chez lui l'acquisition du langage oral et ont, chez l'adulte, l'isolement social pour conséquence majeure.

Face à ce problème considérable, la génétique a totalement modifié la donne, permettant une meilleure prise en charge des surdités de l'enfant, préparant pour lui de futures thérapies, et plus récemment, apportant un espoir supplémentaire : celui de prévenir les surdités liées au vieillissement.

S'il existe quelques rares surdités d'origine centrale (impliquant le cerveau), la grande majorité des surdités est liée à un défaut de l'oreille elle-même.

Les surdités de transmission ont pour origine un défaut de l'oreille externe ou moyenne. Les surdités neurosensorielles (surdités de perception) ont essentiellement pour origine une atteinte de la cochlée.

Dans ces deux catégories, certaines surdités sont génétiques, d'autres acquises.

REPÈRES



Surdités tardives : des problèmes de perception des fréquences aux acouphènes

« On peut imaginer l'organe sensoriel auditif comme un clavier de piano, où chaque région traite une fréquence qui lui est spécifique », explique Aziz El Amraoui, de l'unité Génétique et physiologie de l'audition, à l'Institut Pasteur. « La cochlée décompose les sons en ses fréquences élémentaires : les sons aigus (hautes fréquences) sont captées à la base de la spirale cochléaire, les sons graves (basses fréquences) dans sa partie haute. Avec le

temps, les sons les plus aigus sont moins bien entendus ». La perte de l'audition avec l'âge s'accompagne d'une difficulté à distinguer les sons, à entendre par exemple une conversation dans un brouhaha. De plus, les surdités acquises sont assez fréquemment accompagnées d'acouphènes, des perceptions auditives (battements, grésillements, sifflements) en l'absence de stimulus externe, souvent très invalidantes : en France, près de 5 millions de personnes en souffriraient. Il semble que la perte auditive s'accompagne d'une augmentation de l'activité spontanée le long des voies auditives du cerveau aboutissant à ces perceptions « fantômes ». « Un rétablissement des entrées sensorielles à un niveau similaire à celui qui prévalait avant la perte auditive réduirait le gain central et supprimerait ainsi les acouphènes », avance Arnaud Norena, de l'Université Aix-Marseille, dans la revue Biofutur (novembre 2012). « Cette prédiction est en partie corroborée par la réduction/suppression des acouphènes produites par les aides auditives, les implants cochléaires et la stimulation acoustique ciblée sur les fréquences de la perte auditive. » Une raison de plus, donc, pour améliorer le traitement des surdités... ■

REPÈRES



L'audition, comment ça marche ?

Ce que nous avons coutume d'appeler l'oreille n'est que sa partie apparente. Elle se compose en réalité de trois parties : externe, moyenne, et interne.

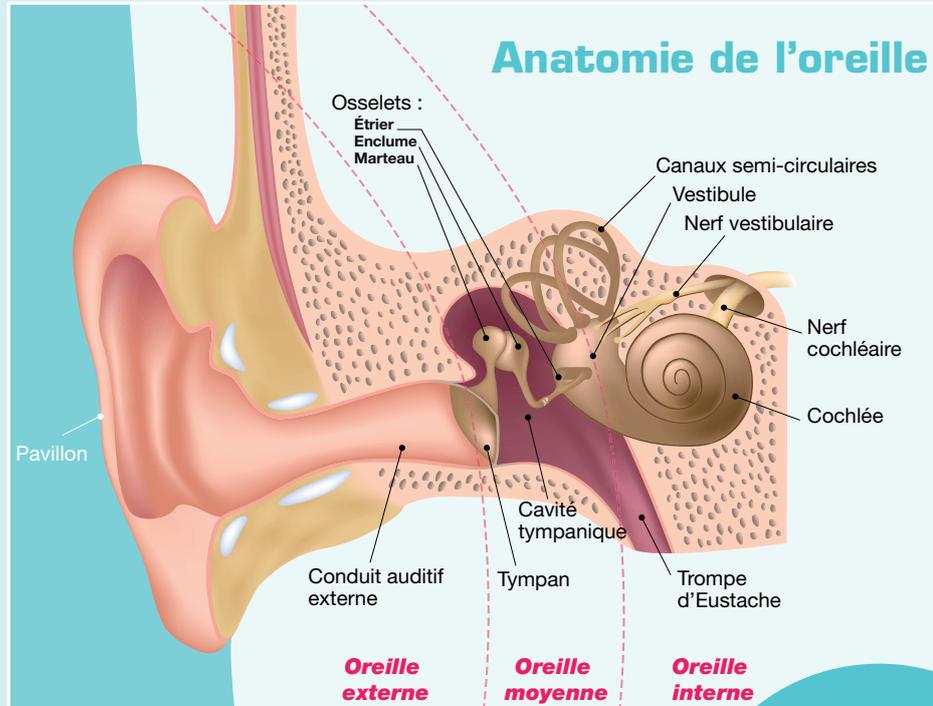
Sa partie visible, appelée pavillon, nous sert d'**antenne acoustique et de capteur**. Les sons pénètrent dans le conduit auditif externe.

Les ondes sonores mettent ensuite en vibration le tympan qui obture l'oreille moyenne, située dans une cavité osseuse du crâne, où trois osselets vont servir d'**amplificateurs** pour compenser la perte d'énergie liée au passage de l'onde sonore du milieu aérien au milieu liquidien de la cochlée dans l'oreille interne. Saisissant les déplacements du tympan, le *marteau* transmet son énergie à l'*enclume*, qui la communique à l'*étrier*.

L'étrier (le plus petit os du corps humain) est en contact avec la membrane obturant la «fenêtre ovale», point d'entrée dans l'oreille interne où se trouve l'organe de l'audition : la cochlée, sorte de long cône composé de trois tubes enroulés en spirale et remplis de liquide.

Le canal central contient l'organe sensoriel de l'audition, l'organe de Corti, tapissé des cellules sensorielles auditives : les cellules ciliées (15 000 par cochlée). Les cellules ciliées, sont coiffées d'une touffe de stéréocils, qui transforment l'onde sonore en signal électrique.

