

ÉDITO



Des maladies complexes à l'étude

Conséquences d'un dysfonctionnement du système immunitaire qui se retourne contre l'organisme qu'il est censé défendre, les maladies auto-immunes touchent 8% de la population en France où elles constituent le troisième groupe de maladies en termes de fréquence et de gravité après les cancers et les maladies cardiovasculaires. Comme vous le lirez dans notre dossier, leur étude est compliquée. En partie car le système immunitaire lui-même – une armée de différentes cellules spécialisées dans la défense de notre corps orchestrant des réactions en cascade très élaborées – est extrêmement complexe. Il est à l'étude dans un des 11 départements de l'Institut Pasteur, dédié à l'immunologie, où des scientifiques travaillent particulièrement sur certaines maladies du dérèglement immunitaire comme la sclérose en plaques, la spondylarthrite ankylosante ou la maladie de Crohn, en vue d'une meilleure prise en charge des malades. Comme tous nos chercheurs tournés vers l'amélioration de la santé des hommes, ils ont besoin de votre soutien fidèle pour mener à bien leurs travaux. Je tiens à vous remercier très sincèrement, en leur nom, de votre générosité.

Pr Stewart Cole,

Directeur général de l'Institut Pasteur

LE DOSSIER



Maladies auto-immunes : quand nos défenses nous attaquent

Diabète de type 1, sclérose en plaques, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, psoriasis, lupus érythémateux disséminé, vitiligo, maladie de Crohn, syndrome de Guillain-Barré... Ces maladies apparemment bien différentes ont un point commun : elles sont dues à un dérèglement du système immunitaire, qui se met à « attaquer » l'organisme qu'il doit normalement protéger. Appelées maladies « auto-immunes », elles touchent environ 5 millions de personnes en France et constituent le troisième groupe de maladies en terme de morbidité et de mortalité dans les pays industrialisés, après les cancers et les maladies cardiovasculaires. Aujourd'hui, si des traitements permettent de freiner leur évolution, elles restent inguérissables.

SUITE P. 2



**P. 07
HISTOIRE**

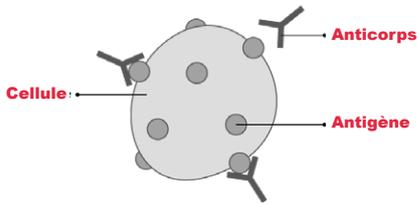
**Marguerite Boucicaut,
la philanthrope**



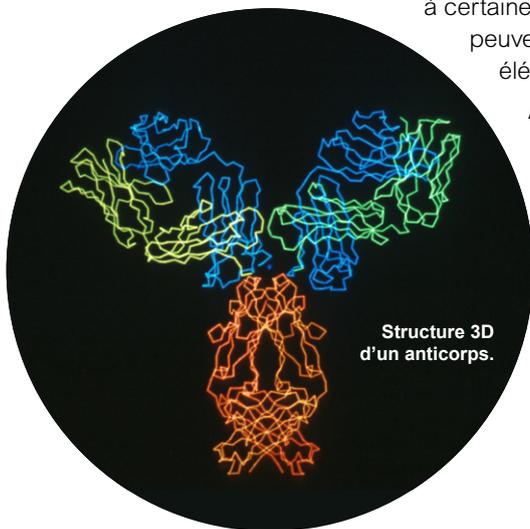
**P. 10
LUTTE CONTRE LES ÉPIDÉMIES**
**Une alliance
internationale**



**P. 11
LE POINT SUR...**
Le choléra



Réaction antigène – anticorps.



Structure 3D d'un anticorps.

Le « soi » devient l'ennemi

Véritable armée intérieure constituée de plusieurs types de « globules blancs », le système immunitaire défend l'organisme des agressions extérieures, comme les bactéries ou les virus, et tolère habituellement ses propres constituants – le « soi ». Quand la tolérance au soi se rompt, il devient source de maladie. Certains globules blancs (des « lymphocytes auto-réactifs ») s'attaquent spécifiquement à des tissus ou organes. Des « anticorps » normalement produits par certaines cellules immunitaires pour neutraliser l'« ennemi » en se fixant à certaines de ses molécules (antigènes) peuvent aussi apparaître et viser des éléments de notre organisme.

Ainsi, dans le diabète de type 1 (lire ci-dessous), des auto-anticorps ciblent les cellules du pancréas sécrétrices d'insuline. Dans la polyarthrite rhumatoïde (lire p. 4), le tube digestif dans la maladie de Crohn, le système nerveux central – cerveau, moelle épinière, nerf optique – dans la sclérose en plaques (voir ci-contre). Qu'elles soient auto-immunes au sens strict ou auto-inflammatoires, toutes ces pathologies résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire et évoluent en maladies inflammatoires chroniques.

lupus érythémateux disséminé, les auto-anticorps sont dirigés contre des molécules présentes sur de nombreuses cellules du corps, conduisant à léser plusieurs organes (peau, articulations, reins, cœur...).

Des maladies inflammatoires chroniques

Dans certains cas, on ne trouve pas d'auto-anticorps, et on parle alors plutôt de maladies « auto-inflammatoires ». Des cellules immunitaires de la première ligne de défense de l'organisme (neutrophiles, macrophages, monocytes, cellules tueuses naturelles...) déclenchent à elles seules une inflammation chronique conduisant à la destruction de certains tissus : la peau dans le psoriasis (qui touche 3 à 5 % de la population européenne), certaines articulations dans la spondylarthrite rhumatoïde (lire p. 4), le tube digestif dans la maladie de Crohn, le système nerveux central – cerveau, moelle épinière, nerf optique – dans la sclérose en plaques (voir ci-contre). Qu'elles soient auto-immunes au sens strict ou auto-inflammatoires, toutes ces pathologies résultent d'un dysfonctionnement du système immunitaire et évoluent en maladies inflammatoires chroniques.

SUITE P. 4



Diabète de type 1

Un gène clé à l'étude

Responsable de 10% des cas de diabète dans le monde, le diabète de type 1 ou diabète juvénile frappe dès l'enfance.



