

ÉDITO



Le coût du progrès

Comme vous allez le découvrir dans ces pages, nos chercheurs – qu'ils soient spécialisés dans l'étude des cancers, des maladies virales (sida, Zika) ou encore des redoutables méningites bactériennes – disposent aujourd'hui de toute une gamme de microscopes de haute technologie pour observer les mécanismes du vivant et identifier de nouvelles cibles pour les médicaments de demain. Alliés technologiques de la recherche biomédicale, ces équipements très perfectionnés coûtent de plus en plus cher, entre 400 000 et plusieurs millions d'euros. L'Institut Pasteur a pu installer sur son campus le microscope le plus puissant du monde, Titan Krios™ (voir p. 5), grâce à la mobilisation de nombreux donateurs, et bien d'autres microscopes sont répartis sur nos deux plateformes d'imagerie et dans nos différents laboratoires de recherche. L'amélioration de la performance de ces outils porte les espoirs que l'on met dans de nombreux projets de recherche sur différentes maladies. Votre soutien est tout à fait déterminant pour doter nos chercheurs des meilleures technologies, clés de découvertes utiles pour notre santé. Merci !

Dr Jean-François Chambon,
Directeur de la Communication et du Mécénat

LE DOSSIER



Microscopes : voir le vivant pour combattre les maladies

À l'œil nu, un être humain peut distinguer un détail d'environ 1 millimètre à une distance de 3 mètres. Titan Krios™, le microscope le plus puissant du monde, permet aujourd'hui de grossir un objet des millions de fois (contre 10 pour les premiers microscopes) et de voir à l'échelle atomique! (lire p. 5). Les chercheurs impliqués dans l'étude des maladies ont désormais accès à toute une gamme de microscopes ultra-perfectionnés qui sont, pour beaucoup d'entre eux, la condition *sine qua non* de leurs travaux. Avant d'y venir, pour comprendre l'extraordinaire évolution et l'apport de la microscopie, un voyage dans le temps est requis, aux prémices de la conquête de l'infiniment petit.

SUITE P. 2



P. 07
HISTOIRE
La construction
de l'Institut Pasteur



P. 08
THÉRAPIE GÉNIQUE
Succès contre une
maladie neurodégénérative
de l'enfant



P. 11
LE POINT SUR...
La fièvre jaune

Les véritables pères de la microscopie en biologie sont sans conteste l'Anglais Robert Hooke et le Hollandais Antoni Van Leeuwenhoek.

• • •

La découverte d'un nouveau monde

Des opticiens hollandais (Janssen père et fils) auraient élaboré en 1595 le premier microscope en combinant deux lentilles de verre (l'une servant d'objectif grossissant, l'autre d'oculaire), avant même l'apparition de ce terme désignant tout instrument permettant de visualiser des éléments invisibles à l'œil nu – du grec *mikros* (petit) et *skopein* (observer). Mais les véritables pères de la microscopie en biologie sont sans conteste l'Anglais Robert Hooke et le Hollandais Antoni Van Leeuwenhoek. Grâce à un microscope à trois lentilles élaboré par ses soins, Hooke fit de nombreuses observations (ailes d'insectes, puces, poux...) qu'il dessina, commenta et compila dans son traité *Micrographia*, publié en 1667, première incursion documentée dans le monde microscopique. On lui doit le terme de cellule, unité de base des organismes vivants (notre corps en contient 10 000 milliards...), attribué aux petites alvéoles qu'il distingua dans des lamelles de liège.

Des « animalcules » sous le microscope

Peu après, Van Leeuwenhoek fabriqua des microscopes beaucoup plus puissants, grossissant 200 fois contre 20 pour celui de Hooke, sous lesquels il observa quantité d'éléments :

gouttes de pluie, plaque dentaire, morceaux d'intestin, de moules... Il est célèbre pour avoir été le premier à voir des bactéries, qu'il nomma « animalcules », rapportant sa découverte à la Royal Society de Londres en 1673. Deux siècles plus tard, Louis Pasteur prouva que des « animalcules » étaient la cause de maladies, et les premières bactéries pathogènes furent découvertes sous le microscope : le bacille de la tuberculose par l'Allemand Robert Koch (1882) ou celui de la peste par le pasteurien Alexandre Yersin (1894). Mais des agents infectieux comme les virus – mille fois plus petits que les bactéries – restaient invisibles. Ainsi Louis Pasteur mit au point le vaccin contre la rage en sachant qu'un agent transmissible était en cause mais sans l'avoir jamais vu (le virus ne fut visualisé qu'en 1962...).

Microscopie optique, microscopie électronique

Pour observer des virus, il faudra descendre à l'échelle du nanomètre (soit un milliardième de mètre, 50 000 fois plus petit que le diamètre d'un cheveu) – le virus de la grippe par exemple mesure environ 100 nanomètres –, et attendre l'avènement dans la deuxième moitié du XX^e siècle des microscopes électroniques,

SUITE P. 4

• • •

Tumeurs
cérébrales

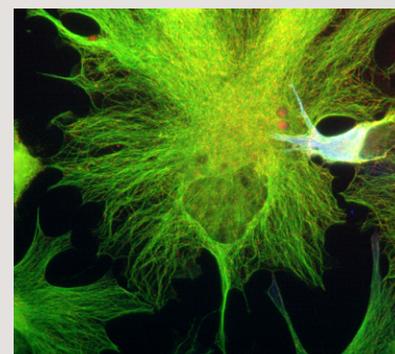
Le poisson zèbre sous le microscope

Il est un petit poisson tropical – dont la taille à l'âge adulte ne dépasse pas 5 cm – devenu un modèle d'étude pour de nombreux biologistes : le poisson zèbre.



Beaucoup le choisissent pour la transparence de ses larves, qui permet d'observer en direct – au vidéo microscope* – les phénomènes biologiques qui s'y déroulent. Il est par exemple au centre d'un des projets de l'équipe de **Sandrine Etienne-Manneville** (unité Polarité cellulaire, migration et cancer), spécialisée dans l'étude de graves tumeurs cérébrales, les gliomes, deuxième type de cancer le plus fréquent chez l'enfant. « *En injectant des cellules de gliomes humains dans le cerveau des poissons, nous pouvons étudier leur comportement, en particulier leur migration, pour mieux comprendre les interactions entre les cellules tumorales et les cellules environnantes au cours de l'invasion du tissu cérébral* » explique la chercheuse. « *Nous espérons ainsi améliorer le diagnostic des gliomes des patients en déterminant leurs propriétés invasives, mais aussi utiliser ce modèle pour tester de manière simple, rapide et physiologique, l'effet de traitements potentiels de ces tumeurs, en ajoutant des composés pharmacologiques directement dans l'eau des poissons.* »

* Coût du vidéo microscope : 350 000 euros.



