

## ÉDITO . . . . .

### INFECTIONS ET CANCERS



Vous découvrirez dans ce nouveau numéro de *La lettre de l'Institut Pasteur* une équipe de chercheurs mobilisée autour d'une bactérie bien particulière : elle est à l'origine de la

majorité des cancers de l'estomac et c'est la seule bactérie reconnue comme agent cancérigène. On connaît en revanche plusieurs virus associés à des cancers. Ceux des hépatites B et C, après une infection chronique, peuvent provoquer un cancer du foie. Des papillomavirus sont à l'origine du cancer du col de l'utérus. Certaines leucémies et des lymphomes sont attribués à un virus moins connu du public, le virus HTLV. Globalement, on estime aujourd'hui qu'environ 20% des cancers sont d'origine infectieuse. Comme vous le savez, l'Institut Pasteur est à la pointe de l'étude des agents infectieux, et une attention particulière est bien sûr portée à ceux qui peuvent déclencher ces maladies terribles que sont les cancers. J'ai particulièrement à cœur de renforcer nos recherches sur « infections et cancers » : cette thématique est au centre d'un des grands projets scientifiques que j'ai proposé à nos chercheurs de développer dans les années à venir. Pour ce grand projet, nous avons plus que jamais besoin de votre soutien. Seule la recherche permettra d'imaginer une prévention efficace ou des traitements novateurs face aux « cancers infectieux ».

Merci d'accompagner notre combat.

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

## REPORTAGE

# 10 contre 1

## Une équipe de chercheurs face à une étonnante bactérie



Quelques-uns des chercheurs de l'unité de Pathogénèse de *Helicobacter* dans leur laboratoire à l'Institut Pasteur. De gauche à droite : Frédéric, Marie, Lamya, Hilde, Éliette, Éloïse et Lionel.

**Ils sont une dizaine – chercheurs, étudiants, post-doctorants...** – à poursuivre la même quête : dévoiler les secrets d'une bactérie très particulière, *Helicobacter pylori*. C'est la seule bactérie capable de vivre dans le milieu acide de l'estomac et la seule reconnue comme agent cancérigène. Dans l'équipe de Hilde de Reuse à l'Institut Pasteur, Daniel, Frédéric et Marie cherchent à comprendre les clés de sa

survie dans l'estomac ; Éliette, Lionel, Valérie et Jason étudient les conséquences de l'infection sur nos cellules et testent des biomarqueurs prédictifs du cancer de l'estomac ; Éloïse et Lamya décryptent la régulation des gènes de la bactérie. Nous sommes allés à leur rencontre pour vous faire découvrir leur travail et leurs espoirs. Moments choisis...

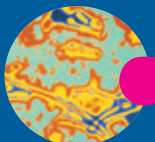
SUITE P. 2



07

HISTOIRE

Hélène Sparrow



10

INTERNATIONAL

Ebola : l'Institut Pasteur en première ligne



11

LE POINT SUR...

La maladie de Chagas

## 10 contre 1 ! Une équipe de chercheurs face à une étonnante bactérie



Chaque lundi, c'est la réunion « des cahiers de labo »

### La réunion « des cahiers de labo »

Le lundi matin, toute l'équipe se retrouve dans le bureau de la responsable de l'« unité de Pathogénèse de *Helicobacter* », Hilde De Reuse (voir Entretien p.5).

Chacun apporte son cahier de laboratoire, où sont consignés au jour le jour tous les détails

de leurs expériences (les « manips ») et tous leurs résultats, en une alternance de notes manuscrites et de collages – courbes d'analyses, diagrammes, photos... La discussion s'engage sur les congrès en préparation, puis Hilde annonce que la réponse aux demandes de financement effectuées arrivera cet été (L'argent, nerf de la recherche!). Viennent ensuite des questions pratiques, comme la quantité de sérum (nécessaire pour les milieux de culture) à commander. « Et maintenant, parlons science ! » lance Hilde. Lamya, post-doctorante, présente ses derniers résultats aux autres membres de l'équipe, qui les commentent, demandent des

précisions, font des suggestions. Puis vient le tour d'Éloïse, étudiante en thèse. Sa manip' a donné des résultats inattendus. S'ensuit une discussion animée, chacun cherchant à comprendre. « Tu as pris quel protocole ? » « C'est la souche qu'ils nous ont envoyée de Bordeaux ? » « As-tu vérifié tes fractionnements ? »

### La longue aventure de la publication

Quelques discussions scientifiques plus loin, la réunion finira par une bonne nouvelle, annoncée par Éliette, chercheuse : une revue scientifique vient d'accepter un de leurs articles. Pour apprécier, il faut savoir que publier un article scientifique – qui rend publics les résultats d'expériences et les méthodes mises en place pour les obtenir – est une aventure en soi. « L'écriture dure trois à six mois, nécessaires aux échanges entre les collaborateurs et aux nombreux allers retours du texte », nous explique Éliette. « Puis on le présente à un journal, où il est lu par des scientifiques du domaine. Certains journaux répondent en trois semaines, d'autres trois mois plus tard. Le journal peut ne pas être intéressé par l'article, et il faut alors le présenter ailleurs. Ou bien des manips

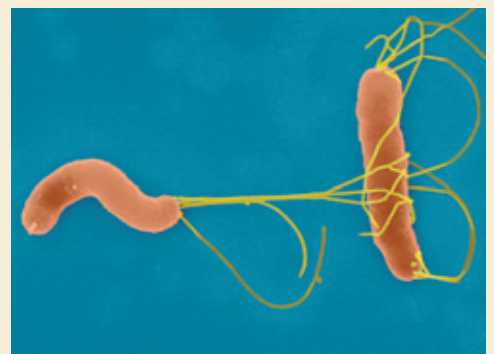
## L'ENJEU : LA BACTÉRIE DES ULCÈRES ET DES CANCERS DE L'ESTOMAC

**Découverte en 1983, *Helicobacter pylori* colonise l'estomac de près de la moitié de la population mondiale\***. C'est la seule bactérie capable de survivre dans l'environnement très acide de l'estomac. L'infection par *Helicobacter pylori* provoque toujours une gastrite chronique, qui passe inaperçue dans la majorité des cas. Chez 10 % des personnes, elle est responsable d'un **ulcère gastroduodéal** (60 000 à 80 000 nouveaux cas par an en France), autrefois

attribué au stress et caractérisé par la présence de plaies sur la muqueuse digestive : 90 % de ces ulcères ont pour cause l'infection par *Helicobacter pylori* (10 % sont dus à certains médicaments « gastro-toxiques » : anti-inflammatoires non stéroïdiens, aspirine...). Chez d'autres personnes infectées (1 à 3 %), après une lente progression des lésions de la muqueuse de l'estomac durant des décennies, un **cancer gastrique** se déclare : près de 80 % des cancers de

l'estomac sont consécutifs à une infection par *H. pylori*. Ils représentent la **seconde cause de mortalité par cancer dans le monde**, avec chaque année 990 000 nouveaux cas entraînant environ 800 000 décès (6 000 à 8 000 nouveaux cas par an en France et 4 400 décès en 2011). Ulcères gastroduodéaux ou cancers gastriques peuvent être