Cette maladie auto-immune due à la destruction des cellules du pancréas sécrétrices d'insuline implique des injections quotidiennes de l'hormone vitale. Dans l'équipe Immunologie des diabètes de l'Institut Cochin, **Ute Rogner** étudie l'action d'un gène impliqué dans cette maladie qu'elle a identifié en 2006 à l'Institut Pasteur. Ce gène semble être à la source de la maladie. Il sert à fabriquer une protéine (*Arnt12*) qui régule une molécule immunitaire responsable de la prolifération des cellules diabétogènes (l'interleukine 21). « Nos études visent à comprendre très précisément toute la chaîne des événements moléculaires et cellulaires déclenchés par *Arnt12* », précise Ute Rogner. « Ces recherches devraient révéler de nouvelles cibles thérapeutiques. De plus, il serait souhaitable de trouver des marqueurs pour dépister plus tôt les malades atteints du diabète de type 1 dans les familles à risque, et *Arnt12* pourrait être l'un d'entre eux. » Un gène d'autant plus intéressant qu'il semble aussi lié au diabète de type 2.





Plateforme
«Découverte de
Biomarqueurs».



Sclérose en plaques

L'espoir des biomarqueurs et de traitements radicalement nouveaux

Maladie auto-immune et neurodégénérative, la sclérose en plaques touche 2,5 millions de personnes dans le monde, dont 80 000 en France, et trois fois plus de femmes que d'hommes.

Due à la destruction progressive de la « gaine d'isolation » des fibres nerveuses dans le cerveau, elle se manifeste dès l'âge de 30 ans par des poussées inflammatoires, parfois espacées de plusieurs mois, après lesquelles le malade récupère... mais de moins en moins avec le temps. Après cette première phase qui dure de 5 à 20 ans, une deuxième phase « progressive » s'installe, conduisant à une aggravation des troubles sensoriels et musculaires, souvent liée à une difficulté majeure pour la marche. Une prédisposition génétique, des facteurs environnementaux comme le manque d'ensoleillement ou la latitude (la maladie est beaucoup plus fréquente aux deux pôles terrestres), le fait d'avoir eu une mononucléose infectieuse ou l'obésité à l'adolescence, ou encore le tabagisme sont des facteurs de risque.

Prédire la réponse au traitement par l'interféron



Le traitement consiste en l'administration de cortisone et d'immunomodulateurs, notamment l'interféron bêta, qui réduit d'environ 30 % la fréquence des poussées et de 60 % celle de nouvelles lésions.

« Cet interféron est utilisé depuis 1993 contre la sclérose en plaques mais son mode d'action reste mal connu », souligne **Frédérique Michel** dans l'unité de Signalisation des cytokines de l'Institut Pasteur, dirigée par Sandra Pellegrini. « C'est une molécule fascinante car dotée de trois propriétés très différentes : elle a un effet antiviral – c'est une des premières molécules de l'immunité secrétée quand un virus attaque l'organisme – ; elle est utilisée dans le traitement de certains cancers par son action inhibitrice sur la multiplication des cellules ; et enfin

elle intervient dans la régulation du système immunitaire, et c'est ce qui nous intéresse ici. Nous menons actuellement une étude de la réponse immunitaire de patients traités par l'interféron bêta, en collaboration avec des neurologues de l'hôpital Pitié-Salpêtrière à Paris. Grâce à des approches technologiques nouvelles et performantes nous analysons plusieurs centaines de gènes et de protéines ainsi que des populations cellulaires impliquées dans le contrôle de la réponse immunitaire. Nous espérons ainsi découvrir des biomarqueurs de la réponse thérapeutique car aujourd'hui, environ 30 % des patients ne répondent pas à ce traitement. » Des pistes sont en cours d'investigation chez une cinquantaine de malades, offrant l'espoir d'une meilleure prise en charge de la sclérose en plaques.

Reprendre le contrôle des gènes de l'immunité

Dans un autre laboratoire, **Christian Muchardt**, responsable de l'unité de Régulation épigénétique, suit une toute autre piste. « Des protéines de virus ont été trouvées dans des globules blancs de patients atteints de sclérose en plaques », explique-t-il. « Leur présence n'est pas la conséquence d'une attaque virale, mais provient de l'activation de séquences génétiques de virus qui se sont insérées au cours de l'évolution dans notre ADN, des vestiges en quelque sorte. Chez les personnes saines, elles sont gardées sous contrôle. » En cherchant à comprendre pourquoi

ce contrôle est perturbé chez des patients, l'équipe de Christian Muchardt a identifié un mécanisme épigénétique* responsable de cette dérégulation, et a surtout montré qu'il conduit aussi à déréguler des gènes de l'immunité. « Nous cherchons maintenant à corriger le mécanisme défectueux avec des molécules qui seront de bonnes candidates pour de futurs médicaments contre la sclérose en plaques ».



* Qui implique des protéines s'associant à l'ADN pour réduire ou augmenter l'expression des gènes.

Des dizaines voire des centaines de gènes ont été associés à chaque maladie auto-immune.

• • •

De multiples facteurs de risque

D'où vient ce dérèglement ? Cela reste très mal connu (lire l'Entretien ci-contre), mais de nombreux facteurs sont liés à la survenue des maladies auto-immunes, comme les hormones sexuelles, les femmes étant plus souvent touchées que les hommes : la thyroïdite auto-immune par exemple survient dans 80 % des cas chez des femmes (et touche 3 à 5 % d'entre elles).

Le terrain génétique est important, d'où le caractère souvent familial de ces maladies. La fréquence du diabète de type 1 passe par exemple de 0,4 % dans la population générale à 5 % chez les apparentés d'un diabétique. Des dizaines voire des centaines de gènes, souvent impliqués dans l'immunité, ont été associés à chaque maladie auto-immune. Certains interviennent dans l'identité biologique de l'individu, codant des protéines de reconnaissance du soi situées à la surface

de nos cellules, comme le gène HLA-B27, un gène présent chez plus de 80 % des malades atteints de spondylarthrite ankylosante mais chez seulement 7 % des sujets sains.

L'environnement – exposition aux microbes, à certaines substances chimiques, aux U.V., tabagisme... – joue également un rôle majeur. Pour certains, l'augmentation de la prévalence des maladies auto-immunes dans les pays industrialisés serait une conséquence de l'hygiène et de l'utilisation des antibiotiques. Être moins soumis à l'épreuve des infections pourrait être un facteur de risque...

Dompter le système immunitaire

Hormis dans le diabète de type 1 où il s'agit de remplacer l'insuline manquante, le traitement des maladies auto-immunes vise globalement à contrôler et réduire la réponse immunitaire et l'inflammation.

