

ÉDITO

DES PROGRÈS MAJEURS



Comme vous le lirez dans ces pages, une équipe d'une trentaine de personnes au sein de notre département

Neuroscience a été pionnière dans la découverte de gènes associés à l'autisme, et travaille à poursuivre l'identification de ces gènes et à comprendre leur rôle. Ses chercheurs proviennent de plusieurs disciplines : génétique, psychiatrie, neurobiologie cellulaire, bioinformatique, neuroimagerie, sciences sociales... Ils utilisent donc différents angles d'approche, comme par exemple la neuroimagerie pour rechercher les caractéristiques du cerveau des personnes autistes. Ces dernières années, les progrès dans la découverte des bases biologiques de l'autisme ont été tout à fait majeurs et l'espoir de solutions nouvelles pour améliorer la prise en charge des autistes n'a jamais été aussi fort. Votre soutien est précieux pour intensifier nos recherches en faveur des centaines de milliers de personnes touchées par ce handicap. Soyez-en vivement remerciés.

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

LE DOSSIER

Comprendre l'autisme



Arthur se balance d'avant en arrière depuis de longues minutes. À ses pieds, un dessin. Le même qu'il a réalisé quelques heures plus tôt, et qu'il reproduit inlassablement. Sa mère l'appelle. Il ne réagit pas, comme s'il n'avait pas entendu. Arthur est « dans son monde ». Il a 5 ans. Il est autiste, comme plus de 100 000 enfants en France, et comme 650 000 personnes,

selon certaines estimations, en comptant les adultes. Le syndrome est fréquent : il touche 1 enfant sur 100 à la naissance, et ses manifestations sont très variées, de par la diversité des symptômes et celle du degré de sévérité, si bien qu'on parle désormais de « troubles du spectre autistique ». Certains spécialistes préfèrent d'ailleurs évoquer « les » autismes plutôt que l'autisme.

SUITE P. 2



07 HISTOIRE

Charles Chamberland,
l'inventeur



08 MALADIE
D'ALZHEIMER

Une nouvelle cible
thérapeutique



11 LA TUBERCULOSE

Une maladie meurtrière



Les comportements peuvent être répétitifs, auto-agressifs ou inappropriés.

Premières manifestations entre 0 et 3 ans

Il y a une base commune à ces troubles du spectre autistique : ils apparaissent dans les trois premières années de la vie (et persistent à l'âge adulte) et se manifestent par des difficultés à établir des interactions sociales et à communiquer, ainsi que par des troubles du comportement correspondant à un répertoire d'intérêts et d'activités restreints, stéréotypés et répétitifs. Ils sont presque toujours associés à des difficultés d'apprentissage, et une déficience intellectuelle est observée dans environ un tiers des cas. Enfin, les filles sont 4 à 8 fois moins touchées que les garçons.

Les personnes avec autisme semblent souvent isolées dans une sorte de monde intérieur, et paraissent difficilement accessibles aux autres. Elles n'établissent pas les contacts nécessaires à la construction d'une relation, en particulier les contacts visuels. Elles paraissent

même les éviter. Leurs troubles de la communication concernent à la fois le langage et la communication non verbale (gestes, expressions du visage, ton de la voix...).

Les comportements peuvent être répétitifs (balancements du corps, battements des mains, tournolements...), auto-agressifs (se mordre les mains, se cogner la tête...) ou inappropriés (pleurer ou rire sans raison apparente...). Beaucoup de personnes avec autisme ont des peurs inhabituelles et une intolérance aux changements (de lieux, d'emploi du temps, de vêtements...). Une situation imprévisible peut provoquer chez elles une réaction d'angoisse ou de panique, de colère ou d'agressivité.

Un handicap et des troubles associés

Mais on l'a dit, ce handicap est très variable, de très léger à sévère. Le syndrome d'Asperger, inclus dans les troubles du spectre autistique, est par exemple associé à un très bon développement

intellectuel contrairement à beaucoup d'autres cas d'autisme.

Pour compliquer la situation, l'autisme s'accompagne quasiment toujours d'autres troubles comme par exemple des troubles du sommeil, une maladie épileptique, des troubles psychiatriques (trouble anxieux, déficit d'attention et hyperactivité).

Aujourd'hui, certains troubles associés peuvent être partiellement traités mais, jusqu'à ce jour, aucune prise en charge efficace n'existe. Des méthodes éducatives, comportementales et autres permettent de corriger certains symptômes, mais cela reste très inégal d'une personne à l'autre. On sait toutefois que la communication non verbale et le langage peuvent s'améliorer pendant la vie entière.

Pour les parents, il est bien connu que trouver une prise en charge ou un centre adapté à son enfant relève toujours du parcours du combattant, sachant que les structures d'accueil spécialisées et appliquant les méthodes comportementales sont insuffisantes.

Les causes de l'autisme en question

Face à ce tableau douloureux, où en est la recherche ? Que sait-on de l'origine de l'autisme et que doit-on espérer ?

Depuis sa première description par les pédopsychiatres Léo Kanner en 1943 et Hans Asperger en 1944, on cherche à expliquer les causes de ce syndrome. Dès les années 70, des études chez les jumeaux ont permis de confirmer une forte contribution génétique aux troubles

du spectre autistique. La question posée était : chez les jumeaux, quand l'un est autiste, qu'en est-il pour le deuxième ? Des études montraient alors une concordance pour le trouble de 92 % chez les vrais jumeaux (monozygotes) et 10 % chez les faux jumeaux (dizygotes). Des études à plus large échelle (impliquant jusqu'à 3000 paires de jumeaux) ont ensuite été menées entre 2005 et 2009 : ces chiffres étaient respectivement de 77-95 % et 31 %.

Ainsi, l'ensemble de ces études suggère une composante génétique, mais n'informe pas sur le nombre et la nature des gènes en cause. Pour répondre à cette question, des études de génétique moléculaire ont été entreprises.

SUITE P. 4



DES NEURONES HUMAINS EN CULTURE

Il est aujourd'hui possible d'étudier au laboratoire les neurones d'une personne sans avoir touché à son cerveau. En effet, on peut désormais les obtenir à partir d'une petite biopsie de peau. La technique, née en 2006, consiste à transformer à l'aide de 3 ou 4 molécules des cellules de la peau, les fibroblastes, en cellules souches* puis à les différencier en neurones.



