

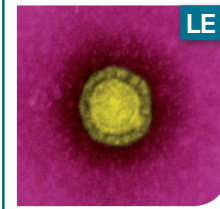
SPÉCIAL P.8

30 ANS  
APRÈS LA  
DÉCOUVERTE  
DU VIH



ÉVÉNEMENT P.10

L'INSTITUT  
PASTEUR  
DU CAMBODGE  
A 60 ANS



LE POINT SUR P.11

LE NOUVEAU  
CORONAVIRUS

LA LETTRE DE  
**L'INSTITUT PASTEUR**

Lettre trimestrielle d'informations - Mai 2013

81

FOCUS

» p. 7

### COMMENT LE STREPTOCOQUE DEVIENT UN PATHOGENE CHEZ LES NOUVEAU-NÉS

Une découverte récente soulève l'espoir d'un meilleur contrôle de la principale cause de septicémies et de méningites chez les nourrissons.

BILLET



### INCURABLE CURIOSITÉ



Nous avons consacré le dossier de cette édition aux femmes et aux hommes qui font avancer la science, dans le

souci de mieux vous faire comprendre leur métier... qui est bien souvent une passion! A travers les portraits de quelques-uns de nos scientifiques, vous découvrirez la diversité de leurs parcours, leurs motivations, et leur enthousiasme. Nos chercheurs sont tous atteints par un virus: celui d'une incurable curiosité! Un «bon virus» (car il y en a) qui les pousse vers l'avant, sur la voie des découvertes, pour notre plus grand bien à tous. Les chercheurs de l'Institut Pasteur sont conscients de votre présence à leurs côtés, qui est pour eux une aide matérielle et un encouragement moral. Je vous remercie par avance très chaleureusement de continuer à les soutenir.

**Alice Dautry,**  
Directrice générale de l'Institut Pasteur

# Têtes chercheuses



**Q** u'est-ce qu'un chercheur? Il n'y a bien sûr pas de «portrait-robot» du scientifique, et on imagine bien que les quelque **240 000 chercheurs salariés en France** (dans le secteur public et dans les entreprises) forment une population hétéroclite, qui regroupe des personnalités très diverses. Comme le définit Anthony Pugsley, directeur scientifique de l'Institut Pasteur: «Un chercheur, c'est quelqu'un qui a une curiosité et veut la satisfaire. Un sujet l'intéresse, il se pose des questions et a envie d'y répondre». Les chercheurs ont donc bien quelques dénominateurs communs: cette curiosité, la persévérance, l'imagination, la créativité... Mais n'est pas chercheur qui veut. Comme vous le verrez à travers les quatre portraits proposés dans ce dossier, de longues années sont nécessaires pour accéder à cette fonction.

>> suite **p.2**

Pour être chercheur, il faut en effet être titulaire d'un doctorat en sciences (bac +8). Après 4 ans de cours théoriques et un premier stage, l'étudiant prépare son doctorat dans un laboratoire de recherche pendant 3 ou 4 ans. Le «doctorant» est en quelque sorte un apprenti-chercheur. Il obtiendra son diplôme après la soutenance d'une thèse présentant son travail de recherche. Le plus souvent, le jeune docteur\* ès sciences fait ensuite un stage postdoctoral (un "post doc"), en France ou à l'étranger, pendant 2, 3 ans ou plus, avant d'espérer avoir un poste de chargé de recherche, puis, après quelques années, de directeur de recherche.

Voilà pour le parcours. Ceux qui s'y engagent sont le plus souvent motivés par une vraie passion pour leur thème de recherche et pour leur métier, comme Diana Toli (voir page 6), Elisabeth Menu (voir page 5), Jean-Claude Manuguerra (voir page 3) et Ludovic Deriano (voir page 4). Ces "explorateurs du vivant" partagent ce goût pour la quête de connaissances nouvelles qui les caractérisent. Une quête toujours renouvelée, car comme disait Louis Pasteur : «*En avançant dans la découverte de l'inconnu, le savant ressemble au voyageur qui atteint des sommets de plus en plus élevés, d'où la vue aperçoit sans cesse des étendues nouvelles à explorer.*»

\* Si tous les chercheurs ont ce titre, l'appellation est généralement réservée aux docteurs en médecine.

**L'Institut Pasteur est un vivier de jeunes chercheurs.**

**Environ 500 doctorants ou post-doctorants sont en permanence dans les laboratoires du campus pasteurien.**

## QUESTIONS à



### Anthony Pugsley

Directeur scientifique de l'Institut Pasteur

#### Sur quels critères recrute-t-on les chercheurs à l'Institut Pasteur ?

Nous recherchons avant tout l'originalité. Chez les candidats, évalués sur leurs présentations scientifiques et lors de réunions formelles et informelles, nous cherchons ce qui n'existe pas encore à l'Institut Pasteur, ce qui va apporter quelque chose de nouveau à notre institut et va renforcer sa capacité à aller vers le meilleur de ce qui se fait en sciences.

#### Pouvez-vous nous donner un exemple ?

Oui, nous venons de recruter un chercheur en informatique et épidémiologie pour créer une nouvelle unité de recherche. Nous avons déjà de nombreux spécialistes des maladies infectieuses, des épidémiologistes, des structures capables d'intervenir en cas d'épidémie. Là, il s'agit d'un spécialiste de la «modélisation» des épidémies et de la transmission des maladies : il peut réinterpréter avec des méthodes de modélisation des données existantes pour prédire les conséquences d'une vaccination, d'un réchauffement planétaire, d'un mouvement de population, etc. C'est tout à fait complémentaire de ce que nous faisons. Nous cherchons ainsi à enrichir l'Institut Pasteur avec des spécialistes de différentes disciplines, ici l'informatique.

#### Est-il facile d'attirer les chercheurs à l'Institut ?

Tous les candidats postulent à différents endroits. Parmi ceux que nous sélectionnons, français ou étrangers, qui sont a priori très bons et donc très demandés, 3 sur 4 choisissent l'Institut Pasteur. Si nous pouvons recruter des chercheurs du meilleur niveau international, c'est que l'environnement pasteurien est très attractif : sur le plan technologique, grâce à la présence sur le campus d'équipements de très haut niveau, et intellectuellement, en offrant de multiples opportunités d'échanges et de partage scientifiques. Et il y a bien sûr la réputation de notre Institut, le nombre de prix Nobel, le nom du fondateur, la quantité de chercheurs reconnus dans le monde. Quand on a travaillé à l'Institut Pasteur, on a toute sa vie le label Pasteur, qui veut dire beaucoup en France mais aussi à l'étranger.