Cellules de gliome (microscopie à fluorescence).



Lymphocyte infecté par le VIH (jaune) en contact avec un lymphocyte non-infecté (bleu) via une longue extension membranaire qui permet le passage du virus. En rose, un globule rouge voisin. Image acquise par microscopie électronique à balayage par l'équipe d'Olivier Schwartz sur une plateforme d'imagerie de l'Institut Pasteur, et colorisée.



ACTION PASTEUR

Sida, Zika

La traque des virus par l'image



« Le monde microscopique est magnifique ! » témoigne **Olivier Schwartz**, responsable de l'unité Virologie et immunité à l'Institut Pasteur. « Ses images permettent d'illustrer,

voire de générer nos découvertes. Pour étudier les interactions entre les virus et les cellules de l'organisme, j'ai toujours utilisé différentes techniques de microscopie et assisté aux progrès gigantesques de ces dernières années, que ce soit en microscopie optique, optimale pour observer des cellules – ou en microscopie électronique, qui permet notamment de visualiser les virus.

* Voir La lettre de l'Institut Pasteur n° 98.

Aujourd'hui, nous combinons les deux, à la manière de Google Maps : nous pouvons avoir une vue d'ensemble – voir des cellules infectées et non infectées par exemple – puis nous rapprocher des détails, de plus en plus fins, jusqu'à voir des particules virales sur la membrane d'une cellule. » À l'origine d'importantes découvertes sur les « relations » entre le virus du sida et ses cellules cibles (les lymphocytes T CD4, voir image), l'équipe d'Olivier Schwartz s'intéresse aussi de près aux virus émergents comme chikungunya ou Zika. « La vidéo microscopie nous permet de filmer en temps réel l'action de virus rendus fluorescents sur des cellules, et

nous avons ainsi pu récemment observer et décrire l'implosion de cellules infectées par le virus Zika*, qui pourrait être une défense propre à l'organisme pour se débarrasser du virus, nous cherchons à le savoir. »

Sur le bureau du chercheur, non loin d'une petite collection de microscopes « vintage », trône une drôle de structure blanche : trois sphères de la taille d'une mandarine reliées entre elles par des « bras ». Grâce une image de microscopie confocale et à une imprimante 3D, il peut aujourd'hui tenir entre ses mains, faire tourner et voir à l'œil nu ces cellules « en communication », bien réelles à l'origine. On n'arrête pas le progrès !



ACTION PASTEUR

Méningites

Pister les bactéries au cœur de nos vaisseaux



« Nous étudions une étape clé de l'infection par les méningocoques, responsables de graves méningites et de septicémies : la capacité de ces bactéries à interagir avec des vaisseaux sanguins et à s'y coller » explique

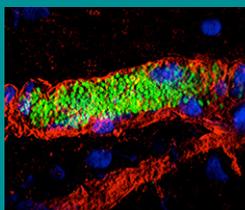
Guillaume Dumenil, responsable de l'unité Pathogénèse des infections vasculaires à l'Institut Pasteur. « Ces bactéries (en vert dans l'image ci-contre) s'agglutinent et se multiplient dans de petits vaisseaux jusqu'à les boucher. Ces vaisseaux finissent par se déchirer, compromettant la circulation

sanguine lors des septicémies et libérant les bactéries dans le liquide céphalo-rachidien lors des méningites. Nous observons cette "colonisation vasculaire" en temps réel sur des modèles expérimentaux, grâce à un dispositif de microscopie installé sur une table antivibratoire et sous une hotte, pour éviter les contaminations*. En complément, sur un microscope électronique de l'unité de Bioimagerie ultrastructurale (lire p. 5), nous étudions des coupes de tissu

avec un niveau de détail énorme. Un autre microscope, à fluorescence, nous a permis de voir comment les bactéries s'enveloppent dans la membrane des cellules de la paroi du vaisseau pour s'y accrocher. C'est la combinaison de toutes ces techniques qui nous donne une idée

précise de ce qui se passe dans l'organisme. » À la clé : l'identification des facteurs d'adhésion aux vaisseaux utilisés par les méningocoques, cibles thérapeutiques potentielles.

* Coût du dispositif : 500 000 euros.



Seuls les microscopes optiques permettent d'examiner des éléments vivants et donc de visualiser en temps réel des phénomènes pathologiques.

• • •

dont les premiers prototypes furent créés par des ingénieurs allemands au début des années 30. Au lieu d'utiliser la lumière (composée de photons) et des lentilles de verre, ils eurent l'idée d'utiliser des électrons, beaucoup plus petits que les photons, accélérés sous vide dans des tubes cathodiques, et des lentilles électromagnétiques. Le résultat fut la visualisation d'éléments encore plus minuscules que ceux visibles avec des microscopes optiques.

À chaque expérience son microscope

Mais avec les microscopes électroniques, on ne peut observer que des éléments figés dans des coupes ultrafines (d'une cinquantaine de nanomètres) et « fixés » par des éléments chimiques ou par le froid (cryogénie). Seuls les microscopes optiques permettent d'examiner

des éléments vivants (dans des cellules en culture ou des modèles expérimentaux) – et donc de visualiser en temps réel des phénomènes pathologiques : l'invasion d'un tissu par une bactérie, le mouvement de cellules métastatiques... et même de les filmer (vidéomicroscopie). Les instruments se sont spécialisés : microscopes électroniques à transmission, à balayage (pour distinguer les reliefs), microscopes optiques confocal (pour voir en 3 dimensions), biphotonique (pour observer en profondeur...). À chaque expérimentation son microscope, et les biologistes utilisent souvent plusieurs types de microscopes pour avoir des vues d'ensemble puis des détails (lire p. 3), des méthodes de microscopie « corrélative » permettant de relier les différents niveaux d'observation. Mais les progrès de la microscopie ne dépendent pas uniquement de l'amélioration des instruments eux-mêmes.

SUITE P. 6



Rejet de greffes, cancers : nos cellules de défense visualisées en 3D en temps réel !

Pionnier de l'imagerie appliquée à l'étude du système immunitaire, **Philippe Bousso** étudie le comportement de nos cellules de défense dans des phénomènes pathologiques comme le rejet de greffe ou les cancers.