Isabelle Cloëz-Tayarani, dans l'Unité de Génétique humaine et fonctions cognitives, a collaboré avec Richard Delorme de l'hôpital Robert Debré pour obtenir des biopsies

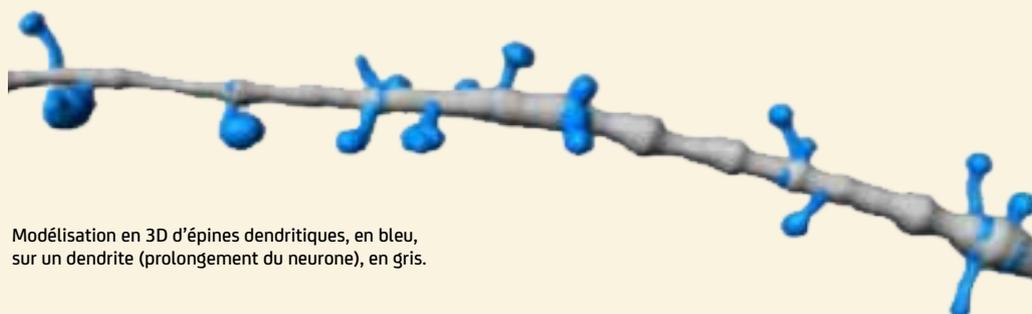
de patients porteurs de mutations dans le gène SHANK3, un gène découvert à l'Institut Pasteur altéré chez 2 % des patients avec autisme et déficience intellectuelle.

Puis la collaboration avec Alexandra Benchoua de l'Institut I-Stem (Évry) a permis de reprogrammer ces cellules de peau en cellules souches neurales. « Nous avons ensuite dérivé ces cellules en neurones du cortex cérébral », explique la chercheuse. « Nous étudions ainsi les neurones en culture de quatre patients de 10, 13, 15 et 22 ans.

Nous savons que le gène SHANK3, muté chez eux, joue un rôle dans la maturation des synapses, les points de contact entre les neurones. Nous analysons ce que l'on appelle les épines dendritiques, au niveau desquelles ont lieu ces contacts synaptiques, et comparons nos observations entre neurones issus des patients et d'individus témoins. »

Ces épines dendritiques sont scrutées sous toutes leurs facettes : formes, volumes, densités, catégories... Parallèlement, l'activité fonctionnelle des neurones est analysée en collaboration avec l'Imagopole (CiTech, Institut Pasteur) ou avec David Digregorio, responsable de l'Unité d'Imagerie dynamique du neurone.

Cette équipe utilise des technologies permettant de mesurer l'activité (l'influx nerveux ou potentiel d'action) d'un neurone unique dans lequel est implantée une électrode (le corps d'un neurone fait quelques micromètres...). De la très haute précision. En étudiant ces neurones humains en culture, les chercheurs ont bon espoir de comprendre par quels mécanismes le gène SHANK3 muté induit des problèmes de connectivité, identifiés dans le cerveau des patients avec autisme. Cette recherche devrait apporter un éclairage sur le rôle d'autres gènes codant pour des protéines présentes au niveau de la synapse et également altérés dans les troubles autistiques. ●



Modélisation en 3D d'épines dendritiques, en bleu, sur un dendrite (prolongement du neurone), en gris.

* Cellules souches pluripotentes induites ou iPSC.



CERVEAU : QUELLES DIFFÉRENCES ?

La forme ou le fonctionnement du cerveau diffèrent-ils entre des personnes autistes et non autistes, ou bien entre des enfants atteints d'autisme très sévère, avec déficience intellectuelle, et d'autres ayant des symptômes beaucoup plus légers ?

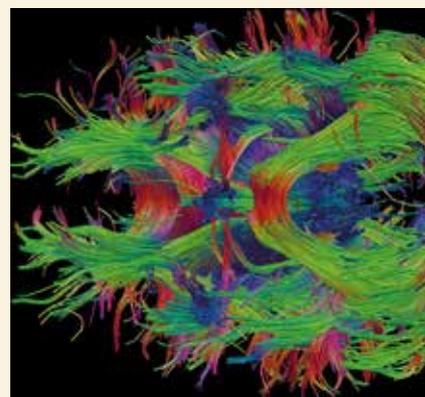


« Des études par le passé ont montré des différences, mais elles se basaient sur 20 ou 30 personnes, bien trop peu, et ces résultats

se sont révélés faux » explique Roberto Toro, chercheur dans l'Unité de Génétique humaine et fonctions cognitives à l'Institut Pasteur. Spécialiste de la neuroimagerie de l'autisme, il analyse les images de cerveaux obtenues par IRM (imagerie par résonance magnétique). *« Pour mettre en évidence des différences, il nous faut observer ce qui se passe chez un très grand nombre de personnes. Pour cela, nous ne pouvons travailler seuls, nous devons nous grouper en consortiums, partager les données. »* L'unité de l'Institut Pasteur collabore ainsi avec l'hôpital Robert Debré – qui dispose d'informations

sur des centaines de personnes avec autisme et sur des groupes de personnes sans autisme, avec, pour chacun, des données génétiques, biochimiques, de l'imagerie cérébrale et les résultats des tests cognitifs –, mais aussi avec un consortium européen, EU-AIMS, regroupant des données sur plus de 600 sujets et avec le consortium ABIDE, qui rassemble les images du cerveau de plus de 2 000 personnes. *« Depuis le début de notre étude en 2008, nous avons analysé des milliers d'IRM »,* précise Roberto Toro. *« Nous utilisons les données génétiques comme un guide : nous essayons de détecter les traits neuroanatomiques dont les changements sont contrôlés par les gènes qui déterminent le risque à l'autisme. Ceci pourrait nous informer sur les systèmes cérébraux qui permettraient une résistance à l'autisme, chez les femmes par exemple, beaucoup moins touchées que les hommes, ou chez certaines personnes qui devraient – génétiquement – être autistes et ne le sont pas : ce peut être une clé pour trouver des solutions thérapeutiques. Aujourd'hui, nous avons la puissance statistique pour avancer de manière plus*

productive dans nos analyses ». Depuis quelques mois, un autre chercheur du laboratoire, Guillaume Dumas, a de plus entrepris l'analyse de plus d'une centaine d'électroencéphalogrammes (mesurant l'activité électrique du cerveau) obtenus chez des patients : un moyen d'investigation supplémentaire pour tenter de comprendre le cerveau en action chez les personnes avec autisme. ●



IRM de diffusion : cette technique basée sur l'IRM permet d'obtenir indirectement la position et l'orientation des structures fibreuses, notamment les faisceaux de matière blanche du cerveau.