L'onde sonore amplifiée par l'oreille moyenne est en effet transformée en onde liquidienne qui va mettre en vibration la touffe ciliaire des cellules ciliées. Ces cellules sont des **transducteurs** : elles transforment les mouvements de leurs stéréocils en signal nerveux transmis au nerf

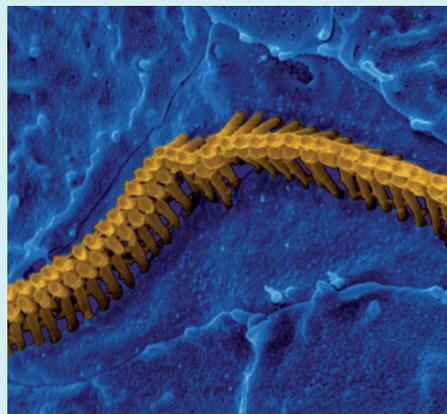


auditif. Le long de la cochlée, chaque cellule ciliée répond préférentiellement à une fréquence sonore donnée, pour permettre au cerveau de différencier la hauteur des sons (batterie de **résonateurs**) : dans la partie basale de la cochlée sont codés les sons aigus, au sommet les sons graves. Le cerveau interprète le signal

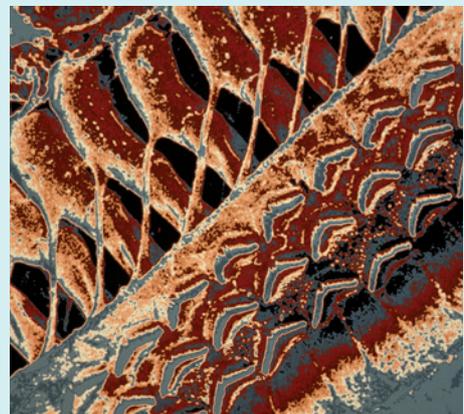
comme un son de la hauteur tonale correspondant au groupe de cellules excitées. L'analyse de l'intensité du son repose, quant à elle, sur divers mécanismes selon la fréquence sonore, le taux de décharges des neurones auditifs et la nature des neurones qui répondent (neurones à haut seuil ou à bas seuil). ■

La trompe d'Eustache relie la cavité de l'oreille moyenne au pharynx, permettant d'égaliser les pressions de part et d'autres du tympan, très utile lors du décollage d'un avion par exemple...

L'oreille interne contient, outre l'organe de l'ouïe, le vestibule, organe de perception de l'équilibre, repérant la position angulaire de la tête et les mouvements d'accélération.



> Touffe ciliaire d'une cellule sensorielle auditive.



> Organe de Corti.

REPÈRES

LES APPAREILS
AUDITIFS EXISTANTS



Avec **les aides auditives conventionnelles** le son est capté par un ou plusieurs microphones et le signal traité par un microprocesseur, amplifié, puis réémis *via* un écouteur dans le conduit auditif externe. **Les aides en conduction osseuse**, elles, stimulent directement l'oreille interne à travers les os du crâne: un microphone capte les vibrations sonores, transmises à l'os temporal par un vibreur placé derrière l'oreille; les vibrations de la paroi osseuse autour de la cochlée sont ensuite transférées aux cellules sensorielles. Ces aides auditives sont parfois insuffisantes ou inadaptées à certaines formes de surdité. Deux sortes d'implants peuvent alors optimiser une audition résiduelle ou suppléer des structures défaillantes.

L'implant d'oreille moyenne, fixé sur un osselet ou à proximité de l'oreille interne, capte les vibrations et les transmet à l'oreille interne. Avec **l'implant cochléaire**, un processeur externe transforme les sons en signaux électriques et les transmet par ondes à la partie interne implantée chirurgicalement, composée d'un ensemble d'électrodes. Ces dernières délivrent des impulsions électriques qui stimulent les fibres du nerf auditif.



Les trois-quarts des surdités de l'enfant sont d'origine génétique

Dans les années 90, on ne connaissait pas la cause du déficit auditif des enfants qui naissaient sourds. Une équipe de généticiens à l'Institut Pasteur (*voir Entretien*) localisait alors les premiers gènes associés à des surdités sur des chromosomes humains. Ils firent cette découverte grâce à des collaborations avec plusieurs pays du bassin méditerranéen qui leur permirent de regrouper des données sur de nombreux individus appartenant à différentes familles, caractérisées par une forte consanguinité. Après ces premières grandes analyses génétiques, l'équipe contribua à l'identification d'une trentaine de gènes associés à des surdités, et d'autres dans le monde lui emboîtèrent le pas: 70 gènes impliqués dans des surdités héréditaires sont aujourd'hui connus. L'un d'eux, comme l'ont montré les chercheurs pasteurien dès 1997, est à lui seul responsable de la moitié de ces surdités (le gène de la *connexine 26*). Et l'on sait aujourd'hui que les trois-quarts des surdités de l'enfant sont d'origine génétique, le reste étant notamment dû à des traumatismes ou infections pendant la grossesse.

Détecter le plus tôt possible les surdités néonatales, pour pouvoir appareiller

Cette aventure scientifique a révolutionné la prise en charge des surdités de l'enfant. Aujourd'hui, grâce aux travaux des chercheurs, des tests de diagnostic moléculaire des surdités les plus fréquentes sont utilisés en routine dans de nombreux pays du monde. Il est en effet important de détecter le plus tôt possible les surdités congénitales. Connaître le gène en cause permet de décider s'il faudra appareiller ou non l'enfant (dans certains cas, heureusement rares, l'appareillage ne résoudra rien): plus l'enfant pourra entendre tôt, plus le retentissement de la surdité sur ses aptitudes linguistiques sera faible. Les chercheurs ont par exemple montré en 2006 que chez les enfants dont la surdité était due à un défaut du gène de l'otoferline, une protéine nécessaire à la transmission du signal par les cellules sensorielles auditives aux neurones auditifs, la pose précoce d'un implant cochléaire (*voir encadré ci-contre*) était recommandée alors que les caractéristiques de leur perte auditive conduisaient à s'interroger sur le bénéfice possible de l'implant. Parallèlement à ces avancées, ces recherches ont permis de comprendre de façon plus approfondie le fonctionnement de notre appareil auditif, et tout particulièrement celui de la cochlée, l'organe sensoriel de l'audition logé dans l'oreille interne (*Voir encadré: «L'audition, comment ça marche?», page 3*).