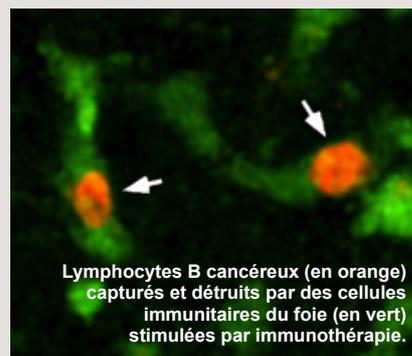


L'unité des Dynamiques des réponses immunes qu'il dirige à l'Institut Pasteur produit des films bien particuliers : on y voit par exemple des cellules de nos défenses naturelles donner le « baiser de la mort » à des cellules cancéreuses. « Nous utilisons pour cela un microscope très performant* et des techniques adaptées développées au laboratoire pour des observations in vivo et en temps réel. L'une d'elles nous permet par exemple de détecter la mort d'une cellule par un changement de couleur. La possibilité de visualiser les cellules dans les conditions réelles a révolutionné la conception qu'on avait du fonctionnement du système immunitaire, beaucoup plus compliqué qu'on ne l'imaginait : ses cellules se déplacent sans

cesse, coopèrent et composent de véritables chorégraphies lors d'une réaction de défense. »

En observant le « ballet » des cellules immunitaires lors d'un rejet de greffe de peau, l'équipe a pu en 2011 prouver l'existence d'un mécanisme cellulaire en jeu, ouvrant la voie à la conception de nouveaux traitements « anti-rejet ». Plus récemment, elle a réalisé d'importantes avancées sur des immunothérapies contre les cancers, ces traitements qui stimulent le système immunitaire du malade pour qu'il attaque ses cellules tumorales, décryptant notamment l'action de greffes de moelle ou de molécules utilisées pour soigner des lymphomes (cancers du sang). « Les immunothérapies sont en plein essor mais souvent, on sait qu'elles fonctionnent sans savoir pourquoi.

Comprendre comment les cellules immunitaires réagissent lors de ces thérapies ouvre la voie à l'amélioration des traitements existants ou à la découverte de nouvelles pistes thérapeutiques. L'imagerie dynamique est de plus un outil puissant pour tester des médicaments : leur effet est immédiatement visible, en temps réel. »



Lymphocytes B cancéreux (en orange) capturés et détruits par des cellules immunitaires du foie (en vert) stimulées par immunothérapie.

* Un microscope biphotonique. Coût : 400 000 euros.



On se sent petit à côté du microscope le plus puissant du monde, Titan Krios™...



À l'Institut Pasteur, le microscope le plus puissant du monde...

En partie financé par de généreux donateurs, le microscope le plus puissant du monde, Titan Krios™, est en cours d'installation sur le campus de l'Institut Pasteur.

Ce « cryo-microscope* » à très haute résolution ressemble à une grande armoire de 3,8 mètres de haut, reliée à des écrans d'ordinateur restituant les images. Son premier atout – mais pas le seul – est la résolution qui peut être atteinte, qui se mesure en quelques dixièmes de nanomètres, soit l'échelle atomique. Tout un pan de la machinerie cachée de la cellule peut être visualisé, de même que la structure de protéines impliquées dans des maladies, utile par exemple pour concevoir des médicaments. Titan Krios™ ouvre la voie à des études jusqu'alors inimaginables pour des chercheurs issus de nombreuses disciplines travaillant sur des maladies aussi éloignées qu'Alzheimer ou le paludisme. Un autre atout vient de sa capacité à générer rapidement quantité de données : robotisé, il permet d'observer jusqu'à 12 échantillons en même temps et de lancer une collecte d'images sur plusieurs jours. Un gain de temps considérable pour la recherche.



Un tel bijou technologique ne s'installe pas n'importe où. « Il est tellement sensible qu'un simple cri pourrait ruiner une expérimentation », ironisait un de ses utilisateurs au Royaume-Uni. Un bâtiment a été spécialement construit pour l'accueillir, doté d'un blindage électromagnétique et conçu pour amortir la moindre vibration (voir ci-contre).

« Un grand nombre de processus liés aux pathologies étudiées à l'Institut Pasteur

sont candidates à l'utilisation du Titan Krios™ et une longue liste de projets – qui doivent passer par un comité de sélection – est déjà en attente », précise **Michael Nilges**, directeur du département de Biologie Structurale et Chimie. « Nous venons aussi de créer une nouvelle unité de recherche spécialisée en microscopie électronique à haute résolution, pour faciliter son utilisation. »



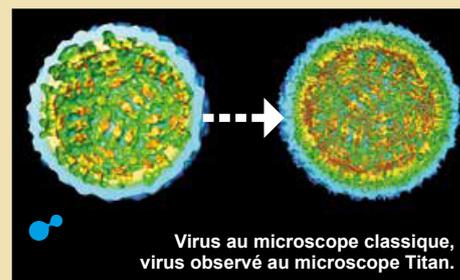
* Les échantillons sont congelés à moins 180 °C pour fixer les molécules dans leur environnement.

... et des experts en imagerie

Bien d'autres microscopes existent sur le campus pasteurien, installés dans les laboratoires de recherche ou, pour les plus perfectionnés, dans deux unités du Centre d'innovation et recherche technologique, l'une dédiée à la microscopie optique, l'autre à la microscopie électronique. « Nous aidons les chercheurs à choisir la méthode la plus adaptée à leurs besoins et à utiliser l'un ou l'autre de nos cinq microscopes électroniques haute résolution », explique **Jacomine Krijnse-Locker**, responsable de l'unité de Bioimagerie ultrastructurale. « Ils ont par exemple servi à visualiser les agrégats formés par le virus *Chikungunya* dans les glandes salivaires du moustique, l'entrée de la

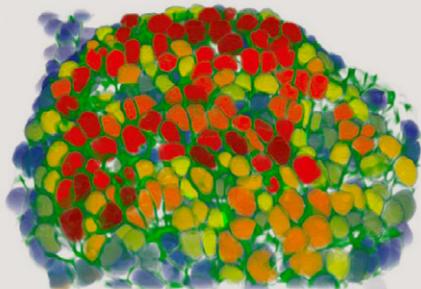


bactérie *Shigella* dans des cellules humaines ou la modification de la paroi de bactéries responsables de méningites sous l'effet d'un antibiotique. En 2016, nous avons ainsi contribué à 85 projets de recherche. » Non loin de là est installée l'unité de Bioimagerie photonique et ses 30 microscopes optiques de haut niveau, utiles à l'observation d'éléments vivants. Pour son responsable, **Spencer Shorte** « les deux unités de microscopie sont complémentaires et collaborent sur de nombreux projets. À côté de notre activité de service, nous faisons de la recherche technologique pour améliorer les méthodes d'imagerie optique, notamment appliquées à la biologie cellulaire et à la microbiologie. Nous voulons repousser encore les limites actuelles ! »



Le premier microscope de Louis Pasteur, en 1853...

