

ÉDITO



Pas tous égaux...

Notre connaissance de l'immunité explose depuis quelques années et réaffirme sans cesse que face aux maladies et aux traitements, chacun est différent. Vous découvrirez dans notre dossier que si cette diversité fait la force du vivant, elle nécessite de repenser notre approche du « sain » et du « malade », et fait naître une nouvelle voie pour la santé de tous : une médecine de précision tenant compte de l'immunité de chacun.

De très nombreuses équipes de recherche sur notre campus s'intéressent au fonctionnement du système immunitaire, dans le cadre de la réponse aux pathogènes (virus, bactéries...), de la défense de l'organisme contre les cancers, des maladies auto-immunes... Vous pourrez en particulier en savoir plus sur notre immunité face à la Covid-19 dans notre Entretien p.5.

L'étude de nos « défenses naturelles » a déjà permis d'élaborer des traitements comme les immunothérapies, capables de moduler le système immunitaire du patient. D'autres se profilent. Votre soutien est capital pour faire avancer ces recherches décisives.

Pr Stewart Cole,

Directeur général de l'Institut Pasteur

LE DOSSIER



À chacun son immunité ?

Populations à risque, comorbidités, immunodépression... Ce vocabulaire est depuis longtemps utilisé par les chercheurs et les médecins, mais la pandémie de Covid-19 est venue les faire exister dans tous les esprits. De l'absence totale d'infection aux formes graves, parfois mortelles, la variabilité de nos réponses immunitaires au SARS-CoV-2 a beaucoup joué dans la perception trouble de sa dangerosité, et des moyens de s'en protéger. Pour de nombreuses pathologies, notamment les maladies inflammatoires et auto-immunes, ou encore les cancers, la diversité des réponses immunitaires limite l'efficacité des traitements. Plusieurs facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux ont été identifiés, mais les mécanismes exacts de cette variabilité nécessitent encore d'importants travaux de recherche.

SUITE P. 2



P. 09

QUESTION DE SCIENCE

Qu'est-ce que l'orage
cytokinique ?



P. 10

INTERNATIONAL

Vers un traitement contre
la maladie de Chagas



P. 12

EXPOSITION

Albert Edelfelt
au Petit Palais



• • •

Les avancées récentes, accélérées par la crise sanitaire, laissent néanmoins entrevoir de nouveaux horizons thérapeutiques, une médecine de précision dans laquelle l'immunité de chacun pourrait être prise en compte.

Car peu de choses ont autant d'influence sur notre qualité de vie que notre système immunitaire. D'une simple bactérie aux cancers, sans oublier les virus et les parasites, le système immunitaire permet de distinguer ce qui fait

partie de l'organisme de ce qui ne devrait pas en faire partie. Pris dans son ensemble, il s'agit après le cerveau du deuxième système le plus complexe du corps humain, chargé de maintenir un état d'équilibre entre toutes ses cellules : l'homéostasie, ou la bonne santé dirions-nous. Pourtant cette bonne santé n'est pas universelle dans tous ses aspects. Chaque individu a un équilibre immunitaire qui lui est propre, fruit de son histoire personnelle, de sa génétique, mais aussi de celle de ceux qui l'ont précédé.



Une bactérie commune peut-elle être plus dangereuse chez certaines personnes ?



Listeria monocytogenes est une bactérie très présente dans l'environnement, à l'origine d'infections alimentaires le plus souvent bénignes, mais pouvant se révéler particulièrement graves chez certaines personnes (voir p.9 Qu'est-ce que la listériose?). **Marc Lecuit**, directeur de l'Unité de Biologie des infections, du Centre National de Référence (CNR) et du

Centre Collaborateur de l'OMS (CCOMS) *Listeria*, étudie depuis plus de dix ans cette bactérie, les populations à risque de développer une infection et les raisons de leur susceptibilité. « *Listeria est capable d'infecter certains globules blancs, et de les rendre résistants à l'action du système immunitaire. En manipulant le système immunitaire, Listeria favorise sa survie, sa multiplication et sa dissémination dans l'organisme; la bactérie peut ainsi, à partir de la circulation sanguine, atteindre le cerveau.* » Les personnes âgées et immunodéprimées sont particulièrement à risque de développer une infection cérébrale, appelée neurolistériose, qui peut être mortelle dans 30% des cas. *Listeria* peut également être transmise de la mère à l'enfant, et être responsable d'infections fœtales et néonatales graves. « *Notre étude prospective nationale MONALISA*, menée au CNR par Caroline Charlier, en lien avec Santé publique France, a permis de mieux préciser les facteurs de risque et les signes cliniques de l'infection.* » Cette étude, qui se poursuit, a également permis des avancées thérapeutiques, notamment dans la prise en charge des patients.



* Multicentric Observational National Analysis on Listeriosis and *Listeria*

Une longue histoire d'adaptation

Nous, les humains d'aujourd'hui, sommes les descendants de ceux qui ont survécus aux grandes épidémies du passé (tuberculose, paludisme, peste, grippe espagnole...). Grâce aux avancées de la génétique des populations et de la paléogénomique (l'étude des génomes anciens), les chercheurs sont aujourd'hui en mesure d'expliquer une partie de la diversité des réponses immunitaires à l'échelle des populations.

Lorsqu'*Homo sapiens* sort d'Afrique, il y a environ 60 000 ans, il se métisse avec des populations anciennes comme les néandertaliens en Europe ou les dénisoviens en Asie, adaptées depuis des milliers d'années à des pathogènes jusqu'alors inconnus des humains modernes. Ce métissage a été, dans certains cas, avantageux pour notre survie, notamment en enrichissant notre système immunitaire face aux nouveaux pathogènes rencontrés. Ainsi parmi les 2,5% de notre génome hérité de Néandertal, une bonne partie concerne l'immunité, et plus particulièrement la reconnaissance de virus comme celui de la grippe, d'hépatites ou du VIH. On ne connaît cependant pas le virus à l'origine de cette pression de sélection, et ce qui a été avantageux il y a des milliers d'années ne l'est pas nécessairement aujourd'hui. La Covid-19 en est la meilleure illustration : 16% des européens ont des mutations héritées de Néandertal qui augmentent de 60% le risque de développer une forme sévère de la maladie.

Mais malgré cette importante variabilité génétique au sein et entre les populations, les mécanismes généraux de l'immunité restent les mêmes pour chacun d'entre nous.