«*Nous recherchons avant tout l'originalité et la complémentarité par rapport à nos propres équipes, pour continuer d'enrichir l'Institut Pasteur*»

## Jean-Claude Manuguerra

Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence

Il a sillonné la planète d'une crise sanitaire à l'autre. En bon "baroudeur des épidémies", Jean-Claude Manuguerra n'aime rien tant que l'action sur le front des menaces infectieuses. Pourtant, rien ne le destinait à la santé humaine. À 6 ans déjà, son choix était fait : "véto". Puis à l'école vétérinaire de Maisons-Alfort, il se passionne pour la microbiologie et décroche un stage à l'Institut Pasteur, en 1986. « *J'étais fou de joie. J'étais très fier d'être à l'Institut Pasteur... et je le suis toujours, d'ailleurs!* ».

Le chef de l'unité d'écologie virale, Claude Hannoun, l'oriente sur la grippe, « *un problème de santé animale et de santé humaine à la fois, donc tout à fait ce que je voulais* », remarque Jean-Claude Manuguerra. À l'issue du stage, il poursuit dans la recherche, poussé par son mentor. « *L'époque était terrible avec les débuts du sida* », raconte-t-il. « *L'Institut Pasteur s'était illustré avec la découverte du virus. Dans les années 80, Liz Taylor, Lady Diana, Madame Gorbatchev sont venues... J'étais jeune, j'étais dans la Mecque de la microbiologie et je voyais tout ce monde s'intéresser à l'Institut: c'était très motivant.* » Il enchaîne une thèse de doctorat vétérinaire et une thèse de sciences, puis 2 ans de post-doctorat en Angleterre, dans un laboratoire réputé et historique, où fut découvert le premier virus grippal en 1933.

« *Travailler sur la grippe n'était pas dans le vent à l'époque* », souligne le chercheur. « *Dans les congrès mondiaux, nous sommes 3 000 aujourd'hui. Au début des années 90, nous étions 300! Mais j'étais persuadé que les virus respiratoires auraient un jour une importance. Je ne me suis pas trompé. La persévérance paye toujours!* » À son retour, il dirige par intérim l'unité du Pr Hannoun, à la retraite, avant que Sylvie van der Werf soit nommée. Il devient alors, à 32 ans, co-directeur du Centre national de référence de la grippe, chargé de la surveillance des virus circulant en France : « *un travail difficile et routinier, mais*

**“ La persévérance paye toujours ! ”**



*avec la satisfaction d'une utilité immédiate.* » Puis l'OMS lance, en 2000, le "Réseau mondial d'alerte et de réponse aux épidémies\*".

Jean-Claude est membre du comité de pilotage, et enchaîne les missions. À Madagascar en 2002 pour la grippe, il est envoyé en 2003 au Vietnam - alors qu'il vient d'être nommé Président de la cellule française de lutte contre la grippe - avec des membres du SAMU : l'épidémie de SRAS flambe à l'Hôpital Français de Hanoï. « *Avec ma formation de véto, je n'étais pas habitué à voir des morts humains. J'ai vu des détresses qui n'ont rien de comparable avec ce que je connaissais* », dit celui qui, à ses débuts à l'Institut Pasteur, continua par passion à soigner les petits animaux en clinique le samedi. Il se rendra ensuite au Cambodge en 2004 (grippe aviaire), au Sri Lanka début 2005 (tsunami), à Mexico en 2009 (grippe H1N1), découvrant une capitale « *complètement vide, magasins fermés, les habitants terrés chez eux.* »

À Paris, la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence qu'il a mis sur pied depuis 2002, d'astreinte 7j/7 et 24h/24, intervient en cas d'épidémie pour aider à identifier l'agent en cause, et mène des recherches sur la détection des pathogènes ou leur persistance dans l'environnement. Recherche et santé publique. Laboratoire et terrain. Jean-Claude Manuguerra, virologue et vétérinaire, aime choisir deux options plutôt qu'une. Et reste toujours prêt à partir au bout du monde en cas de flambée épidémique étrange... ■

\*GOARN: Global outbreak alert and response network.



**Jean-Claude Manuguerra est sollicité par les médias en tant qu'expert, notamment en cas d'épidémie.**

**« Expliquer certaines situations demande une simplification du langage qui implique parfois de s'écarter de la justesse scientifique, et ce n'est pas toujours facile à gérer. Mais les scientifiques doivent diffuser la connaissance. »**



## ▶ Ludovic Deriano

Groupe à 5 ans Développement  
Lymphocytaire et Oncogénèse

**“ Je ne me demande jamais ce qu’il faudra faire si ça ne marche pas, mais toujours ce qu’il faudra faire si ça marche ! ”**

Ludovic Deriano a failli devenir philosophe. « Une démarche finalement assez proche de celle de la recherche », remarque-t-il. « Le point crucial reste le questionnement ». Il opte finalement pour la biologie, attiré par l’expérimentation concrète, et s’engage dans un parcours qu’il juge relativement classique. Faculté des sciences - en Bretagne puis en Angleterre - stage à l’Institut Cochin à Paris, où il travaille sur des cellules qu’il étudie encore, les lymphocytes (globules blancs), puis stage à l’Institut Pasteur.

« J’aurais aimé y rester pour ma thèse, l’environnement, le niveau scientifique, le côté international, me plaisait énormément. » Mais son laboratoire ne peut le garder et il part au Commissariat à l’Energie Atomique (CEA) : il étudie les lymphocytes de certains patients atteints de leucémie lymphoïde chronique B, résistants au traitement, et la réparation de l’ADN dans ces cellules. Ludovic Deriano travaille plus de 3 ans sur ce sujet, et projette de partir à l’étranger après sa thèse de doctorat, attiré par l’ailleurs. Il opte pour les États-Unis et ses universités prestigieuses. « Je partais sans limite de temps, mais il fallait trouver le bon laboratoire. J’ai identifié 5 ou 6 labos dont les sujets me plaisaient... et préférentiellement dans des villes où j’aimerais vivre ! ». Il arrive en 2005 à la New York University School of Medicine, chez l’un des pionniers de l’étude des processus de recombinaison et de réparation de l’ADN dans les lymphocytes. « C’est un petit choc au début. Le laboratoire n’était pas énorme, mais il fallait trouver sa place, et son projet scientifique. Le chef n’est

pas toujours là, il faut se débrouiller, aller vers les gens, leur poser des questions, bien comprendre l’environnement scientifique, les modèles à disposition... » La première année, il est rémunéré par le laboratoire, puis trouve ses propres financements auprès d’une fondation philanthropique américaine, la Leukemia Lymphoma Society. Un de ses projets donne d’excellents résultats, il prolonge son séjour pour le mener à bien, et ses résultats sont publiés dans la célèbre revue scientifique *Nature* : un sésame pour un jeune biologiste.

