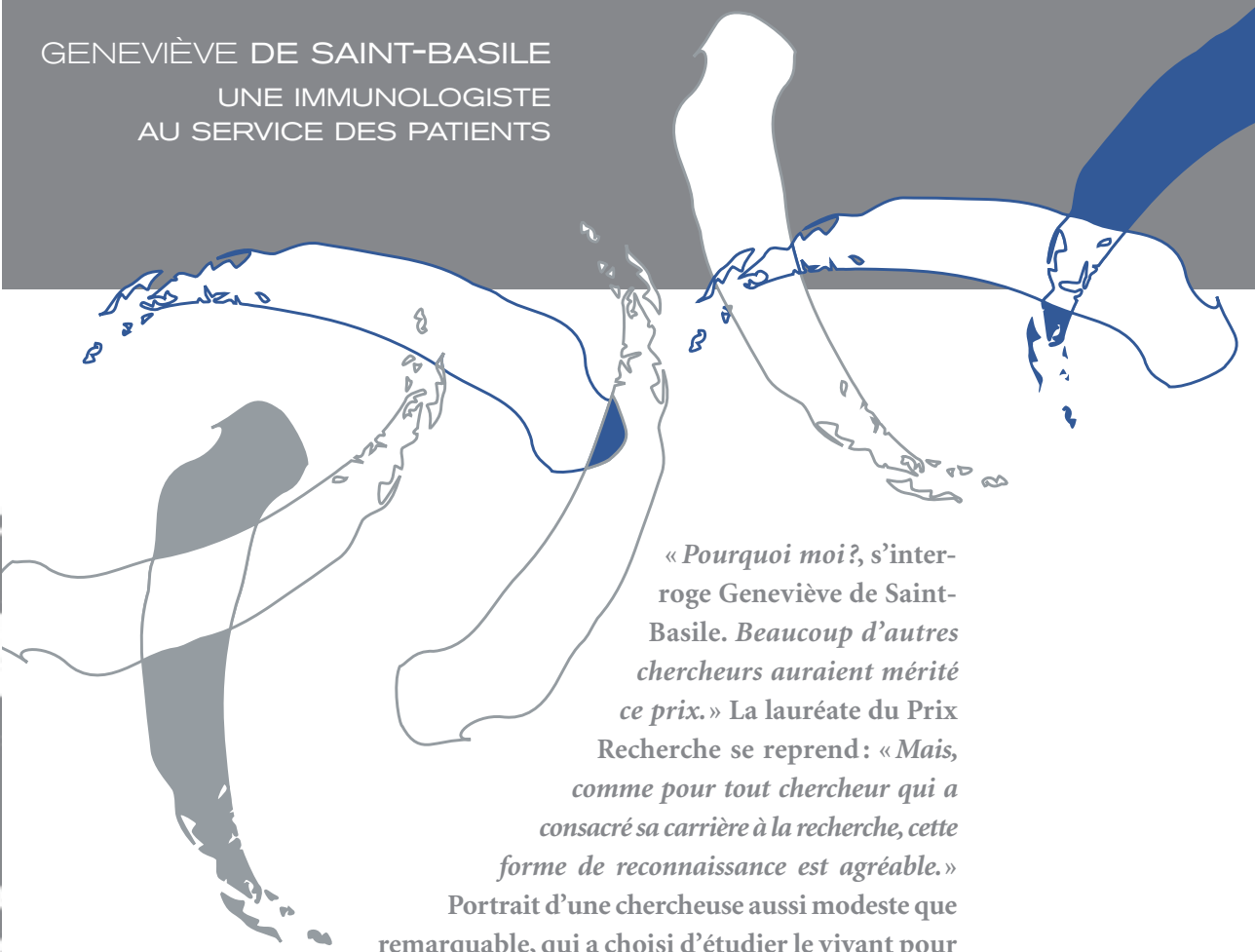




GENEVIÈVE DE SAINT-BASILE  
UNE IMMUNOLOGISTE  
AU SERVICE DES PATIENTS



« Pourquoi moi?, s'interroge Geneviève de Saint-Basile. *Beaucoup d'autres chercheurs auraient mérité ce prix.* » La lauréate du Prix Recherche se reprend: « *Mais, comme pour tout chercheur qui a consacré sa carrière à la recherche, cette forme de reconnaissance est agréable.* »

Portrait d'une chercheuse aussi modeste que remarquable, qui a choisi d'étudier le vivant pour améliorer la qualité de vie des patients.