SUITE P. 6

• • •



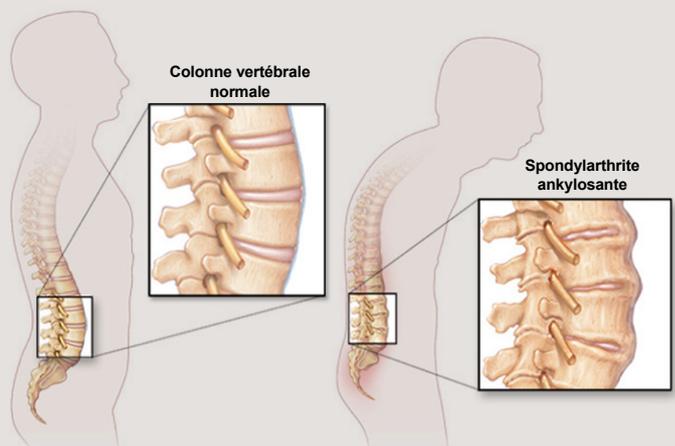
Spondylarthrite ankylosante

Améliorer la prise en charge

Aussi fréquente que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante est une maladie très handicapante et douloureuse qui concerne 300 000 personnes en France et près d'un million et demi d'Européens.



Survenant le plus souvent chez des hommes jeunes (entre 20 et 40 ans), cette maladie auto-inflammatoire chronique touche l'articulation sacro-iliaque de la colonne vertébrale et parfois aussi les articulations des membres. L'inflammation s'accompagne d'une formation anormale d'os nouveau qui « soude » les vertèbres entre elles. La colonne vertébrale n'est plus flexible, et la personne se courbe de plus en plus. Cette maladie à forte composante génétique (lire ci-dessus) est à l'étude à l'Institut Pasteur dans l'unité d'Immunorégulation dirigée par **Lars Rogge**, qui a créé en 2016 une unité mixte de recherche sur la spondylarthrite ankylosante avec le service de rhumatologie de l'hôpital Cochin. « Nous nous intéressons en particulier à des molécules utilisées dans le traitement de cette maladie, qui bloquent une cytokine inflammatoire, le TNF, et nous venons d'élucider leur mécanisme d'action », explique le chercheur. « Ceci pourrait permettre d'agir sur de nouvelles voies de la maladie et aussi d'identifier chez les patients des "signatures" prédisant l'efficacité de la réponse aux anti-TNF, sans effet chez un tiers d'entre eux. Des analyses chez 70 patients nous ont permis d'identifier des molécules candidates en vue de définir des biomarqueurs de la réponse thérapeutique. Nous démarrons une étude sur 200 patients pour explorer ces



pistes, et aussi comprendre le mode d'action d'une autre molécule dont l'intérêt pour le traitement la spondylarthrite ankylosante a été montré récemment : l'anti-IL17. Grâce à la cohorte de volontaires sains de Milieu Intérieur (lire p. 6), nous allons aussi comparer les réponses immunitaires de personnes en bonne santé et malades. » À la clé ? Des outils qui permettront aux médecins de savoir quel type de traitement administrer à leurs patients.



L'ENTRETIEN

Gérard Eberl,

Directeur du département d'Immunologie et de l'unité Microenvironnement et Immunité à l'Institut Pasteur.

« En général, un seul facteur n'est pas suffisant pour déclencher une maladie auto-immune. Chaque facteur a néanmoins un petit effet, et les effets de tous les facteurs additionnés font la maladie. »

D'où vient le dérèglement immunitaire à l'origine des maladies auto-immunes ?

Il y a plusieurs théories. L'une, assez ancienne, stipule qu'on s'attaque à soi-même parce que certains éléments du soi ressembleraient à un microbe : on est infecté par un virus, et les anticorps produits contre un antigène de ce virus « voient » un constituant de notre organisme très similaire et le prennent pour cible. C'est le « mimétisme antigénique ». Des exemples bien précis ont été documentés, mais cela reste à être démontré dans les maladies comme la sclérose en plaques ou l'arthrite rhumatoïde. Une théorie plus moderne est que les personnes touchées ont simplement une propension plus forte à réagir, leurs réponses immunitaires démarrant au quart de tour. Notre système immunitaire peut naturellement réagir contre le soi, mais ceci est régulé, freiné. Chez certains, soit des freins lâchent, soit le moteur est trop puissant. Le mode d'action de certains gènes associés aux maladies auto-immunes vient à l'appui de cette théorie. La troisième hypothèse est que la suractivation serait provoquée par une infection. Après un contact avec un microbe, le système immunitaire serait tellement activé qu'il réagirait plus facilement contre le soi.

Pourquoi cette difficulté à trouver les mécanismes en jeu ?

Si l'on cherche les causes de la mucoviscidose, c'est relativement facile : un seul gène est muté qui explique la maladie. Pour ce qui est des maladies inflammatoires chroniques, elles se développent

sur des dizaines d'années et de très nombreux facteurs de risque interviennent. Des études sur le génome de milliers de personnes ont montré l'implication d'une quantité considérable de gènes, des centaines pour la seule maladie de Crohn. À cela s'ajoutent les facteurs de l'environnement, le vécu, le comportement alimentaire... En général, un seul facteur n'est pas suffisant pour déclencher la maladie. Chaque facteur a néanmoins un petit effet, et les effets de tous les facteurs additionnés font la maladie. C'est pourquoi l'étude de ces maladies est si compliquée.

Vous êtes immunologiste et travaillez sur le microbiote intestinal. De quoi s'agit-il ?

Nous cherchons à comprendre comment le microbiote intestinal intervient dans la régulation du système immunitaire. Nous savons qu'il y a des échanges, un dialogue en quelque sorte, entre les bactéries intestinales et les cellules immunitaires. Nous voulons comprendre les lois qui régissent cette interface, et comment elle peut être dérégulée, en travaillant sur des systèmes sains, ainsi que sur des modèles de colite et d'arthrite. Il a été montré que les maladies auto-immunes mènent à une baisse de la diversité du microbiote. Il pourrait donc y avoir une perte de certaines souches bactériennes qui nous protègent de ces maladies. Par exemple, la bactérie *Faecalibacterium prausnitzii* est présente chez les personnes saines mais manque chez certains patients développant des maladies inflammatoires chroniques de

l'intestin. On pourrait imaginer la ré-implanter chez les malades.

Les recherches sur le microbiote pourraient donc déboucher sur de nouveaux traitements ?