L’Institut Pasteur lance à cette époque un appel d’offre international pour des “groupes à 5 ans”, qui permettent à de jeunes chercheurs de monter une équipe. Ludovic Deriano a alors 33 ans. « Ce défi, et les conditions proposées, c’était très excitant. ». De retour à Paris, après 6 ans aux États-Unis, « il y a eu quelques petites haies à franchir ! En post-doctorat, on développe son idée à partir de discussions au quotidien, avec le chef, les autres post-doctorants, les étudiants en thèse : beaucoup de monde en fait. Et là, on se retrouve seul dans une pièce vide. Il faut rapidement trouver des gens pour recréer une dynamique. » Aujourd’hui, un an plus tard, le jeune chef de groupe est entouré de deux post-doctorants, d’une technicienne, et bientôt d’un étudiant.

Un des espoirs de son équipe est de caractériser des biomarqueurs spécifiques de lymphomes et de leucémies, et des cibles thérapeutiques. « Mais nous n’en sommes pas là : en recherche, on ne peut pas sauter d’étapes », souligne Ludovic Deriano, prudent. Ce brillant chercheur (lui dira “chanceux”) est en tous cas résolument positif : « je ne me demande jamais ce qu’il faudra faire si ça ne marche pas, mais toujours ce qu’il faudra faire si ça marche ! ». ■

## ► Elisabeth Menu

Unité de Régulation des Infections Rétrovirales

Elle voulait faire médecine, mais effrayée par les années d'études, crut opter pour un cursus plus court avec la biologie. « *Mes études ont été aussi longues, voire plus!* », dit Elisabeth Menu en riant. « *J'ai vite réalisé que je n'irai pas loin avec une licence, et j'ai été prise dans l'engrenage, jusqu'au doctorat... Après, j'ai attrapé le virus de la recherche!* ». Alors à l'Université Paris VI, elle tombe sur l'interview d'un chercheur, Gérard Chaouat. « *Il parlait des questions immunologiques que soulevait la tolérance du fœtus par la mère, qui n'est pas rejeté alors qu'il est en partie "étranger". Ça a été le déclic!* » Elle entre comme stagiaire dans l'équipe du chercheur, à la maternité Baudelocque à Paris, pour étudier les facteurs placentaires impliqués dans le phénomène, et y passe sa thèse de doctorat. S'en suivent 3 ans de "post doc" aux États-Unis, au Dana Farber Cancer Institute (Harvard Medical School) à Boston, en immunologie humaine.

Puis Gérard Chaouat, alors à Clamart, lui propose un projet sur la transmission mère-enfant du VIH, à mener avec un laboratoire équipé pour les manipulations avec le virus, celui de Françoise Barré-Sinoussi à l'Institut Pasteur à Paris. « *J'ai sauté sur l'occasion* », se souvient Elisabeth Menu. « *Je voulais un projet proche de la santé publique. A l'époque, en 1994, la transmission mère-enfant du virus était vraiment un souci majeur, il n'y avait aucun traitement préventif validé.* » Elle passe dix ans entre Clamart et l'Institut Pasteur, et, titulaire d'un poste à l'Inserm, intègre à 100% le laboratoire pasteurien. Sur l'impact de ses recherches, elle évoque un projet européen au Cameroun : « *Nous avons étudié une cohorte de femmes séropositives et leurs enfants. Puis en 1999, un essai en Ouganda a montré qu'un comprimé de névirapine donné à l'accouchement réduisait de 50% la transmission mère-enfant. Notre projet, avec le Centre Pasteur du Cameroun, a permis de mobiliser les gens sur place, de sensibiliser les politiques, qui ont lancé un programme pilote de prévention par la névirapine. Il y a donc eu synergie entre la recherche*

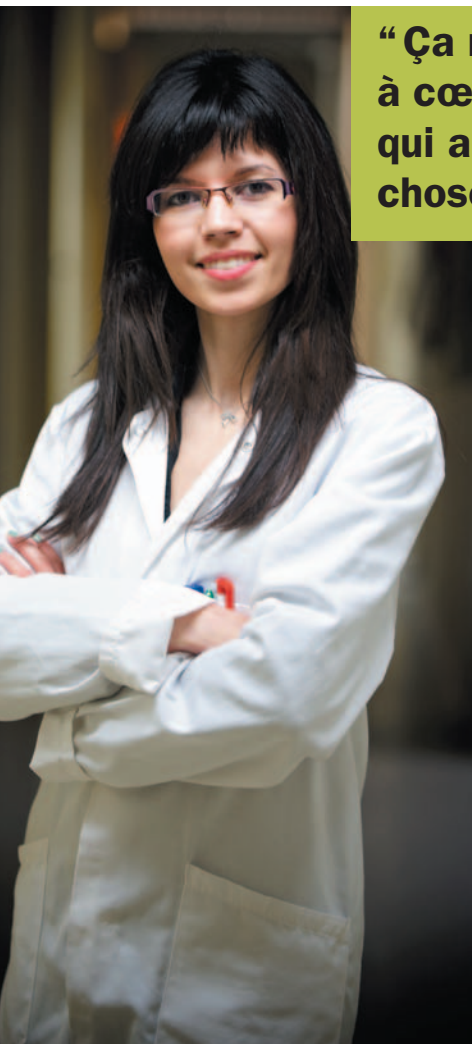
**“J’ai attrapé le virus de la recherche!”**