* Coût : entre 700 000 et plus de 1 million d'euros.



Analyse d'images : mieux que le cerveau humain

Pour faire avancer les connaissances, il ne suffit pas d'avoir les meilleurs microscopes, il faut pouvoir analyser les images qu'ils génèrent.



« Très souvent, il s'agit de compter, par exemple : combien de centaines de cellules de telle ou telle forme sont dans l'image ? » explique

Jean-Christophe Olivo-

Marin, responsable de l'unité d'Analyse d'images biologiques. « Ces tâches sont rébarbatives et pas toujours reproductibles : selon que l'expérimentateur les

effectue le matin, l'après-midi ou le soir, le résultat n'est pas le même... L'ordinateur, lui, donne toujours le même nombre. »

Née des mathématiques appliquées dans les années 80, l'analyse d'images est aujourd'hui au cœur des technologies de pointe. « Mon équipe de mathématiciens et de physiciens développe des algorithmes pour l'imagerie biologique, pour modéliser par exemple comment des

cellules comme les amibes ou les cellules métastatiques de cancer du sein se déforment pour se déplacer. Calculer la trajectoire d'une cellule dans un film de vidéo microscopie 3D d'une heure prendrait des jours à un chercheur quand l'analyse d'images le fait désormais en temps réel. Nos outils surpassent souvent les capacités de l'humain. »



La « révolution verte » de la microscopie

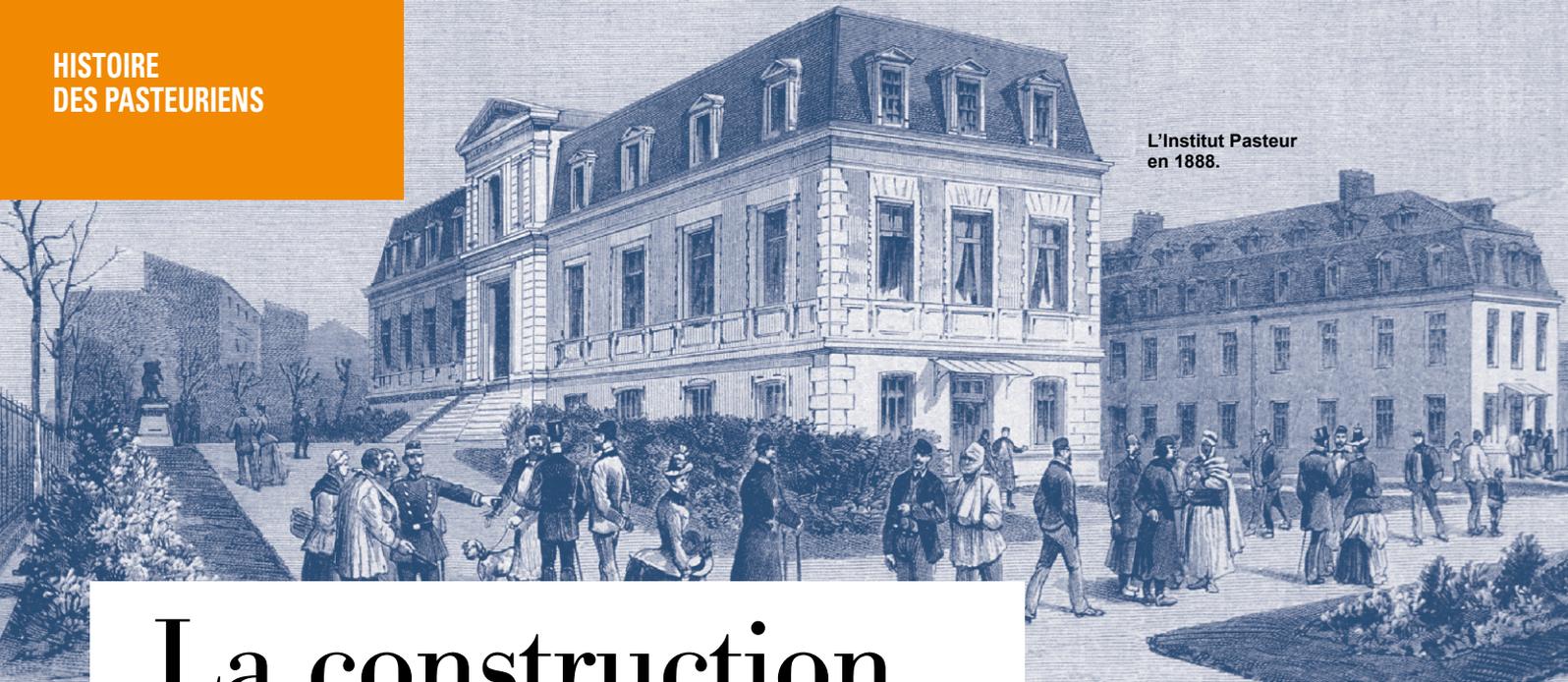
Ainsi, une avancée majeure est née de la découverte en 1962 d'une protéine fluorescente verte... chez une méduse ! On la surnomme GFP (de l'anglais *Green Fluorescent Protein*). Couplée génétiquement à une protéine qu'on souhaite étudier, la GFP la « marque », telle une étiquette fluo. Grâce à ce « mouchard » moléculaire et au microscope à fluorescence, l'activité d'une biomolécule dans son environnement naturel peut être « signalée » en vert, sans que sa fonction soit altérée (des « fluorochromes » auparavant utilisés pour marquer des molécules étaient toxiques pour la cellule). On peut « tagger » des cellules, des bactéries ou des virus, suivre leur itinéraire dans l'organisme, voir où et quand une protéine donnée est fabriquée et en quelle quantité (selon l'intensité de la fluorescence). La GFP déclencha une véritable révolution « verte » en microscopie dans les années 90 et valut aux trois scientifiques qui l'avaient initiée un prix Nobel de Chimie en 2008. L'un d'eux réussit à modifier la GFP pour obtenir des protéines fluos de toutes les couleurs (rouge, bleu...) et marquer ainsi simultanément différents éléments. La révolution vira arc-en-ciel... la GFP est aujourd'hui utilisée en routine dans de très nombreux laboratoires partout dans le monde.