évités si *Helicobacter pylori* est éradiqué à temps. Des examens, dont certains ne sont pas invasifs (tests respiratoires), permettent de détecter la bactérie. Et un traitement antibiotique pendant dix jours est généralement suffisant pour l'éradiquer... ●



*Helicobacter pylori*

\* L'infection se produit dans l'enfance par contacts rapprochés entre individus, et son incidence varie en fonction des zones géographiques et des conditions de vie.

# 10 contre 1! Une équipe de chercheurs face à une étonnante bactérie



Valérie Michel est entrée à l'Institut Pasteur en 1984, après un bac spécialisé « analyses biologiques », et s'est professionnalisée au rythme de une à deux formations par an.

## L'ESPRIT D'ÉQUIPE

« On dit parfois que les techniciennes qui travaillent depuis longtemps à l'Institut Pasteur sont aigries : pas moi ! » lance-elle en souriant. Valérie aime le travail « à la paillasse » : « Il faut bien prévoir sa manip' sur le papier, bien la penser, toujours anticiper, être certaine d'avoir tous les produits. On me surnomme « le BHV du labo » car je préfère avoir deux kits d'avance plutôt que de me retrouver en panne de matériel ! » Elle participe à la conception des protocoles, aux joies ou

aux déceptions qui accompagnent les résultats, et a d'autres responsabilités au laboratoire que l'expérimentation : elle s'occupe des commandes et est responsable « hygiène et sécurité » (« j'embête tout le monde avec la gestion des déchets ! »). De par ses différentes fonctions, Valérie interagit donc avec tous les membres de l'Unité. Et c'est

bien ce qui lui plaît : « L'esprit d'équipe, c'est ce que j'aime dans ce métier ». ●



supplémentaires sont demandées, qu'il faut prendre le temps de réaliser. Globalement, il faut compter six mois à un an entre la soumission de l'article et sa publication ». On comprend pourquoi dans les laboratoires, tout article publié est fêté par toute l'équipe autour d'un pot...

### Au microlitre près...

Mais avant toute publication, il y a des centaines de manip's ! Nous avons suivi Valérie, technicienne (voir encadré ci-dessus), dans une étape d'expérimentation de la recherche de biomarqueurs prédictifs du cancer gastrique. Elle vient de recevoir d'un hôpital des échantillons de sang de patients. Installée à la « paillasse » (le plan de travail du laboratoire), Valérie pose devant elle sa plaque à 96 puits (voir photo). Chacun de ces minuscules puits va recevoir quelques microlitres (millionièmes de litres) d'un échantillon de sang de patient (un patient par puits). Des réactifs seront ensuite rajoutés, puits après puits, grâce à une pipette réglée au microlitre près que Valérie active patiemment. « C'est un peu le jeu de la bataille navale ! ». Elle colle ensuite précautionneusement un film transparent sur sa petite plaque pour assurer l'étanchéité. Puis sort du labo, se rend dans une pièce « commune » – ces salles où sont installés des équipements partagés par plusieurs unités de recherche

## Jeunes chercheurs, mode d'emploi

Au 31 mai 2014, il y avait dans l'ensemble des laboratoires de l'Institut Pasteur 211 doctorants et 262 post-doctorants. Le doctorant ou étudiant en thèse de doctorat ou « thésard » travaille trois à quatre ans dans un laboratoire pour développer son sujet de recherche, encadré par un « directeur de thèse », puis soutient sa thèse devant un jury.

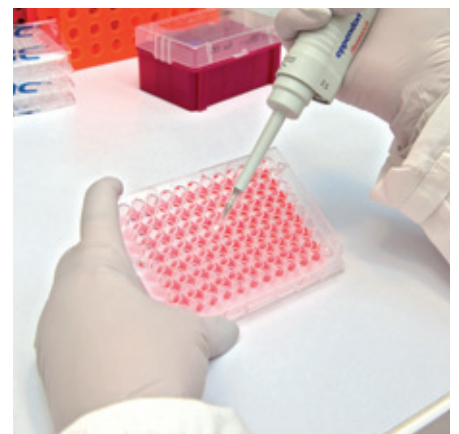
Le post-doctorant est titulaire d'une thèse de doctorat. Son contrat, un CDD, dure en général deux à cinq ans. Il lui faudra souvent faire plusieurs « post-docs » avant d'espérer obtenir un contrat de chercheur, en CDI : tous ces jeunes chercheurs en ont conscience, il y a malheureusement bien plus de candidats

que de postes. « Nous avons des formations d'ouvertures à d'autres métiers – communication scientifique, droit des entreprises, brevets, enseignement... – dans les écoles doctorales, car plus de la moitié des thésards va devoir se reconverter », précise Éloïse Galtier, en première année de thèse, qui rêve d'être enseignant-chercheur.

de l'Institut (trois dans le cas présent) et introduit la plaque dans une centrifugeuse (« pour que toutes les gouttes tombent bien au fond des puits »).

### Travailler en aveugle

L'opération est rapide et la plaque est ensuite acheminée dans une autre pièce commune, dans un appareil automatisé, relié à un ordinateur, qui amplifie le matériel génétique contenu dans chaque puits et mesure la présence de certains gènes. Les courbes de résultats sortiront



● ● ●  
SUITE P. 4



## 10 contre 1! Une équipe de chercheurs face à une étonnante bactérie

• • •

dans deux heures... Cette manip' fait partie d'une série d'expériences initiée il y a quelques semaines et dont les résultats doivent impérativement être obtenus en septembre, pour compléter un dépôt de brevet (voir encadré p.6). « C'est assez stressant: nous sommes limités par le temps et nous ne savons absolument pas si l'expérience donne les résultats espérés », souligne Valérie. « Car nous travaillons à l'aveugle, sans savoir à quoi correspondent les échantillons, c'est la règle: nous ne pourrions relier les résultats aux patients qu'en fin d'expérimentation. »

### Chercheurs en herbe

Tous dans le laboratoire travaillent « à la paillasse ». Les étudiants en thèse et les post-doctorants mènent en pratique leurs propres expérimentations. « J'adore "manipuler" », dit Lionel, qui prépare sa thèse de doctorat sur des facteurs produits par les cellules lors de l'infection par *Helicobacter*.