• • •

Des centaines de gènes découverts

Ces 15 dernières années, avec le développement des techniques de séquençage de l'ADN et la possibilité d'analyser le génome complet (voir p.9), la recherche des gènes intervenant dans l'autisme a

été prolifique. Le premier gène clairement associé à des cas d'autisme a été découvert en 2003 à l'Institut Pasteur (voir Entretien p.5). Aujourd'hui, plus de 800 gènes impliqués dans des cas d'autisme ont été découverts !

S'il est désormais acquis que des facteurs génétiques jouent un rôle majeur dans la vulnérabilité à l'autisme, la génétique des troubles du spectre autistique est extrêmement complexe, avec des schémas très variés d'une personne à l'autre : dans certains cas, l'altération d'un seul gène peut contribuer à la majorité des symptômes ; dans d'autres, l'architecture génétique est beaucoup plus compliquée et implique probablement plus de 1 000 variations génétiques qui individuellement n'ont pas d'effet mais en association vont augmenter le risque d'être autiste. Il y a donc de nombreuses

• • •



Manipulation d'un séquenceur.

SUITE P. 6

« La recherche en biologie est nécessaire pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles. »

ENTRETIEN
avec



Pr Thomas Bourgeron

Responsable de l'Unité de Génétique humaine et fonctions cognitives de l'Institut Pasteur.

Votre équipe a découvert les premiers gènes associés à l'autisme. Où en êtes-vous ?

Nous avons en effet découvert en 2003 un premier gène lié à des cas d'autisme, une neurologine, puis en 2007, un autre gène, SHANK3, chez d'autres patients. Nous avons depuis caractérisé plusieurs gènes et poursuivons la recherche génétique chez les personnes avec autisme, grâce à une collaboration quotidienne avec des cliniciens en France, comme Richard Delorme (chef du service de pédopsychiatrie à l'Hôpital Robert Debré à Paris) et Marion Leboyer (directrice de la fondation FondaMental à Créteil), et en Suède avec Christopher Gillberg (directeur du Gillberg Clinical Centre). Nos méthodes ont évolué, car nous travaillons désormais au sein de consortiums pour pouvoir étudier un plus grand nombre de patients, comme EU-AIMS, le plus grand consortium européen sur l'autisme, dont je suis l'investigateur principal pour le volet génétique. Nous utilisons aussi des techniques plus puissantes, par exemple le séquençage complet des génomes. Mais trouver des gènes associés à l'autisme n'est pas tout. Il faut comprendre à quoi ils servent.

Quelles sont justement les connaissances actuelles sur le rôle de ces gènes ?

Dès 2003, avec la découverte des neurologines, a été évoquée la « voie des synapses », qui sont les points de contact entre les neurones, et cette hypothèse se confirme. Les neurologines codent des protéines d'adhérence au niveau des synapses. La majorité des gènes connus semblent être impliqués soit directement soit indirectement dans la fonction des synapses, donc dans les connexions entre les neurones. Là encore, on voit des différences selon les formes d'autisme, certains ont probablement trop de synapses, d'autres pas assez.

Votre laboratoire participe aux études sur la fonction de ces gènes ?

Absolument. C'est le deuxième volet de nos recherches : comprendre le rôle biologique

des gènes associés à l'autisme. Nous étudions par exemple le cerveau des autistes, grâce à l'imagerie, en fonction de leur profil génétique (voir p. 3), et menons des études sur différents modèles expérimentaux, comme des modèles cellulaires qui consistent à étudier des neurones de patients en culture (voir p. 4). Nous voulons comprendre très finement les défauts biologiques présents chez les patients : il faut pouvoir observer des anomalies si on veut essayer de les corriger.

Peut-on espérer des traitements pour l'autisme ?

Nous avons récemment participé à une étude de criblage moléculaire, qui consistait à tester des molécules sur des neurones issus de patients ayant une mutation sur le gène SHANK3 : 205 molécules – des médicaments déjà utilisés pour d'autres pathologies – ont été évaluées une à une ; deux d'entre elles ont augmenté l'expression du gène, c'est-à-dire rétabli, au moins partiellement, l'anomalie. On commence donc à avoir des pistes thérapeutiques. Mais l'enjeu est complexe dans la mesure où chaque personne avec autisme est presque un cas particulier, et qu'une molécule qui marchera pour l'un sera inefficace pour l'autre. Il faudra parvenir à avoir une batterie de molécules, plusieurs thérapies. On pourra alors analyser le génome du patient pour savoir quel type d'autisme est en cause et donc quel médicament doit être administré. Je pense que l'on pourra améliorer beaucoup de choses avec la pharmacologie. Pour autant, il n'y aura pas de molécule miracle, avec un enfant qui récupère 25 points de QI seulement avec un médicament. Et il faudra probablement que les traitements pharmacologiques soient jumelés à des thérapies comportementales ou à d'autres prises en charge. D'ici là, il nous reste beaucoup de choses à comprendre. Mais je suis persuadé que la recherche en biologie est nécessaire pour améliorer la qualité de vie des patients et de leurs familles, et qu'elle y parviendra.