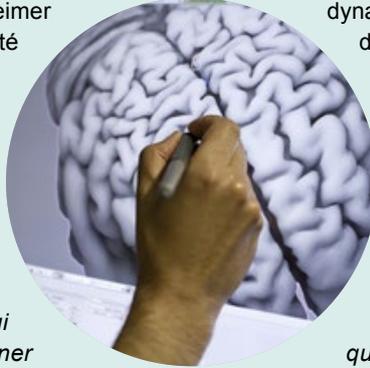
• • •

Mettre l'immunité au service du cerveau



Le cerveau est isolé du reste du corps, et surtout du système immunitaire, par plusieurs barrières que les traitements des maladies neurologiques comme la maladie d'Alzheimer ont du mal à traverser. L'immunité cérébrale dispose de méca-

nismes et de cellules spécifiques (appelées microgliales), en constante interaction avec des neurones actifs. Plutôt que d'agir directement sur cet environnement très sensible, **Aleksandra Deczkowska**, responsable du groupe Interactions cerveau-immunité, cherche à l'influencer de l'extérieur. « *En agissant sur l'immunité qui entoure le cerveau, il est possible d'actionner les leviers naturels de protection, de maintenance et de régénération cérébrale sans risquer de les faire dérailler* ».



Les chercheurs ont notamment remarqué qu'au cours du vieillissement, des réponses immunitaires étonnantes avaient lieu autour des plexus choroïdes, l'une des interfaces les plus dynamiques entre le sang et l'environnement interne du cerveau. Ces réponses sont conditionnées par l'immunité globale, mais aussi le microbiote ou encore la génétique. Elles amènent à la production de certains interférons (voir Questions de science en p.9), qui sont l'une des causes du vieillissement dans le cerveau. « *Le blocage de ces molécules, produits par la frontière du cerveau en réponse à des causes environnementales encore mal connues, permet de protéger les neurones des conséquences du vieillissement, voire de les réparer. L'espoir est, à terme, d'influencer les plexus choroïdes pour qu'ils produisent d'eux-mêmes les éventuels traitements* » explique Aleksandra.

• • •

Certains gènes de l'immunité innée sont si importants que leur variation diminuerait drastiquement les chances de survie de l'organisme, comme dans le cas des « enfants-bulles », atteints d'une immunodéficience innée, aujourd'hui traitable par greffe de moelle osseuse.

La première ligne de défense du vivant

L'immunité innée inclut les barrières physiques comme la peau et les muqueuses, mais surtout une grande quantité de protéines et de cellules circulant en permanence dans tout l'organisme pour reconnaître et neutraliser les intrus. La réponse qu'elle produit est immédiate et non-spécifique, c'est-à-dire qu'elle distingue uniquement le « soi » du « non-soi » avec une précision limitée ; contrairement à l'immunité adaptative, capable de répondre spécifiquement à un pathogène et de se souvenir des infections passées. L'immunité innée n'est donc jamais au repos, car il y a toujours des pathogènes à combattre. L'état basal dans notre corps est celui d'une petite réaction immunitaire permanente, enclenchée grâce aux cytokines (molécules de communication entre les cellules immunitaires - voir questions de science en p.9) et aux cellules sentinelles (leucocytes, macrophages) qui patrouillent inlassablement. Cette immunité est indispensable à

SUITE P. 4

• • •

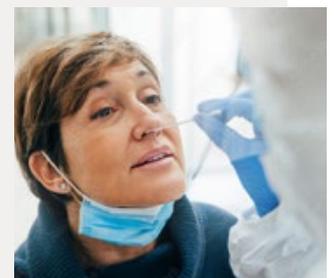
L'immunité des muqueuses à portée de main



Les muqueuses, en tant que portes d'entrées de l'organisme, peuvent fournir de nombreux indicateurs sur l'état de la réponse immunitaire d'un individu. **James Di Santo**, responsable de l'unité Immunité innée, espère y trouver des marqueurs de susceptibilité aux infections ou aux formes graves de maladies respiratoires : « *À partir de prélèvements, nous avons comparé différents paramètres de la réponse immunitaire et avons trouvé que chez certaines populations*

qui semblent pourtant en bonne santé, protégées, il y a un dysfonctionnement dans l'immunité mucoale : un début de dysbiose, une perturbation du microbiome. » Chaque muqueuse dispose en effet de sa propre communauté de différents micro-organismes, la plus connue étant le microbiote gastro-intestinal. La muqueuse nasale étant un site de protection actif contre les pathogènes, on peut y trouver des indicateurs de la réponse immunitaire en pleine activité. Le fait d'évaluer le niveau de dysbiose d'un patient permet d'agir avant que la susceptibilité ne se manifeste, par une affection respiratoire comme l'asthme, les allergies, les affections pulmonaires chroniques, les conséquences du tabagisme et bien sûr la Covid-19.

« *Lors de l'arrivée du SARS-CoV-2, on a pu utiliser tout de suite les approches qu'on avait mises en place pour étudier ce qu'il se passe dans la muqueuse nasale en présence du virus, aider les médecins dans la prise en charge des patients, évaluer l'efficacité des traitements et prévoir la susceptibilité à la réinfection. Nous avons aussi montré une différence frappante entre la réponse immunitaire dans les muqueuses et dans le sang. Cela démontre que chacun est différent dans sa façon de répondre à une infection.* » À l'avenir, grâce au geste simple (aujourd'hui connu de tous) qu'est le prélèvement nasopharyngé et avec le bon processus d'analyse, il sera possible d'identifier les personnes ayant besoin d'être pris en charge différemment. On pourra alors agir directement sur les muqueuses pour stimuler leur immunité.



Le vieillissement reste la cause principale de l'affaiblissement du système immunitaire.

• • •

notre survie, mais à cause de facteurs génétiques ou environnementaux, elle peut aussi s'emballer.