« C'est grâce à ce travail qu'on a les réponses aux questions qu'on se pose. » À l'ordinateur, une grande partie du temps des chercheurs consiste « à faire

de la bibliographie », c'est-à-dire à rechercher et à lire les articles scientifiques déjà publiés relatifs à leur domaine de recherche: sur *Helicobacter pylori* bien sûr

## NICKEL!

Comment *Helicobacter pylori* survit-elle dans l'estomac, ce milieu plus acide que du jus de citron\*? Grâce à une enzyme (l'uréase) capable de créer un environnement neutre qui contrebalance l'acidité ambiante. Cette enzyme dépend

du nickel, métal présent à doses infinitésimales dans l'alimentation: vu sa rareté, la bactérie doit le stocker, comme un écureuil. « Sans nickel, elle ne peut pas survivre », souligne Marie Robbe-Saule. Cette jeune ingénieure de recherche

assiste Daniel, un chercheur du labo, pour comprendre les mécanismes du stockage de ce métal. « J'essaie d'optimiser les protocoles, en réalisant par exemple des tests en parallèle pour aller plus vite. » Le protocole? « C'est comme une recette de cuisine: il détaille très précisément toutes les étapes de l'expérience ». Marie précise: « Ce qui m'intéresse dans ce sujet, c'est l'application médicale derrière. On peut trouver des moyens d'éliminer l'acquisition du nickel par la bactérie et donc la détruire. » Elle échange beaucoup avec un « post-doc » du labo, Frédéric Fischer, qui étudie lui « l'import-export » du nickel par *H. pylori*. Car la bactérie opère une régulation très fine pour avoir assez de nickel, mais pas trop, car à fortes concentrations il peut la tuer. « Il y a d'autres

*Helicobacter que pylori dans la nature, chez la baleine, le dauphin, le guépard... dont certains ne vivent pas dans l'estomac et n'utilisent donc pas ce système du nickel: il a donc dû être acquis »,* souligne Frédéric, biologiste moléculaire passionné par l'Évolution: « Quand on trouve comment un système est apparu, on comprend souvent comment il pourrait fonctionner. » Frédéric participe justement à un projet de comparaison évolutive d'une dizaine d'espèces de *Helicobacter*, mené par Daniel dans le laboratoire, avec une unité de protéomique et un membre du Réseau International des Instituts Pasteur (l'Institut Armand Frappier au Canada). Un espoir supplémentaire de lever les secrets du système « nickel »... ●



Marie Robbe-Saule et Frédéric Fischer.



SUITE P.6

\* Le pH médian est de 2 et cette acidité est due à l'acide chlorhydrique déversé par des cellules qui tapissent l'estomac.

## « Notre moteur, c'est la curiosité. »

### **Depuis quand travaillez-vous sur *Helicobacter pylori* et comment êtes-vous devenue chef d'une unité de recherche ?**

J'ai commencé à travailler sur *Helicobacter pylori* en 1995, en rejoignant l'unité d'une autre chercheuse de l'Institut Pasteur, Agnès Labigne : quand elle avait entendu parler de cette bactérie, elle en avait très vite saisi l'intérêt et l'importance. Elle est connue pour avoir été la première à cloner un facteur de virulence majeur de *Helicobacter*, l'uréase. J'ai développé un petit groupe dans son laboratoire, et en 2008, Agnès partant à la retraite l'année suivante, j'ai fait une demande d'unité postulante, que j'ai obtenue. Elle a été officiellement créée en 2010.

### **Est-ce que ça change beaucoup de devenir chef d'unité ?**

Ah oui, quand même ! Un chef d'unité a beaucoup de responsabilités et pas mal de casquettes : l'animation scientifique – le rôle peut-être le plus important, qui consiste à diriger les étudiants, guider les post docs –, la gestion – faire des demandes d'argent, puis le gérer, entre le matériel, les frais de fonctionnement..., et les personnes : à partir de mon petit groupe, j'ai dû recruter, à l'Institut Pasteur ou à l'extérieur. Et c'est très important de s'entourer de gens avec qui on s'entend bien, qui ont envie de vous suivre, et de les stimuler, de les encourager, d'être proche d'eux. Il y a une vraie notion d'équipe, il s'agit de travailler ensemble, dans un même objectif.

### **Du coup, on fait un peu moins de science ?**

C'est une autre façon de faire la science. Et j'y consacre tout de même une partie importante de mon temps, heureusement ! Je me rends aux congrès scientifiques, dans lesquels j'ai aussi un rôle de représentation du labo et de promotion de notre thématique, je lis beaucoup d'articles,

et je dois aussi en écrire. De plus, au labo, trois personnes travaillent directement avec moi, deux post-docs, Frédéric et Lamya, qui sont très autonomes, et Éloïse, en thèse, que je suis de beaucoup plus près.

### **En tant que scientifique, votre satisfaction, c'est de comprendre des mécanismes ou d'approcher des applications pour la santé ?**

Les deux ! Certaines de nos recherches sont tournées vers les applications, comme celles d'Éliette avec les biomarqueurs. Nous avons aussi un projet pour tester de nouvelles molécules toxiques pour *Helicobacter pylori*. Bien sûr, là, on se sent utile. Mais nous avons comme toujours d'autres projets beaucoup plus fondamentaux. Les grandes découvertes en recherche appliquée ont toujours eu une base de recherche fondamentale ! Profondément, notre moteur, c'est la curiosité : tenter de découvrir des choses nouvelles et inattendues, comprendre comment ça fonctionne.

### **En 2012, vous avez participé au tournage d'un spot diffusé à la télévision lors du Pasteurdon\*. Que représentent pour vous les donateurs de l'Institut Pasteur ?**

Les dons sont bien sûr extrêmement importants pour l'Institut Pasteur, et pour mes recherches. Et le contact même avec les donateurs est une expérience très forte. J'ai eu par exemple l'occasion par le passé de participer avec des membres de mon équipe à des journées portes ouvertes ici sur le campus. Nous avons été énormément touchés par l'intérêt des donateurs et du public en général pour nos travaux. C'est excitant et surtout très stimulant. Quand en plus ces personnes nous soutiennent par leurs dons, c'est un double encouragement qui nous touche énormément.