C'est l'idée. Mais si on sait aujourd'hui étudier les bactéries du microbiote une à une, dans la réalité, elles communiquent avec leurs milliards de voisins dans l'intestin. La bactérie A a besoin de la bactérie B qui a besoin de la bactérie C... Il s'agit donc d'un écosystème extrêmement complexe que nous devons déchiffrer. Un autre problème est de pouvoir cultiver les bactéries bénéfiques, et les conditions ne sont pas forcément encore réunies pour les manipuler. Mais en cherchant pourquoi et comment une bactérie nous protège, nous allons sans doute trouver les substances qu'elle produit et qui régulent le système immunitaire. On pourra alors synthétiser ces produits...

“

Nous savons qu'il y a des échanges, un dialogue en quelque sorte, entre les bactéries intestinales et les cellules immunitaires. Nous voulons comprendre les lois qui régissent cette interface.”



Qu'est-ce qu'un système immunitaire « sain » ? Le projet « Milieu Intérieur »

En raison de la complexité des réponses immunitaires dans l'individu et dans la population, il n'a pas été possible jusqu'à présent de définir les paramètres – génétiques ou environnementaux – qui définissent un système immunitaire sain et sa variabilité naturelle.



Le Consortium Milieu Intérieur, coordonné à l'Institut Pasteur*, réunit 30 équipes dans diverses institutions de recherche et hôpitaux dans l'objectif de caractériser le système immunitaire des individus en bonne santé. Depuis 2012, ces chercheurs de plusieurs disciplines scientifiques (immunologie, génomique, biologie moléculaire, bio-informatique) participent à une vaste étude portant sur 1 000 volontaires sains. « Cette recherche ouvrira la voie à la médecine personnalisée : l'adaptation de la bonne stratégie thérapeutique pour la bonne personne au bon moment. » La cohorte Milieu Intérieur est également utile à plusieurs équipes de recherche travaillant sur les maladies auto-immunes et auto-inflammatoires pour comparer des caractéristiques immunitaires des malades à ceux de personnes en bonne santé.

Le Consortium Milieu Intérieur a été labellisé « Laboratoire d'excellence » dans le cadre du programme gouvernemental des Investissements d'Avenir.

* Par Lluís Quintana-Murci, directeur, et Darragh Duffy, coordinateur.

Pour en savoir plus : www.milieuinterieur.fr/fr

L'étude du microbiote et la recherche sur les cellules souches devraient ouvrir de nouvelles perspectives pour combattre les maladies auto-immunes.

• • •

Les corticoïdes, de par leur effet anti-inflammatoire, constituent la thérapie de base mais peuvent avoir des effets nocifs à long terme. Des immunosuppresseurs comme la cyclosporine, aussi utilisée comme médicament anti-rejet dans les greffes d'organe, sont également administrés. Mais en supprimant la réaction auto-immune, ils diminuent aussi la capacité de l'organisme à se défendre contre les micro-organismes (bactéries, virus...) ou à se débarrasser de cellules cancéreuses. Le risque de développer certaines infections ou cancers implique un suivi particulier des patients.

L'essor des biomédicaments

Troisième catégorie de traitements : les biomédicaments. Il s'agit d'administrer des « cytokines », ces molécules messagères produites par les cellules immunitaires, ou au contraire de les inhiber. Les chefs de file de ces biomédicaments sont les « anti-TNF-alpha », qui ont provoqué dès 1997 une petite révolution en rhumatologie avec des résultats spectaculaires contre la polyarthrite rhumatoïde : comme leur nom l'indique, ils bloquent le TNF-alpha, une cytokine qui active l'inflammation, et sont aujourd'hui également prescrits contre la maladie de Crohn ou le psoriasis. Des cytokines intervenant dans la régulation du système immunitaire sont également utilisées comme l'interféron bêta dans la sclérose en plaques (voir p. 3). Contrairement aux

immunosuppresseurs classiques qui agissent de manière globale sur le système immunitaire, ces biomédicaments interviennent sur des voies particulières, réduisant une population donnée de cellules immunitaires ou bloquant leur migration vers les organes touchés par la maladie. Ils font l'objet de nombreux essais dans le monde et leur essor est lié à la compréhension de plus en plus fine des événements en jeu dans chaque maladie auto-immune, et du scénario précis de l'implication de chaque cytokine.

Microbiote et thérapie cellulaire

Enfin, les maladies auto-immunes devraient bénéficier de l'étude du microbiote – nos bactéries intestinales semblant intervenir dans la régulation du système immunitaire (lire l'Entretien p. 5) – ou de la recherche sur les cellules souches, pour restaurer les organes lésés en y injectant ces cellules capables de se différencier et de fonctionner localement, pour reconstituer par exemple le cartilage afin de « réparer » les articulations dans les maladies arthritiques.

Différents champs de recherche laissent donc espérer des traitements plus puissants et plus ciblés contre ces maladies complexes. Il s'agit de parvenir à réparer les erreurs d'aiguillage de défenses immunitaires qui se sont dramatiquement trompées de cible...

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

Marguerite Boucicaud



La philanthrope

L'histoire de l'Institut Pasteur est aussi celle de ses bienfaiteurs. La généreuse Marguerite Boucicaud, propriétaire du Bon Marché, fit un don considérable à Louis Pasteur pour son projet d'institut, et le coucha dans son testament.

Née en 1816 de père inconnu et d'une mère modeste couturière, Marguerite Guérin est gardienne d'oies et illettrée avant de « monter » à Paris, adolescente, chez son oncle. Elle devient blanchisseuse, apprend à lire et réussit avec ses économies à ouvrir un « bouillon-traiteur », fréquenté par Aristide Boucicaud, alors chef de rayon d'un magasin de nouveautés. Tous deux se mettent en ménage, ont un fils puis se marient. En 1852, Aristide, doté d'une vision pionnière du commerce, entame avec le soutien actif de son épouse la transformation d'une simple échoppe en ce qui deviendra le premier des grands magasins parisiens : le Bon Marché, totalement innovant pour l'époque (prix fixes, marges réduites, livraison à domicile, échange d'articles, vente par correspondance, soldes, concerts privés, galerie d'art ...). Aristide décédera en 1877 avant l'ouverture du « nouveau » Bon Marché dont la construction, lancée en 1869, s'achève en 1887. Son fils lui succède brièvement avant de mourir à son tour et Marguerite, déjà très investie dans