Un espoir majeur: la thérapie par les gènes

Aujourd'hui, beaucoup d'espoirs sont fondés sur la thérapie génique. Il s'agit là de restaurer la fonction auditive à l'aide du transfert du gène normal («gène-médicament»), afin de compenser la fonction défectueuse de ce même gène chez le malentendant. Les méthodes envisagées sont



ENTRETIEN avec

Christine Petit

Professeure au Collège de France et à l'Institut Pasteur, responsable de l'unité de Génétique et physiologie de l'audition.

“ Notre nouvel objectif est de comprendre les processus défectueux dans la surdité tardive pour en prévenir la survenue et la progression. ”

Comment est née l'approche génétique de l'audition ?

L'audition a été initialement explorée par les physiiciens – intrigués par les performances exceptionnelles de l'organe sensoriel, la cochlée, qui se comporte comme un analyseur fréquentiel, transforme les sons, signaux mécaniques, en signaux électriques, les amplifie et aussi les distord... –, puis par les physiologistes, et enfin, par les généticiens. Nous avons mis en œuvre une approche génétique de l'audition pour déchiffrer les bases cellulaires et moléculaires du développement et du fonctionnement de la cochlée, qui échappaient jusque là à toute analyse en raison du tout petit nombre de cellules cochléaires. La cochlée ne comporte en effet que quelques milliers de cellules sensorielles auditives. La rétine, pour comparaison, est dotée d'une centaine de millions de cellules sensorielles photoréceptrices. L'intérêt de l'approche génétique pour identifier les molécules requises pour une fonction cochléaire puis en déchiffrer les mécanismes moléculaires correspondants tient au fait que son efficacité est indépendante du nombre de cellules ou de molécules impliquées dans la fonction explorée.

Qu'avez-vous découvert ?

En localisant les premiers gènes responsables de cette atteinte sensorielle sur les chromosomes humains, dans les années 1990, nous avons ouvert le domaine de l'audition à l'analyse génétique. Puis nous avons développé une approche spécifique pour identifier les gènes dont l'atteinte était susceptible d'être à l'origine de surdité chez l'enfant. Cette démarche nous a conduit à la découverte rapide de plusieurs gènes responsables de surdité précoce. Aujourd'hui, 70 de ces gènes sont connus. Par le développement



« Le domaine des surdités héréditaires de l'enfant a été transformé par les recherches de notre équipe. »

d'approches pluridisciplinaires, impliquant à côté des généticiens, des biologistes cellulaires, des biochimistes, des électrophysiologistes et des physiiciens, nous nous sommes ensuite engagés dans l'étude des mécanismes défectueux dans ces surdités. Nous avons pu, en parallèle, déchiffrer les mécanismes moléculaires qui soutiennent certaines propriétés physiologiques connues de la cochlée et éclairer les rôles de plusieurs structures cochléaires. Un grand nombre de laboratoires à travers le monde se sont ensuite engagés dans ce champ disciplinaire. C'est un domaine scientifique et médical particulièrement dynamique.

Quelles applications ces découvertes ont-elles permis pour les surdités de l'enfant ?

Le développement du diagnostic moléculaire de surdité héréditaire permet d'informer les familles qui le souhaitent sur le risque de récurrence d'une atteinte auditive chez les enfants à venir. La connaissance de la pathogénie des diverses formes de surdité permet, dans certains cas, de recommander l'utilisation d'appareils auditifs, en particulier de l'implantation cochléaire, alors que les caractéristiques audiologiques de la surdité suscitent le doute sur leur efficacité. Elle permet parfois, à l'inverse, de conseiller d'éviter tout appareillage auditif et de s'en remettre à des traitements pharmacologiques, dont la connaissance des mécanismes pathogéniques de ces surdités permet de prédire l'efficacité.

Aujourd'hui, fondés sur ces avancées, des espoirs de traitements se profilent. Plusieurs laboratoires à travers le monde sont engagés dans la recherche de traitements des surdités, en particulier par voie génétique.

Vous vous intéressez aussi aux surdités tardives. Que peut-on espérer ?

Notre objectif est de comprendre les processus défectueux dans la surdité tardive pour en prévenir la survenue et la progression. On sait que certains gènes prédisposent à la presbyacousie, et aux atteintes auditives liées à une surexposition au bruit. La plupart d'entre eux restent à découvrir. C'est une étape incontournable pour caractériser les processus pathogéniques en cause. Nous identifions par exemple un nombre croissant d'atteintes auditives liées à des perturbations du métabolisme antioxydant que l'on pourrait vraisemblablement prévenir par des médicaments existants. Dans ce but, nous avons créé au cours des dernières années un réseau national qui comporte plusieurs services d'ORL afin de regrouper des familles atteintes de presbyacousie pour rechercher les gènes impliqués. Une analyse approfondie de leur audition a été mise en place. Elle comporte des tests psychoacoustiques pour nous permettre de reconnaître les atteintes de l'intelligibilité de la parole qui sont souvent, chez ces personnes, beaucoup plus sérieuses que ne le prédit la mesure du seuil de leur perception auditive par l'audiogramme. C'est un effort collectif important. Il nous permet aujourd'hui d'analyser environ 150 familles, auxquelles s'ajoute plus d'un millier d'individus atteints. On imagine aisément que le coût de cette recherche, qui repose sur l'analyse exhaustive des génomes de ces personnes, est très élevé.