**Hilde  
DE REUSE**

Responsable de l'unité de Pathogénèse de *Helicobacter* et Directrice du Département de Microbiologie de l'Institut Pasteur

« Dans un laboratoire, il y a une vraie notion d'équipe. Il s'agit de travailler ensemble, dans un même objectif. »

\* Le Pasteurdon 2014, c'est bientôt ! Lire page 12.

# 10 contre 1! Une équipe de chercheurs face à une étonnante bactérie



## CANCER DE L'ESTOMAC : SUR LA PISTE DES BIOMARQUEURS

Un temps attirée par la médecine, Éliette Touati a fait une thèse de doctorat en microbiologie à l'Institut Pasteur... et n'a plus quitté l'Institut.

Elle a travaillé sur une autre bactérie (*E. coli*) et sur la génotoxicité de produits chimiques avant de se passionner pour *Helicobacter pylori* (« J'avais envie de quelque chose de plus médical ») et d'étudier les dommages infligés par cette bactérie sur l'ADN de nos cellules. Quand nous lui demandons quel est selon elle l'article le plus

important de sa carrière, Éliette répond : « Pour l'instant, celui paru en 2003 dans *Gastroenterology* : il montrait que l'infection par *Helicobacter pylori* avait un effet mutagène sur les cellules de l'épithélium gastrique. C'était la preuve par 9 que cette bactérie pouvait être à l'origine de cancer. » Aujourd'hui, avec son groupe (comprenant actuellement Valérie, technicienne, Lionel, étudiant en thèse, et Jason, en stage de Master 1), elle continue à étudier les facteurs de cancérogenèse et depuis 2011,

cherche des biomarqueurs qui indiqueraient un début de cancérisation, à un stade où l'évolution vers le cancer pourrait encore être stoppée par l'éradication de la bactérie. Une recherche qu'elle a lancée avec un collaborateur au Mexique. Les résultats obtenus sur différents échantillons de patients mexicains atteints de cancer ou de simples gastrites et d'individus sains sont très prometteurs, et sont actuellement approfondis par

une série d'expériences en collaboration avec des hôpitaux parisiens\*. Mais Éliette reste prudente : « on arrivera peut-être à un test, je l'espère, mais on ne peut pas s'avancer aujourd'hui. » ●

\* Hôpital George Pompidou et hôpital Ambroise Paré (Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, AP-HP).

« Il y a tellement de disciplines de recherche à l'Institut Pasteur que si on a besoin d'une compétence sur un point très précis, il y a toujours quelqu'un qui connaît quelqu'un qui... a la réponse ! »

• • •

(36 500 articles répertoriés!), et dans leur spécialité (génétique, microbiologie, etc.), pour trouver, par exemple, les méthodes et techniques qu'ils utiliseront en expérimentation. « Tout mettre en œuvre pour répondre à une question », c'est le credo du chercheur comme le souligne Jason, stagiaire en Master.

### L'entraide

Les scientifiques du labo échangent beaucoup, surtout sur les questions techniques, et s'entraident. Lamya, post doctorante (voir encadré ci-contre) aide par exemple Éloïse, étudiante en première année de thèse dirigée par Hilde. Lamya se souvient d'une post-doc qui lui consacrait du temps lorsqu'elle-même était étudiante : « Elle m'avait fait promettre qu'après ma thèse, j'aiderais à mon tour les thésards ! » L'équipe interagit aussi beaucoup avec le laboratoire voisin, dont une partie des travaux porte sur la paroi de *Helicobacter pylori*, et au-delà : « Il y a tellement de disciplines de recherche à l'Institut Pasteur que si on a besoin d'une compétence sur un point très précis, il y a toujours quelqu'un qui connaît quelqu'un qui... a la réponse ! », souligne Frédéric (voir encadré p.4), heureux de travailler dans le bâtiment où la biologie moléculaire, sa spécialité, a été initiée par Lwoff, Jacob et Monod (Prix Nobel de médecine 1965). Les trois grands chercheurs étaient au « grenier ». Gageons qu'au rez-de-chaussée, où notre belle équipe de passionnés travaille, de nobles découvertes se préparent. ●

## Ça ne pousse pas assez vite !



Lamya El Mortaji, post-doctorante, adore l'inconnu et voit la recherche comme un passionnant jeu de piste. Elle étudie un système complexe de *Helicobacter pylori*, peut-être impliqué dans sa résistance aux antibiotiques. En nous racontant sa dernière expérience, elle commence par : « Je me suis amusée à... » et s'excuse aussitôt en souriant

de son vocabulaire ludique avant de préciser : « On fait une manip pour répondre à une question, et souvent ça pose encore une autre question... Il y a plein de petits fils à tirer, c'est super intéressant. » Avant l'Institut Pasteur, elle a étudié une autre bactérie, le pneumocoque, y compris aux États-Unis, pendant un an (« Pas plus, la France me manquait trop »). Passionnée par *Helicobacter*, elle lui trouve néanmoins un défaut : « *pylori* met beaucoup plus de temps à pousser\* que le pneumocoque ». *H. pylori* se divise en 4 heures, le pneumocoque en 20 minutes. « Pour certaines manip's, j'en avais pour 3 jours avec le pneumocoque et il me faut 2 semaines avec *pylori* : quand on est curieux, il faut être encore plus patient ! ». Incurable curiosité des chercheurs !

\* Les biologistes utilisent ce terme pour parler de la multiplication des agents infectieux.

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION



# Hélène Sparrow

## Chasseuse de microbes

Française d'origine polonaise, médecin et biologiste, Hélène Sparrow traversa guerres et révolution, passant du chevet des soldats au laboratoire de recherche.