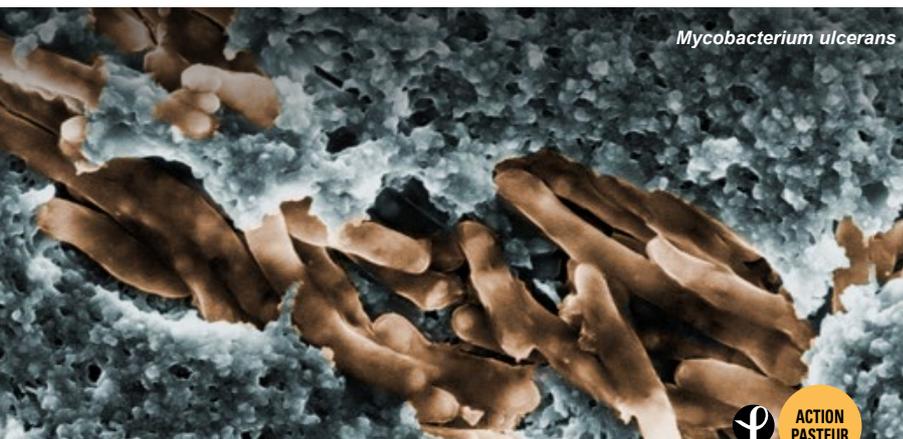
Maladies auto-immunes, fautes et solutions du système

Certaines combinaisons de facteurs peuvent entraîner l'apparition d'allergies, de susceptibilités voire de maladies auto-immunes, un

dérèglement de la reconnaissance du « soi » par le système immunitaire. Du diabète de type 1 à la sclérose en plaque, toutes les maladies auto-immunes sont associées à une production élevée de cytokines, un décalage vers un état basal plus actif de l'immunité. Les thérapies sont donc fondées sur l'inhibition de la réponse immunitaire, ou sur son augmentation pour détruire les cellules malades hyper-inflammées, mais la diversité des réponses immunitaires impose des limites à leur efficacité. Ainsi, seul près d'un quart des patients atteints de maladies auto-immunes répondent aux traitements de première intention. Les cliniciens doivent alors fournir un énorme travail d'adaptation pour tenter de réajuster la réponse immunitaire, ce qui pourrait être évité grâce à une connaissance plus personnalisée de l'immunité de chacun, et une surveillance au long terme.

Même à l'échelle de l'individu, l'immunité varie

Aux premiers âges de la vie, le système immunitaire est immature. Notre organisme va passer par plusieurs étapes cruciales, comme la mise en place du microbiote (notamment intestinal), qui vont l'exposer à des corps étrangers, pathogènes ou non, et éduquer notre réponse immunitaire. Cette éducation façonne notre développement et prédispose à certaines maladies inflammatoires, mais elle se poursuit également tout au long de notre vie. La réponse immunitaire peut aussi varier au sein d'un même organisme. Les chercheurs ont ainsi montré que l'infection par le SARS-CoV-2 n'induisait pas la même réponse immunitaire dans tout l'organisme. Un syndrome post Covid-19 (ou « Covid long ») est d'ailleurs dû à la persistance du virus dans certaines zones du corps, comme le bulbe olfactif. Le vieillissement reste néanmoins la cause principale de l'affaiblissement du système immunitaire, et ses mécanismes font encore l'objet de nombreuses recherches (voir Projet Milieu Intérieur p.7). L'âge est déjà une caractéristique primordiale dans la prise en charge médicale, fondée sur l'évolution générale des capacités du système immunitaire au fil des ans, mais de nouvelles approches pourraient permettre de mettre en place une surveillance à l'échelle de l'individu.



Mycobacterium ulcerans



Un nouvel immunosuppresseur inspiré par une bactérie ?



Pour échapper à notre système immunitaire, certaines bactéries ont développé des moyens d'empêcher son activation. C'est le cas de *Mycobacterium ulcerans* (l'agent causal de l'ulcère de Buruli, troisième maladie mycobactérienne la plus fréquente après la tuberculose et la lèpre), à travers sa production d'une molécule originale appelée mycolactone. « *En identifiant le mécanisme d'action de la mycolactone, on a découvert un*

nouveau moyen de limiter les réponses immunitaires et inflammatoires, voire la douleur » explique **Caroline Demangel**, responsable de l'unité Immunobiologie de l'infection. En effet, la mycolactone permet aux bactéries de persister au sein de lésions cutanées en empêchant les cellules de produire les médiateurs de l'immunité, de l'inflammation et de la douleur associée (comme les interférons, voir Questions de science en p.9). La mycolactone y parvient en bloquant un canal présent sur la membrane des cellules : le translocon, qui permet les échanges avec le milieu extérieur. Mais ce mécanisme peut être repris à notre avantage : éteindre les réponses immunitaires peut parfois s'avérer indispensable, dans le cas de greffes ou de maladies auto-immunes. Le translocon est également exploité par les virus comme le SARS-CoV-2 pour se répliquer.

Caroline Demangel et son équipe espèrent que la mycolactone inspirera le développement de nouvelles familles d'immunomodulateurs et d'antiviraux, qui pourraient fournir des alternatives aux traitements existants lorsqu'ils sont déficients. Leurs recherches ont également permis de montrer que le translocon pouvait être quant à lui une cible thérapeutique pertinente pour le traitement de certains cancers.

SUITE P. 6





L'ENTRETIEN

Pr Olivier Schwartz

Responsable de l'unité Virus et immunité
à l'Institut Pasteur

« Face à la Covid-19, la variabilité de l'immunité individuelle ne permet pas aujourd'hui de prédire avec certitude qui sera infecté, ou qui fera une forme grave. »

Peut-on être naturellement protégé contre l'infection par le SARS-CoV-2 ?

Jusqu'à présent, aucun facteur génétique de résistance totale à l'infection par le SARS-CoV-2 n'a été identifié (contrairement au VIH par exemple), seuls les gestes barrières et le port du masque l'empêchent. Bien que de grandes études génétiques soient en cours, il n'y a pas de marqueur qui permet de dire : « un tel fera une infection ou n'en fera pas ». De manière plus générale, des mutations sur certains gènes de l'immunité, en particulier de l'immunité innée, peuvent favoriser ou diminuer le risque d'acquérir une infection, mais elles ne sont pas spécifiques au SARS-CoV-2. D'autres facteurs génétiques peuvent aussi avoir une influence : une personne du groupe sanguin O aura par exemple 10 % de chances de moins d'attraper le virus que le reste de la population.

D'autres pathogènes peuvent-ils influencer notre réponse à l'infection ?

Si on a été infecté récemment par un autre virus ou un autre coronavirus, notre système immunitaire va s'activer, mais les anticorps que l'on fabrique contre la grippe ne vont pas nous protéger de la Covid-19. C'est plutôt l'immunité innée qui va mettre l'organisme dans un état antiviral non-spécifique (en produisant notamment plus de cytokines, les messagers

de l'immunité), rendant celui-ci beaucoup moins sensible à l'infection. Cet état ne dure que quelques jours. Ce qui protège le plus efficacement contre l'infection par le SARS-CoV-2 est la vaccination, ou le fait d'avoir déjà été infecté par le virus, car l'immunité spécifique peut alors combattre le SARS-CoV-2. La vaccination diminue surtout de manière drastique les chances de faire une forme sévère.

Quels facteurs aggravent l'infection par le SARS-CoV-2 ?