L'ère de la nanoscopie

Aujourd'hui, pas moins de sept prix Nobel de chimie ont été attribués à des scientifiques ayant amélioré la microscopie, dont celui de 2017, à trois chercheurs ayant développé la cryo-microscopie (voir p.5). Mieux équipés pour « voir », les chercheurs bénéficient aussi d'outils pour interpréter leurs observations, comme l'analyse automatisée des images permises par de puissants algorithmes (lire ci-dessus). Grâce au développement phénoménal des performances de la microscopie et des outils associés, les chercheurs engagent aujourd'hui des études qu'ils n'auraient pas imaginé pouvoir réaliser il y a seulement quelques années, qu'il s'agisse de suivre la migration de nouveaux neurones dans le cerveau ou de visualiser la destruction de cellules cancéreuses par nos cellules immunitaires (lire p. 4). L'exploration du monde microscopique (et nanoscopique !) révèle des informations cruciales pour la lutte contre les maladies, accélérant par exemple l'identification de molécules clés, nouvelles cibles pour les médicaments de demain.

Sources de tous ces possibles, les microscopes pourraient être élevés au rang de « héros technologiques » de la recherche biomédicale...

Aujourd'hui, 7 prix Nobel de chimie ont été attribués à des scientifiques ayant amélioré la microscopie, dont celui de 2017.



L'Institut Pasteur
en 1888.

La construction de l'Institut Pasteur

Le 4 juin 1887, l'Institut Pasteur était créé et reconnu d'utilité publique. Les travaux de construction furent lancés dans la foulée...

« La prophylaxie de la rage après morsure est fondée. (...) Il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage », déclarait Louis Pasteur le 1^{er} mars 1886 à l'Académie des sciences, après avoir divulgué les résultats des premières vaccinations humaines contre la rage. Séance tenante, l'Académie nomma un comité qui décida à l'unanimité de lancer une souscription internationale pour la fondation d'un tel centre « sous le nom d'Institut Pasteur ». Le projet évolua pour devenir « à la fois un dispensaire pour le traitement de la rage, un centre de recherche pour les maladies infectieuses et un centre d'enseignement », tel que le stipulent les statuts de l'Institut Pasteur, approuvés par décret du Conseil d'État le 4 juin 1887.

Le premier problème à résoudre fut le choix et l'acquisition d'un terrain pour construire l'Institut. Pasteur avait pensé au départ solliciter la Ville de Paris. « Les savants accourent de toutes les parties du monde pour s'initier à la pratique de l'atténuation des virus, il faut leur offrir une hospitalité digne de Paris et de la science française », déclarait en avril 1886 le président du Conseil municipal. Mais les discussions étaient vives, certains membres du Conseil – détracteurs des méthodes pasteurienne – s'opposant au projet. Fin mai 1886, un terrain déjà utilisé par Pasteur rue Vauquelin et 2 500 mètres carrés

supplémentaires furent finalement concédés. Après réflexion, Pasteur déclina l'offre. « Chacun, au laboratoire, préfère une installation plus modeste mais indépendante pour la création du nouvel Institut », écrit-il en janvier 1887 au vice-président du Conseil municipal de Paris. En mars 1887, alors que la souscription avoisinait les 2 millions de francs or, un terrain de 11 000 mètres carrés fut acquis pour 450 000 francs rue Dutot*, dans le « lointain Vaugirard ». L'architecte Petit planchait déjà depuis des mois sur les plans du futur Institut et lança les travaux en juin.

Pierres de taille, pierres meulières et briques furent utilisées pour élever deux grands corps de bâtiments parallèles réunis par un couloir central, avec une façade de style Louis XIII. Le 1^{er} octobre, « la toiture est déjà assez avancée », mais l'architecte meurt peu après, et son second, Brébant, prend le relais. Le 29 décembre, Pasteur écrit : « la construction est entièrement couverte. Elle a un très bel air. »

Quelques mois d'aménagements plus tard, le 14 novembre 1888, l'Institut Pasteur fut inauguré par le président Sadi Carnot. Ce bâtiment « historique » est le seul qu'ait connu Louis Pasteur. Il y vécut jusqu'à sa mort sept ans plus tard, le 28 novembre 1895, et y repose aujourd'hui, dans une crypte construite pour abriter son tombeau.



L'INSTITUT PASTEUR, DE LOUIS À AUJOURD'HUI

Dans le premier bâtiment de l'Institut Pasteur étaient installés les appartements de Louis Pasteur* et de sa femme et le laboratoire du savant (bien que celui-ci souhaitait au départ éviter des frais pour lui-même et rester à l'École normale). Dans l'autre bâtiment se trouvaient les services généraux de la Rage confiés au Dr Grancher, quatre laboratoires pour l'étude des maladies infectieuses – dirigés par Émile Duclaux, Émile Roux, Elie Metchnikoff et Charles Chamberland –, et des salles de cours. Ce n'est qu'en 1900 que l'Institut s'agrandit : un terrain mitoyen fut acheté grâce à la générosité de Madame Lebaudy pour construire un hôpital, sur ses fonds, et un Institut de chimie biologique, financé par la Baronne de Hirsch. Aujourd'hui, l'Institut Pasteur est un vaste campus d'une vingtaine de bâtiments sur près de 6 hectares.

* Aujourd'hui transformés en Musée Pasteur.

* Aujourd'hui rue du Docteur Roux, dans le XV^e arrondissement de Paris.

THÉRAPIE GÉNIQUE

Succès contre une maladie neurodégénérative de l'enfant

Les résultats d'un essai de thérapie génique conduit par l'Institut Pasteur et réalisé à l'hôpital Bicêtre* chez des enfants atteints d'une maladie neurodégénérative grave – la maladie de Sanfilippo de type B – montrent après 30 mois de suivi une bonne tolérance au traitement et un bénéfice neurocognitif pour les patients.

Le syndrome de Sanfilippo, maladie génétique rare qui touche un enfant sur 100 000, se manifeste vers l'âge de deux ans par une hyperactivité et un déficit intellectuel progressif, et conduit en 5 à 10 ans à un état de polyhandicap et à un décès prématuré. Cette terrible maladie est due à une anomalie génétique qui empêche la production d'une enzyme nécessaire à la dégradation de « mucopolysaccharides », dont l'accumulation est toxique pour les cellules du cerveau. Aboutissement de deux décennies de recherche, l'essai thérapeutique



de phase I/II, débuté en octobre 2013 chez quatre enfants atteints âgés de un an et demi à quatre ans, consistait à injecter dans le cerveau un vecteur de thérapie génique capable d'induire la production de l'enzyme manquante par les cellules cérébrales. Ces résultats encourageants, qui devront être confirmés par un essai de phase III, laissent espérer pouvoir proposer à l'avenir ce traitement aux enfants atteints de la maladie de Sanfilippo.

* Essai mené par le Dr Jean-Michel Heard de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, et les Professeurs Marc Tardieu et Michel Zerah, de l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et des universités Paris-Sud et Paris Descartes.

PALUDISME

Pister les moustiques « super-propagateurs »

Les moustiques vecteurs du paludisme peuvent désormais être repérés plus facilement.