En 1915, Hélène Sparrow, jeune médecin élevé à Kiev, s'engage dans l'Armée Russe pour faire face aux épidémies sur le front de l'Est, puis intègre l'Institut de bactériologie de Kiev. C'est là qu'elle commence à travailler sur une maladie qui causa plus de morts que les armes pendant la Première guerre mondiale : le typhus. Elle en fait son sujet de thèse à l'Institut d'hygiène de Varsovie, dans sa Pologne d'origine, où elle s'est réfugiée pendant la révolution russe. En 1923, elle part se former, à 32 ans, auprès des Pasteu-

riens : à Lille (elle assiste aux premières préparations du BCG par Calmette et Guérin), à Strasbourg, au Brabant, puis à Paris où elle suit le Cours de Microbiologie, et enfin à l'Institut Pasteur de Tunis avec celui qui deviendra son mentor, Charles Nicolle (prix Nobel de médecine 1928 pour ses découvertes sur le typhus\*). De retour en Pologne, elle organise une campagne de vaccination contre la scarlatine, devient Professeur à l'Université de Varsovie, occupe la chaire de bactériologie, lutte contre le choléra, organise le contrôle sanitaire des Polonais rapatriés de Russie, tout en menant ses recherches. En 1931, elle part en mission au Mexique et au Guatemala avec Charles Nicolle, qui l'embauche deux ans plus tard à l'Institut Pasteur de Tunis. Elle ne quittera plus cet institut auréolé de la gloire du Nobel. Pendant la Seconde guerre mondiale, elle maintient son travail scientifique dans Tunis bombardée, reçoit des réfugiés français, dont André Gide, cache résistants et déserteurs polonais de l'armée allemande. Elle poursuivra jusqu'à un âge tardif ses recherches sur le typhus et d'autres maladies, partant encore pour l'OMS à 67 ans étudier des foyers de fièvre récurrente en Éthiopie. « Elle fut une des personnalités les plus connues des cercles internationaux en épidémiologie ces 25 dernières années. Son

## QUAND HÉLÈNE SPARROW FIT D'ELLE-MÊME UN COBAYE

En 1921, Hélène Sparrow commit un acte qui marqua les esprits de l'époque. Le célèbre pédiatre Robert Debré, qui fût son admirateur et ami, écrivait : « elle avait pensé atténuer l'agent responsable [du typhus] (...) et avoir transformé le germe pathogène en un produit vaccinal que les chercheurs de différents laboratoires du monde tentaient d'obtenir. Pour vérifier son hypothèse, Hélène Sparrow s'injecta la préparation qu'elle avait réalisée, mais l'agent pathogène n'était pas suffisamment atténué et le mal terrible se déclara. Son entourage effrayé s'interroge sur la nature de la maladie ; c'est alors seulement qu'Hélène Sparrow avoue son acte téméraire qui heureusement ne lui coûta pas la vie ». Robert Debré y vit un épisode qui montre « bien la noblesse du caractère d'Hélène Sparrow et qui plus qu'aucune phrase élogieuse la peint telle qu'elle fût ».

génie scientifique, son énergie phénoménale et son enthousiasme (...) allaient de pair avec sa grande beauté et son charme prodigieux » relatait le British Medical Journal à son décès, en 1970. ●

\*Il découvrit le rôle du pou dans la transmission du typhus.

REPÈRES

### > 5 juin 1891

Naît près de Kiev (Russie), de parents polonais.

### > 1915

Médecin dans les formations sanitaires de l'Armée russe.

### > 1918 - 1920

Entre à la clinique universitaire de Dorpat (Estonie), puis à l'Institut de bactériologie à Kiev.

### > 1920

Chef du service de vaccinations préventives à l'Institut d'hygiène de l'État à Varsovie. Mission sur le choléra à Grodno (Biélorussie).

### > 1921-1933

Recherches à l'Institut du typhus exanthématique de l'université de

Lwow (Pologne). Organise le contrôle sanitaire des Polonais rapatriés de Russie (1922).

### > 1923-1924

Stages dans des Instituts Pasteur (Lille, Bruxelles) et à l'Institut d'hygiène de Strasbourg. Cours de microbiologie à l'Institut Pasteur à Paris.

### > 1925

Stage sur le typhus à l'Institut Pasteur de Tunis auprès de Charles Nicolle.

### > 1925

Mène une vaccination en masse contre la scarlatine en Pologne, assistée par Robert Debré, envoyé par la Société des Nations.

### > 1928

Thèse : *Problèmes de la vaccination contre le typhus exanthématique*. Professeur agrégé de la faculté de médecine de l'université de Varsovie. Professeur titulaire de bactériologie.

### > 1930-1933

Organise les vaccinations antidiptérie en Pologne.

### > 1931

Mission d'étude du typhus au Mexique et au Guatemala avec Charles Nicolle.

### > 1933

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Tunis. Naturalisation française.

### > 1940

Mise au point du vaccin antityphique *Durand-Sparrow*.

### > 1940-1945

Continue ses recherches.

### > 1945-1960

Chef du service du BCG de l'Institut Pasteur de Tunis (1949). Instruit des bactériologistes américains et anglais. Mission en Éthiopie pour l'OMS (1958) sur une fièvre récurrente.

### > 1962

Se retire en Corse.

### > 13 novembre 1970

Décès.

## VACCINATION • • • • •

## Immunité du nouveau-né : vacciner *in utero* ?



La mémoire immunitaire repose sur l'action de globules blancs particuliers (des lymphocytes T mémoire) qui gardent la trace des infections anciennes et peuvent réagir rapidement pour défendre l'organisme en cas de nouvelle exposition au même pathogène. Pendant la grossesse, le fœtus se développe dans un environnement considéré comme sté-

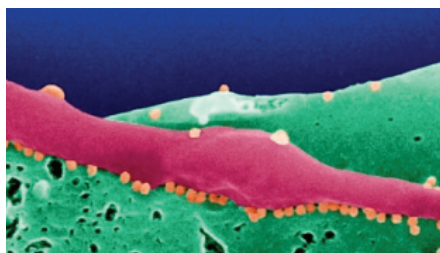
rile et on pensait jusqu'ici que ses lymphocytes T étaient « naïfs », sans mémoire. Mais des chercheurs de l'Institut Pasteur\* viennent de mettre en évidence chez le nourrisson une petite population de lymphocytes T mémoire. Malgré l'absence d'agent pathogène dans son environnement, le fœtus développe donc sa propre mémoire immunitaire, acti-

vée et fonctionnelle dès la naissance. Cette découverte laisse penser qu'il serait envisageable de vacciner le fœtus *in utero*, en administrant des vaccins à la femme enceinte pour stimuler l'immunité de l'enfant à naître et augmenter ainsi sa protection contre divers pathogènes au cours des premiers mois de vie. ●

\* Étude menée par le groupe de Richard Lo-Man, au sein de l'unité Régulation immunitaire et vaccinologie (Institut Pasteur/Inserm), dirigée par Claude Leclerc, en collaboration avec l'Institut Pasteur de Shanghai et l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

## VIRUS • • • • •

## Prédire les mutations à l'origine des épidémies



Virus du Chikungunya (en orange) bourgeonnant à la surface de cellules infectées de moustique *Aedes albopictus*.

