

ÉDITO

NOUVELLE ÈRE



Ces toutes dernières années, les recherches sur notre flore microbienne – le microbiote – ont pris un essor extraordinaire grâce au développement de technologies facilitant

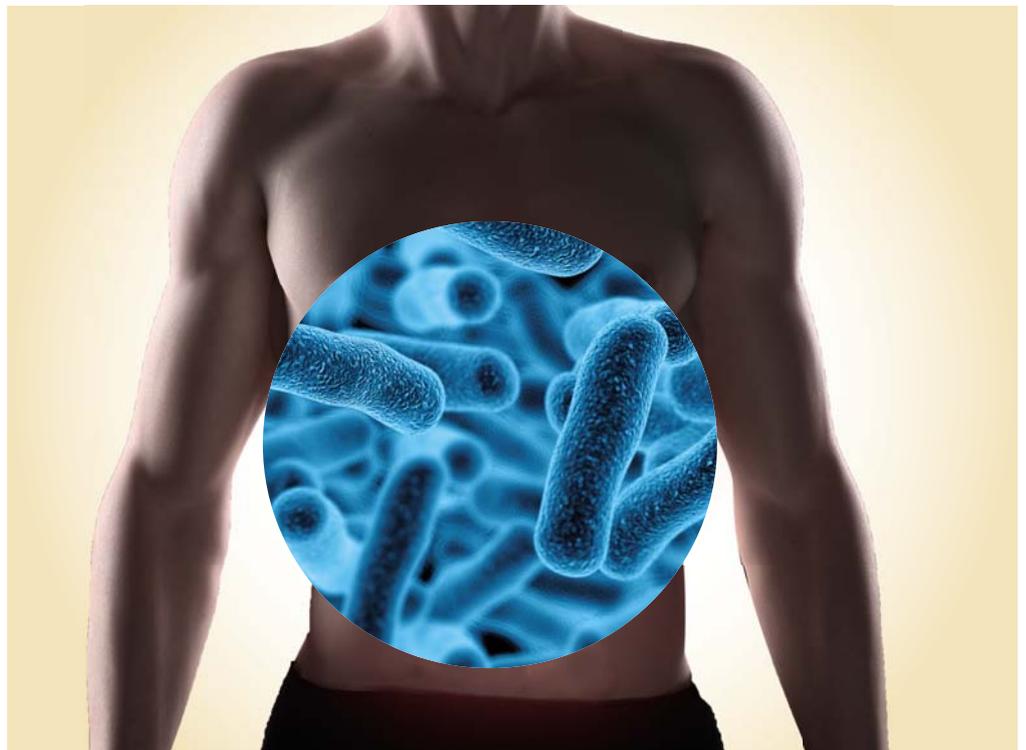
son étude. Vous lirez dans ces pages que l'effet de ce microbiote sur notre santé peut être considérable et qu'une ère thérapeutique totalement nouvelle est en train de naître. L'Institut Pasteur, berceau de la microbiologie, est naturellement présent dans ce domaine de recherche. Des travaux en cours sur notre campus pourraient avoir un impact sur la prise en charge de certaines maladies cardiovasculaires ou de cancers, par exemple. Un important programme – *Microbes et cerveau* –, réunissant des scientifiques de diverses disciplines (microbiologie, immunologie, neurosciences...), vient par ailleurs d'être lancé pour étudier tout particulièrement l'interaction encore mystérieuse entre le microbiote et le système nerveux central. Nos avancées permettront donc, je l'espère, de nouvelles approches contre diverses maladies, y compris des maladies psychiatriques ou neurodégénératives.

Pour explorer ces nouvelles voies, votre soutien est essentiel. Soyez-en ici vivement remerciés.

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

LE DOSSIER

Ces microbes qui nous habitent



Le saviez-vous ? Nous avons 10 fois plus de bactéries dans notre corps que de nos propres cellules. Sur la peau, les muqueuses, et surtout l'intestin. Au cœur de nos entrailles, quelque 100 000 milliards de microbes vivent en permanence avec nous, nichés à la surface de nos intestins – une surface de 200 m², équivalant à celle d'un court de tennis. Cette flore intestinale, qu'on appelle aujourd'hui «microbiote intestinal», fait l'objet

d'un nombre croissant d'études. Et pour cause : un déséquilibre de ce microbiote a été associé à de très nombreuses maladies – maladies inflammatoires de l'intestin mais aussi obésité, diabète, sclérose en plaques, allergies, cancer du côlon, et même maladies psychiatriques (autisme, dépression...). Contre elles, des traitements radicalement nouveaux sont désormais envisagés.