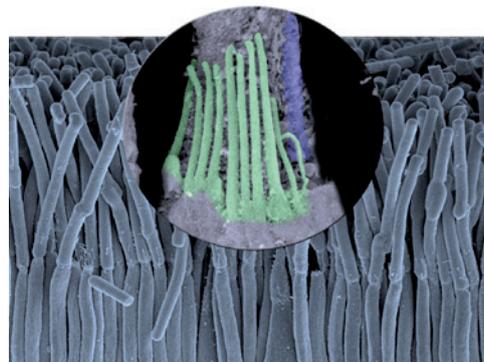


Face à un syndrome de surdité-cécité : l'espoir de traiter la cécité

▲ AVANCÉE PASTEUR

L'équipe du Pr Christine Petit à l'Institut Pasteur étudie depuis quelques années une maladie génétique heureusement rare (elle touche une personne sur 10 000) qui associe surdité et cécité : le syndrome de Usher. Les enfants touchés naissent sourds et leur vision est progressivement altérée en raison du développement d'une rétinite pigmentaire. Parmi les différentes formes de la maladie, le type I (40% des cas) est le plus sévère : la surdité est profonde et les troubles de la vision apparaissent précocement. S'il existe une bonne prise en charge des patients concernant les troubles auditifs – notamment grâce aux travaux des chercheurs et des équipes médicales –, aucun traitement ne permet aujourd'hui de stopper l'issue de la rétinite pigmentaire. Or les travaux du Pr Christine Petit*, en collaboration avec le Pr José-Alain Sahel (Institut de la Vision), ont récemment permis de découvrir l'origine de la rétinite pigmentaire qui touche les patients atteints. Il s'agit d'un défaut dans l'organisation d'édifices cellulaires indispensables au maintien de la vision, les processus caliciels (voir photo) des cellules photoréceptrices de la rétine, du au dysfonctionnement de l'une quelconque des cinq protéines impliquées dans cette maladie, et qui, ensemble, assurent la cohésion de ces structures. Ces travaux qui définissent les cibles de la maladie vont guider les approches thérapeutiques, aujourd'hui en cours, de cette cécité.

* Menés avec les Drs Azizi El Amraoui et Iman Sahly.



> La structure des processus caliciels (en vert) des cellules photoréceptrices de la rétine révélée au microscope électronique.

● ● ●

diverses, combinant par exemple thérapie cellulaire et thérapie génique : certaines passent par l'introduction du « gène-médicament » dans des cellules souches ensuite différenciées en cellules de la cochlée, puis ré-introduites dans l'organe sensoriel. Les premiers résultats expérimentaux encouragent les scientifiques à poursuivre l'exploration de ces voies thérapeutiques nouvelles. Mais le domaine de l'enfance ne sera pas le seul bénéficiaire de la « révolution génétique » des recherches sur les surdités. Il s'agit désormais d'empêcher la dégradation de l'appareil auditif chez l'adulte. Les surdités de l'adulte, acquises au cours de la vie, sont liées à des traumatismes sonores, des infections (environ 20% des cas sont dus à des otites chroniques), des accidents liés à l'hyperpression (plongée) ou encore à une toxicité médicamenteuse. La plupart de ces facteurs contribuent à la destruction progressive des cellules sensorielles de la cochlée, indispensables à l'audition, et non renouvelables. Le vieillissement contribue par lui-même à une perte auditive qui apparaît le plus souvent à partir de 50-60 ans, la presbyacousie, aujourd'hui irréversible.

De même que nous avons chacun un « capital soleil », nous aurions aussi un « capital son »

Là encore, la génétique joue un rôle : il existe une grande variabilité dans la sensibilité individuelle à l'atteinte auditive par la surexposition au bruit comme au traumatisme acoustique. Ainsi, chacun d'entre nous serait – selon son ADN – plus ou moins sensible au bruit. De même que nous avons chacun un « capital soleil », nous aurions aussi un « capital son ». Des gènes de prédisposition interviennent également dans notre sensibilité aux médicaments toxiques pour le système auditif (médicaments « ototoxiques »). Les scientifiques sont désormais engagés dans une nouvelle voie de recherche : comprendre comment notre oreille s'abîme, comment elle vieillit. La génétique est un outil majeur dans cette quête. Les réponses trouvées par les chercheurs devraient ouvrir la voie à des solutions thérapeutiques, que ce soit par traitements pharmacologique, génique ou cellulaire, associés ou non à des appareillages « classiques » du type implant cochléaire. À ce jour – où le diagnostic génétique d'une surdité chez l'enfant est désormais une réalité – la perspective de prévenir l'apparition des surdités liées à l'âge n'a plus rien d'utopique...



REPÈRES

> 9 février 1910

Naissance à Paris. Passe sa jeunesse à Cannes.

> 1928-1931

Études de sciences naturelles à Paris. Stage à la Station biologique de Roscoff, où il rencontre André Lwoff.

> 1934

Expédition scientifique au Groënland.

> 1934-1945

Assistant au laboratoire de zoologie de la faculté des sciences de l'université de Paris.

> 1936

Boursier Rockefeller au California Institute of Technology.

> 1938

Épouse Odette Geneviève Brühl, futur conservateur du Musée Guimet, avec laquelle il aura deux fils.

> 1941

Soutient son doctorat ès sciences naturelles.

> 1941-1945

S'engage dans la Résistance, devient chef du 3^e Bureau de l'état-major des FFI*. Après la libération de Paris, est engagé par le Général de Lattre de Tassigny dans la 1^{re} Armée française.

> 1945-1954

Entre à l'Institut Pasteur (service de physiologie microbienne d'André Lwoff). Est chargé de la création et de la direction du service de biochimie cellulaire.

> 1959

Nommé professeur à la faculté des sciences de Paris.

> 1965

Prix Nobel de médecine avec François Jacob et André Lwoff.

> 1967

Professeur au Collège de France (chaire de biologie moléculaire).