### Vocation : chercheuse

D'un tempérament réservé, Geneviève de Saint-Basile s'exalte cependant dès qu'il s'agit de recherche. « *J'ai toujours voulu être chercheuse!* », lance-t-elle. Cette passion, elle l'a acquise au contact de la nature: « *Vers 10 ans, confie-t-elle, j'avais même construit un laboratoire! Je passais mes vacances à collectionner et disséquer toutes sortes d'animaux : têtards, papillons, etc. J'en ai encore des collections! Je voulais déjà comprendre les mécanismes complexes des êtres vivants, si efficaces et harmonieux. Puis l'étude des pathologies humaines m'a vite attirée.* » Pour concrétiser ce rêve de laboratoire, Geneviève de Saint-Basile a mené conjointement des études de médecine et de sciences, jusqu'à soutenir deux thèses à une année d'intervalle – en 1981 à la faculté de médecine Paris-Descartes et en 1982 à la faculté des sciences Paris-Diderot. Toutes deux portent déjà sur la régulation du système immunitaire: exploration des mécanismes entraînant des anomalies au niveau des cellules phagocytaires dans le syndrome Chediak-Higashi; étude du rôle des anticorps anti-idiotypiques, qui ont la capacité de se diriger contre d'autres anticorps pour moduler la réponse immunitaire.

**Un modèle pour les jeunes**

Pour l'immunologiste **Alain Fischer**,  
 « Geneviève de Saint-Basile est une  
 chercheuse remarquable, d'une grande  
 rigueur. Ses travaux, mondialement reconnus,  
 reposent sur une vision globale de  
 la recherche. Elle a su utiliser les maladies pour  
 une découverte fondamentale qui a un intérêt  
 médical ! C'est un modèle merveilleux  
 pour les jeunes. »

Au cours de ces années de formation, la chercheuse a surtout acquis une conviction : « *La recherche doit être au service des patients et proche d'eux.* » Elle se souvient : « *J'étais déjà externe ici, dans l'unité d'immunologie pédiatrique de l'hôpital Necker. Claude Griscelli, directeur du service clinique, était très attaché à ce que la clinique et la recherche fondamentale soient constamment associées. Alain Fischer, à sa suite, a prolongé et énormément amplifié cette vision.* » Geneviève de Saint-Basile restera fidèle

à cette unité de l'hôpital Necker-Enfants malades : « *Cette façon de travailler est assez unique en France et à l'étranger. Elle me plaît et elle m'anime ! Car être à l'interface de la recherche et des malades, c'est à la fois utile et fructueux : l'étude des pathologies permet de poser des questions fondamentales puis de revenir à l'application médicale grâce aux notions acquises.* »

**Des recherches pionnières**

Geneviève de Saint-Basile a été recrutée en 1983 dans l'unité Inserm « Développement normal et pathologique du système immunitaire » (unité Inserm 768), que dirige actuellement Alain Fischer. Elle est alors l'une des premières chercheuses de l'unité à utiliser les outils naissants de la génétique. « *Nos recherches ont d'abord porté sur les déficits immunitaires liés au chromosome X. C'était plus simple : nous savions au moins sur quel chromosome chercher* », plaisante-t-elle. En dix ans, son équipe localise plusieurs gènes impliqués dans ces déficits et en caractérise un, associé au syndrome d'hyper-IgM lié à l'X, une pathologie rare affectant la production d'immunoglobines, essentielle à la réponse des anticorps<sup>1</sup>.

Mais sa principale contribution concerne l'étude des syndromes hémophagocytaires, tels que le syndrome Chediak-Higashi ou de Griscelli. Cette famille de maladies est marquée par une dérégulation du système immunitaire. « *Au début, nous ne comprenions vraiment rien à ces syndromes, reconnaît-elle. Le système immunitaire réagit de façon excessive et inappropriée, au point de détruire les cellules produites par la moelle osseuse, jusqu'au décès des enfants s'ils ne reçoivent pas une greffe à temps.* » Douze ans d'acharnement ont permis de faire progresser les connaissances, au-delà même du cadre de ces maladies rares : « *Nous avons finalement réussi à montrer<sup>2</sup> que l'excès de réponse immunitaire est causé par un défaut de la fonction cytotoxique des lymphocytes. Nous savions que ces cellules "tuaient" les cellules tumorales ou infectées par un virus*

<sup>1</sup> DiSanto JP, Bonnefoy JY, Gauchat JF, Fischer A, de Saint-Basile G. CD40 ligand mutations in x-linked immunodeficiency with hyper-IgM. (1993)

*Nature*

11;361(6412):541-3

<sup>2</sup> Pachlopnik Schmid J, Ho CH, Chrétien F, Lefebvre JM, Pivert G, Kosco-Vilbois M, Ferlin W, Geissmann F, Fischer A, de Saint-Basile G. (2009)

Neutralization of IFN $\gamma$  defeats

haemophagocytosis in LCMV-infected perforin- and Rab27a-deficient mice. *EMBO Mol Med*;1(2):112-24



ayant pénétré dans l'organisme. Mais personne n'avait imaginé que cette fonction jouait aussi un rôle essentiel dans la régulation du système immunitaire!» L'étude moléculaire de ces pathologies a ensuite permis de décrypter les mécanismes fins de cette fonction cytotoxique<sup>3</sup>: « Chacune des molécules identifiées est responsable d'une étape précise du fonctionnement de la machinerie des granules cytotoxiques – ces boulets de canon que projettent les lymphocytes pour perforer la cellule cible et la faire mourir. On le voit, l'étude des maladies apporte beaucoup à la recherche fondamentale: dans le cas d'une pathologie, une étape physiologique clé est bloquée, ce qui nous permet de l'analyser. »