SUITE P. 2



07 HISTOIRE

Louis Pasteur
et la pasteurisation



08 ACTUALITÉS

Un anti-douleur bientôt
en essai clinique



12 GÉNÉROSITÉ

Sportifs
solidaires

2 kilos de « bons » microbes

Mais avant d'y venir, voyons de plus près ce qu'on sait aujourd'hui des microbes qui nous habitent. Le microbiote intestinal est parfois considéré comme un organe à part entière, non palpable mais avoisinant les 2 kilogrammes chez l'adulte, un poids supérieur à celui de notre cerveau... Il est essentiellement constitué de bactéries, mais contient aussi virus, parasites ou champignons microscopiques. Ces microbes intestinaux vivent pour la plupart en bonne intelligence avec nous et sont en quelque sorte nos alliés : ils jouent un rôle crucial dans notre nutrition et notre santé. Sans notre microbiote intestinal, nous serions incapables d'assimiler certains aliments

que seules les bactéries savent digérer. Elles ont un rôle fondamental dans la conversion des aliments en nutriments et en énergie, et assurent la synthèse de vitamines indispensables à l'organisme. Notre microbiote intestinal constitue de plus une barrière contre les microbes pathogènes, et participe à la maturation de notre système immunitaire. Il assure donc des fonctions essentielles pour celui qui l'héberge.

1 000 espèces de bactéries

Un peu plus de 1 000 espèces bactériennes entrent dans sa composition chez l'Homme. Chacun d'entre nous en héberge près de 200. Chaque individu a donc un microbiote qui lui est propre en termes de combinaison d'espèces.

Ces données ont été révélées par deux grands programmes, l'un aux États-Unis, l'autre en Europe*, visant notamment à identifier l'ensemble des gènes du microbiote, qu'on nomme « microbiome ». Dès 2010, à partir de l'analyse des microbiotes de 124 européens, le consortium MetaHit établissait que le microbiome – notre « autre » génome – comprenait 3,3 millions de gènes (150 fois plus que le génome humain).

Comment se constitue ce microbiote intestinal ? Avant la naissance, le tube digestif est stérile. Dès que les membranes fœtales se rompent, la colonisation bactérienne commence. Le mode d'accouchement (les enfants nés par césarienne auraient un microbiote différent de ceux

* « The Human Microbiome Project » (HMP) aux États-Unis et « The Meta-genomics of the Human Intestinal Tract » (MetaHIT) en Europe.



COMMENT NOS BACTÉRIES INTESTINALES COMMUNIQUENT-ELLES AVEC NOTRE CERVEAU ?

« Il y a plusieurs façons possibles pour nos bactéries de communiquer avec le cerveau », souligne le neurobiologiste Uwe Maskos. « Certaines bactéries du microbiote intestinal secrètent par exemple des neurotransmetteurs comme la sérotonine, dont certains pourraient agir sur le nerf vague qui assure une communication bidirectionnelle cerveau-intestin. Des composés microbiens peuvent aussi agir directement sur les autres cellules du tube digestif, comme les neurones qui permettent à l'intestin de se contracter ou les cellules immunitaires qui montent la garde. Ou encore certains produits bactériens issus de la lumière intestinale et accédant à la circulation sanguine agiraient directement sur le cerveau, ce qui pourrait être le cas pour un composé bactérien que nous étudions ici, à l'Institut Pasteur ». Ces trois dernières années en effet, un projet collaboratif entre microbiologistes, immunologistes et neurobiologistes* de l'Institut Pasteur a porté sur une molécule de la paroi des bactéries : le « peptidoglycane ». « Relargué



Le microbiologiste Ivo Gomperts Boneca dans son laboratoire à l'Institut Pasteur.