> 1970

Membre fondateur du Salk Institute de la Jolla (Californie). Publie *Le hasard et la nécessité, essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne*.

> 1971

Nommé Directeur de l'Institut Pasteur.

> 31 mai 1976

Décès à Cannes.

*Forces françaises de l'intérieur.

Jacques Monod Génie de la génétique

C'est à son père peintre et grand érudit, lecteur de Darwin, que Jacques Monod dut de s'être très tôt intéressé à la biologie. Si elle fut sa passion dominante, la créativité, l'originalité, l'énergie et l'humanisme du chercheur s'exprimèrent sous de multiples facettes: il fut excellent musicien, apprenti explorateur, le résistant « Malivert », citoyen engagé dans de nombreux combats – des droits de l'homme à ceux des femmes –, philosophe des sciences à travers son célèbre essai, *Le Hasard et la Nécessité**...



On retiendra le grand savant, d'ailleurs sauvé par son attrait pour les secrets des gènes: à 26 ans, il faillit s'embarquer sur le navire *Pourquoi pas ?* qui l'avait mené deux ans plus tôt au Groënland pour une expédition scientifique avec Paul-Emile Victor, mais il partit finalement s'initier à la génétique au California Institute of Technology... tandis que le *Pourquoi pas ?* sombra corps et biens dans une tempête.

Après la Libération, à 35 ans, il intègre l'Institut Pasteur, après onze ans passés au laboratoire de zoologie de la Sorbonne. Il rejoint le fameux « grenier », le service de physiologie microbienne d'André Lwoff, creuset d'une nouvelle vague de biologistes, où se nouent une entente et une collaboration exceptionnelles avec François Jacob. Tous trois sont récompensés par le prix Nobel de médecine en 1965 pour avoir découvert les bases de la régulation des gènes (*voir ci-dessous*). Monod dirige alors depuis plus de 10 ans le service de Biochimie cellulaire. En 1971, il accepte la direction de l'Institut Pasteur, alors dans une situation financière difficile, et opère une réorganisation majeure qui permet de sauver l'Institut. Décédé à Cannes 5 ans plus tard, à 66 ans, l'insatiable curieux eut pour derniers mots: « *Je cherche à comprendre...* ». ■

* Il conclura son ouvrage par ces phrases: « L'homme sait enfin qu'il est seul dans l'immensité indifférente de l'univers d'où il a émergé par hasard. Non plus que son destin, son devoir n'est écrit nulle part. À lui de choisir entre le Royaume et les ténèbres. »

LE NOBEL ET LA GARE DE TRIAGE

1965: le prix Nobel de médecine est attribué à Jacques Monod, François Jacob et André Lwoff pour leurs découvertes sur « la régulation de la synthèse d'enzymes et de virus ». « *Nous avons découvert non pas un objet ou une chose mais un mécanisme (...)* qui intervient au centre de commande de l'activité des cellules », explique alors Monod à un journaliste de l'ORTF. « *On peut le comparer à un grand poste d'aiguillage électrique dans une gare de triage. Ces postes d'aiguillages commandent la marche des convois, les distribuent suivant les voies, selon les besoins du trafic. Ce que nous avons découvert c'est qu'il existe un tel centre de triage et d'orientation des activités dans une cellule et nous avons pu jusqu'à un certain point comprendre, démonter (...) le mécanisme de ce système d'aiguillage.* » Cette image évoquait les principes fondamentaux de l'expression des gènes décryptés par les pasteurien. Les répercussions furent majeures, permettant l'essor de la biologie moléculaire, étude des molécules porteuses du message héréditaire (ADN, ARN). ■



BIOTECHNOLOGIES

Qu'est-ce qu'un microbe de l'extrême ?



Il vivent dans les cheminées volcaniques sous-marines, les grandes profondeurs, les sources chaudes, les banquises ou les glaciers, les lacs très salés ou acides... Ces êtres unicellulaires évoluant dans des conditions mortelles pour la plupart des autres organismes sont des bactéries et des « Archées » (du grec *archaos* = ancien) dites extrémophiles. C'est le cas des « hyperthermophiles », dont certains vivent jusqu'à 113°C, dans des sources chaudes sulfureuses par exemple, ou des « barophiles », adaptés à des pressions très élevées : la bactérie MT 41 a notamment été trouvée dans l'endroit le plus profond de la croûte terrestre actuellement connu, la fosse des Mariannes (océan Pacifique), à près de 11 000 mètres de fond, sous une pression de 1 100 atmosphères (elle meurt en surface à pression ambiante). Dans la mer Morte ou dans les marais salants se trouvent des Archées « halophiles » (qui aiment le sel). Les « psychrophiles » (qui aiment le froid), parfois actifs à -17°C, se nichent dans les glaciers et les calottes polaires. Les extrémophiles intéressent les biotechnologies. Une enzyme de bactérie thermophile a déjà révolutionné la biologie, en permettant une méthode d'amplification génique [voir photo] aujourd'hui utilisée en routine dans de nombreux laboratoires de recherche, qu'ils soient spécialisés en microbiologie, en génétique, en cancérologie : la PCR*.



Elle sert à dupliquer en grand nombre des fragments d'ADN (pour détecter par exemple la présence d'un virus ou d'un gène donné). L'enzyme d'extrémophile, résistante à la chaleur, a rendu possible le traitement de l'ADN à 90°C nécessaire à la PCR. ■

* Polymerase Chain Reaction.

> Cette machine utilisée quotidiennement dans les laboratoires de recherche permet d'amplifier l'ADN par une réaction effectuée grâce à une enzyme provenant de la bactérie extrémophile *Thermus aquaticus*.

PRÉVENTION

Combien d'enfants sont vaccinés dans le monde ?