Le profil-type du patient en réanimation atteint par la Covid-19 est un homme âgé en surpoids. Avant le sexe et les comorbidités, l'âge reste le facteur le plus important car le système immunitaire vieillit lui aussi, et perd en efficacité. Chez 10 % des personnes âgées, on retrouve ainsi des anticorps dirigés contre les interférons, une famille de molécules à action antivirale rapide. Cette caractéristique est présente chez 20 % des patients atteints de

formes graves de la maladie. En résumé, un système immunitaire affaibli, pour une raison génétique, à cause d'une maladie inflammatoire, auto-immune, ou d'un traitement immunodépresseur, favorise les formes graves de la maladie.

Quel est l'impact de l'infection par le SARS-CoV-2 sur notre immunité à long terme ?

L'épuisement du système immunitaire ou l'hyper-inflammation peuvent préparer le terrain à des infections opportunistes, en détruisant certaines cellules protectrices dans les bronches par exemple. C'est pourquoi beaucoup de patients en réanimation sont sous antibiotiques. Des mécanismes auto-immuns, comme la production d'auto-anticorps dirigés par exemple contre les interférons, peuvent aussi se mettre en place après l'activation du système immunitaire par le SARS-CoV-2. Ces mécanismes sont d'ailleurs suspectés d'être à l'origine du Covid long, qui touche entre 10 et 30 % des personnes infectées. Notre propre système immunitaire se met à agir contre notre organisme, ce qui expliquerait la fatigue et d'autres signes, bien que les causes et conséquences précises de ces atteintes continuent d'être étudiées. Estimer l'efficacité de la réponse immunitaire d'une personne est complexe, mais un suivi personnalisé peut permettre d'adapter les traitements.

“

Le Covid long touche 10 à 30 % des personnes infectées.”

Cellules CAR T (vert) à l'attaque d'une tumeur. En blanc les cellules cancéreuses vivantes, en bleu les cellules cancéreuses tuées.



Cancers : des immunothérapies personnalisées



Notre système immunitaire a aussi la charge de la surveillance et de l'élimination des cellules cancéreuses. En étudiant ces mécanismes, **Philippe Bousso**, responsable de l'unité Dynamique des réponses immunes, cherche à développer de nouvelles immunothérapies pour traiter les cancers, et améliorer les traitements existants. « Nous utilisons des approches d'imagerie intravitale qui vont nous permettre de caractériser les effets de l'administration de ces thérapies au sein de la tumeur : nous sommes capable de filmer les effets d'un anticorps ou d'une thérapie cellulaire. A partir de ces informations, nous pouvons identifier les modes d'action et les limites de la thérapie, pour élaborer des stratégies d'optimisation. » L'équipe de Philippe Bousso travaille entre autres sur les cellules CAR-T, un champ de recherche en plein essor. « Il s'agit de prendre des cellules du système immunitaire, de les modifier, de les multiplier et de les réinjecter pour

donner au patient un très grand nombre de cellules qui vont être capables de cibler sa tumeur. » Cette personnalisation du traitement produit des résultats prometteurs. « Sur les traitements aux Car-T de tumeurs type lymphomes ou leucémies, on a noté jusqu'à 80-90% de réponse initiale, et près de 50% de réponse durable. » Pour autant, ces traitements peuvent induire des réponses inflammatoires fortes, qui nécessitent une prise en charge pour limiter les effets toxiques.

Les thérapies anticancéreuses sont le champ de recherche où l'on observe aujourd'hui les perspectives de personnalisation les plus avancées, avec les cellules CAR-T mais aussi avec des vaccins à ARN messager paramétrés en fonction de chaque tumeur. L'étude des relations complexes entre système immunitaire et tumeurs bénéficie d'avancées technologiques à l'échelle de la cellule unique, permettant l'observation et le séquençage génétique de cellules cancéreuses ou immunitaires.



En cataloguant l'éventail de la diversité des réponses immunitaires saines, les chercheurs ont pu jeter les bases d'une médecine de précision.



Vers une mesure individuelle de l'efficacité de l'immunité

Parmi les moyens de cette surveillance, les prélèvements sanguins et nasopharyngés permettent de comparer l'état du système immunitaire d'un patient à celui de populations de référence saines, et de suivre son évolution. Cette approche de l'immunité

individuelle tend à être appliquée à l'étude d'un nombre croissant de maladies, car elle pourrait permettre d'identifier les personnes ayant besoin d'être pris en charge différemment, voire de diagnostiquer des maladies silencieuses. De nouvelles techniques d'imagerie et de séquençage génétique à l'échelle de la cellule unique permettent également d'étudier la réponse du système immunitaire à une tumeur ou une immunothérapie.

Il est difficile de déterminer avec précision la « santé » d'un système immunitaire. Contrairement aux autres organes, un seul outil, un seul type de mesure ne saurait à lui seul fournir une vue d'ensemble de sa complexité. Néanmoins, en cataloguant l'éventail de la diversité des réponses immunitaires saines, les chercheurs ont pu jeter les bases d'une médecine de précision, permettant de prédire des tendances à l'échelle de populations. Ces avancées ouvrent la voie à l'adaptation des traitements existants aux différents profils immunitaires, et à la création de thérapies personnalisées.

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION



PROJET MILIEU INTÉRIEUR: 1 000 volontaires pour comprendre la diversité du système immunitaire humain

Initié en 2011 dans le cadre des Investissements d'Avenir - Laboratoires d'Excellence (LabEx), le projet Milieu Intérieur (MI) a pour objectif d'étudier l'impact de la génétique et de l'environnement sur le système immunitaire, afin d'expliquer les différences entre les réponses immunitaires chez des individus sains ou malades.

Coordonné par l'Institut Pasteur, il implique une cinquantaine de chercheurs issus d'une dizaine d'institutions.

La principale composante du projet MI est une cohorte de 1 000 individus sains, françaises et français depuis trois générations, âgés de 20 à 70 ans. Un questionnaire complet (habitudes de vie, conditions socio-économiques, nutrition...) leur a été adressé, et des échantillons de tous types (sanguins, fécaux, biopsies de peau...) ont été prélevés et analysés par les chercheurs. Des collaborations en France et à l'international ont également permis de compléter cette étude avec des cohortes de malades ou de populations plus spécifiques en termes d'âge et de génétique.

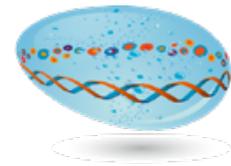
À ce jour, **80 études en cours** sont cofinancées par le projet Milieu Intérieur, et **25 ont déjà été publiées**, sans compter celles qui bénéficient des avancées du projet.