la gestion du personnel, prend les rênes de l'entreprise. En 1887, année de création de l'Institut Pasteur, elle fait un don considérable à Louis Pasteur (voir ci-dessous), qualifié de « don magnifique » par le Conseil de l'Institut. Elle ne connaîtra pas l'objet de son soutien, décédant quelques mois plus tard, près d'un an avant l'inauguration de l'Institut Pasteur. Elle légua sa fortune évaluée à plus de cent millions de francs-or aux employés du Bon Marché et à de très nombreuses œuvres sociales, permettant la construction d'un hôpital, d'une maternité, d'un pont dans son village natal, d'une maison de bienfaisance... « *Je donne et lègue à M. Pasteur, membre de l'Académie française, bienfaiteur de l'humanité, pour l'aider dans l'accomplissement de sa noble tâche, une somme de 100 000 francs.* » lit-on dans son épais testament, à propos duquel le journal Barral souligna : « *Madame Boucicaud, dans la simplicité de son cœur, a voulu qu'on ne sut qu'après elle toute l'étendue de sa générosité.* » Un buste de la philanthrope honore aujourd'hui encore la Salle des Actes de l'Institut Pasteur.

LES LARMES DE PASTEUR

Dans le Journal de Jules Renard est rapporté un récit de Lucien Guitry à propos de la rencontre entre Louis Pasteur et Marguerite Boucicaud : « *Pasteur se présente chez Madame Veuve Boucicaud, la propriétaire du Bon Marché. On hésite à le recevoir. « C'est un vieux monsieur », dit la bonne. « Est-ce le Pasteur pour la rage des chiens ? » La bonne va demander. « Oui » dit Pasteur. Il entre. Il explique qu'il va fonder un Institut. Peu à peu il s'anime, devient clair, éloquent. « Voilà pourquoi je me suis imposé le devoir d'ennuyer les personnes charitables comme vous. La moindre obole... » « Mais comment donc ! dit madame Boucicaud avec la même gêne que Pasteur et des paroles insignifiantes. Elle prend un carnet, signe un chèque et l'offre, plié, à Pasteur. Merci madame ! dit-il. Trop aimable. Il jette un coup d'œil sur le chèque et se met à sangloter. Elle sanglote avec lui. Le chèque était de 1 million de francs. » L'anecdote est vraie mais la somme majorée : elle était tout de même de 250 000 francs-or...*

3 janvier 1816

Naissance de Marguerite Guérin à Verjux (Saône-et-Loire).

1829

« Monte » à Paris chez l'un de ses oncles ; travaille comme apprentie blanchisseuse.

1836

Rencontre Aristide Boucicaud ; le couple vit en concubinage.

1839

Naissance de son fils Anthony-Aristide.

1848

Mariage.

1852

Aristide Boucicaud s'associe au propriétaire d'un « magasin de nouveautés » situé à l'angle de la rue du Bac et de la rue de Sèvres à Paris : le Bon Marché, qu'il va considérablement faire prospérer. Son succès inspirera Émile Zola pour son roman « Au bonheur des dames ».

Septembre 1869

Pose de la première pierre du nouveau Bon Marché.

1877

Décès d'Aristide Boucicaud. Son fils prend la direction de l'entreprise.

1879

Décès d'Anthony Boucicaud, sans descendance. Marguerite s'investit pleinement dans le développement du Bon Marché et dans les œuvres philanthropiques.

1880

Elle crée la société « Veuve Boucicaud et Cie », future « Société civile du Bon Marché », à laquelle elle associe des cadres du magasin pour que la direction et la propriété de l'entreprise restent entre les mains du personnel.

1887

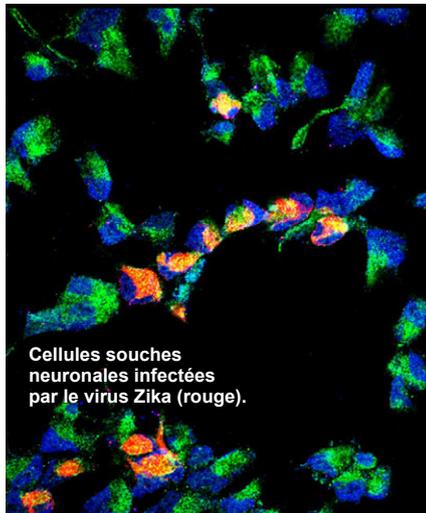
Ouverture du nouveau (et actuel) Bon Marché, première entreprise de vente au détail au monde. D'une superficie de 52 800 m² au sol, il emploie alors 3 000 personnes.

8 décembre 1887

Décès de Marguerite Boucicaud à Cannes. Son testament désigne l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris comme légataire universel, chargé d'exécuter ses volontés testamentaires. Il prévoit de très nombreux legs, dont un à Louis Pasteur pour la fondation de son institut.

ZIKA

Microcéphalie congénitale



Cellules souches neuronales infectées par le virus Zika (rouge).

Les études épidémiologiques montrent que le fœtus infecté *in utero* par le virus Zika (transmis par la mère elle-même infectée par une piqûre de moustique) encourt un risque de microcéphalie, une malformation congénitale du cerveau irréversible caractérisée par un développement incomplet du cortex cérébral.

Le mécanisme en cause vient d'être identifié par une équipe internationale de chercheurs*, réunis au sein du consortium européen ZIKAlliance** : lorsque le virus Zika atteint le cerveau chez le fœtus, il infecte les cellules souches neuronales, ce qui induit un stress chronique au sein d'une structure interne aux cellules appelée « réticulum endoplasmique ». Ce stress des cellules souches neuronales bloque la production de neurones du cortex en développement et favorise leur mort précoce. Ces deux mécanismes cumulés expliquent pourquoi le cortex cérébral des fœtus infectés devient déficitaire en neurones et est donc de taille réduite. Ces résultats permettent d'entrevoir des débouchés thérapeutiques.

* Équipe menée par le Dr Laurent Nguyen (frs-FNRS, GIGA Neurosciences, Université de Liège) et le Pr Marc Lecuit (Institut Pasteur, Inserm, Université Paris Descartes, hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP).

** Consortium coordonné par l'Inserm et financé par l'Union européenne.

Quartier d'Agbogbloshie au Ghana.



CHOLÉRA

Comment la maladie se répand-elle mondialement ?

L'histoire des épidémies de choléra ayant touché l'Afrique, l'Amérique latine et les Caraïbes ces 60 dernières années a été retracée par des chercheurs de l'Institut Pasteur et du Wellcome Trust Sanger Institute (Royaume-Uni)*.