« Trouver des gènes associés à l'autisme n'est pas tout. Il faut comprendre à quoi ils servent. »

ACTION
PASTEUR

DES APPLICATIONS WEB POUR AIDER LES AUTISTES ET LEURS FAMILLES

C'est d'une discussion entre des chercheurs de l'Unité de Génétique humaine et fonctions cognitives et un parent d'autiste, à l'issue d'une journée d'information pour les familles organisée à l'Institut Pasteur, qu'est née l'idée de concevoir des applications web pour aider les autistes et leur entourage. « Nos recherches en biologie sont longues et il faut généralement du temps pour obtenir des résultats », explique le chercheur Roberto Toro. « Là, notre idée était de rendre service très rapidement aux patients et à leurs familles. Par solidarité. » Les chercheurs de l'Institut Pasteur se sont donc adressés à une école d'informatique, l'École 42, qui a accueilli l'idée avec enthousiasme. Une quinzaine de ses étudiants a planché sur le projet « Interact » qui comprend un site internet (hébergé à l'Institut Pasteur) et trois applications. Ces jeunes développeurs ont travaillé pendant plus de 6 mois, nourris d'échanges intenses avec les chercheurs, des cliniciens, des spécialistes de la prise en charge de l'autisme, des parents d'enfants autistes mais aussi des designers ou des économistes de la santé. La « version 1 »



Des étudiants de l'École 42 ont été mis à contribution pour le projet « Interact ».

de leurs produits était présentée en juillet dernier : le site internet avec un arbre des connaissances, une aide au parcours des familles, une carte de France interactive répertoriant les centres de prise en charge de l'autisme, etc. et les applications *Ma voix*, *Mon quotidien* et *Ma nuit*. *Ma voix* permet à l'enfant autiste de choisir et montrer des images sur une tablette pour communiquer, et restitue des statistiques utiles aux parents pour le suivi de leur enfant. *Mon quotidien* sert à quantifier les comportements de l'enfant autiste ; l'application, qui peut être partagée par l'ensemble des personnes qui entourent l'enfant, permet d'évaluer son évolution et d'adapter sa prise en

charge. Enfin, *Ma nuit* est destinée aux enfants autistes atteints de troubles du sommeil (3 sur 4) : le téléphone, application lancée, est posé au coin du lit, et capture les mouvements pendant le sommeil, donc les phases du sommeil ; rythme du sommeil, agitation, temps d'endormissement, sont ainsi enregistrés. Toutes les données recueillies par ces applications peuvent aussi être utiles aux chercheurs et partagées avec eux si les utilisateurs le souhaitent. Les données partageables (non nominatives) seront stockées à l'Institut Pasteur, et accessibles à tous. ●

Des résultats récents dans des modèles expérimentaux ont montré que les symptômes autistiques pourraient être réversibles.

• • •
formes génétiques de l'autisme. Par ailleurs, dans 10 à 25 % des cas (surtout chez les individus avec autisme et déficience intellectuelle), les défauts génétiques ne sont pas hérités mais sont apparus « *de novo* ».

L'espoir de futurs traitements

Il reste sans doute de nombreux gènes impliqués dans l'autisme à découvrir, et les chercheurs intègrent aujourd'hui d'importants consortiums (groupements de nombreux laboratoires) pour pouvoir étudier un grand nombre de patients, condition indispensable à la réussite de leur recherche. Mais il reste surtout à comprendre à quoi servent ces gènes. Aujourd'hui, si

les gènes de risque sont nombreux, ils semblent intervenir dans un nombre limité de voies biologiques. Beaucoup d'entre eux sont impliqués dans la connectivité du cerveau notamment au niveau des points de contact entre les neurones (synapses). Comprendre le rôle précis de ces gènes, et des protéines qu'ils codent, ouvre la voie à la découverte de pistes thérapeutiques. D'autant que des résultats récents dans des modèles expérimentaux ont montré que les symptômes autistiques pourraient être réversibles. Les chercheurs ont désormais de sérieux espoirs de voir à l'avenir leurs avancées déboucher sur des traitements de l'autisme. ●

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

Charles Chamberland

L'inventeur

Physicien et biologiste, Charles Chamberland fut l'un des plus anciens collaborateurs de Louis Pasteur. Associé à de nombreux travaux de son maître, il fut aussi un inventeur de génie, concevant un autoclave et un filtre à eau qui portent son nom.

Après des études à l'École normale supérieure, une agrégation de sciences et un an à enseigner au lycée de Nîmes, Charles Chamberland, très attiré par la recherche, intègre à 24 ans, en 1875, le laboratoire de Louis Pasteur rue d'Ulm à Paris. Sa première mission sera de démontrer que les conclusions d'un médecin anglais partisan de la génération spontanée sont erronées... En 1878, Louis Pasteur associe son nom à une publication fameuse sur « *La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie* », qui stipule que toute maladie infectieuse est causée par un germe donné. L'année suivante, Pasteur le nomme directeur adjoint de son laboratoire. Chamberland s'implique dans l'étude de la mala-

die du charbon chez le mouton qui conduira en 1881 à un vaccin vétérinaire contre cette maladie, vaccin qu'il contribua grandement à mettre au point. Puis il prend part à l'étude de la rage avec Louis Pasteur et Émile Roux (autre disciple de Pasteur qui entra dans son laboratoire deux ans après Chamberland) : elle mènera au vaccin qui fera la gloire de Louis Pasteur dès les premières vaccinations chez l'Homme en 1885. Ce succès est à l'origine de la création de l'Institut Pasteur et Chamberland participe activement à l'organisation du futur Institut, qui ouvre en 1888. Il est alors nommé responsable du Service de microbie appliquée à l'hygiène et du Service des vaccins, et deviendra sous-directeur de l'Institut Pasteur en 1904. Au cours des années où il assista Louis Pasteur, Chamberland mena aussi ses propres travaux et conçut des outils de stérilisation qui eurent un grand succès (voir encadré). Il s'engagera aussi en politique. Élu député du Jura en 1885, il fut l'un des auteurs du premier projet de loi sur l'hygiène publique. « *Celui qui éveillait la sympathie de tous ceux qui entraient en relation avec lui* » selon Émile Roux, meurt prématurément, à 57 ans, d'un cancer du poumon. ●



DES OUTILS NOMMÉS CHAMBERLAND



En 1879, Charles Chamberland soutient sa thèse de doctorat ès sciences physiques « *Recherches sur l'origine et le développement des organismes microscopiques* », qui marque le point de départ de ses travaux sur la stérilisation des milieux de culture. Il conçoit une étuve à désinfection qui portera son nom : l'autoclave Chamberland, et qui devint vite l'outil indispensable des laboratoires de bactériologie, des services de

chirurgie et des postes de désinfection. Quelques années plus tard, en 1884, il met au point un filtre conçu à partir d'une bougie de porcelaine poreuse de son invention, afin d'éliminer les microbes de l'eau de boisson. L'instrument reçoit le nom de « *Filtre Chamberland - méthode Pasteur* ». Ce filtre eut un immense succès pendant de nombreuses années. Il permit de lutter contre la propagation de la fièvre typhoïde présente à Paris à cette époque et fut utilisé dans les laboratoires de recherche, permettant notamment la découverte des toxines de la diphtérie et du tétanos.