Après des investigations dans différents villages de Guinée, du Kenya et du Burkina Faso, des chercheurs* viennent en effet d'identifier un marqueur génétique qui permet de distinguer les moustiques les plus aptes à être infectés par le parasite en milieu naturel, et donc à transmettre la maladie. Ce marqueur correspond à une variation génétique naturellement répandue chez le moustique *Anopheles gambiae*, principal vecteur du paludisme en Afrique. Les insectes qui en sont porteurs passent en outre plus de temps à l'extérieur, alors que les mesures de protection actuelles ciblent davantage les moustiques à l'intérieur des habitations. Des stratégies de lutte antivectorielle plus ciblées pourraient découler de ces résultats et améliorer la prévention du paludisme, qui frappe plus de 20 millions de personnes chaque année dans le monde.

* Étude menée par Kenneth Vernick, chef de l'unité de Génétique et de génomique des insectes vecteurs à l'Institut Pasteur, en collaboration avec des chercheurs du CNRS et de l'IRD, et des équipes scientifiques africaines et américaines.



ALLERGIES

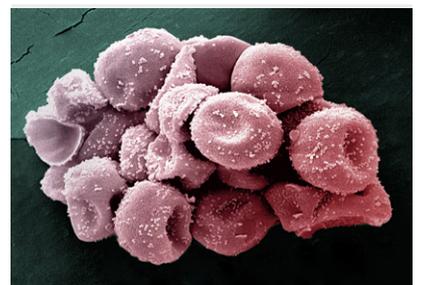
Réactivité croisée

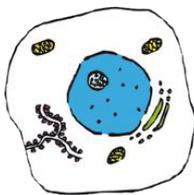
Certaines personnes exposées et sensibilisées dès leur plus jeune âge au pollen de cyprès manifestent une fois adultes des allergies aux agrumes et à la pêche.

Pourquoi ? Une étude internationale coordonnée à l'Institut Pasteur* vient d'expliquer cette « réactivité croisée », en mettant en évidence de nombreuses similarités entre une molécule allergénique (allergène) du pollen de cyprès, un allergène de pêche et un allergène d'orange : tous trois appartiennent à une nouvelle famille d'allergènes respiratoires et alimentaires. Si le système immunitaire d'un individu développe une intolérance à l'allergène du pollen de cyprès, il sera beaucoup plus sensible à des allergènes de la même famille, et donc à ceux de pêche ou d'orange. Ces allergènes nouvellement caractérisés pourraient désormais être inclus dans les batteries de tests proposés aux personnes allergiques, et ainsi améliorer le diagnostic. Rappelons que 30% de la population des pays industrialisés souffrent d'allergies et que les cas de syndromes « pollen/aliment » sont en augmentation.

* Étude coordonnée par Pascal Poncet, du Centre d'innovation et recherche technologique de l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'APHP (hôpital Armand Trousseau), des équipes de l'université de Chimie et de Technologie de Prague (République tchèque), de l'université d'Hokkaido (Japon) et le service de pneumo-allergie de l'hôpital La Timone de Marseille (AP-HM).

Grains de pollen de cyprès observés en microscopie à balayage.





Cellule
10 - 100 µm



Bactérie
2,5 µm

Virus
150 nm

DIMENSIONS

Quelle est la taille d'un microbe ?

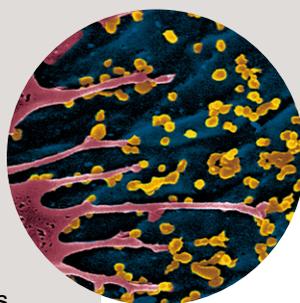
Invisibles à l'œil nu par définition, les microbes ont des tailles extrêmement variables selon qu'il s'agisse de virus, de bactéries, de champignons microscopiques ou de parasites.

Les plus petits sont les virus. Leur taille se mesure en milliardième de millimètre (1 million de fois plus petit qu'un millimètre) : le virus de la poliomyélite, par exemple, mesure 0,03 micromètres, soit 30 nanomètres (la taille des virus se situant entre 10 et 400 nanomètres). Les bactéries, elles, sont 1 000 fois plus grandes que les virus. Leur taille moyenne est de 0,5 à 1 micromètre, mais certaines dépassent les 50 micromètres. Les champignons microscopiques (moisissures, levures) mesurent entre 4 à 100 micromètres. Enfin, les plus gros des micro-organismes sont des parasites : celui du paludisme – *Plasmodium* – mesure à certains stades 40 micromètres ; l'amibe, elle, est 10 fois plus grosse, mesurant autour de 300 micromètres. Si l'on a bien suivi : l'amibe est donc 10 000 fois plus grande que le virus de la poliomyélite... Le monde invisible a ses géants et ses lilliputiens.

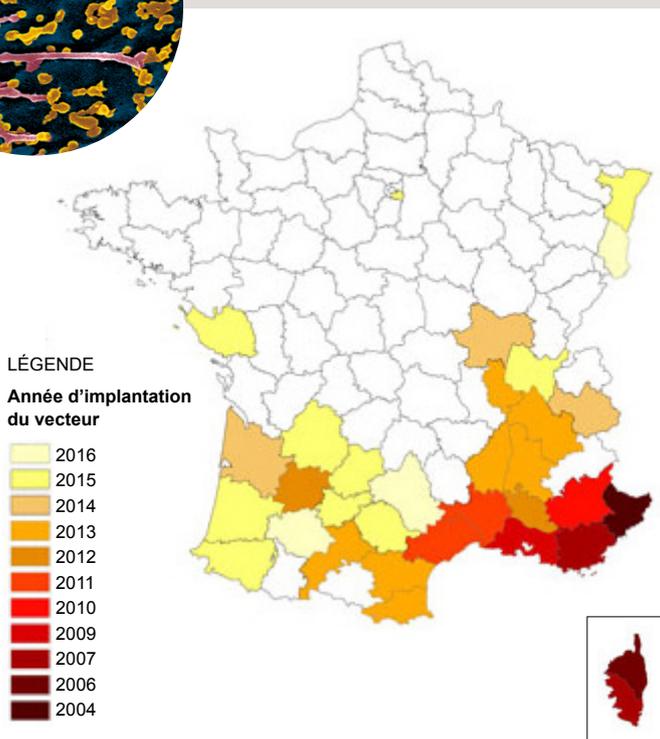
FOCUS

Le chikungunya est-il vraiment présent en France ?