L'analyse des génomes de plus de 1 200 souches actuelles et historiques de la bactérie *Vibrio cholerae* a révélé que depuis 1961 – début de la 7^e pandémie de choléra, toujours en cours – ces épidémies étaient toutes d'origine asiatique, comme la majorité des souches résistantes aux antibiotiques. En Afrique, l'agent du choléra a été introduit au moins 11 fois en 44 ans, toujours depuis l'Asie (principalement *via* l'être humain), à partir de deux zones en Afrique de l'Ouest

et de l'Est, pour se propager ensuite vers des zones de persistance (bassin du lac Tchad, région des Grands-Lacs...). « Les zones d'introduction désormais identifiées devront être ciblées plus spécifiquement pour enrayer les vagues de choléra avant qu'elles ne balaient le reste du continent », soulignent les chercheurs. En Amérique latine où le choléra épidémique est réapparu en 1991, ils ont montré que les cas sporadiques étaient provoqués par des souches locales tandis que les graves épidémies survenues au Pérou dans les années 1990 et à Haïti en 2010 étaient dues à la souche pandémique d'origine asiatique. Leurs outils génomiques vont désormais permettre de prédire le potentiel épidémique d'une souche de *V. cholerae* pour adapter la riposte sanitaire.

* Études menées par François-Xavier Weill, responsable de l'unité des Bactéries pathogènes entériques de l'Institut Pasteur, Marie-Laure Quilici, responsable du Centre national de référence des Vibriens et du choléra et Nicholas Thomson du Wellcome Trust Sanger Institute (Cambridge, Royaume-Uni), en collaboration avec plusieurs institutions internationales, dont le Réseau international des instituts Pasteur.

CANCER DE L'ESTOMAC

Nouvelle stratégie de *Helicobacter pylori*



Tissu gastrique infecté par *Helicobacter pylori*

La bactérie *Helicobacter pylori* est associée à la majorité des cas de cancers de l'estomac.

Des chercheurs de l'Institut Pasteur* ont identifié de nouvelles stratégies utilisées par cette bactérie pour infecter les cellules. En ciblant spécifiquement les

mitochondries – des organites qui servent de centrale énergétique à la cellule – *H. pylori* peut intensifier l'infection subie par l'hôte, en permettant notamment le maintien dans la cellule d'un environnement favorable à sa propre prolifération. Pour les chercheurs, « la compréhension de ces interactions nouvelles entre le pathogène et les cellules hôtes (via les mitochondries) est essentielle pour développer des stratégies adaptées de lutte contre l'infection par *H. pylori* et les pathologies gastriques associées. Le but reste de réduire la persistance de la bactérie dans l'estomac et d'endiguer les maladies associées, notamment les cancers. »

* Travaux menés par Eliette Touati, responsable de l'équipe Infection, génotoxicité et cancer, au sein de l'unité Pathogénèse de *Helicobacter* et Miria Ricchetti, responsable de l'équipe Stabilité de l'ADN nucléaire et mitochondrial, au sein de l'unité Cellules souches et développement.

Les neutrophiles sont parmi les premières cellules de l'immunité à arriver sur le site d'une infection ou d'un traumatisme lors de la réaction inflammatoire.

DÉFINITION

Qu'est-ce que l'inflammation ?

L'inflammation est une réaction généralement bénéfique de défense de l'organisme vis-à-vis d'une agression (infection, traumatisme, brûlure...).

Une réaction en chaîne très efficace impliquant de multiples acteurs de l'immunité permet d'apporter immédiatement sur les lieux du conflit les cellules immunitaires (neutrophiles, macrophages...) chargées de lutter contre l'agression: en cas d'infection par exemple, elles éliminent l'agent étranger. Les manifestations de l'inflammation ont été décrites il y a 2 000 ans par le romain Celsus: *rubor* (rougeur), *calor* (chaleur), *tumor* (gonflement), *dolor* (douleur). Ainsi, c'est l'inflammation qui provoque des rougeurs de la peau lors d'une brûlure ou le gonflement de l'amygdale lors d'une angine. L'inflammation aiguë est réversible en quelques minutes ou en quelques jours. Malheureusement, dans certains cas, le processus inflammatoire se dérègle: l'organisme n'arrive plus à y mettre fin spontanément et l'inflammation devient chronique. Les acteurs de l'inflammation, au lieu de contribuer à la défense de l'organisme, deviennent dangereux, comme dans les maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires, contribuant à la destruction de tissus: paroi intestinale (maladie de Crohn), système nerveux (scléroses en plaques), articulations (maladies rhumatismales). L'inflammation chronique est impliquée dans de nombreuses autres maladies, des cancers à la maladie d'Alzheimer. L'inflammation est donc un bien... qui peut très mal tourner.

FOCUS

La peste est-elle toujours une menace ?

Oui, dans certains pays du monde, la peste reste une menace, en témoigne l'importante épidémie de peste qui a sévi en 2017 à Madagascar: le 26 novembre dernier, le ministère de la Santé malgache avait notifié à l'Organisation mondiale de la santé (OMS) un total de 2 417 cas confirmés, probables ou suspects de peste, dont 209 mortels, survenus sur l'île depuis le 1^{er} août. Un traitement antibiotique a été administré aux patients recensés et à plus de 7 300 personnes ayant été en contact avec eux.

Si Madagascar est actuellement le pays le plus touché au monde, il est loin d'être le seul: près de 50 000 cas humains de peste ont été déclarés à l'OMS entre 1990 et 2015 par 26 pays d'Afrique, d'Asie et d'Amérique, et cette maladie infectieuse est considérée comme « ré-émergente » dans le monde. Le plus grand nombre de cas survient en Afrique subsaharienne, en République Démocratique du Congo, en Ouganda et, on l'a vu, à Madagascar. Due à la bactérie *Yersinia pestis*, principalement véhiculée par le rat, la maladie peut se présenter sous deux formes: la forme bubonique, la plus courante, contractée par une piqûre de puce de rongeurs infectés, et la forme pulmonaire, bien plus grave, transmise d'un humain infecté à l'autre par voie aérienne, via les gouttelettes de salive contaminées émises lors de la toux par le malade. La période d'incubation est très courte, de quelques heures à deux jours. En l'absence d'un traitement antibiotique précoce et approprié, la peste pulmonaire – majoritairement en cause dans la récente épidémie à Madagascar – est systématiquement mortelle en trois jours.