L'étude de ces mécanismes de sécrétion cytotoxique a également bénéficié de comparaisons avec la sécrétion des neuromédiateurs au niveau de la synapse neurologique: « On apprend beaucoup en rapprochant les thématiques, reconnaît la chercheuse. *Immunologie, biologie moléculaire et cellulaire, neurologie: la recherche, cela fait voyager!* »

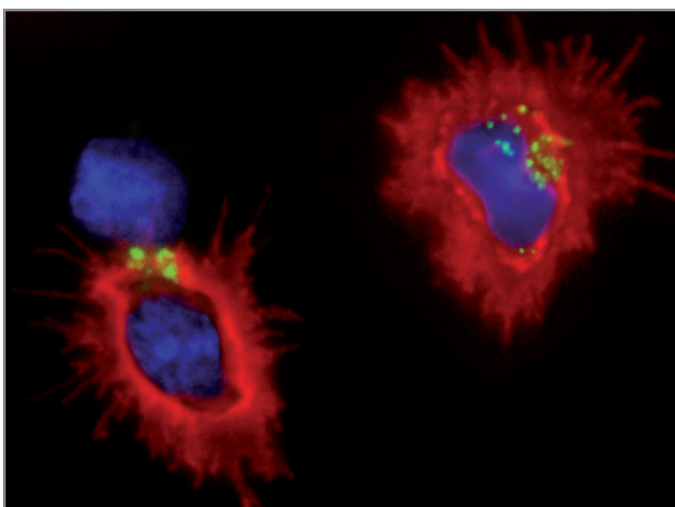
## Aider les familles

Les connaissances acquises par l'équipe de Geneviève de Saint-Basile ont été très vite dirigées en retour vers les patients. « C'est un aspect à la fois indispensable pour les familles et

Cheveu de sujet atteint de maladie de Griscelli ou albinisme-déficit immunitaire.

G. de Saint-Basile©Inserm

<sup>3</sup> De Saint-Basile G, Ménasché G, Fischer A. Molecular mechanisms of biogenesis and exocytosis of cytotoxic granules. *Nat Rev Immunol.* (2010);10(8):568-79.



Cellules cytotoxiques (rouge) dirigeant leurs granules lytiques (vert) vers les cellules cibles à leur contact (noyau bleu).

G. de Saint-Basile©Inserm

*très valorisant*», confirme-t-elle. Ainsi, dès 1987, quand les premiers gènes de déficits immunitaires liés à l’X sont identifiés, la chercheuse crée un service de diagnostic et de conseil génétiques au sein même du laboratoire d’immunologie pédiatrique. « *Ce service de l’hôpital était géographiquement intégré dans l’unité de l’Inserm, ce qui permettait de basculer immédiatement les résultats de la recherche vers le diagnostic*, explique-t-elle, assise entre son ordinateur de recherche et un autre relié aux dossiers de l’hôpital. *Nous continuons à proposer ce service, pour toutes les pathologies dont nous identifions les gènes.* »

Ce souci des malades la conduit à envisager de meilleures stratégies thérapeutiques. Ainsi, raconte-t-elle, « *nous savions que l’interféron Gamma (IF $\gamma$ ) est un facteur de l’immunité qui joue un rôle très important dans le développement d’un syndrome hémophagocytaire. Par un modèle murin, nous avons montré que beaucoup de symptômes disparaissent lorsque sa production est neutralisée.* » Cette découverte exceptionnelle<sup>4</sup> suscite l’espoir : inhiber cet interféron pourrait suffire à traiter les formes acquises, non récidivantes de la maladie, ou servir de préalable à la greffe dans les formes héréditaires. « *À l’heure actuelle, résume-t-elle, il faut détruire tous les lymphocytes du patient avant la greffe, ce qui*

<sup>4</sup> Pachlopnik Schmid J, Côte M, Ménager MM, Burgess A, Nehme N, Ménasché G, Fischer A, de Saint-Basile G. (2010) Inherited defects in lymphocyte cytotoxic activity. *Immunol Rev.*;235(1):10-23



Méduse d’ADN isolé à partir d’un échantillon de sang de patient.

*créé un risque d’infections opportunistes. On pourrait peut-être remplacer cette phase par une molécule inhibant l’action de l’IF $\gamma$  ! Nous envisageons la possibilité d’un essai clinique.* » Geneviève de Saint-Basile est une chercheuse à plein temps : « *La recherche, analyse-t-elle, ce n’est pas vraiment un métier ; c’est une attitude, un peu comme l’art. On reste chercheur à tout instant.* » Pour se ressourcer, elle retrouve ses



passions de jeunesse dans le Pays d'Auge, en Normandie :  
« *Ce sont mes racines, même si je suis née à Paris, confesse-t-elle. Le lien avec la nature est toujours pour moi une source inépuisable d'enseignement.* »