*et la prévention.* » Elisabeth Menu a vu la réalité de la maladie lors de ses voyages. « *Quand on recevait à Paris des prélèvements du Cameroun, il ne s'agissait plus juste de codes sur des tubes. On se demande alors si ce qu'on fait va vraiment être utile, on revoit ses priorités.* » Elisabeth travaille avec la Thaïlande, le Cambodge, donne des cours au Vietnam, co-organise un atelier au Botswana... Au fil des ans, l'évolution des thérapies réduit à 1 à 2% le risque de transmission mère-enfant et la chercheuse, responsable d'un groupe dans le laboratoire de Françoise Barré-Sinoussi depuis 2000, ré-orienté ses recherches sur le sujet : « *Notre objectif est de comprendre pourquoi le virus ne passe pas systématiquement de la mère à l'enfant, car sans antirétroviraux, 90% des enfants ne sont pas infectés à la naissance. Nous cherchons les bases de cette protection naturelle. Les mécanismes que nous découvrons pourraient nous permettre d'induire une protection efficace contre la transmission sexuelle.* » Elisabeth Menu se réjouit d'avoir un métier passionnant, mais confie avec une pointe d'amertume avoir beaucoup sacrifié de sa vie personnelle pour la recherche. Elle retrouve vite son air rieur pour lancer : « *Françoise dit que faire de la science, c'est rentrer dans les ordres. Je crois qu'il y a un peu de ça!* » ■



**En 2008, Françoise Barré-Sinoussi obtient le prix Nobel de médecine pour avoir co-découvert le VIH. C'est une explosion de joie au laboratoire. « Nous étions si heureux pour elle », se souvient Elisabeth Menu, « et pour cette mise en lumière de la cause du sida. »**



**“Ça me tient vraiment à cœur de faire un métier qui apporte quelque chose à la société”**

## Diana Toli

Unité des Rétrovirus  
& Transfert Génétique

Son *“amour pour les sciences”* est précoce, et Diana Toli est vite attirée par l'étude du corps humain et des maladies. *« Mais je n'ai jamais eu envie de faire médecine »,* dit-elle. *« Je pensais que je pourrais mieux satisfaire ma curiosité personnelle en étant chercheuse. Moi, je voulais comprendre ce qui se passait au niveau moléculaire, cellulaire, pour trouver des moyens de soigner les gens... L'objectif est finalement le même ! »* En

Grèce, d'où elle est originaire, des examens sont requis pour pouvoir entrer à l'université. Classée première au niveau national, Diana Toli s'engage dans des études de biologie à l'université d'Athènes. La quatrième année est une année de stage. *« J'ai choisi un laboratoire dont le responsable avait passé 10 ans aux États-Unis : son expérience à l'étranger m'intéressait beaucoup. Mon père est Grec et ma mère Polonaise : j'aime interagir avec d'autres cultures. Et à Athènes, ce n'était pas comme à l'Institut Pasteur où on a la chance de rencontrer des gens de toutes nationalités... »* Elle travaille alors sur des protéines impliquées dans la maladie d'Alzheimer, notamment. *« C'était intéressant pour apprendre à formuler une hypothèse et la tester ensuite : un excellent exercice de recherche, mais de recherche fondamentale. Je voulais un sujet plus proche de la maladie. »* Elle décide de poursuivre ses études à l'étranger, préférentiellement en France car elle aime et parle couramment la langue de Molière. Parmi les stages proposés à Paris, elle repère un projet à l'Ins-

titut Pasteur sur l'étude d'une maladie neurodégénérative, la sclérose latérale amyotrophique, par une méthode nouvelle. *« Il s'agissait d'une technologie très récente : Shinya Yamanaka, le chercheur japonais qui a reçu le prix Nobel de médecine l'an dernier, l'avait rendue publique fin 2007 et mon stage a commencé début 2009. Notre laboratoire à Pasteur a été un des premiers à l'utiliser en France. C'était le rêve pour un stagiaire ! ».*

Grâce à cette technologie\*, l'équipe pasteurienne parvient à reprogrammer des cellules de peau de malades, puis à les différencier en neurones moteurs, les cellules justement touchées par la maladie. Diana Toli a mis au point des méthodes pour purifier ces neurones qui vont servir à étudier les différentes formes de la maladie, et éventuellement à tester des médicaments. *« Ça me tient vraiment à cœur de faire un métier qui apporte quelque chose à la société »,* souligne-t-elle.

Après 4 ans à l'Institut Pasteur, entre les “manips” et la préparation de la thèse qu'elle soutiendra en septembre, la doctorante a bien peu de temps pour elle. À l'automne, Diana sera docteur. Et après ? *« C'est la grande question ! »* s'exclame-t-elle. *« Je vais probablement poursuivre dans la recherche, mais je suis inquiète des problèmes de débouchés pour les jeunes chercheurs. J'ai découvert d'autres domaines très intéressants ouverts aux docteurs : la communication des sciences, la médiation, la valorisation de la recherche... Je n'exclus pas une mobilité. »* Quoiqu'il en soit, Diana Toli ne souhaite pas changer de branche. *« Moi, ce qui m'importe, c'est de toujours avoir un lien avec la science ». ■*



\* Technologie dite des iPS (cellules souches pluripotentes induites).

> Diana Toli et sa directrice de thèse, Delphine Bohl.

■ DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

## HUMAN BRAIN PROJECT

### Éthique et cerveau humain



Les aspects éthiques du programme européen « Human Brain Project » (« Projet cerveau humain ») seront coordonnés par le neurobiolo-

giste Jean-Pierre Changeux, Professeur à l'Institut Pasteur et au Collège de France, ancien président du Comité consultatif national d'éthique en France (1992-1998). Le programme débutera fin 2013 pour 10 ans, et a pour but de réunir toutes les connaissances actuelles sur le cerveau humain afin de le reconstituer, pièce par pièce, dans des modèles et des simulations informatiques. De nouvelles perspectives pour mieux comprendre le cerveau et les maladies neurologiques...

## VIRUS

### L'étonnante stratégie antivirale des insectes

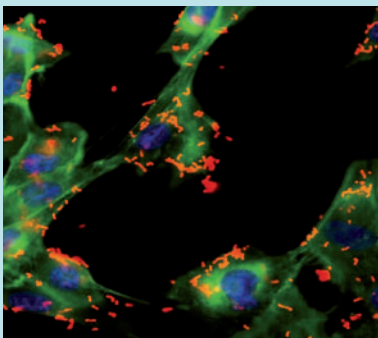
**D**engue, Chikungunya, West Nile... : alors qu'ils provoquent chez l'Homme des infections aiguës parfois sévères, les virus restent, chez les insectes qui les transmettent, totalement silencieux. L'infection persiste durant toute leur vie et ils n'ont pratiquement aucun symptôme. C'est le résultat d'un curieux mécanisme immunitaire, récemment dévoilé par des chercheurs de l'Institut Pasteur\*. Il met en jeu la réponse immune antivirale de la cellule, des séquences parasites présentes dans le génome cellulaire appelées « transposons », et les virus. La relation entre transposon et virus avec la machinerie cellulaire permet à l'insecte d'éviter d'épuiser ses réserves énergétiques dans une tentative incertaine d'élimination du virus, tout en régulant la multiplication de ce dernier pour qu'il ne lui soit pas nuisible. De son côté, le virus est abrité dans des cellules où il peut se multiplier à un niveau suffisant pour pouvoir se propager et se transmettre efficacement. ■



> *Aedes albopictus*, moustique vecteur de la dengue et du Chikungunya

\* Équipe Virus et interférence ARN, dirigée à l'Institut Pasteur par Carla Saleh (CNRS URA 3015), en collaboration avec une équipe de l'Inserm.