Investigations contre la peste à Madagascar (ici, à Midongy Befotaka).

AFRIQUE

Mieux traiter le paludisme chez les personnes souffrant de drépanocytose



« L'action paludisme » du Rotary International en Côte d'Ivoire a été inaugurée le 8 décembre dernier à Abidjan : elle soutient un projet visant à préciser la réponse au traitement du paludisme chez des patients atteints d'une maladie génétique à l'origine d'anémie sévère, la drépanocytose.

Fréquente dans les zones d'endémie du paludisme en Afrique, la drépanocytose touche 21 % des Ivoiriens. Le paludisme est un facteur déclenchant essentiel des crises drépanocytaires et un facteur de mauvais pronostic chez les enfants atteints de drépanocytose. Une prise en charge rapide et efficace du paludisme aigu chez ces patients serait donc requise mais jusqu'ici, l'efficacité ou l'innocuité du traitement anti-paludéen à base d'artémisinine chez les personnes atteintes de drépanocytose n'ont jamais été évaluées. D'où l'importance de l'étude clinique et pharmacologique lancée par l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire à l'hôpital d'Ayame Mission Catholique dans le sud du pays et à Anonkoua-Kouté en périphérie d'Abidjan, en vue d'une meilleure adaptation du traitement du paludisme chez les nombreuses personnes souffrant de drépanocytose, en Côte d'Ivoire et au-delà. Des formations du personnel local ont aussi été organisées grâce à l'engagement du Rotary Club Paris Concorde aux côtés de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, membre du Réseau International des Instituts Pasteur.



Étude du virus Ebola en Guinée par un chercheur de l'Institut Pasteur de Dakar.

LUTTE CONTRE LES ÉPIDÉMIES

Une alliance internationale

Acteur majeur de la lutte contre les maladies infectieuses émergentes ou ré-émergentes, situé dans de nombreuses zones endémiques, le Réseau international des instituts Pasteur est devenu en octobre dernier membre officiel d'une alliance scientifique internationale

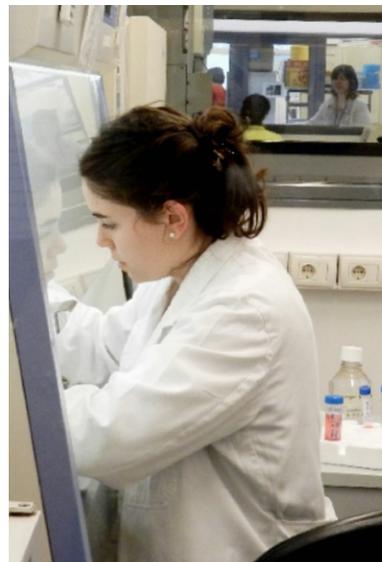
visant à mieux lutter contre les maladies infectieuses : l'alliance GloPID-R (Global Research collaboration for infectious diseases preparedness).

Cette alliance regroupe 27 organisations de recherche et de financement de la recherche à l'échelle internationale ainsi que l'Organisation mondiale de la santé. Son objectif est de s'assurer que les capacités et les ressources en matière scientifique sont en place pour soutenir l'initiation rapide de la recherche en cas de flambée épidémique. Elle vise un meilleur partage de l'information et une meilleure coordination de la recherche pour lutter plus efficacement contre les épidémies.

URUGUAY

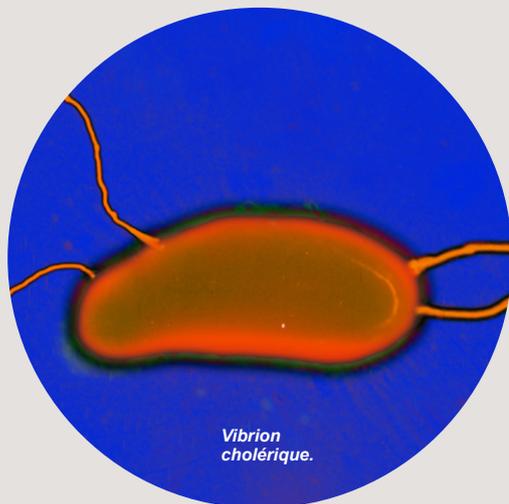
Un Centre pour développer les immunothérapies

L'Uruguay a créé en octobre dernier son premier Centre d'immunologie translationnelle, réunissant des chercheurs de la Faculté de médecine (Université de la République) et de l'Institut Pasteur de Montevideo.



Laboratoire à l'Institut Pasteur de Montevideo.

L'objectif : favoriser l'essor des immunothérapies, en particulier contre l'inflammation qui intervient dans de nombreuses pathologies – maladies cardiovasculaires, cancers, rejet de greffes, maladies auto-immunes... L'étude de thérapies actuellement utilisées chez des patients, le développement et l'évaluation clinique de nouveaux traitements, et la formation de médecins et de chercheurs sont au programme. Ce centre a été internationalement reconnu comme Centre d'Excellence de la Fédération des sociétés d'immunologie clinique.



Le choléra

Loin d'être une maladie des temps passés, le choléra sévit toujours dans de nombreux pays, et a touché en 2017 plus d'un million de personnes en six mois au Yémen*.

Cette infection intestinale aiguë, due à la bactérie *Vibrio cholerae*, a provoqué depuis le début du XIX^e siècle sept pandémies à l'échelle mondiale, faisant des millions de victimes.

Une maladie liée à l'hygiène

Le choléra touche essentiellement des pays en développement où l'hygiène et le traitement des eaux manquent dramatiquement, et le risque d'épidémie est favorisé par de fortes concentrations de population. C'est une infection digestive due à l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés par *Vibrio cholerae* (transmission « oro-fécale »). Après quelques heures à quelques jours d'incubation, surviennent de violentes diarrhées et des vomissements, sans fièvre. En l'absence de traitement, la mort survient en 1 à 3 jours, par collapsus cardiovasculaire (chute de la pression sanguine), dans 25 à 50 % des cas. La mortalité est plus élevée chez les enfants, les personnes âgées et les individus fragilisés. Le traitement consiste essentiellement à compenser les pertes digestives d'eau et d'électrolytes par la réhydratation, assurée par voie orale ou intraveineuse. L'amélioration est alors perceptible au bout de quelques heures, et la guérison obtenue en quelques jours.