Une méthode capable de prédire les mutations des virus ayant le plus de probabilités d'émerger à court terme et présentant un fort potentiel épidémique vient d'être mise au point\*. Élaborée à partir de l'observation de la survenue des mutations du virus Chikungunya lors de l'épidémie de 2005-2006 dans l'Océan Indien, elle est applicable à d'autres virus. Les mutations dans leur code génétique – souvent des « erreurs de copie » lors de leur mul-

tiplication – confèrent parfois aux virus un « avantage sélectif » : ils peuvent par exemple devenir plus aptes à se répandre, et donc à déclencher une épidémie. D'où l'intérêt de cette méthode prédictive afin d'améliorer la surveillance des épidémies, mais aussi la recherche vaccinale, en permettant un choix optimal des souches de virus à inclure dans la composition d'un vaccin. ●

\* Étude menée par l'unité des Populations virales et Pathogenèse (Institut Pasteur/CNRS) dirigée par Marco Vignuzzi, en collaboration avec l'Institut Pasteur du Cambodge.

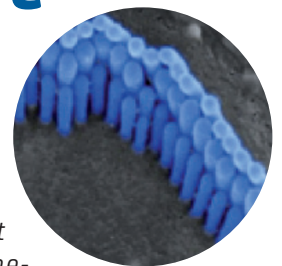
## SURDITÉ • • • • •

## Une perte auditive en apparence légère peut masquer un déficit plus profond

Malgré un examen audiométrique révélant une perte auditive légère, certaines personnes se plaignent d'une gêne profonde et d'importantes difficultés de compréhension de la parole dans les milieux bruités, qui les handicapent au quotidien. Des travaux menés\* à l'Institut Pasteur sur la cochlée, organe sensoriel auditif situé dans l'oreille interne, ont permis de comprendre comment dans certains cas une perturbation considérable de la détection des sons aigus survient en présence de

sons beaucoup plus graves (deux octaves) et d'intensité bien moindre. Au vu de leurs observations, les chercheurs pointent l'existence d'audiogrammes (tests mesurant les seuils auditifs de perception des sons de différentes fréquences) faussement optimistes chez certains individus, qui dissuadent à tort de les appareiller. « Pour améliorer le diagnostic, il serait donc judicieux de proposer de manière plus routinière aux personnes présentant une gêne auditive en présence de bruits de basse fréquence (sons graves) des

tests auditifs complémentaires, permettant notamment d'analyser finement la réponse des cellules sensorielles auditives aux différentes fréquences », soulignent-ils. « Les prothèses auditives prescrites dans une telle situation devraient veiller à rétablir sélectivement la détection des hautes fréquences (sons aigus), tout en évitant l'interférence par les sons graves. » ●



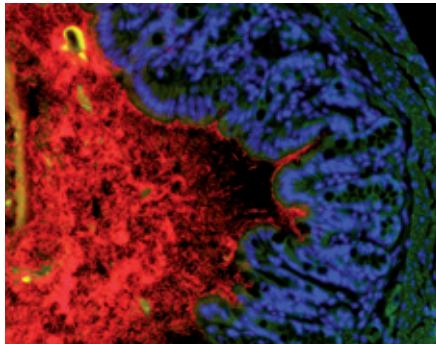
\* Par le Dr Aziz El-Amraoui et par le Pr Christine Petit, Professeure au Collège de France et directrice de l'unité de Génétique et Physiologie de l'audition (Institut Pasteur/Inserm Unité 1120/Collège de France/Université Pierre et Marie Curie), en étroite collaboration avec le Pr Paul Avan, responsable de l'équipe de biophysique neurosensorielle de l'UMR Inserm 1107 à l'Université d'Auvergne.



### FONCTIONNEMENT . . . . .

## Qu'est-ce que le microbiote ?

Appelé autrefois « flore microbienne », le microbiote est l'ensemble des microbes (bactéries et champignons essentiellement) qui peuplent notre corps. Ces micro-organismes vivent « avec » nous, logés à la surface de la peau, dans les cavités buccale et vaginale, et surtout dans notre intestin : celui-ci contient 100 000 milliards de bactéries – soit 10 fois le nombre de nos propres cellules – et leur masse avoisine les deux kilogrammes chez l'adulte ! Ce microbiote intestinal est aujourd'hui considéré comme un véritable organe, avec une activité métabolique égale à celle du foie. Il nous permet de digérer les sucres complexes et les fibres, intervient dans la biosynthèse des vitamines ou encore dans la détoxification de certaines substances de



Bactéries (en rouge) contre la paroi du colon (bleu et vert).

l'alimentation, et il forme une « barrière » protectrice contre les pathogènes. Il comprend environ 1 000 espèces de bactéries et sa composition varie d'un individu à l'autre. Chacun d'entre nous a donc son propre microbiote intestinal, constitué

dans les premières années de la vie à partir des bactéries de notre environnement : seul un tiers des bactéries intestinales est commun à tous. Ce microbiote joue un rôle crucial dans le développement du système immunitaire, et sans doute dans une large gamme de maladies : l'obésité, la résistance à l'insuline et diverses maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique...) peuvent résulter d'un déséquilibre du microbiote intestinal. Plus étonnant : il pourrait intervenir dans certaines pathologies de l'humeur comme la dépression. De plus en plus d'études montrent en effet que nos bactéries intestinales envoient des signaux au cerveau et semblent ainsi capables d'influencer le comportement... ●

### FOCUS

## Petits mais dangereux : les « vecteurs » de maladies, qu'est-ce que c'est ?

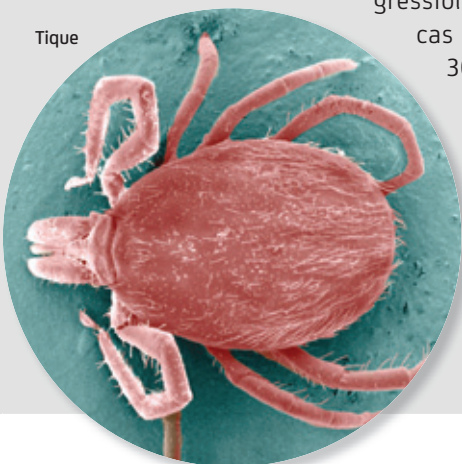
**Les vecteurs sont de petites « bêtes » – moustiques, punaises, tiques... – qui peuvent transmettre une maladie d'une personne à l'autre ou d'un lieu à l'autre.**