Le rôle principal de MI est de caractériser un système immunitaire sain, ce qu'il fait en fournissant du matériel aux équipes de recherche du consortium, en démocratisant et en améliorant des techniques innovantes pour étudier le système immunitaire (comme la stimulation de sang total). L'ensemble des données, anonymisées et librement

disponibles aux chercheurs du monde entier, font de cette cohorte relativement modeste l'une des mieux caractérisées au monde.

Les travaux commencés il y a 10 ans ont permis d'identifier l'éventail possible des réponses immunitaires normales, ainsi que les principales causes de cette variabilité : le sexe, l'âge et certains facteurs environnementaux (comme le tabagisme, ou l'infection latente par le cytomégalovirus). Des pistes thérapeutiques ont également pu être identifiées, comme la personnalisation de la durée du traitement contre la tuberculose, ou des marqueurs sanguins indiquant les patients diabétiques à risque de développer une rétinopathie.

Prolongé jusqu'en 2024, le projet MI prévoit de nouvelles récoltes d'échantillons sur sa cohorte principale, avec notamment davantage de caractérisation génétique. L'objectif de cette extension est de mieux comprendre les impacts du vieillissement sur l'immunité et la santé, mais aussi ceux liés aux changements épigénétiques et à la stabilité du microbiome.



Milieu Intérieur
Vers une médecine personnalisée



Darragh Duffy

Responsable de l'unité Immunologie translationnelle à l'Institut Pasteur et co-coordonateur du projet Milieu Intérieur



Les connaissances fournies par notre projet permettront d'augmenter la précision et la sécurité des essais cliniques sur des traitements innovants et sur des vaccins, en prenant en considération les différences de réponses immunitaires entre certaines populations, selon le sexe ou l'âge, qui commencent seulement à être prises en compte."



Lluís Quintana-Murci

Professeur au Collège de France, responsable de l'unité Génétique évolutive humaine à l'Institut Pasteur et co-coordonateur du projet Milieu Intérieur



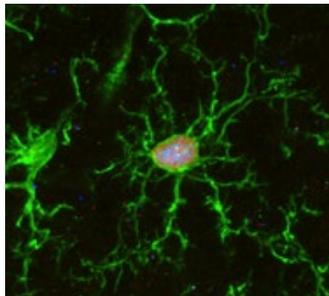
Étudier la diversité humaine nous permet de mieux comprendre qui nous sommes, l'histoire de notre espèce, de ses migrations et de ses adaptations. Une fois tous ces facteurs bien cartographiés, on peut faire une stratification de la population en plusieurs groupes homogènes et appliquer une médecine de précision, plus adaptée à chaque groupe."

Conséquences psychologiques à long terme des infections : de nouvelles pistes thérapeutiques

Une inflammation locale ou généralisée n'est pas sans influence sur notre cerveau. Ce dernier peut la détecter, et y répondre en sécrétant des hormones comme le cortisol, responsable du stress. Si sa finalité est de contrôler l'inflammation, ce message peut s'avérer inadapté et produire des désordres immunologiques, mais aussi psychologiques.

Dans le cas d'un sepsis - réponse inflammatoire généralisée à une infection grave - la réponse inflammatoire est telle qu'elle engendre des troubles chroniques allant de l'anxiété à la dépression, voire au syndrome de stress post-traumatique, qui impactent durablement la qualité de vie des patients. Les chercheurs* viennent d'identifier dans le cerveau un circuit neuronal associé à l'apparition de ces troubles psychologiques après l'infection. Ils ont aussi découvert que la simple administration d'un agent pharmacologique lors d'un sepsis prévenait l'hyperactivité de ce circuit, réduisant ainsi les risques à long terme de développer des troubles chroniques de l'anxiété. Un essai clinique évalue actuellement l'efficacité de ce traitement.

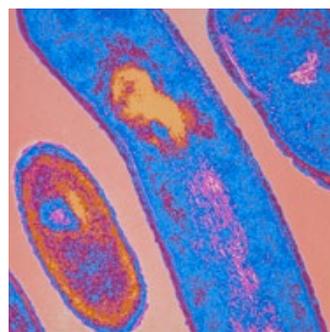
*Étude dirigée par Pierre-Marie Lledo, responsable de l'unité Perception et mémoire, avec des cliniciens du GHU Paris Psychiatrie & Neurosciences (Service de Neuroréanimation), le CNRS et l'Université de Paris Cité.



Cellule du système immunitaire innée du cerveau (en vert) qui est activée par l'inflammation (en rouge).

Comment *Listeria* échappe au système immunitaire pour infecter le cerveau

La bactérie *Listeria monocytogenes* est responsable d'infections d'origine alimentaire parfois très sévères (voir p.9 Qu'est-ce que la listériose?). Dans certains cas survient une atteinte du système nerveux central nommée neurolistériose, mortelle dans 30% des cas. Plusieurs souches « hypervirulentes » de la bactérie ont en effet une capacité accrue à infecter le système nerveux central. Les scientifiques* ont décrit un mécanisme qui permet aux cellules infectées de survivre à l'action du système immunitaire. Circulant dans le sang, elles ont ainsi une probabilité accrue



Coupe de *Listeria monocytogenes*.

d'adhérer aux cellules de la paroi des vaisseaux cérébraux et de les infecter à leur tour. Ceci permet aux bactéries de traverser la barrière hémato-encéphalique et d'atteindre le cerveau. Ce mécanisme favorise également la persistance de *Listeria* dans le tissu intestinal, son excrétion fécale et sa transmission à l'environnement. Ces travaux pourraient conduire au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques anti-infectieuses, ainsi qu'au développement de nouvelles approches immunosuppressives chez les patients recevant une greffe d'organe.

*Chercheurs de l'unité de Biologie des infections à l'Institut Pasteur (Université Paris Cité, Inserm) et du Centre National de Référence et Centre Collaborateur OMS *Listeria*, dirigés par Marc Lecuit (Université Paris Cité et hôpital Necker-Enfants malades AP-HP).

Des anticorps anti-VIH livrent les secrets de leur performance

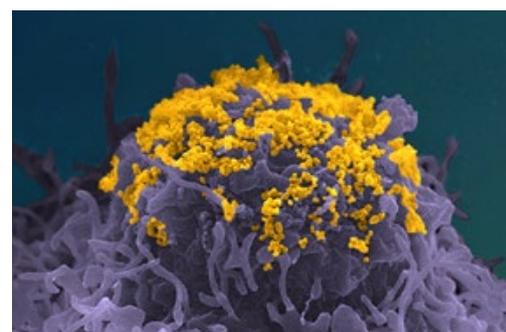
Les scientifiques* ont découvert que certains anticorps, déjà connus pour cibler efficacement la protéine d'enveloppe du VIH, peuvent empêcher la libération du virus par les cellules infectées.