REPÈRES

> 12 mars 1851

Naissance à Chilly-le-Vignoble (Jura).

> 1871-1874

Études à l'École normale supérieure.

> 1874-1875

Agrégé de sciences physiques. Enseigne au lycée de Nîmes.

> 1875-1879

Intègre le laboratoire de Louis Pasteur à l'École normale supérieure, rue d'Ulm à Paris. Pasteur associe son nom à une publication : *La théorie des germes et ses applications à la médecine et à la chirurgie*.

> 1878-1880

Étudie avec Émile Roux le mode d'infection des troupeaux par la bactérie charbonneuse. Montre l'existence d'un état réfractaire chez les animaux guéris d'une première atteinte. Cherche à produire cet état par l'inoculation d'une forme bénigne de la maladie.

> 1879

Thèse de doctorat ès sciences physiques : *Recherches sur l'origine et le développement des organismes microscopiques*. Travaux sur la stérilisation des milieux de cultures et conception d'une étuve à désinfection : l'autoclave Chamberland.

> 1879-1888

Directeur-adjoint du laboratoire de Louis Pasteur.

> 1881

Pasteur mène avec succès une expérience publique de vaccination anticharbonneuse sur des moutons à Pouilly-le-Fort, avec un vaccin élaboré par Chamberland.

> 1884

Crée un filtre éliminant les microbes de l'eau de boisson pour lutter contre la fièvre typhoïde qui sévit à Paris (*Filtre Chamberland - Système Pasteur*).

> 1885-1889

Élu député du Jura ; participe au premier projet de loi sur l'hygiène publique. En 1887, est élu maire de Chilly-le-Vignoble.

> 1886-1888

Contribue à la conception et à l'organisation de l'Institut Pasteur.

> 1888-1904

Nommé chef du Service de microbie appliquée à l'hygiène et des vaccins de l'Institut Pasteur.

> 1900

Ouvre une fabrique de boîtes en bois destinées à l'expédition des vaccins dans le monde entier.

> 1904-1908

Sous-directeur de l'Institut Pasteur.

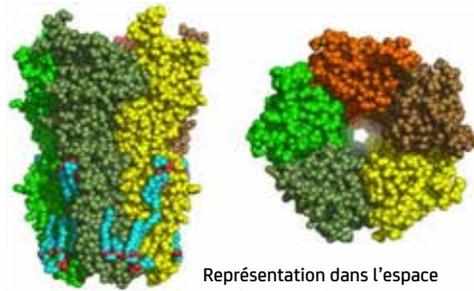
> 2 mai 1908

Décès à Paris.

MALADIE D'ALZHEIMER • • • • •

Une nouvelle **cible thérapeutique**

Plusieurs études scientifiques suggèrent que la nicotine a des effets bénéfiques sur la mémoire. Des chercheurs de l'Institut Pasteur* viennent précisément d'identifier une cible thérapeutique pour la maladie d'Alzheimer au niveau des récepteurs auxquels se fixe la nicotine dans le cerveau. Ces récepteurs situés dans la membrane des cellules sont impliqués dans diverses fonctions : contrôle des mouvements volontaires, mémoire, attention, sommeil, douleur ou encore anxiété. Ils



Représentation dans l'espace du récepteur nicotinique.

sont activés par un neurotransmetteur, l'acétylcholine, mais fixent aussi la nicotine. Grâce à des modèles de la maladie

d'Alzheimer, les chercheurs ont identifié la sous-unité $\beta 2$ du récepteur nicotinique comme étant la cible à bloquer pour empêcher le déficit de mémoire caractéristique de la maladie. « Nous allons désormais pouvoir tester les molécules capables de bloquer cette sous-unité $\beta 2$ », expliquent les chercheurs. « L'enjeu sera de trouver une molécule thérapeutique ressemblant à la nicotine mais dépourvue de ses effets néfastes (dépendance, vieillissement cellulaire prématuré, accélération de l'activité cardio-vasculaire...) » ●

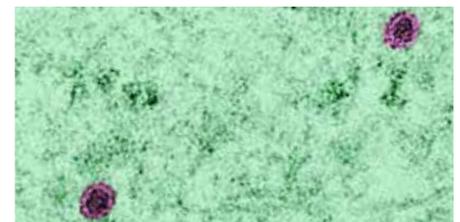
* Unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques de l'Institut Pasteur, dirigée par Uwe Maskos.

VIROLOGIE • • • • •

Des anticorps efficaces contre les virus de la dengue et le virus Zika

Des anticorps* aussi efficaces pour neutraliser les virus de la dengue que le virus Zika ont été identifiés par des chercheurs de l'Institut Pasteur et leurs collaborateurs**. Ces scientifiques avaient déjà démontré que certaines classes d'anticorps pouvaient neutraliser les quatre virus de la dengue, et ils les ont testés sur un virus de la même famille (celle des flavivirus, principalement transmis par des moustiques) : le virus Zika.