Les maladies « à transmission vectorielle » représentent plus de 17 % des maladies infectieuses, et provoquent plus d'un million de décès chaque année selon l'OMS, qui en a fait le thème de la Journée mondiale de la santé 2014. La plus meurtrière reste le paludisme, avec 660 000 décès chaque année dans le monde, et son vecteur le moustique Anophèle. D'autres moustiques transmettent la dengue, en dangereuse progression, avec un nombre de

cas annuels multiplié par 30 au cours des 50 dernières années. Mais quittons les moustiques, vecteurs de bien d'autres maladies (fièvre jaune, Chikungunya...) pour évoquer les mouches – qui véhiculent le para-

site de la « cécité des rivières » ou celui de la maladie du sommeil, et les punaises, impliquées dans la maladie de Chagas, une infection sévère qui frappe en Amérique latine (voir p.11). Et arrêtons-nous enfin sur les tiques pour souligner que les maladies vectorielles sévissent aussi dans l'hémisphère Nord : certaines tiques peuvent transmettre la maladie de Lyme, apparue en Europe au milieu des années 80 et qui ne cesse de s'y développer. Avis aux campeurs, randonneurs, et adeptes des balades en forêt : l'infection, non traitée, peut se propager aux articulations, au cœur, et au système nerveux central. Toutes ces maladies peuvent être prévenues en luttant contre les « petites bêtes » qui les transmettent. ●

Tique



## ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTÉ • • • • •

## Visite du Pr Christian Bréchet à Genève

Le Professeur Christian Bréchet, Directeur général de l'Institut Pasteur, s'est rendu à Genève le 6 mai pour une visite de travail auprès de plusieurs représentants de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Il a pu évoquer avec Margaret Chan, Directeur général de l'OMS, le renforcement de la coopération entre l'Institut Pasteur et l'Organisation mondiale de la santé, notamment face aux crises sanitaires. Sa visite a également permis des échanges approfondis avec le Fonds mondial de lutte contre le sida, la tuberculose et le paludisme ainsi qu'avec le Dr Seth Berkley, directeur exécutif de GAVI, l'Alliance Globale pour les Vaccins et l'Immunisation. ●



Margaret Chan, Directeur général de l'OMS, en avril dernier à l'Institut Pasteur.



Siège de l'Organisation mondiale de la santé à Genève.

## ÉPIDÉMIE • • • • •

## Ebola : l'Institut Pasteur en première ligne

l'Institut Pasteur est sur le front d'une épidémie sans précédent due au virus Ebola en Afrique de l'Ouest. Démarquée en Guinée, l'épidémie a été confirmée par les experts pasteurien le 21 mars 2014, et des chercheurs des Instituts Pasteur de Paris et de Dakar ont été envoyés en renfort sur le terrain. Après une intensification de l'épidémie en juin, les experts de l'Institut Pasteur de Dakar ont enquêté sur les nouveaux cas déclarés à Conakry tandis que des chercheurs de l'unité de Biologie des

infections virales émergentes de l'Institut Pasteur intervenaient sur le Laboratoire mobile européen (EMlab) à Gueckedou (Guinée). Début juillet, 844 cas et 518 décès étaient recensés en Guinée mais aussi en Sierra Leone et au Liberia. Une réunion internationale d'urgence organisée par l'Organisation mondiale de la santé s'est tenue les 2 et 3 juillet derniers au Ghana pour renforcer la réponse internationale à la propagation de la maladie, avec les ministres de la Santé de onze pays (Guinée, Liberia, Sierra Leone, Côte d'Ivoire, République démocratique du Congo, Gambie, Ghana, Guinée-Bissau, Mali, Sénégal et Ouganda) et des représentants d'organisations impliquées, dont des experts de l'Institut Pasteur. ●

## TÉMOIGNAGE • • • • •

## Lawrence Ayong : retour au pays

Nous vous annonçons en décembre 2013 (*La lettre de l'Institut Pasteur n° 83*) le lancement, dans le Réseau International des Instituts Pasteur, de « groupes de recherche à quatre ans » (G4) dirigés par de jeunes chercheurs originaires des pays du Sud. Lawrence Ayong est à la tête d'un des deux premiers G4 créés, au Centre Pasteur du Cameroun. Après un doctorat et un stage postdoctoral aux États-Unis en parasitologie moléculaire, il avait précédemment dirigé une équipe de recherche de médicaments contre le paludisme à l'Institut Pasteur de

Corée. « Le programme G4 m'offre l'opportunité unique d'explorer librement mes rêves scientifiques tout étant dans mon pays d'origine, et de contribuer à former de jeunes africains aux nouvelles approches de recherche », nous a confié Lawrence. « C'est une chance exceptionnelle, qui me permet de créer de nouvelles collaborations avec d'autres équipes du Réseau International pour développer de nouveaux thèmes de recherches d'importance majeure pour mon pays en terme de santé publique. Grâce à ce programme, le Centre Pasteur du Cameroun bénéficiera du renforcement de moyens

humains et d'infrastructures nécessaires pour

entreprendre des

recherches de niveau international sur le paludisme. » L'enthousiasme de Lawrence Ayong est à la hauteur de l'enjeu de ses recherches actuelles : la résistance aux antipaludéens, l'innovation vaccinale, et l'épidémiologie moléculaire des différents stades de transmission du paludisme. Rappelons que cette maladie tue un enfant par minute, en particulier en Afrique subsaharienne. ●





# La maladie de Chagas

Il est des maladies dont on parle peu, voire jamais. C'est le cas de la maladie de Chagas qui sévit en Amérique latine\* et à laquelle plus de 100 millions de personnes sont exposées. Cette infection parasitaire fait partie des maladies « négligées », celles dont la recherche pharmaceutique se désintéresse. Pourtant, 7 à 8 millions de personnes sont actuellement infectées dans le monde, selon l'Organisation mondiale de la santé, qui estime à 10 000 le nombre de décès annuels.

Une maladie  
« négligée »

## Le dangereux baiser du « barbier »

Comme l'a découvert le médecin brésilien Carlos Chagas en 1909, une variété de punaise infectée par le parasite *Trypanozoma cruzi* est à l'origine de la maladie. Cet insecte suceur de sang se niche dans les fissures des vieux murs ou des toits des habitations pauvres. Il est appelé triatome ou réduve en français et « barbeiro » en portugais (« barbier »), car il pique préférentiellement au visage. Chez plus d'un tiers des personnes infectées, après une phase aiguë, la maladie devient chronique, parfois après des années d'infection « silencieuse ». Elle engendre alors des lésions irréversibles pouvant toucher le cœur, l'œsophage, le côlon, et le système nerveux périphérique : jusqu'à 30 % des personnes infectées souffrent de symptômes cardiaques (cardiopathies chroniques), qui peuvent conduire à la mort subite ; près de 10 % de troubles digestifs, neurologiques ou les deux à la fois, ce qui impose un traitement particulier (environ 6 % des individus infectés sont atteints de lésions chroniques de l'appareil digestif et 3 % ont des atteintes du système nerveux périphérique).