Ces anticorps dits « à large spectre » (*broadly neutralizing antibodies - bNAbs*) avaient été identifiés chez les rares patients ayant un sérum capable d'inhiber de nombreuses souches du VIH. Ils sont non seulement capables de neutraliser le virus, en l'empêchant d'infecter de nouvelles cellules, mais également de tuer les cellules infectées. L'étude de cette activité antivirale unique est utile pour mieux comprendre le rôle des anticorps, et lutter contre d'autres infections virales.

Dans le cas de ces patients infectés par le VIH, les chercheurs ont montré que les anticorps *bNAbs* entraînaient une accumulation de virus à la surface des cellules. Grâce à leur forme en Y, les anticorps s'accrochent aux et entre les virus, constituant une chaîne qui empêche leur propagation. C'est la capacité propre aux anticorps *bNAbs* à se lier entre la membrane des cellules infectées et les virus qui semble les rendre plus efficaces que d'autres anticorps.

Ces travaux permettent de mieux comprendre leur mode d'action et d'expliquer leur efficacité dans les essais cliniques. Les chercheurs étudient maintenant les anticorps ciblant d'autres virus, notamment le SARS-CoV-2, pour déterminer s'ils bloquent aussi la dissémination virale grâce au même mécanisme.

*Étude dirigée par Olivier Schwartz, responsable de l'unité Virus et immunité, et Timothée Bruel, avec les équipes de l'Institut Pasteur, du CNRS, du Vaccine Research Institute (VRI) et d'Université de Paris Cité.



Les particules de VIH (en jaune) s'accumulent à la surface d'une cellule infectée (en violet).

IMMUNITÉ

Qu'est-ce que l'orage cytokinique ?

Au lieu de rester localisée, la réponse immunitaire à une infection peut parfois s'étendre à tout l'organisme, provoquant diverses complications comme des atteintes respiratoires et cardiaques. Ce syndrome, appelé orage, choc ou tempête cytokinique, est l'une des causes des formes graves de plusieurs maladies, principalement respiratoires, comme la Covid-19.

Cet emballement du système immunitaire trouve son origine dans le fonctionnement des cytokines, les messagers de l'inflammation. Ces petites protéines sont utilisées par les cellules pour transmettre de l'information (certaines ont également une action antivirale, comme les interférons). Il en existe des centaines de types différents, impliqués dans

la plupart des processus biologiques, mais les plus importantes sont celles produites par les cellules de l'immunité. Lorsqu'elles rencontrent un pathogène, ces cellules (lymphocytes, macrophages, monocytes...) vont sécréter des cytokines pour alerter et guider les autres cellules, qui vont à leur tour produire des cytokines. Ainsi, l'inflammation s'auto-entretient jusqu'à l'élimination du pathogène.

Cependant, certains virus comme le SARS-CoV-2 peuvent bloquer voire détourner la production de cytokines (notamment d'interférons), et faire dérailler la réponse immunitaire. Des traitements immunodépresseurs ou anti-inflammatoires peuvent permettre de la minimiser, mais il existe une grande hétérogénéité entre les patients atteints par ce syndrome, appelant à une prise en charge personnalisée.

FOCUS

Qu'est-ce que la listériose ?

Fromage, viande et fruits de mer crus peuvent abriter un pathogène particulièrement dangereux pour les populations à risque : *Listeria monocytogenes*.

Cette bactérie est à l'origine de la listériose, une infection alimentaire qui est bénigne pour les personnes sans facteur de risque. En revanche, chez des individus âgés, dont le système immunitaire est affaibli, et chez les femmes enceintes, *Listeria monocytogenes* peut entraîner une infection invasive, qui dissemine dans l'organisme après avoir traversé la barrière intestinale.

La listériose invasive touche environ 400 personnes par an en France, principalement des personnes âgées, sous traitement immunosuppresseur, mais également les femmes enceintes : elle peut alors entraîner une infection du fœtus et du nouveau-né, particulièrement grave. Chez les personnes âgées et immunodéprimées, la listériose peut se traduire par une infection du sang (septicémie) ou du cerveau (méningite et encéphalite), mortelle dans 30% des cas. *Listeria monocytogenes* est sensible aux antibiotiques, mais leur efficacité dépend de leur rapidité d'administration, et de l'état immunitaire du patient.

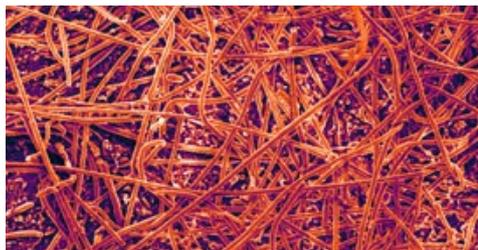


« Bactérie des réfrigérateurs », *Listeria monocytogenes* est très présente dans notre environnement, et se multiplie facilement aux températures de la chaîne du froid. La contamination se fait le plus souvent par la consommation de laitiers et carnés crus ou insuffisamment cuits. Il est ainsi recommandé aux personnes à risque de réchauffer

systématiquement les aliments, et d'éviter de consommer des fromages au lait cru ainsi que de la charcuterie. Le respect des règles élémentaires d'hygiène est important pour combattre cette bactérie : se laver les mains avant et après toute manipulation, nettoyer son plan de travail, et rincer soigneusement les légumes et plantes aromatiques.

COVID-19

Améliorer la réponse aux vaccins : la piste du microbiote intestinal



Bactéries filamenteuses segmentées. Elles colonisent l'intestin de nombreuses espèces sans provoquer de maladies, et sont même nécessaires à la maturation de la barrière immunitaire intestinale.

Des chercheurs du Pôle de Recherche de l'Université de Hong Kong – Pasteur se sont intéressés à la composition du microbiote intestinal de patients vaccinés contre le SARS-CoV-2, et ont pu identifier certains marqueurs associés à une meilleure réponse immunitaire. Le microbiote intestinal de chaque individu héberge en effet de 200 à 400 espèces de bactéries, dont l'activité influe sur la réponse immunitaire aux infections, aux traitements, ou encore aux vaccins. Sur une cohorte de 186 patients vaccinés au CoronaVac (Sinovac Biotech) ou au Cominarty (BioNTech), les chercheurs ont ainsi montré que l'abondance de certaines bactéries dans le microbiote intestinal était corrélée à une présence accrue d'anticorps neutralisants, ou à une occurrence faible d'effets secondaires indésirables. Ces résultats indiquent que les interventions sur le microbiote pourraient avoir le potentiel d'optimiser l'efficacité des vaccins.