À leur grande surprise, les anticorps d'une de ces classes se sont montrés tout aussi efficaces pour neutraliser le virus Zika. Les chercheurs ont ensuite localisé et reconstitué en 3D le site de fixation des anticorps sur l'enveloppe du virus, et ont constaté que ce site était le même sur les virus de la dengue. Ceci laisse entrevoir l'élaboration possible d'un vaccin qui protégerait simultanément de la dengue et de la maladie à virus Zika. Rappelons que le virus Zika



Cellules infectées par le virus Zika.

peut être à l'origine de complications neurologiques chez des personnes infectées et de graves anomalies du développement du cerveau chez le fœtus (microcéphalies), entraînant un retard mental. « Les anticorps pourraient par exemple être utilisés pour protéger les femmes enceintes risquant de contracter le virus Zika », soulignent les chercheurs. ●

* Les anticorps sont des molécules du système immunitaire capables de reconnaître spécifiquement des éléments étrangers à notre organisme.

** Unité de Virologie structurale associée au CNRS, dirigée par Félix Rey à l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'Imperial College à Londres et l'Université de Vienne (Autriche).

TUBERCULOSE • • • • •

Un candidat vaccin **prometteur**

Des scientifiques de l'Institut Pasteur* viennent de démontrer l'intérêt d'un nouveau candidat-vaccin contre la tuberculose. Aujourd'hui, le BCG est le seul vaccin disponible mais son efficacité demeure limitée. L'élaboration d'un vaccin plus efficace constitue une priorité de santé publique mondiale dans le contexte actuel d'émergence de

la multi-résistance des bactéries en cause (voir p.11). Le candidat vaccin à l'étude est une souche recombinante et inoffensive de *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose, rendue déficiente pour cinq protéines intervenant dans la pathogénicité de la bactérie. Les chercheurs ont décrypté son mécanisme d'action et concluent : « comparée au BCG,



dans un modèle expérimental, la vaccination par ce nouveau candidat vaccin permet de contrôler d'une manière bien plus performante la croissance intra-pulmonaire du bacille ainsi que le développement des lésions tuberculeuses destructrices ». Des résultats prometteurs... ●

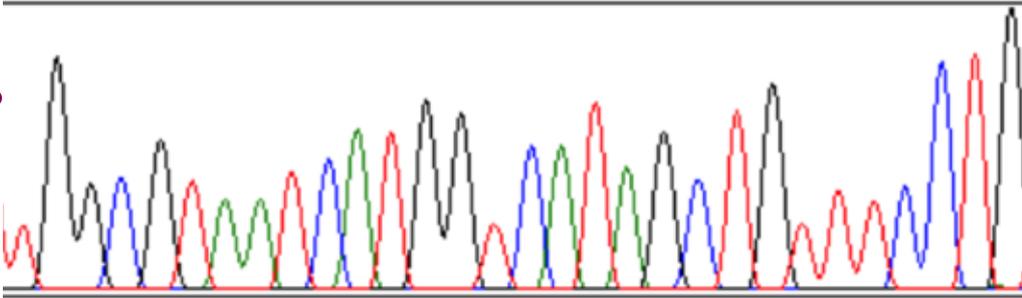
* Laleh Majlessi, au sein de l'unité Pathogénomique mycobactérienne intégrée de l'Institut Pasteur, dirigée par Roland Brosch, en collaboration avec Daria Bottai de l'Université de Pise (Italie).

GÉNOMIQUE

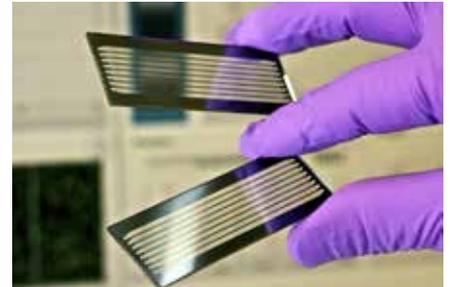
Qu'est-ce que le séquençage ?

Le séquençage de l'ADN consiste à décrypter tout ou partie de l'information génétique d'un organisme. Il s'agit précisément de révéler le « **texte génétique** » constitué d'un alphabet à 4 lettres – A, T, G et C – qui correspondent aux 4 molécules ou bases se succédant sur l'ADN (**Adénine, Thymine, Guanine et Cytosine**). L'ADN étant le support des gènes (23 000 chez l'Homme), chaque gène correspond à une phrase particulière de ce texte. Connaître la séquence d'un gène peut par exemple servir à poser un diagnostic chez une personne en identifiant des erreurs dans le texte (mutations). Les premières techniques de séquençage ont été développées dans les années 1970, permettant

T G G C G T A A T C A T G G T C A T A G C T G T T T C C T G
90 100 110



en 1977 d'obtenir la première séquence d'un génome* entier, celui d'un bactériophage (virus de bactéries). Des centaines de génomes d'organismes vivants (bactéries, mammifères, plantes...) ont depuis été intégralement séquencés. Initié en 1989, le séquençage du génome humain (3 milliards de lettres !) fut lui finalisé en 2003 grâce au développement des séquenceurs automatiques, pour un coût de 2,7 milliards de dollars. Aujourd'hui, avec l'apparition du séquençage à haut débit au début des années 2000, l'intégralité du génome d'un individu peut être séquencée en quelques jours pour moins de 1 000 euros ! Ce séquençage individuel est de plus en plus utilisé en médecine pour poser le diagnostic de



certaines maladies, évaluer certaines prédispositions à des pathologies (médecine prédictive) ou encore ajuster certains traitements (médecine personnalisée). En recherche, le séquençage de masse des génomes de très nombreux patients est par exemple effectué pour identifier des gènes associés à des maladies. ●

* Le génome est l'ensemble de l'information génétique d'un organisme et correspond à l'ADN (sauf chez certains virus où il s'agit d'ARN).

FOCUS

Pourquoi certaines infections ne nous touchent-elles qu'une fois ?

Certaines infections comme les oreillons, la rougeole ou la varicelle ne surviennent qu'une fois dans la vie, alors que l'on peut, par exemple, souffrir plusieurs années de suite de la grippe. Pourquoi ?