Réduves

## Un poids socio-économique considérable

Aujourd'hui, le seul moyen de contrôler la maladie de Chagas est la lutte contre son vecteur, le triatome, par des insecticides, une lutte coûteuse et difficile d'application pour de nombreux pays. Deux médicaments (benznidazole et nifurtimox) permettent de guérir la maladie : mais ils doivent pour cela être administrés dès le début de la phase aiguë (qui passe souvent inaperçue) et ils provoquent des effets indésirables dans 40 % des cas. La recherche de nouveaux médicaments est d'autant plus nécessaire que ce problème sanitaire constitue un frein important au développement économique des pays touchés. « La maladie de Chagas est responsable d'une perte de productivité à un coût estimé de 1,2 milliard de dollars US par an en Amérique latine », souligne l'OMS. « Les frais médicaux pour le traitement des personnes qui développent de graves pathologies cardiaques ou digestives représentent plusieurs fois ce montant. » Le coût économique global de la maladie de Chagas dans le monde dépasserait les 7 milliards de dollars par an, et n'épargne pas l'Europe, où 200 000 personnes originaires d'Amérique latine seraient actuellement infectées. ●



Dans la ville de Sebastian Elcano, Département de Rio Seco (Argentine), 75 % des maisons sont infestées par la réduve.

\* La maladie de Chagas est endémique dans 21 pays d'Amérique latine : Argentine, Belize, Bolivie, Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Équateur, Guatemala, Guyane, Guyane française, Honduras, Mexique, Nicaragua, Panama, Paraguay, Pérou, Salvador, Surinam, Venezuela et Uruguay.



## Le Laboratoire Processus infectieux à Trypanosomatidés de l'Institut Pasteur étudie les perturbations du système immunitaire

lors de l'infection par le parasite responsable de la maladie de Chagas et a découvert une enzyme essentielle de ce parasite ouvrant la voie à la recherche, en cours, d'une chimiothérapie efficace. L'Institut Pasteur et la Fondation Oswaldo Cruz au Brésil (membre du Réseau International des Instituts Pasteur) sont parmi les fondateurs de l'initiative internationale DNDi en faveur des maladies négligées.





## ENQUÊTE

# De vous à nous: résultats de notre Grande enquête donateurs

## GRANDE ENQUÊTE Donateur 2014

### L'INSTITUT PASTEUR

Donnez-nous votre avis sur l'Institut Pasteur

1 / Quel est, selon vous, l'ordre d'importance des 4 missions (classez de 1 à 4, le 1 correspondant à la mission la plus importante)

Enseignement  Recherche  Santé publique

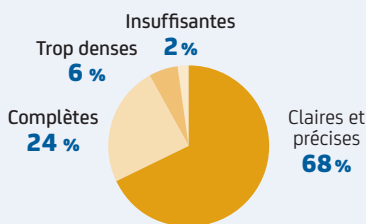
2 / Selon vous, l'Institut Pasteur est une organisation :

	Tout à fait d'accord	Assez d'accord
Efficace	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Transparente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Accueillante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proche de la recherche	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Vous avez été plus de 15 000 à répondre à la Grande enquête donateurs 2014 que nous vous avons soumise en avril dernier. Ce questionnaire vous avait été envoyé dans un souci toujours constant de tenir compte de vos avis et de vos centres d'intérêt afin d'améliorer la relation qui vous unit à l'Institut Pasteur. Nous avons été ravis d'apprendre

que **97% des donateurs qui nous ont répondu jugent l'Institut Pasteur efficace**, et 79% transparent dans sa gestion (vous trouverez à ce propos, joint à ce numéro de votre Lettre de l'Institut Pasteur, l'essentiel des comptes de l'année 2013, un document qui vous est envoyé tous les ans après la publication du Rapport annuel de notre institut). Notre enquête montre par ailleurs que les cancers et la maladie d'Alzheimer sont en tête des recherches considérées comme les plus urgentes. Nous avons été étonnés d'apprendre que certains des répondants ne savaient pas que l'Institut Pasteur travaillait sur toutes les maladies citées: cancers, maladie d'Alzheimer, autisme, sida, maladies nosocomiales, maladies tropicales, allergies, grippe. Nous vous le confirmons: nos chercheurs travaillent sur toutes ces pathologies... et bien d'autres encore! Quant aux informations contenues dans notre magazine, elles sont jugées claires et précises ou complètes dans la grande majorité des cas. Enfin, parmi les répondants ayant eu affaire à notre Service donateurs, 95% ont été satisfaits... à nous de faire monter ce chiffre à 100%!

Les informations contenues dans les Lettres de l'Institut Pasteur vous semblent :



Nous vous avons livré ici quelques-unes des nombreuses informations recueillies lors de notre enquête. Nous reviendrons sur d'autres points à l'avenir, qui concernent par exemple vos modalités de don préférées. En attendant, merci à tous ceux qui ont pris le temps de remplir notre questionnaire ainsi qu'à tous nos lecteurs et à l'ensemble de nos donateurs: nous sommes plus que jamais à votre écoute.



## Le Pasteurdon, c'est bientôt!

« Il n'y a pas plus curieux que nos chercheurs... et pas plus généreux que vous », annonce l'affiche du Pasteurdon 2014, qui se tiendra du 9 au 12 octobre prochain. Des programmes courts portés par les chercheurs de l'Institut Pasteur, des animateurs et notre marraine Alexandra Lamy, seront diffusés gracieusement à cette occasion sur les 19 chaînes de la TNT et sur 9 radios nationales. L'Institut Pasteur compte sur votre générosité et votre mobilisation en sa faveur: n'hésitez pas à parler de nos chercheurs et de leurs actions à votre entourage! Merci!



## 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](http://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 sans avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre , à d'autres organismes ou associations faisant appel à la générosité du public.

### MES COORDONNÉES

Nom: .....

Prénom: .....

Adresse: .....

La lettre de l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication: Christian Bréchet • Directeurs de la rédaction: Sylvain Coudon, Antoine Huot-Marchand • Rédactrice en chef: Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro: Marion Doucet, Gérard Eberl, Paola Minoprio, Annick Perrot • Direction artistique, réalisation: BRIEF • Crédit photos: François Gardy/Institut Pasteur, photothèque Institut Pasteur, P. Virots/OMS, 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](http://www.pasteur.fr)