## FOCUS



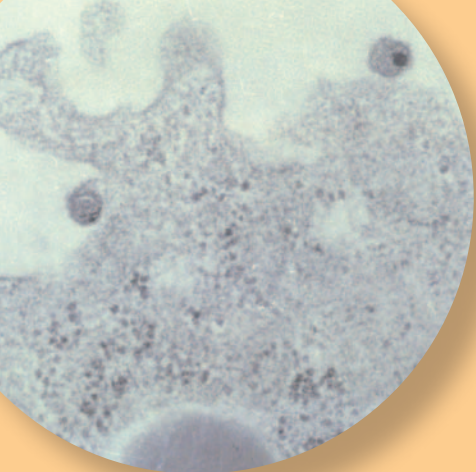
> *Streptococcus agalactiae* (points rouges) à la surface de cellules humaines

### Comment le streptocoque devient un pathogène chez les nouveau-nés

*Streptococcus agalactiae*, le streptocoque du groupe B, représente la principale cause de septicémies et de méningites chez les nouveau-nés en France. Un nouveau mécanisme contrôlant la virulence de cette bactérie vient d'être identifié, ouvrant l'espoir d'un meilleur contrôle des infections néonatales qu'elle provoque.

Ce streptocoque est une bactérie naturellement présente dans le tube digestif et dans le tractus vaginal. Ne provoquant généralement pas de symptômes chez l'adulte, il peut être très dangereux lorsqu'il infecte le nourrisson. Si une détection systématique et un traitement antibiotique prophylactique au moment de l'accouchement ont permis de limiter la survenue des infections néonatales à streptocoque B, 50 à 100 décès surviennent encore chaque année en France, et 25 à 40% des enfants qui survivent gardent des séquelles neurologiques. Les chercheurs de l'Institut Pasteur et leurs collaborateurs\* viennent de mieux comprendre comment la bactérie passe d'un état « inoffensif », lorsqu'elle se trouve dans la flore digestive ou génitale, à un état virulent, qui peut conduire à la mort du nouveau-né. Ils ont mis à jour l'activité d'une protéine de la membrane du streptocoque B (Abx1), qui interagit avec le système de régulation majeur de l'expression des principaux gènes de virulence de la bactérie. Des pistes sont donc désormais ouvertes pour contrôler le passage de *Streptococcus agalactiae* d'un état non dangereux à un état virulent. De plus, la protéine étudiée pourrait être impliquée dans l'adaptation et la virulence d'autres pathogènes pour l'homme, comme le très redouté staphylocoque doré, cause d'infections nosocomiales sévères. ■

\* Étude menée dans l'Unité Institut Pasteur-CNRS Bactéries pathogènes à Gram-positif, dirigée par Patrick Trieu-Cuot, avec l'Institut Cochin, l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, le CNRS, l'Inserm, en collaboration avec l'University of Massachusetts Medical School.



> La première photo du virus du sida, en 1983.

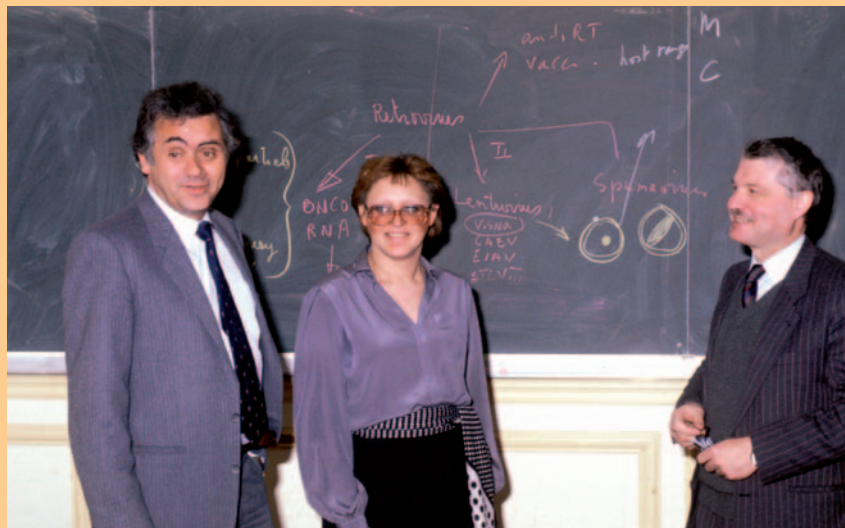
# ▶▶ 30 ans après

## Au début des années 80, à l'Institut Pasteur...

**21 septembre 1982** : un an après la description aux Etats-Unis d'un nouveau syndrome d'immunodéficience inexpliqué, les premiers cas sont remarqués en France. Willy Rozenbaum, clinicien parisien, pense qu'il s'agit d'un nouveau virus humain, peut-être un "rétrovirus". Alors qu'il donne une conférence à l'Hôpital Pasteur, il espère convaincre des chercheurs de l'Institut Pasteur de travailler avec lui sur cette infection d'origine inconnue, mais seuls des médecins sont dans la salle. Sa collègue Françoise Brun-Vezinet, médecin-virologue, lui suggère alors de contacter les enseignants du cours de rétrovirologie qu'elle a suivi à l'Institut Pasteur : Jean-Claude Chermann et Luc Montagnier. Ce dernier, chef de l'unité d'Oncologie virale, axée sur les relations rétrovirus-cancers, accepte d'aider Willy Rozenbaum et propose à Jean-Claude Chermann et à une chercheuse de son groupe, Françoise Barré-Sinoussi, de s'impliquer dans cette recherche.

**Décembre 1982** : une première réunion entre cliniciens et chercheurs a lieu à l'Institut Pasteur et permet de définir une stratégie de recherche en fonction des observations cliniques faites chez les patients.