Quatre enfants sur cinq dans le monde ont reçu en 2011 les trois doses recommandées du vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche (DTC). Il y a près de 40 ans, lors de l'instauration du Programme élargi de vaccination par l'Organisation mondiale de la santé, ils étaient moins de 5% à être vaccinés contre ces trois maladies mortelles. L'OMS a cependant souligné récemment que « 22 millions d'enfants échappent encore à

cette vaccination systématique » (130 millions d'enfants naissent chaque année dans le monde). « *La vaccination des enfants pour les protéger contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche mais aussi la rougeole, la poliomyélite et d'autres maladies évitables est essentielle pour les garder en vie et en bonne santé* », a-t-elle souligné, estimant que « **la vaccination sauve deux à trois millions de vies dans l'ensemble des groupes d'âge chaque année** ». ■

Avons-nous une bonne couverture vaccinale en France ?

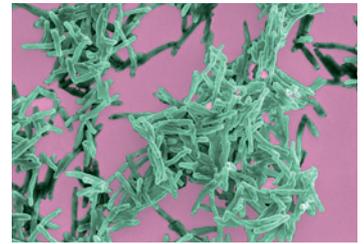
Selon l'Institut de veille sanitaire (InVS), les objectifs de santé publique en France ne sont pas atteints pour la plupart des vaccinations. La couverture vaccinale*, devrait être d'au moins 95% pour toutes les vaccinations, exceptée la grippe (75%). C'est le cas pour la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite (DTP), la coqueluche, les infections invasives à *Haemophilus influenzae B* chez l'enfant. Mais la couverture est insuffisante bien que stable pour les vaccins HPV chez la jeune fille (contre les papillomavirus responsables de cancers du col de l'utérus), le rappel coqueluche à l'adolescence, le vaccin rougeole-rubéole-oreillons (RRO) 1^{re} dose, les rappels DTP tous les dix ans chez l'adulte. Elle est aussi insuffisante et de plus en baisse pour la grippe saisonnière, et reste insuffisante mais en progression, pour le RRO 2^e dose, l'hépatite B, les vaccins pneumococcique conjugué et méningococcique C conjugué. « *Le maintien d'une couverture vaccinale élevée constitue un élément clé dans le contrôle des maladies infectieuses afin de protéger une population contre une maladie donnée* », souligne l'InVS.

* Rapport entre le nombre de personnes correctement vaccinées, c'est-à-dire ayant reçu le nombre de doses prévues d'un vaccin donné en fonction de leur âge, et le nombre total de personnes qui auraient dû l'être dans la même population.

GÉNOMIQUE

L'histoire évolutive et l'émergence de la tuberculose retracées

L'origine de l'émergence de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, principal agent de la tuberculose, vient d'être retracée*. Par une analyse comparative de plusieurs variants de bacilles tuberculeux rares, nommés *Mycobacterium canettii*, les chercheurs apportent des indices sur les raisons du « succès » évolutif de *Mycobacterium tuberculosis*, mondialement disséminé. Ils ouvrent ainsi des perspectives pour identifier de nouvelles cibles pour lutter contre la tuberculose, qui reste une des maladies infectieuses les plus graves de nos jours. Un tiers de la population mondiale serait en effet infecté par l'agent de la tuberculose, qui a causé 8 millions de cas (dont 5 000 en France) et provoqué 1,4 million de décès dans le monde en 2011. Les chercheurs suggèrent que les souches de *M. tuberculosis* ont acquis leur virulence et leur persistance par une combinaison de plusieurs mécanismes génétiques, et ont tracé des pistes pour améliorer la lutte contre la tuberculose grâce à l'identification des gènes possiblement impliqués. ■



> *Mycobacterium tuberculosis*, agent de la tuberculose. Microscopie électronique à balayage

* Par Roland Brosch (Unité de Pathogénomique mycobactérienne intégrée, Institut Pasteur) et Philip Supply (Centre d'Infection et d'Immunologie de Lille - Institut Pasteur de Lille, Inserm U1019, CNRS, Université Lille 2), en collaboration avec le Génomoscope et le Sanger Institute au Royaume-Uni.

FOCUS

Staphylocoque doré : une piste pour expliquer sa résistance aux antibiotiques



Un mécanisme majeur permettant au staphylocoque doré de devenir résistant à un antibiotique courant, la méticilline, vient d'être découvert*. Cette avancée pourrait permettre de lutter contre l'apparition de souches de cette bactérie multi-résistante aux antibiotiques.

Le staphylocoque doré (*Staphylococcus aureus*) est extrêmement pathogène pour l'homme. Il est la cause de multiples infections, qui vont de la lésion cutanée (furoncles, panaris, impétigo, etc.), à l'endocardite, la pneumonie aiguë, l'ostéomyélite ou la septicémie. Très redouté en milieu hospitalier, il fait partie

des germes fréquemment responsables d'infections nosocomiales. Les souches les plus dangereuses sont celles qui sont multi-résistantes aux antibiotiques. C'est le cas du Sarm**, résistant à la méticilline (comme 60% des souches multi-résistantes), répandu dans le milieu hospitalier européen et qui pose un problème de santé publique majeur. Jusqu'à présent, les mécanismes à l'origine de l'acquisition des gènes de résistance par les bactéries du genre staphylocoque étaient inconnus. Les chercheurs de l'Institut Pasteur et leurs collègues japonais ont pour la première fois démontré que l'activation d'un gène de *S. aureus* permettait à ce dernier de mettre en route une machinerie spécialisée et de capturer de l'ADN présent dans son environnement, et donc potentiellement d'acquérir des gènes de résistance aux antibiotiques. Pour les chercheurs, l'inhibition du gène étudié serait une piste sérieuse pour lutter contre l'apparition de souches de staphylocoque doré multi-résistantes aux antibiotiques. ■

* Par l'équipe de Tarek Msadek, dans l'unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif (Institut Pasteur-CNRS) en collaboration avec la faculté de médecine de l'Université de Tsukuba (Japon). ** Pour *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline.