Parce que ces infections sont provoquées par des virus contre lesquels notre organisme ne se défend pas de la même façon. La rougeole ou les oreillons sont dus à des virus dont le génome est très stable, qui gardent une apparence constante face aux défenses

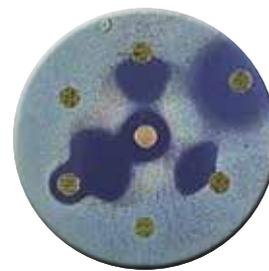
immunitaires. Quand l'un de ces virus pénètre l'organisme pour la première fois, cela déclenche la production d'anticorps et de cellules tueuses, aptes à le neutraliser. Lorsqu'il se présente à nouveau, le virus est immédiatement reconnu par le système immunitaire et neutralisé avant même l'apparition de symptômes. Les virus de la grippe par contre ont un génome instable et changent d'apparence d'une infection à l'autre. Le système immunitaire ne peut plus les identifier et donc les combattre. C'est pour cette raison qu'il faut se faire vacciner chaque année afin d'être protégé des nouveaux variants. Le virus de la varicelle quant à lui est un cas un peu à part car il provoque deux maladies distinctes, lors de la première infection et de la résurgence. Après l'éruption cutanée qui caractérise la varicelle et persiste une ou deux semaines, le virus peut s'installer dans l'organisme. Il peut resurgir des années plus tard, échappant au contrôle du système immunitaire, et provoquant l'apparition de vésicules et de douleurs intenses sur le trajet des nerfs : c'est le zona, qui ne survient donc... que chez les personnes qui ont eu la varicelle. ●

RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE

Prévalence inquiétante des **Entérobactéries résistantes aux antibiotiques** chez les enfants

Les résultats d'une étude menée par le Laboratoire de Bactériologie de l'Institut Pasteur de Bangui sont alarmants : près de 59 % des enfants centrafricains de moins de 5 ans sont porteurs asymptomatiques de bactéries intestinales résistantes à tous les antibiotiques actuellement commercialisés dans le pays. Il s'agit là d'une des

plus hautes prévalences jamais décrite au monde. En République Centrafricaine, des antibiotiques dont la qualité n'est pas contrôlée sont en vente libre dans tout le pays et par ailleurs, dans la plupart des centres de santé, le diagnostic basé sur les seuls signes cliniques conduit à une surprescription d'antibiotiques : tout ceci favorise l'émergence de résistances.



Antibiogramme.

Les chercheurs soulignent donc la nécessité d'une sensibilisation à une prescription et une utilisation adéquates des antibiotiques dans ce pays déjà touché par une grande pauvreté et des conditions sanitaires précaires, où près d'un enfant sur 6 meurt avant l'âge de 5 ans. ●

SANTÉ ET CLIMAT

Poussières et chaleur favorisent l'augmentation des cas de méningites en Afrique sub-saharienne

L'association entre méningites et variations climatiques en Afrique sub-saharienne vient d'être démontrée par le CERMES* à Niamey en collaboration avec la Météorologie nationale du Niger et l'Université de Liverpool en Grande-Bretagne. En combinant variables climatiques et données épidémiologiques à l'échelle journalière sur une période de 8 ans (2003-2010), l'étude a montré que les températures élevées (>39,5°C) et la forte concentration de poussières dans l'air sont des facteurs de risque significatifs de l'augmentation du nombre de cas lors d'épidémies de méningites bactériennes. Elle souligne l'importance des

surveillances climatiques, épidémiologiques et microbiologiques pour prédire et détecter l'émergence de ces épidémies, et la nécessité de mettre en place des mesures de prévention pour réduire leur incidence. Dans le Sahel, région actuellement la plus touchée au monde par les

épidémies de méningites, l'élévation de la température globale de l'atmosphère (+6 °C d'ici à la fin du siècle) laisse craindre une forte augmentation des cas dans les années à venir. ●

* Membre du Réseau International des Instituts Pasteur.



FORMATION

Une épidémie simulée au cœur de l'Institut Pasteur



Douze scientifiques et techniciens de 6 pays d'Afrique de l'Ouest ont participé en juillet dernier à un exercice recréant le scénario d'une possible épidémie émergente... sur le campus de l'Institut Pasteur à Paris. Un véritable laboratoire mobile (voir photo ci-contre) y avait été installé et les participants avaient pour objectif de réaliser les manipulations nécessaires à la découverte du virus responsable. Cette simulation faisait partie d'un programme de formation

organisé par la Direction Internationale et la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur dans le cadre d'EUWAM-Lab. Ce projet financé par la Commission Européenne avait été lancé en 2014 pour répondre à l'épidémie d'Ebola qui faisait alors rage en Afrique de l'Ouest, et associe l'Inserm, les Instituts Pasteur de Paris et de Dakar et la Fondation Mérieux. Toujours actif, il a notamment pour but de former des équipes d'experts à la détection rapide, *in situ*, d'épidémies émergentes. ●

La tuberculose

Encore
5 000 cas
sont déclarés en
France chaque
année.

Au XIX^e siècle, l'épidémie de tuberculose était à son apogée en Europe emportant le pianiste Frédéric Chopin et le peintre Eugène Delacroix parmi des centaines de milliers de personnes : la tuberculose était alors responsable en France de près d'un quart des décès chez l'adulte.

Aujourd'hui bien moins fréquente dans notre pays, elle n'en a pas pour autant disparu : autour de 5 000 cas y sont déclarés chaque année, principalement chez des personnes précaires (sans domicile fixe), certains migrants chez lesquels la prévalence du VIH/sida est élevée, et des personnes âgées. À l'échelle mondiale, en 2014, 9,6 millions de personnes – dont un million d'enfants – ont développé la tuberculose et 1,5 million en sont mortes, surtout dans les pays en développement.



Poumon atteint de tuberculose.

Un tiers de la population mondiale infecté

Une bactérie touchant le plus souvent les poumons* – *Mycobacterium tuberculosis* ou bacille de Koch (du nom du médecin allemand qui la découvrit en 1882) – est en cause. Elle se propage d'une personne à l'autre par voie aérienne, *via* les gouttelettes émises lors d'une discussion rapprochée, d'une toux, d'un éternuement... L'inhalation de quelques bactéries suffit pour être infecté. Près d'un tiers de la population mondiale serait porteur du bacille mais seuls 10% développeront la maladie, particulièrement les immunodéprimés, comme les personnes vivant avec le VIH (risque accru de 20

à 30 fois), ceux qui souffrent de malnutrition ou de diabète, ou encore les fumeurs.