**Janvier 1983** : L'équipe pasteurienne reçoit le premier ganglion d'un patient au stade "pré-sida" (avant l'apparition d'une immunodéficience profonde). Il fallait que les cellules cibles du virus soient encore présentes pour espérer l'isoler, or à un stade plus avancé de la maladie, le taux de lymphocytes CD4 tombait en flèche jusqu'à disparaître quasi complètement. Les cellules ganglionnaires sont mises en culture et l'équipe recherche régulièrement la présence de rétrovirus par la détection de l'activité d'une enzyme typique de cette famille virale (la transcriptase réverse). Trois semaines plus tard : l'activité enzymatique est détectée, mais un phénomène de mort cellulaire est observé de façon concomitante. Moment d'inquiétude pour les chercheurs :



> Jean-Claude Chermann, Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier.

ils risquent de perdre immédiatement le virus qui vient pour la première fois d'être détecté. L'équipe pasteurienne décide en urgence de réinjecter immédiatement dans la culture des globules blancs de donateurs de sang : l'activité enzymatique rétrovirale est à nouveau détectée...

Le "microscopiste" de l'unité, Charlie Dauguet, se voit confier la tâche délicate de visualiser au microscope électronique des particules de type rétrovirus dans la culture. Après beaucoup de patience, le **4 février 1983**, à 17h45, il hurle : «*Eurêka, ça y est, je le vois, je l'ai!*». L'équipe teste ensuite les cultures avec les réactifs correspondant au seul rétrovirus humain connu à l'époque, le HTLV, décrit aux États-Unis en 1980 par le Pr Gallo. Les tests sont négatifs. L'équipe pasteurienne a bien découvert un tout nouveau rétrovirus.

**La première description du virus responsable du sida, que l'équipe à l'Institut Pasteur avait alors appelé "Lymphadenopathy Associated Virus" ou LAV, fût publiée dans la revue Science, en mai 1983, il y a juste 30 ans.**

**Le lien de causalité entre ce virus et le sida sera démontré quelques mois plus tard. L'isolement du VIH-1 en 1983 a été le point de départ d'intenses recherches internationales pour lutter contre l'infection et a notamment permis très rapidement de mettre au point des tests de diagnostic de l'infection VIH.**



# la découverte du VIH

ENTRETIEN avec

## Françoise Barré-Sinoussi

Prix Nobel de médecine 2008, Présidente de la Société Internationale sur le Sida, Chef de l'unité des Régulations des Infections rétrovirales de l'Institut Pasteur

### Quel regard portez-vous sur les 30 ans de recherche biomédicale sur le VIH/sida ?

C'est le plus bel exemple existant d'un parallélisme complet entre des avancées de la recherche et leurs applications en santé publique. En premier lieu, la découverte du virus a permis de disposer dès 1985 des premiers tests de diagnostic. Puis le traitement a dérivé de la connaissance du virus, de son mode de répllication dans les cellules cibles, etc. Il y eut la première molécule montrant une certaine efficacité, l'AZT, en 1985, puis les traitements actuels en 1996, une combinaison d'au moins 3 molécules diminuant de plus de 85% la mortalité. Ces traitements ont eu un impact sur la prévention : la transmission mère-enfant a pu commencer à être évitée dès 1994 avec l'AZT, et depuis 2011, on sait qu'un patient sous antirétroviraux a un risque faible de transmettre le virus. Enfin, grâce à la connaissance du génome du virus, des outils pour mesurer la charge virale, évaluer la résistance aux médicaments, et donc modifier le traitement d'un patient en cas d'échec thérapeutique, ont pu être élaborés.

### Votre laboratoire a participé à l'étude ANRS VISCONTI publiée récemment qui fait état de 14 patients ayant pu arrêter leur traitement. De quoi s'agit-il ?

Ce sont des patients qui ont été traités très précocement, environ

10 semaines après le début de l'infection. Au bout de 3 ans, ils avaient une charge virale indétectable et une interruption thérapeutique a été proposée. Sans traitement depuis 7,5 ans en moyenne, ils ont toujours une charge virale indétectable, et un niveau extrêmement bas de réservoirs viraux – cellules où le virus reste à l'état latent et se réactive à l'arrêt du traitement. Le traitement précoce a donc limité l'établissement des réservoirs et la propagation du virus. Un réseau d'équipes françaises étudie ces patients pour comprendre les mécanismes précis de ce contrôle particulièrement efficace.

### Vous avez lancé l'initiative "Vers une guérison du sida" avec la Société Internationale sur le Sida. Un tel objectif pourrait donc être atteint ?

Je ne sais pas dans combien de temps nous pourrions parler de guérison du sida, mais si nous ne tentons rien, nous ne l'aurons jamais ! Je ne suis pas sûre personnellement que nous parvenions à la guérison complète avec élimination du virus, mais je suis persuadée que nous réussirons à obtenir la "rémission fonctionnelle" qui permettra aux patients d'arrêter leur traitement sans pour autant développer de sida, à l'image des patients VISCONTI. Notre initiative a été lancée en 2011 en ce sens pour créer une alliance internationale afin d'accélérer la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques.



### Les recherches sur le VIH peuvent-elles avoir des retombées sur d'autres maladies ?

Oui, et elles en ont déjà ! L'étude du VIH/sida a fait avancer l'immunologie, avec une meilleure connaissance des acteurs de notre défense immunitaire, qui bénéficie à diverses recherches biomédicales. Et l'infection par le VIH partage par exemple un élément commun, l'inflammation, avec de nombreuses maladies : cancers, maladie d'Alzheimer, maladies du vieillissement, diabète... C'est pourquoi j'organise à Paris en marge du colloque des 30 du VIH\* une réunion de réflexion mélangeant des chercheurs dans le domaine du VIH et des experts d'autres pathologies : nous avons beaucoup à apprendre les uns des autres et nous devons interagir.

\* Un colloque scientifique international « 30 ans de recherche sur le VIH : imaginons le futur », est organisé à l'Institut Pasteur du 21 au 23 mai 2013.