Chercheurs de l'Unité d'entomologie médicale et vétérinaire de l'Institut Pasteur du Cambodge.



Trois espèces de punaises hématophages : *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus* et *Rhodnius prolixus*. Ces insectes adaptés à l'habitat humain transmettent le *Trypanosoma cruzi*.

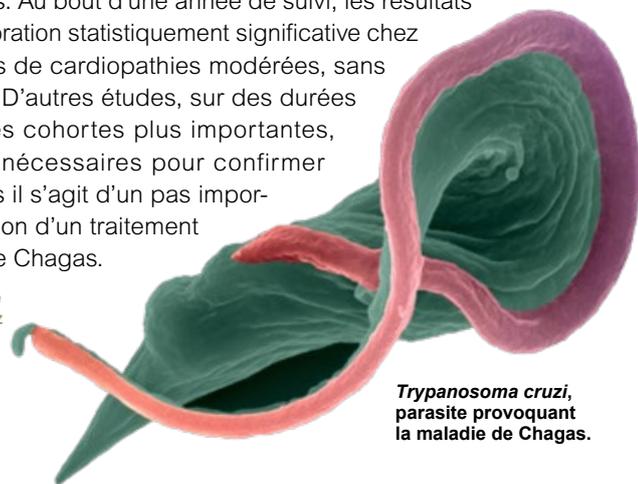
BRÉSIL

Vers un traitement contre la maladie de Chagas ?

Infection parasitaire négligée, transmise par certaines punaises hématophages (se nourrissant de sang, à l'instar des moustiques), la maladie de Chagas peut entraîner des cardiopathies chroniques handicapantes, parfois mortelles. Pour les 6 à 7 millions de personnes infectées, il n'existe actuellement aucun traitement efficace contre les formes chroniques, mais une nouvelle piste thérapeutique fondée sur une complémentation alimentaire au sélénium semble prometteuse. Cet oligo-élément, que l'on trouve par exemple dans les poissons et les fruits de mer, joue notamment un rôle dans le bon fonctionnement du système immunitaire et de l'inflammation.

Les chercheurs du «Projet Sélénium» de la Fiocruz* au Brésil ont constaté que les populations défavorisées d'Amérique du Sud, les plus exposées aux insectes porteurs du parasite de la maladie de Chagas, présentaient également une carence en sélénium. Après avoir montré en laboratoire que l'apport de sélénium semblait prévenir les formes graves de la maladie, les chercheurs ont lancé un essai clinique contre placebo sur deux cohortes d'une trentaine de patients. Au bout d'une année de suivi, les résultats montrent une amélioration statistiquement significative chez les malades atteints de cardiopathies modérées, sans effets indésirables. D'autres études, sur des durées plus longues et des cohortes plus importantes, seront cependant nécessaires pour confirmer cette avancée, mais il s'agit d'un pas important dans l'élaboration d'un traitement contre la maladie de Chagas.

*«Project Selenium» porté par l'Institut Oswaldo-Cruz (Fiocruz) de Sao Paulo au Brésil, membre du Pasteur Network.



***Trypanosoma cruzi*, parasite provoquant la maladie de Chagas.**

CAMBODGE

La lutte contre la dengue nécessite de nouveaux insecticides

Le contrôle des populations de moustiques reste aujourd'hui le principal moyen de lutter contre la dengue, contre laquelle il n'existe actuellement qu'un vaccin, et aucun traitement. En étudiant la résistance d'*Aedes aegypti*, principal vecteur de la maladie, à 17 insecticides, des chercheurs de l'Institut Pasteur du Cambodge ont découvert que cette espèce était en partie résistante aux produits souvent utilisés contre elle. Grâce à ces résultats, des alternatives plus efficaces pourront être mises en place dans la lutte anti-vectorielle contre la dengue, qui touche 50 millions de personnes chaque année dans le monde.

GÉNÉROSITÉ

Pensez à la déclaration IFI!

Vous le savez sans doute : si vous êtes redevables de l'IFI, 75% du montant de votre don à notre Institut sont toujours déductibles de cet impôt dans la limite de 50 000 euros. Un don de 1 000 €, par exemple, vous reviendra donc en réalité à 250 € après déduction fiscale.

Pour bénéficier de cette mesure en 2022, vous pouvez effectuer votre don jusqu'à la date de votre déclaration. Nous vous rappelons que les dons adressés à l'Institut Pasteur peuvent être effectués en numéraire (chèque, espèces, virement, carte bancaire) ou prendre la forme d'un don de titres de sociétés.

Nous mettons à votre disposition un site internet qui vous est dédié:

ifi.pasteur.fr

Vous y trouverez:

- le détail du calendrier des déclarations d'impôts 2022,
- un guide fiscal,
- une calculatrice pour évaluer le montant de déduction dont vous pouvez bénéficier en adressant un don à l'Institut Pasteur.

Pour toute information complémentaire, ou pour recevoir le guide fiscal par voie postale, nous vous invitons à nous contacter :

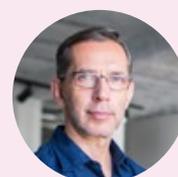
Caroline Cutté : 01 45 68 81 04 - Morgann Guyomar'ch : 01 45 68 87 59



Diane B.

“

En donnant à l'Institut Pasteur, je défiscalise « utile ». Si mon argent peut aider à accélérer la recherche, j'en serai la plus heureuse !»



Edouard L.

“

Cette année, je suis assujéti à l'IFI et j'ai trouvé à l'Institut Pasteur des interlocuteurs à l'écoute qui ont su trouver la forme de soutien la mieux adaptée à ma situation. »

À QUOI SERT MON ESPACE DONATEUR ?

Votre espace donateur sur notre site internet peut vous être très utile.

Dans cet espace individuel sécurisé, vous pourrez faire un don en ligne, mais aussi visualiser l'historique de vos dons et télécharger vos reçus fiscaux, pour l'année en cours et l'année précédente. Vous pourrez également y gérer vos prélèvements automatiques, et notamment modifier le montant de votre don régulier si vous le souhaitez*.