ERRATUM

Fibrose : les « mauvaises » cellules identifiées

Les travaux ayant permis la découverte de cellules particulières intervenant dans la fibrose (*La lettre de l'Institut Pasteur n°79, décembre 2012*) ont été menés par **Lucie Peduto dans l'unité Développement des Tissus Lymphoïdes (Institut Pasteur/CNRS)**, et non par l'équipe mentionnée par erreur dans notre dernière édition. Cette avancée laisse espérer la mise au point de thérapies ciblées contre cette hyper-cicatrisation anormale des tissus, parfois mortelle lorsqu'elle touche certains organes.

INAUGURATION DU CENTRE FRANÇOIS JACOB



> Inauguration du Centre de recherche sur les maladies émergentes de l'Institut Pasteur par le Président de la République François Hollande, le 14 novembre 2012.

Le nouveau pôle de recherche sur les maladies émergentes

Le 14 novembre dernier, le Centre de recherche sur les maladies émergentes de l'Institut Pasteur a été inauguré par Monsieur François Hollande, Président de la République, en présence de nombreuses personnalités. Structure unique en France, cet espace de 16 000 m² conçu pour accueillir 400 personnes va rassembler autour d'équipements de très haute technologie des chercheurs de différentes disciplines : ils uniront leurs compétences face aux nouvelles maladies et aux problèmes émergents de santé publique. Plusieurs équipes sont d'ores et déjà installées, notamment des virologistes travaillant sur les virus de la grippe et du VIH/sida (*voir ci-contre*), des experts étudiant des protéines des virus de la dengue et de l'hépatite C, ou des spécialistes en génétique humaine et en imagerie. D'autres vont être recrutées dès 2013 sur diverses thématiques : virus transmis par les moustiques, modélisation des risques épidémiques, résistance aux antibiotiques... Comme tous les bâtiments de l'Institut Pasteur, le Centre de recherche sur les maladies émergentes a été baptisé du nom d'un pasteurien illustre : « François Jacob » (*voir encadré*). Ce projet a été financé pour partie par de généreux donateurs. ■

Sous le signe de François Jacob

Aujourd'hui Professeur honoraire de l'Institut Pasteur, François Jacob est l'un des dix pasteurien à avoir reçu le prix Nobel de médecine, en 1965, avec Jacques Monod (*voir page 7*) et André Lwoff (*voir La lettre de l'Institut Pasteur n° 74*). Ce pionnier de la biologie moléculaire est membre de l'Académie française, Grand-Croix de la Légion d'Honneur et Chancelier de l'ordre de la Libération. « Je suis rentré à l'Institut Pasteur en été 1950, et depuis, cela a été une transformation absolument formidable », a-t-il souligné peu avant l'inauguration du Centre qui porte désormais son nom. « Aujourd'hui, cinquante ans après – cinquante ans, vous vous rendez compte ? –, cela fait plaisir de voir ce que l'Institut est devenu. »



La précieuse présence d'un Nobel

Le Centre François Jacob accueille l'équipe du Professeur Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel de médecine 2008 pour l'isolement du virus du sida à l'Institut Pasteur en 1983. Cette pasteurienne mondialement reconnue, Présidente de l'International AIDS Society, y dirige l'Unité des Régulations des Infections rétrovirales.



RÉSEAU INTERNATIONAL



Le Président de la République française à l'Institut Pasteur du Laos

Le 5 novembre 2012, le Président de la République française François Hollande a visité l'Institut Pasteur du Laos à l'invitation du Ministre laotien de la Santé, Eksavang Vongvichit, et du Directeur de l'Institut Pasteur du Laos (IPL), Paul Brey. 32^e institut du Réseau International des Instituts Pasteur, l'IPL a été créé en 2007 et inauguré en janvier 2012. Il a pour principale mission la prévention des risques de pandémie au Laos et dans toute l'Asie du Sud-est, région particulièrement touchée par les maladies infectieuses (*rougeole, grippe, Chikungunya, encéphalite japonaise, dengue, paludisme...*). Après s'être entretenu avec de jeunes chercheurs laotiens francophones dans le laboratoire de virologie, François Hollande a rencontré les autres responsables de laboratoires, originaires de différents pays (Japon, Luxembourg, Allemagne). ■



La fièvre jaune

Alerte au Darfour: 6 millions de personnes menacées

En novembre dernier, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) lançait l'alerte : une flambée épidémique de fièvre jaune venait de toucher le Soudan, dans la région du Grand Darfour. L'épidémie était confirmée le 11 novembre. Le Ministère fédéral soudanais de la Santé engageait le 20 novembre, une première campagne de vaccination de masse ciblant 2,2 millions de personnes, avec l'appui du Groupe international de coordination pour l'approvisionnement en vaccin anti-amaril, du Fonds central pour les interventions d'urgence et d'organisations non gouvernementales internationales. Le Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN) de l'OMS était activé. Au 4 décembre, 5 états de la région étaient touchés : plus de 730 cas étaient notifiés dont 165 décès et l'OMS estimait le 13 décembre à « plus de 6 millions » le nombre de personnes risquant d'être infectées. Une deuxième campagne de vaccination était alors lancée pour protéger 1,2 million de personnes supplémentaires. Une action d'une telle envergure était justifiée par le nombre de personnes menacées et par la gravité de la maladie.



> Tête d'un moustique vecteur de la fièvre jaune.

Une maladie incurable potentiellement mortelle

La fièvre jaune est en effet une maladie hémorragique incurable due au virus amaril, transmis par des moustiques, et qui peut être mortelle. Fièvre, douleurs musculaires, maux de tête, frissons, anorexie, nausées et vomissements surviennent 3 à 6 jours après l'infection, lors de la phase « aigüe » de la maladie. Au bout de 3 à 4 jours, la plupart des malades voient leur état s'améliorer mais 15% des patients présentent une deuxième phase plus toxique dans les 24 heures suivant la rémission initiale. Une fièvre élevée se réinstalle. Le patient présente rapidement une jaunisse et se plaint de douleurs abdominales accompagnées de vomissements. Des saignements peuvent apparaître au niveau de la bouche, du nez, des yeux ou de l'estomac. La fonction rénale se détériore et la moitié des malades développant cette phase toxique décèdent dans les 10 à 14 jours.