## ÉVÉNEMENT

## L'Institut Pasteur du Cambodge a 60 ans



**L'** Institut Pasteur du Cambodge (IPC) a célébré son soixantième anniversaire le 11 mars dernier, en présence de son Excellence Monsieur le Dr Mam Bunheng, ministre cambodgien de la Santé, de son Excellence Monsieur Serge Mostura, ambassadeur de France, et du Professeur Alice Dautry,

directrice générale de l'Institut Pasteur. Le parcours de l'IPC a accompagné l'histoire douloureuse du Cambodge. Détruit dans les années 70 sous le régime des Khmers rouges, l'Institut ne renaîtra qu'en 1986 à Toul Kork, et s'établira dans les bâtiments actuels, à Phnom Penh, en 1995. Il ouvre cette année-là le premier centre de dépistage anonyme et gratuit du VIH/sida au Cambodge, et jouera, avec ses collaborateurs nationaux et internationaux, un rôle central dans la lutte contre cette maladie dans le pays\*. L'IPC est également particulièrement impliqué dans l'étude du paludisme (*voir encadré*), et renforce désormais celle des maladies émergentes. La célébration de ses 60 ans a en effet été marquée par la pose de la première pierre de la «plateforme de recherche régionale consacrée à l'étude des maladies infectieuses transmissibles et pathogènes émergents», soutenue par plusieurs institutions françaises de recherche\*\*. ■

\* Le Cambodge est aujourd'hui l'un des rares pays à ressources limitées assurant une prise en charge thérapeutique de plus de 90% des personnes infectées.

\*\* Institut Pasteur, INSERM, ANRS, AIRD, Fondation Mérieux, CIRAD.

### Un laboratoire mobile pour mieux lutter contre le paludisme

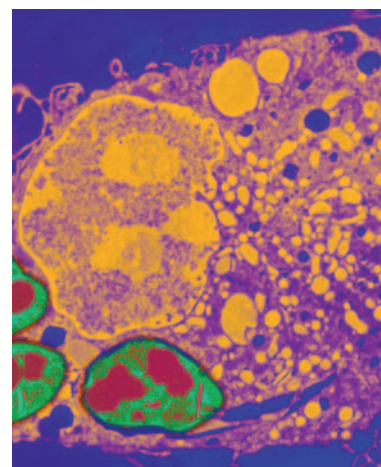


À l'Institut Pasteur du Cambodge, l'Unité d'Epidémiologie Moléculaire du Paludisme a développé un laboratoire mobile permettant de détecter et de traiter les sujets infectés par les parasites du paludisme. Les analyses par «PCR en temps réel» sont ainsi effectuées directement sur le terrain, au plus près de la population cambodgienne, à partir d'échantillons de sang prélevés au bout du doigt et recueillis sur papier buvard. Les parasites peuvent aussi être cultivés et leur sensibilité aux anti-paludiques testée *in vitro*. Ce laboratoire mobile, opérationnel depuis octobre 2012, est parfaitement autonome.

## MALADIE NÉGLIGÉE

## Vers un nouveau traitement de la leishmaniose cutanée ?

**C**haque année dans le monde, 1,5 millions de personnes sont atteintes de leishmaniose cutanée, notamment les populations les plus défavorisées dans les pays en développement, et en particulier les enfants. Cette maladie parasitaire provoque des plaies terribles laissant des marques indélébiles. « Pour de nombreux patients, les cicatrices génèrent une stigmatisation sociale très prolongée au travail ou à l'école », explique le Pr Hechmi Louzir, Directeur de l'Institut Pasteur de Tunis, où une étude sur 375 patients menée avec l'Institut Pasteur à Paris et des chercheurs américains vient de montrer l'efficacité d'une crème antibiotique, pratiquement dénuée d'effets secondaires. Les traitements actuels, à base de sels d'antimoine administrés par injections générales ou dans la lésion, contiennent des métaux lourds toxiques. De nombreux professionnels de santé hésitent à les utiliser et certains patients préfèrent brûler les lésions avec de l'acide de batterie ou des machettes chauffées au rouge. « Une crème sûre, efficace et d'utilisation simple, pourrait transformer le traitement de la leishmaniose cutanée dans le monde », souligne le Pr Afif Ben Salah, principal investisseur de l'étude. La crème testée va bénéficier d'une procédure accélérée d'évaluation aux États-Unis. ■



> Macrophage infecté par le parasite *Leishmania*.

# Le nouveau coronavirus

**Le 26 mars dernier, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) annonçait le décès en Allemagne d'un homme de 73 ans infecté par un "nouveau coronavirus" : le patient, originaire des Émirats arabes unis, avait été transporté d'Abu Dhabi à Munich quelques jours auparavant. L'OMS signalait alors qu'un total de 17 cas d'infections par ce virus, dont 11 décès, était recensé.**

## Un cousin du virus du SRAS

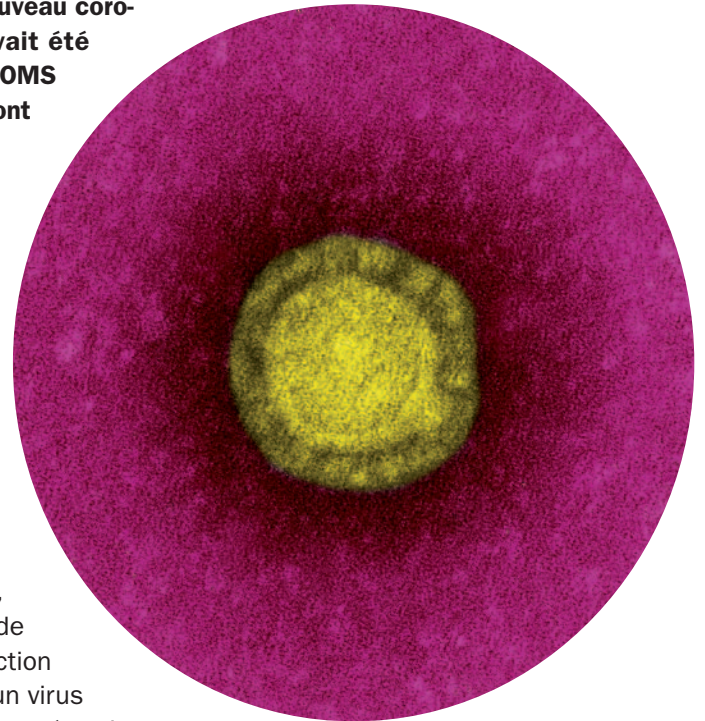
Depuis la panique mondiale provoquée par l'épidémie due au coronavirus du SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003, avec plus de 8 000 cas et près de 800 décès, tout nouveau coronavirus responsable de maladie sévère est observé avec quelque inquiétude. Cette vaste famille de virus comprend beaucoup de virus bénins, ne déclenchant rien de plus qu'un banal rhume. Mais le "nCoV" (pour nouveau coronavirus) semble pour le moins agressif au vu du nombre de décès survenus parmi les cas recensés.