La septième pandémie est en cours

L'infection a tué des millions de personnes pendant les six premières pandémies, après être sortie de son réservoir originel – le delta du Gange en Inde – au XIX^e siècle. Le monde fait aujourd'hui face à la septième pandémie de choléra, qui a démarré en Asie du Sud en 1961 pour atteindre l'Afrique en 1971, l'Amérique latine en 1991, Haïti en 2010 (Lire p.8 : *Comment le choléra se répand-il mondialement ?*). En 2011, l'Assemblée mondiale de la santé qualifiait la « ré-émergence du choléra » de problème de santé publique mondial et l'ONU soulignait qu'« avec l'accroissement de la population dans les bidonvilles et les camps de réfugiés, avec l'augmentation du nombre de personnes exposées aux crises humanitaires, le risque du choléra va s'accroître dans le monde ». La crise sanitaire au Yémen en témoigne. D'après l'Organisation mondiale de la santé, chaque année, 1,3 à 4 millions de cas de choléra surviennent dans le monde, faisant des dizaines de milliers de morts. Si l'utilisation de vaccins oraux peut participer efficacement à un meilleur contrôle du choléra, l'accès à l'eau potable et l'amélioration des services d'assainissement de base dans de nombreux pays sont prioritaires pour la lutte contre cette maladie (et bien d'autres infections véhiculées par l'eau).



Défaut d'assainissement en zone urbaine, ici à Douala au Cameroun.



Centre national de référence des Vibrions et du Choléra

Abrité à l'Institut Pasteur, dans l'unité des Bactéries pathogènes entériques, et désigné par la Direction générale de la santé et par Santé publique France, ce CNR est chargé de la surveillance microbiologique du choléra en France mais également à l'international et s'intéresse à la biodiversité des souches qui circulent dans le monde. Il participe au nom de l'Institut Pasteur au Groupe spécial mondial de lutte contre le choléra* de l'Organisation mondiale de la santé, qui rassemble une cinquantaine d'institutions des Nations Unies, d'organismes internationaux, d'instituts universitaires et d'ONG, avec l'objectif de faire baisser de 90% le nombre de décès dus au choléra d'ici 2030.

* Global Task Force on Cholera Control.

* 1 203 760 cas au 3 janvier 2018.

**IFI
2018**

75% du montant de votre don peut être déduit de votre impôt.

Pour toute information, contactez nos déléguées Grands donateurs:

Caroline Cutté: caroline.cutte@pasteur.fr – 01 45 68 81 04

Virginie Fermaud – virginie.fermaud@pasteur.fr – 01 45 68 87 59

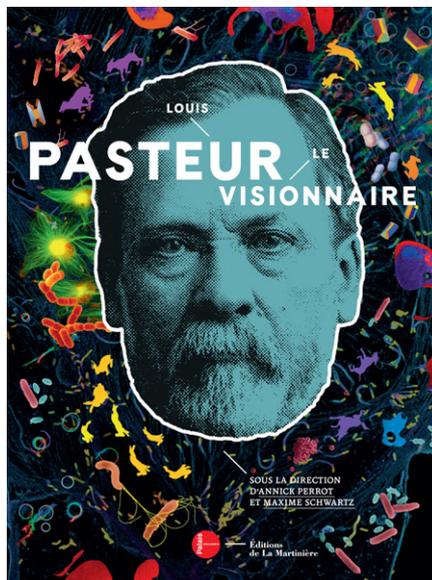
ou consultez notre site internet: ifi.pasteur.fr

LIVRE

Louis Pasteur, le visionnaire

Paru à l'occasion de l'exposition *Pasteur, l'expérimentateur* qui se tient jusqu'au 19 août prochain au Palais de la Découverte à Paris, *Louis Pasteur, le visionnaire* est un ouvrage original sur le savant, richement illustré de documents d'archives.

Réalisé sous la direction d'Annick Perrot, conservateur honoraire du Musée Pasteur et du Pr Maxime Schwartz, ancien directeur de l'Institut Pasteur, ce livre renouvelle notre vision de Louis Pasteur. La plupart d'entre nous savent qu'il fut le pionnier de la microbiologie et le père des plus importantes révolutions scientifiques du XIX^e siècle: de ses recherches naîtront notamment la vaccination contre la rage et la pasteurisation. Mais qui était-il vraiment? « Un savant reconnu, un homme méconnu », répondent les auteurs. Sait-on en effet que, jeune homme, il fut un pastelliste de talent? Qu'il était chimiste de formation, et fit des découvertes majeures dans ce domaine avant de s'intéresser à la biologie? Qu'il fut très affecté par la mort de trois de ses filles? Si cet ouvrage retrace bien sûr le parcours scientifique de Louis Pasteur, il nous livre aussi l'intimité du grand homme, révèle comment ses travaux ont été accueillis par ses contemporains, sans gommer les controverses, offre des portraits de ses disciples, de ses « concurrents » ou de sa femme Marie. Véritable voyage dans la vie et l'époque d'un « bienfaiteur de l'humanité », ce livre est l'occasion, en cette année de célébration des 130 ans de l'Institut Pasteur, de découvrir ou de re-découvrir son fondateur.



Louis Pasteur, le visionnaire. Éditions de La Martinière. 190 pages. 29,90 euros.



ART ET SCIENCE

Une salle historique de l'Institut Pasteur revisitée par l'artiste Hervé Di Rosa

Le 4 décembre dernier, l'Institut Pasteur a inauguré la nouvelle scénographie de sa « salle des actes », confiée à la sensibilité et l'empreinte artistiques d'Hervé Di Rosa, fondateur et directeur du Musée international des arts modestes à Sète.

Les vitrines de ce lieu chargé d'histoire, où fut inauguré l'Institut le 24 novembre 1888, voici bientôt 130 ans, présentent désormais une grande série d'œuvres, des céramiques peintes spécialement créées par l'artiste, illustrant les femmes et les hommes qui ont fait et font ce que l'Institut Pasteur est aujourd'hui. Ces œuvres sont accompagnées d'objets et de souvenirs issus des collections et réserves du musée Pasteur.

BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

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

Institut Pasteur

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

Institut Pasteur

Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication: Stewart Cole • Directeurs de la rédaction: Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • Rédactrice en chef: Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro: Evelyne Malanchère, Annick Perrot, Aurélie Perthuisson, Olivier Rescanière • Direction artistique, réalisation: BRIEF • Crédit photos: © Dr Sandra Moore, © Laurent Chatre – CNRS/Institut Pasteur, © Institut Pasteur de Dakar, © Institut Pasteur de Madagascar, 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