Le nombre de cas de fièvre jaune dans le monde est en augmentation

Aujourd'hui, la fièvre jaune sévit dans les régions tropicales d'Afrique et des Amériques, qui regroupent plus de 900 millions d'habitants. Plus de 200 000 cas surviendraient chaque année dans le monde, dont 30 000 décès, et le nombre de personnes infectées a progressé ces deux dernières décennies en raison de la diminution de l'immunité de la population vis-à-vis de l'infection, de la déforestation, de l'urbanisation, des mouvements de population et du changement climatique. S'il n'existe pas de traitement spécifique de la fièvre jaune, le vaccin est très efficace, en une seule injection. Il est fortement recommandé – et parfois obligatoire – aux voyageurs qui se rendent dans des pays d'endémie et bien sûr aux habitants de ces pays. Point positif, l'OMS souligne qu'entre 2007 et 2010 « 10 pays ont mené à bien des campagnes préventives de vaccination anti-amarile » (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, République centrafricaine, Guinée, Libéria, Mali, Sénégal, Sierra Leone et Togo). ■

**PLUS DE
200 000 CAS
SURVIENDRAIENT
CHAQUE ANNÉE
DANS LE MONDE**

Le virus amaril responsable de la fièvre jaune a été isolé dès 1927 simultanément au Ghana et au Sénégal, à l'Institut Pasteur de Dakar. C'est dans cet Institut Pasteur - laboratoire régional de référence de l'OMS pour la fièvre jaune et correspondant du GOARN (comme l'est l'Institut Pasteur à Paris) - qu'ont été confirmés les premiers cas survenus lors de l'épidémie au Soudan.

CONFÉRENCES

Conférences culturelles

> Jeudi 21 mars 2013 à 15h00

L'hôpital Pasteur: une révolution hospitalière

Par **Muriel Eliazewicz**, Directrice Médicale de l'Institut Pasteur et ancien médecin de l'hôpital Pasteur et **Muriel Hilaire-Soule**, Conservateur du Musée Pasteur

Créé en 1900, l'hôpital Pasteur a imposé de nouveaux principes d'hygiène hospitalière.

> Mardi 9 avril 2013 à 15h00

La théorie de la génération spontanée est une chimère: brillante démonstration de Monsieur Pasteur

Par **Jean-Claude Manuguerra**, Chef de Laboratoire, Responsable de la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence de l'Institut Pasteur

Louis Pasteur va, dès 1857, mener des expériences qui réduiront à néant la doctrine de la génération spontanée.

Conférences scientifiques

> Mardi 5 mars 2013 à 14h30

Sida: où en sommes-nous en 2012?

Par **Olivier Schwartz**, Unité de recherche Virus et Immunité

Le virus du sida a été identifié il y a tout juste 30 ans à l'Institut Pasteur. État des lieux des progrès majeurs réalisés et des recherches en cours.

> Mardi 16 avril 2013 à 14h30

Les cellules souches: leur origine et leur devenir

Par **Hélène Strick-Marchand**, Unité d'Immunité Innée

Les cellules souches apportent l'espoir de nouvelles stratégies thérapeutiques face à de nombreuses pathologies. Le point sur leur potentiel et leurs limites.

LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication: Alice Dautry

Directeurs de la rédaction: Sylvain Coudon, Antoine Huot-Marchand

Rédactrice en chef: Corinne Jamma

Ont participé à la rédaction de ce numéro:

Philippe Desprès, Marion Doucet, Patrick Forterre, Dr Catherine Goujon, Jérémy Lescène, Annick Perrot

Direction artistique, réalisation: BRIEF

Crédit photos: Institut Pasteur, Service photo de l'Institut Pasteur, Shutterstock, DR.

Impression: IDC Imprimerie

N° de commission paritaire: 0117 H 88711

ISSN: 1243-8863

Abonnement: 6 euros pour 4 numéros par an

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

dons@pasteur.fr - www.aiderpasteur.fr

ISF 2013

Dons déductibles de l'ISF:

nouvelles modalités, tranches, pourcentages...

Pour toute question: Caroline Cutté (01 45 68 81 04) ou grandsdonateurs@pasteur.fr

LIVRE

Pasteur et ses lieutenants

Écrit à quatre mains par **Annick Perrot, Conservateur honoraire du Musée Pasteur, et Maxime Schwartz, biologiste moléculaire et ancien Directeur général de l'Institut Pasteur, l'ouvrage Pasteur et ses lieutenants vient de paraître.** Si le souvenir de Louis Pasteur est encore bien présent dans la mémoire collective, les auteurs ont souhaité raviver celui des premiers «pasteuriens», auxquels on doit le développement de l'hygiène, des vaccins et les prémices de la révolution antibiotique: Émile Duclaux, qui donna son âme à l'Institut Pasteur, le docteur Roux, qui remporta une fracassante victoire contre la diphtérie, Albert Calmette, co-inventeur du BCG, le vaccin contre la tuberculose, Élie Metchnikoff qui découvrit que nos globules blancs nous défendent contre les microbes en les dévorant, ce qui lui valut le prix Nobel, ou encore Alexandre Yersin, vainqueur de la peste. En France comme dans des contrées lointaines, ces lieutenants de Pasteur ont tous vécu des heures extraordinaires dans leur guerre contre les maladies infectieuses, qui nous sont ici contées. ■

ANNICK PERROT
MAXIME SCHWARTZ

PASTEUR ET SES LIEUTENANTS

ROUX, YERSIN ET LES AUTRES



> **Pasteur et ses lieutenants. Éditions Odile Jacob. 24,90 euros.**



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

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

OUI, je profite de cet envoi pour renouveler mon soutien aux chercheurs de l'Institut Pasteur. Je fais un don de:

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

Par carte bancaire N°

3 derniers chiffres situés au dos de votre carte

Expire fin:

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

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

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

Mes coordonnées:

Nom

Prénom

Adresse

Date et signature obligatoires

11FL80

Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir dons et legs