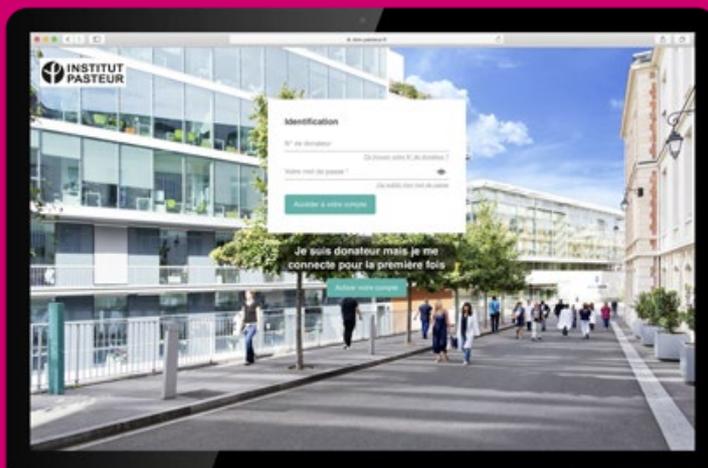
Cet espace permet aussi de mettre à jour vos coordonnées et de contacter notre service donateurs. Enfin, vous pourrez y télécharger plusieurs documents : notre brochure de bienvenue, notre rapport annuel et la synthèse de nos comptes ainsi que les 4 derniers numéros de La lettre de l'Institut Pasteur.

*Concernant ces dons par prélèvements, votre reçu fiscal est disponible au cours du premier trimestre de l'année suivante.

Pour créer puis accéder à votre espace donateur, rendez-vous à cette adresse :

<https://don.pasteur.fr/espacedonateur>

Vous devez vous munir de votre numéro de donateur unique, présent sur votre carte de donateur et dans nos courriers, composé d'une lettre et de huit chiffres. Il faut aussi avoir préalablement renseigné votre adresse email auprès de l'Institut Pasteur.



IFI
2022

Toutes les informations en page 11 et sur notre site internet:
ifi.pasteur.fr

EXPOSITION AU PETIT PALAIS

Deux conférences autour de Pasteur auront lieu ce mois-ci au Petit Palais à Paris dans le cadre de l'exposition Lumières de Finlande sur le peintre Albert Edelfelt (1854-1905).

Edelfelt et Louis Pasteur ont tous deux été marqués par le portrait que le peintre fit du savant: pour ce dernier, il s'agit d'un de ses portraits les plus célèbres, illustrant ses travaux sur la rage; et c'est pour Edelfelt une œuvre particulièrement saluée au Salon de 1886, qui contribua grandement à son succès.



Les conférences

Le 24 mai : « L'esprit Pasteur »

Par le **Docteur Jean-François Chambon**, directeur de la Communication-Médiation scientifique et **Erik Orsenna**, écrivain, membre de l'Académie française, ambassadeur de l'Institut Pasteur et du Pasteur Network, auteur d'une biographie de Louis Pasteur, *La vie, la mort, la vie*.

Cette conférence initiée dans le cadre des commémorations du bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur, s'attachera à rappeler les grandes découvertes de ce scientifique d'exception, qui a également joué un rôle majeur dans la carrière d'Albert Edelfelt.

Le 31 mai : « Albert Edelfelt et la famille Pasteur »

Par **Anne-Charlotte Cathelineau**, conservatrice au Petit Palais et commissaire de l'exposition.

Cette conférence s'intéressera au célèbre portrait de Louis Pasteur d'Albert Edelfelt et aux liens très intimes développés par le peintre avec le savant et sa famille.



En savoir plus sur l'exposition au Petit Palais :
scannez ce QR code ou rendez-vous sur
<https://www.petitpalais.paris.fr/expositions/albert-edelfelt-1854-1905>

Tous les événements de commémoration
du bicentenaire de la naissance de Louis Pasteur:
<https://www.pasteur2022.fr/>



Dessin réalisé par Fabrice Hyber

INVITATION À L'INSTITUT PASTEUR

Vous êtes conviés à assister
à deux conférences
à l'Institut Pasteur le

24 JUIN
de 14h30 à 16h30

« L'esprit Pasteur »

par le Docteur

Jean-François Chambon,
directeur de la

Communication-Médiation scientifique



« Agir sur le système immunitaire pour combattre le cancer »

par le Docteur Philippe Bouso,

responsable de l'unité Dynamique
des réponses immunes et directeur
du département d'immunologie



Conférences gratuites
sur inscription :
scannez ce QR code
ou rendez-vous sur

<https://institutpasteur24juin.eventbrite.fr>

Institut Pasteur
25-28 rue du Docteur Roux
75015 Paris.

BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

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

Je fais un don de :

30€ 45€ 60€ 75€ 100€ Autre montant.....€

Sur www.pasteur.fr

Par chèque bancaire libellé 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 personnelles recueillies sur ce formulaire sont destinées à l'Institut Pasteur et à ses prestataires sous-traitants, à des fins de traitement de votre don, de votre abonnement à la Lettre de l'Institut Pasteur, d'émission de votre reçu fiscal, d'appel à votre générosité, d'envoi d'informations sur l'Institut Pasteur. Elles sont conservées pendant la durée strictement nécessaire à la réalisation des finalités précitées. Conformément à la Loi Informatique et Libertés, vous pouvez vous opposer à leur utilisation et disposez d'un droit d'accès pour leur rectification, limitation, portabilité ou effacement. Pour cela, contactez notre service Relations Donateurs – Institut Pasteur, au 25 rue du Docteur Roux 75015 Paris ou à dons@pasteur.fr. Vous pouvez par ailleurs contacter notre délégué à la protection des données personnelles par e-mail à dpo@pasteur.fr, ou à l'adresse : Délégué à la protection des données, Institut Pasteur, Direction juridique, 28 rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15. En cas de difficulté, vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la CNIL. Vos coordonnées peuvent être communiquées à d'autres organismes faisant appel à la générosité du public, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre ou être envoyées hors Union Européenne pour production de courriers, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre .

MES COORDONNÉES

Nom

Prénom

Adresse



La lettre de
l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur
Directeur de la publication : Stewart Cole • Directeurs
de la rédaction : Antoine Bogaerts, Frédérique Chegaray
• Rédactrice en chef : Corinne Jamma • Journaliste :
Arthur Amiel. Ont participé à ce numéro : Juliette Hardy,
Myriam Rebeyrotte, Florence Percie du Sert, Nikaia Smith •
Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos :
© Institut Pasteur, © Institut Pasteur et Institut Imagine, ©
Institut Pasteur/François Gardy, © Institut Pasteur/ Christine
Schmitt, © Institut Pasteur/ Laurent Marsollier, © Institut
Pasteur/Antoinette Ryter, © Institut Pasteur du Cambodge,
AdobeStock, D.R. • Impression : Imprimerie Bulls Market
Group • 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.