Un traitement efficace mais...

Toux, fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids... : les symptômes restent parfois modérés pendant de nombreux mois, ce qui peut différer le diagnostic et favoriser la transmission de la bactérie. Une fois le diagnostic posé, le traitement repose sur l'association de 4 antibiotiques à prendre pendant 6 mois, et permet généralement la guérison si les médicaments sont pris correctement. L'Organisation mondiale de la santé estime qu'entre 2000 et 2014, 43 millions de vies ont été sauvées grâce au diagnostic et au traitement efficace de la tuberculose.

...la menace de la tuberculose multirésistante

Mais l'apparition de bacilles devenus résistants aux antibiotiques, le plus souvent suite à l'utilisation incorrecte du traitement, inquiète les spécialistes. La tuberculose multirésistante – causée par un bacille qui résiste au moins aux 2 médicaments antituberculeux les plus efficaces (isoniazide et rifampicine) – peut être soignée, mais avec des médicaments administrés plus longtemps (jusqu'à 2 ans), un coût 100 fois plus élevé et un risque de graves effets indésirables. En 2014, 480 000 cas de tuberculose multirésistante ont été recensés dans le monde (Inde, Chine, Russie, Afrique du Sud...), dont 9,7% étaient des cas de tuberculose « ultra-résistante », très difficile à traiter.

Le seul vaccin contre la tuberculose actuellement disponible, le BCG (Bacille de Calmette et Guérin, deux pasteuriers qui l'ont mis au point en 1921), limite le risque de développer la maladie, mais sans l'annuler : il est surtout efficace pour prévenir les formes graves chez les jeunes enfants, mais ne permet pas d'arrêter la pandémie. ●



Mycobacterium tuberculosis, agent de la tuberculose.



ACTION
PASTEUR

Plusieurs équipes de l'Institut Pasteur développent des programmes de recherche pour améliorer le diagnostic de la tuberculose et développer de nouveaux antituberculeux et de nouveaux vaccins (voir p. 8).



Camille Guérin et Albert Calmette.

* La forme pulmonaire de la tuberculose est largement dominante, mais d'autres régions de l'organisme peuvent être atteintes: formes méningées, cutanées, rénales, intestinales... (« tuberculoses extra-pulmonaires »).

GÉNÉROSITÉ

Courir pour l'Institut Pasteur

Après être passée cette année par plusieurs villes de France (Marseille, Paris, Toulouse...), la « Défi Run ASSU 2000 » est organisée le 20 novembre prochain à Nice. Il est encore temps de participer !



Pour en savoir plus et pour s'inscrire : www.defirun.com

Pour chaque inscription à cet événement sportif original, le courtier en assurance ASSU 2000 verse 1 euro à l'Institut Pasteur. La Défi Run ASSU 2000 est une course de 5 ou 10 km

ponctuée par 20 obstacles : franchir des murs inclinés, faire preuve d'équilibre sur d'étroites poutres, porter des sacs de sable, traverser une échelle à la force des bras... autant de défis pour les coureurs de tous les âges, qui seront accompagnés par une équipe de champions (Laury Thilleman, Ariane Brodier et Ladj Doucouré). Les événements Défi Run avaient permis en 2015 de réunir plus de 40 000 euros au profit d'un programme de recherche sur les maladies cardiovasculaires de l'Institut Pasteur.

La Lettre de l'Institut Pasteur est l'occasion d'apporter une réponse à vos questions les plus fréquentes.

QUESTIONS/RÉPONSES

À quoi sert l'espace donateurs sur pasteur.fr ?



Sur notre site internet, votre espace donateur est accessible avec votre numéro de donateur, présent sur les courriers de l'Institut Pasteur, composé d'une lettre et de huit chiffres.

Un mot de passe vous sera envoyé après votre première connexion, que vous pourrez ensuite personnaliser. Dans votre espace donateur, vous pourrez visualiser l'historique de vos dons et télécharger vos reçus fiscaux, pour l'année en cours et l'année précédente, gérer si nécessaire vos prélèvements (modifier le montant du don régulier...), mettre à jour vos coordonnées bancaires ou postales, faire un don ou encore contacter notre service donateurs.

Rendez-vous sur www.pasteur.fr

Pasteurdon MERCII!



Objectif atteint pour les 10 ans du Pasteurdon : plus d'un million d'euros de dons a été collecté en octobre dernier lors de l'opération annuelle de sensibilisation et de soutien de l'Institut Pasteur.

Merci à tous les donateurs ainsi qu'aux 22 chaînes de télévision et aux 14 radios nationales mobilisées pour l'événement, aux partenaires (la Fondation Le Roch – Les Mousquetaires, AG2R La Mondiale et ASSU 2000) et à la comédienne Alexandra Lamy, marraine du Pasteurdon. « Les dons garantissent, depuis toujours, notre liberté de recherche qui a déjà généré de très nombreuses découvertes et permet aujourd'hui d'explorer des champs scientifiques inédits, dans lesquels nous fondons beaucoup d'espoirs pour l'avenir », a rappelé Christian Bréchet, directeur général de l'Institut Pasteur, à l'occasion du Pasteurdon.



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

Institut Pasteur

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

Je fais un don de :

- 30 € 45 € 60 € 75 € 100 € Autre montant €
- Sur www.pasteur.fr
- Par chèque bancaire à l'ordre de l'Institut Pasteur

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

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

MES COORDONNÉES

Nom

Prénom

Adresse

.....

.....

La lettre de l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication : Christian Bréchet • Directeurs de la rédaction : Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • Rédactrice en chef : Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro : Christiane Bouchier, Marion Doucet, Christine Goudal, Annick Perrot, Myriam Rebeyrotte, Olivier Rescanière • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : Institut Pasteur, Shutterstock, D.R. • Impression : Imprimerie Guillaume • N° de commission paritaire : 0117 H 88711 • ISSN : 1243-8863 • Abonnement : 6 euros pour 4 numéros par an • Contact : Institut Pasteur – 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris – Tél. 01 40 61 33 33

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

www.pasteur.fr dons@pasteur.fr