C'est en septembre dernier que la première alerte de l'OMS autour de ce nouveau virus est survenue : un patient de 49 ans, de nationalité qatarie, s'était rendu en Arabie saoudite peu de temps avant de tomber malade et avait été traité pour une infection respiratoire grave dans un hôpital à Londres. Il avait contracté un virus jusque-là inconnu. L'agence britannique pour la protection de la santé avait comparé le virus de ce patient à un autre virus, isolé en Arabie saoudite en juin 2012 chez un patient de 60 ans, qui venait d'être séquencé au Centre Médical Erasmus à Rotterdam (Pays-Bas) : il s'agissait du même "nouveau coronavirus".

## Un virus encore mystérieux

Aujourd'hui, ce nouveau virus reste encore mystérieux, le faible nombre de cas permettant peu de conclusions. L'infection qu'il provoque se manifeste par une pneumonie, une fièvre, des maux de tête, une toux, précédant les complications respiratoires, et dans certains cas une insuffisance rénale aiguë. Ni son origine ni son mode de transmission ne sont connus. Le nCoV vient-il du monde animal comme beaucoup de virus émergents ? Il semble assez proche de coronavirus isolés chez des chauves-souris, mais cela reste à étudier. Peut-il être transmis d'une personne à une autre ? Plusieurs membres d'une même famille (dont un avait fait un voyage au Moyen-Orient) ont été touchés au Royaume-Uni, ce qui suggère « *la possibilité d'une transmission interhumaine limitée* » selon l'OMS, qui précise : « *il est possible que les membres de la famille infectés aient été exposés à une même source de l'infection dans leur habitation ou sur le lieu de travail* ».

Doit-on craindre une épidémie à l'instar de celle qu'avait provoqué le coronavirus du SRAS ? « *Le nouveau coronavirus ne semble pas se transmettre facilement entre les individus alors que le virus du SRAS était beaucoup plus transmissible* », souligne l'OMS. Si l'organisation ne recommande aucune restriction dans les voyages ou les échanges commerciaux au regard de ce nouveau virus, elle « *encourage tous ses États membres à continuer leur surveillance des infections respiratoires aiguës sévères* ». ■



> Le coronavirus du SRAS.

**NI SON  
ORIGINE NI  
SON MODE DE  
TRANSMISSION  
NE SONT  
CONNUS**

**L'Institut Pasteur s'est préparé à l'éventualité de l'apparition d'une telle maladie sur le territoire français : le Centre national de référence de la grippe comme la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence sont équipés de tests permettant de détecter le nouveau coronavirus dans des prélèvements.**

## CONFÉRENCES

### Conférence culturelle

> Mardi 4 juin 2013 à 15h00  
**De l'appartement au lieu de mémoire: naissance du Musée Pasteur**

Par **Stéphanie Colin**, Conférencière du Musée Pasteur

Lors de l'ouverture de l'Institut Pasteur en 1888, un vaste appartement est attribué à Louis Pasteur. Il l'occupera les 7 dernières années de sa vie. Madame Pasteur y vivra jusqu'à sa mort en 1910. Qu'allait-il ensuite advenir de cet endroit si familier au savant? Découvrez comment les décisions prises à l'époque ont donné naissance à ce lieu de mémoire extraordinaire qu'est le Musée Pasteur.

### Conférence scientifique

> Mardi 18 juin 2013 à 14h00  
**Nos origines et nos différences face à la maladie: une vision génétique**

Par **Lluís Quintana-Murci**, Unité Génétique évolutive humaine

L'étude de la variabilité du génome humain permet d'identifier les variations génétiques des populations humaines, de mieux comprendre l'histoire de notre espèce et, à terme, de faciliter l'identification des gènes responsables de maladies complexes. Ces recherches permettent par exemple d'identifier des gènes ayant joué un rôle important dans la défense immunitaire de l'Homme contre les agents infectieux. Comment s'est-il adapté aux pathogènes? C'est une des questions auxquelles répondra le chercheur pasteurien.

Accès gratuit sur présentation de la carte donateur

# ISF 2013

Pour toute information détaillée sur ces nouvelles dispositions, n'hésitez pas à contacter vos déléguées Grands Donateurs:  
 Florence Pasticier – [florence.pasticier@pasteur.fr](mailto:florence.pasticier@pasteur.fr) – 01 40 61 31 84  
 et Caroline Cutté – [caroline.cutte@pasteur.fr](mailto:caroline.cutte@pasteur.fr) – 01 45 68 81 04

## GÉNÉROSITÉ

# Impôt de Solidarité sur la Fortune: pensez-y avant le 27 mai 2013

Depuis la mise en place de la loi TEPA en août 2007, certains d'entre vous ont choisi de soutenir nos chercheurs en déduisant 75% du montant de leur don de leur Impôt de Solidarité sur la Fortune, dispositif permettant à nos équipes de bénéficier de ressources accrues.

Cet impôt a été remanié à de multiples reprises depuis quelques années et fait, cette année encore, l'objet de modifications. Néanmoins il est important de noter que **la déduction fiscale reste égale à 75% de votre don**, dans la limite de 50 000€ (correspondant à un don de 66 667€).

La déclaration simplifiée est maintenue en 2013. En revanche, un nouveau barème d'imposition est désormais applicable et les modes de calcul ont également été modifiés.



Nous vous rappelons la formule de calcul pour réduire votre ISF au maximum:  
**Montant de votre ISF/0,75**

> Une calculatrice dédiée est à votre disposition pour vous permettre d'évaluer rapidement et facilement le montant de votre don ISF sur notre site internet [www.aiderpasteur.fr](http://www.aiderpasteur.fr)

## 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: Eliane Coeffier, Marion Doucet, François Gardy, Jérémy Lescène, Olivier Rescanière

Direction artistique, réalisation: BRIEF

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

Impression: Imprimerie Guillaume

N° de commission paritaire: 0117 H 88711

ISSN: 1243-8863

Abonnement: 6 euros pour 4 numéros par an

Contact: Institut Pasteur - 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris - Tél. 01 40 61 33 33  
[dons@pasteur.fr](mailto:dons@pasteur.fr) - [www.aiderpasteur.fr](http://www.aiderpasteur.fr)



## 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

11FL81