Oui. La transmission locale du chikungunya a encore été attestée l'été dernier dans le Sud-Est de la France, avec un foyer dans la commune de Cannet-des-Maures dans le département du Var : 8 cas ont été recensés, 6 confirmés et 2 probables*. Pour le premier cas confirmé, aujourd'hui guéri, les symptômes étaient apparus le 2 août et il n'avait pas voyagé dans les 15 jours précédents. Les jours suivants, 13 personnes de 3 à 77 ans – habitant toutes dans le même quartier de Cannet des Maures – avaient déclaré des symptômes analogues et avaient alors été considérées comme des « cas suspects » par l'Agence régionale de santé. Leurs lieux de résidence ainsi que leurs abords et les endroits qu'ils avaient fréquentés avaient immédiatement été démoustiqués. Il s'agit du deuxième épisode de transmission de chikungunya « autochtone » – c'est-à-dire acquis sur le territoire par opposition aux cas importés (personnes de retour de voyage) – dans le département du Var et du troisième en métropole : un foyer de 2 cas autochtones de chikungunya s'était déclaré en 2010 à Fréjus et un foyer de 11 cas en 2014 à Montpellier. En cause dans tous les cas : le moustique tigre *Aedes albopictus*, identifié pour la première fois en France métropolitaine en 2004 dans les Alpes-Maritimes, et actuellement installé dans 33 départements métropolitains. Dans ces départements, il existe un risque de transmission autochtone du virus lorsque des personnes infectées sont de retour de voyage dans des pays où le virus circule. Ce moustique peut également véhiculer le virus de la dengue.



Virus chikungunya à la surface d'une cellule.



Département et année d'implantation du vecteur *Aedes albopictus* en France métropolitaine.

* Au 7 septembre 2017. Source : Institut de veille sanitaire.

SÉNÉGAL

Diminution drastique de l'exposition au paludisme

La prévalence du paludisme au Sénégal est passée de plus de 30 % à moins de 5 % entre 2000 et 2015, grâce à la mise en place de mesures de prévention préconisées par l'Organisation mondiale de la santé : traitement par combinaisons à base d'artémisinine, diagnostic rapide, moustiquaires imprégnées d'insecticides...

Quel est l'impact de ces mesures sur l'immunité antipaludique des populations ? Des chercheurs de l'Institut Pasteur de Dakar* ont comparé les quantités d'anticorps sanguins actifs contre des antigènes du parasite entre 2002 et 2013 chez des habitants des villages de Dielmo et Ndiop au sud du pays, suivis depuis plus de 20 ans. Une

chute importante de l'immunité contre le paludisme a été constatée dans toutes les tranches d'âge. Ceci témoigne de l'efficacité des stratégies de prévention, qui ont abouti à une diminution considérable de l'exposition des populations au paludisme.



* En collaboration avec les Instituts Pasteur de Madagascar et de Paris et de l'Institut de recherche pour le développement (IRD).



GUYANE

Un cas mortel de fièvre jaune

Le Centre National de Référence des arbovirus de l'Institut Pasteur de la Guyane a confirmé le 23 août dernier un cas d'infection par le virus de la fièvre jaune sur le territoire guyanais.

Le dernier cas de fièvre jaune diagnostiqué dans le département, déjà identifié par l'Institut Pasteur à Cayenne, remontait à 1998. Selon l'Agence régionale de santé, la patiente décédée le 9 août dernier à l'hôpital de Cayenne avait des antécédents de séjour en forêt et aurait pu être contaminée dans la zone frontalière de Oiapoque au Brésil, pays touché par une importante épidémie cette année (voir p. 11). À l'instar de nombreux autres membres du Réseau international des Instituts Pasteur, l'Institut Pasteur de la Guyane joue un rôle essentiel dans la surveillance et l'alerte face aux émergences infectieuses. Il avait déjà été en 2015 à l'origine de la confirmation des premiers cas d'infections au virus Zika au Surinam puis en Guyane.

MONDE

Coqueluche : des progrès mais un manque de surveillance

Maladie respiratoire très contagieuse causée par une bactérie, la coqueluche peut s'avérer grave voire mortelle pour les nourrissons.

Selon les dernières estimations, le nombre de cas chez les enfants de moins de 5 ans est passé, au niveau mondial de 30,6 millions en 1999 à 24,1 millions en 2014, et le nombre de décès de 390 000 à 160 700. « Ces progrès considérables prouvent l'efficacité de la vaccination », souligne le Dr Nicole Guiso*. « Il faut toutefois les pondérer : ils sont basés sur les déclarations de 76 pays seulement, sur les 192 membres de l'OMS. L'estimation de la mortalité varie en réalité de 38 000 à 670 000. » Cet écart témoigne de l'absence de surveillance de la coqueluche dans de nombreux pays. D'où l'importance du projet PERILIC* mené depuis 2015 par l'Institut Pasteur pour mettre en place une surveillance pérenne de la coqueluche dans quatre régions du monde, avec les Instituts Pasteur du Cambodge, d'Iran et de Madagascar et l'Agence de médecine préventive au Togo. PERILIC apporte aussi des données utiles pour adapter

* Présidente du conseil scientifique de PERILIC (PERTussis In Low and middle Income Countries).

la stratégie vaccinale dans les pays à ressources limitées, en étudiant la durée de protection induite par une primo vaccination à 6-10-14 semaines, ou encore en enquêtant sur la source de contamination dans l'entourage de nourrissons atteints de coqueluche.





Aedes aegypti.

La fièvre jaune

Décrite pour la première fois au milieu du XVI^e siècle au Yucatán (Mexique), la fièvre jaune est due au virus *amaril*, transmis par des moustiques et isolé en 1927 simultanément au Ghana et au Sénégal, à l'Institut Pasteur de Dakar. Aujourd'hui, la maladie est endémique en Afrique et a refait son apparition en Amérique du Sud.

Du Minas Gerais à Bahia

Cette année, une épidémie a frappé le Brésil, et provoqué le décès d'une ressortissante brésilienne en Guyane où aucun cas n'était survenu depuis 19 ans (voir p. 10). Qualifiée par l'Organisation mondiale de la santé de « plus importante flambée épidémique survenant dans les Amériques depuis les trente dernières années », elle a touché près de 800 personnes et provoqué 261 morts. Pas moins de 37 millions de doses de vaccin contre la fièvre jaune ont été distribuées dans cinq régions du pays (Minas Gerais, Espírito Santo, São Paulo, Pará et Bahia). À l'annonce de la fin de l'épidémie, le 6 septembre dernier, le ministère de la Santé brésilien précisait que « les efforts de vaccination se poursuivent, car le taux de couverture moyen dans les zones ci-dessus est d'environ 60%, en dessous de l'objectif de 95% ».



Virus de la fièvre jaune.

Une fièvre hémorragique

Mais comment se manifeste cette dangereuse maladie ? Fièvre, douleurs musculaires, maux de tête, frissons, anorexie, nausées et vomissements surviennent 3 à 6 jours après l'infection, lors de sa phase « aiguë ».

Au bout de 3 à 4 jours, la plupart des malades voient leur état s'améliorer mais 15% des patients présentent une deuxième phase plus toxique dans les 24 heures suivant la rémission initiale. Une fièvre élevée se réinstalle. Le patient présente rapidement une jaunisse (d'où le terme de fièvre « jaune ») et se plaint de douleurs abdominales accompagnées de vomissements. Des saignements peuvent apparaître au niveau de la bouche, du nez, des yeux ou de l'estomac. La fonction rénale se détériore et la moitié des malades développant cette phase toxique décèdent dans les 10 à 14 jours. Aucun traitement spécifique n'existe aujourd'hui contre cette fièvre « hémorragique ».

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

Aujourd'hui, la fièvre jaune sévit dans les régions tropicales d'Afrique et des Amériques, qui regroupent plus de 900 millions d'habitants. Plus de 200 000 cas surviendraient chaque année dans le monde, dont 30 000 à 60 000 décès, et le nombre de personnes infectées a progressé ces deux dernières décennies en raison de la déforestation, de l'urbanisation, des mouvements de population et du changement climatique. Le vaccin contre la fièvre jaune est heureusement très efficace, en une seule injection, et protège à vie. Il est fortement recommandé – et parfois obligatoire – aux voyageurs qui se rendent dans des pays d'endémie.



Vaccin anti-amaril

Dès 1932, des chercheurs de l'Institut Pasteur de Dakar mirent au point le premier vaccin contre la fièvre jaune. Aujourd'hui, cet institut est doté d'un laboratoire de production du vaccin anti-amaril, pouvant produire jusqu'à 10 millions de doses annuelles. Il est l'un des quatre laboratoires dans le monde à avoir l'agrément de l'OMS pour la fourniture de vaccin auprès des organismes des Nations Unies.

Laboratoire de production de vaccins à Dakar.



EXPOSITION

Pasteur, l'expérimentateur

Réalisée par Universcience en collaboration avec l'Institut Pasteur, l'exposition « Pasteur, l'expérimentateur » se tiendra au Palais de la Découverte à Paris du 12 décembre prochain au 19 août 2018.

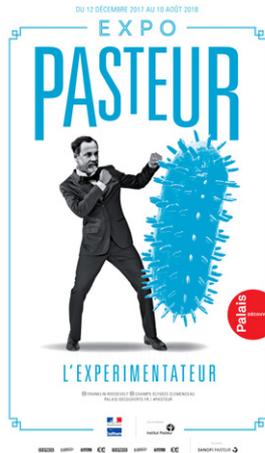
Elle retrace le parcours de Louis Pasteur, ses nombreux domaines de recherche, son talent d'expérimentateur, mais aussi son rapport à l'art, aux techniques et à l'industrie, et présente aussi des faits et personnages restés dans l'ombre. Avec une scénographie faisant référence au théâtre, elle se décompose en six actes illustrant les grandes périodes scientifiques du savant. Films, éléments

Du mardi au vendredi de 9h30 à 18h, le samedi de 9h30 à 19h et le dimanche de 10h à 19h. Fermé le lundi. Tarif: 9 € Tarif réduit: 7 €

interactifs, reconstitutions, maquettes animées et théâtres optiques se succèdent pour raconter l'histoire du savant et des travaux qu'il mena avec ses collaborateurs. « Aborder un tel personnage sera l'occasion de comprendre comment les sciences se font, et pourquoi ce scienti-

fique est devenu, en France et ailleurs, un mythe et l'égal d'un Victor Hugo », précise Universcience.

Palais de la découverte. Avenue Franklin D. Roosevelt, 75008 Paris. M° Franklin D. Roosevelt.



Pasteurdon 2017 merci !

La 11^e édition du Pasteurdon s'est tenue du 12 au 15 octobre dernier grâce à la mobilisation de 24 chaînes de télévision et de 14 stations de radio, au concours de la comédienne Alexandra Lamy, marraine de l'opération depuis 2011, et à l'engagement du cinéaste Claude Lelouch, qui a réalisé le film de la campagne. Un bel élan de générosité s'est exprimé en faveur des chercheurs de l'Institut Pasteur, avec près d'1,5 million d'euros de dons recueillis.

Un grand merci à tous les donateurs !



LIVRE

Institut Pasteur / Recherche et médecine de demain

Alors qu'approche l'anniversaire des 130 ans de l'Institut Pasteur, cet ouvrage illustré, accessible à tous, explique les grands combats et les enjeux médicaux

de l'Institut et de son réseau international, et rend hommage aux hommes et aux femmes, habités par l'esprit humaniste de Louis Pasteur, qui œuvrent au quotidien pour la santé humaine et le progrès médical.

S'il retrace 130 ans d'histoire, de recherche et de découvertes, il met aussi l'accent sur les programmes en cours, porteurs des progrès médicaux de demain : lutte contre le paludisme, progrès contre le sida, nécessité de combattre l'antibiorésistance, espoir de nouveaux traitements offert par les cellules souches, rôle du microbiote intestinal sur la santé, recherches sur les maladies neurodégénératives... Un livre de référence sur l'Institut Pasteur, au cœur des enjeux actuels de santé publique.

Institut Pasteur / Recherche et médecine de demain. Éditions de La Martinière. 29,90 €, dont 1 euro reversé à l'Institut Pasteur. 208 pages, format : 190x255. Parution le 16 novembre 2017.

BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

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



Je fais un don de:

- 30€ 45€ 60€ 75€ 100€ Autre montant €
 Sur www.pasteur.fr
 Par chèque bancaire 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: François Romaneix • **Directeurs de la rédaction:** Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • **Rédactrice en chef:** Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro: Marion Doucet, Elisabeth Liber, Annick Perrot, Olivier Rescaionière • **Direction artistique, réalisation:** BRIEF • **Crédit photos:** Institut Pasteur, ©Youcef Shahali / Colorisation Jean-Marc Panaud, © Institut Pasteur / J. Do Kokou, Shutterstock, D.R. • **Impression:** Imprimerie Guillaume • **N° de commission paritaire:** 0122 H 88711 • **ISSN:** 1243-8863 • **Abonnement:** 6 euros pour 4 numéros par an • **Contact:** Institut Pasteur – 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris – Tél. 01 40 61 33 33
Cette lettre a été imprimée sur du papier et selon des procédés de fabrication respectueux de l'environnement.

www.pasteur.fr dons@pasteur.fr