lors de la division bactérienne, il est sans cesse sécrété par le microbiote intestinal », explique le microbiologiste Ivo Gomperts Boneca. « Et nous avons montré qu'il était capable d'agir à distance sur le cerveau ». Les chercheurs pasteurien ont mis en évidence que des récepteurs microbiens,

les récepteurs « NOD », découverts il y a une quinzaine d'années à l'Institut Pasteur, étaient présents sur certains neurones du cerveau. D'après leurs résultats préliminaires, obtenus dans des modèles expérimentaux, en l'absence de ces récepteurs, des changements de comportement apparaissent et les phases du sommeil paradoxal (le sommeil des rêves) ont tendance à disparaître. Le peptidoglycane passe-t-il la barrière hémato-encéphalique pour agir directement sur ces récepteurs dans le cerveau ou bien existe-t-il des étapes intermédiaires, avec des

médiateurs ? C'est ce que les chercheurs essayent de comprendre. Déchiffrer le dialogue moléculaire entre microbiote et cerveau est un enjeu majeur si l'on veut à terme proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques pour traiter des maladies psychiatriques. ●

* Équipes de Ivo Gomperts Boneca (Unité Biologie et génétique de la paroi bactérienne), de Gérard Eberl (Unité Microenvironnement et Immunité) avec Grégoire Chevalier, de Pierre-Marie Lledo (Unité Perception et mémoire) avec Gabriel Lepousez, et d'Uwe Maskos (Unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques) avec Morgane Besson.

nés par voie naturelle), le type d'alimentation, l'environnement et l'hygiène, la prise de médicament ou la diversification alimentaire influencent cette colonisation microbienne chez le nouveau-né. La composition du microbiote intestinal se complexifie ensuite progressivement avec l'âge, mais s'établit principalement au cours des 3 premières années de vie. Cette composition est ensuite relativement stable chez l'adulte, mais peut varier provisoirement en fonction des conditions extérieures : régime alimentaire, infections virales ou bactériennes, prise d'antibiotiques... Le microbiote tend néanmoins à revenir à son état initial en 1 à 2 mois. Mais une succession de déséquilibres transitoires finit par l'altérer, avec des conséquences néfastes sur la santé.

L'appauvrissement du microbiote en question

Ces déséquilibres sont particulièrement cruciaux dans la période critique de 0 à 3 ans. L'administration d'un traitement antibiotique à des nouveau-nés de faible poids entraîne une diminution drastique de leur microbiote intestinal, qui perd en densité et en diversité, ce qui pourrait favoriser la genèse de maladies inflammatoires intestinales, de certaines formes d'obésité ou encore de l'asthme : des études ont par exemple montré que le microbiote intestinal des enfants asthmatiques différait de celui des enfants sains. Chez l'adulte, les études épidémiologiques et expérimentales se multiplient, mettant en cause des déficiences du microbiote intestinal (une perte de sa diversité le plus souvent) dans les maladies inflammatoires de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique...), l'obésité, le diabète de type II, la sclérose en plaques, le cancer du côlon, certaines maladies cardiovasculaires (voir encadré p. 4)...

Un axe « intestin-cerveau »

Plus étonnant encore, le microbiote intestinal interviendrait sur les fonctions cérébrales et le comportement. Des expériences sur des modèles expérimentaux ont montré que perturber la composition des populations de bactéries intestinales – avec des antibiotiques par exemple

CHIMIOTHÉRAPIE : QUAND NOS BACTÉRIES INTESTINALES VIENNENT EN RENFORT

Les traitements de chimiothérapie anticancéreuse agiraient plus efficacement à l'aide de la flore intestinale. C'est l'étonnante découverte de chercheurs de Gustave Roussy, de l'Inserm, de l'Institut Pasteur et de l'Inra* : ils ont démontré dès 2013 que l'efficacité d'une des molécules les plus utilisées en chimiothérapie anticancéreuse (la cyclophosphamide) repose en partie sur sa capacité à entraîner le passage de certaines bactéries du microbiote intestinal vers la circulation sanguine et les ganglions. Une fois dans les ganglions lymphatiques, ces bactéries stimulent de nouvelles défenses immunitaires qui vont aider l'organisme à combattre encore mieux la tumeur cancéreuse.

Un peu comme un adjuvant pour vaccin. Les chercheurs ont aussi montré qu'à l'inverse, en supprimant certaines bactéries du microbiote intestinal dans des modèles expérimentaux, l'efficacité de la chimiothérapie diminuait. « *Maintenant que les bactéries "bénéfiques" potentialisant la réponse immunitaire anti-tumorale ont été identifiées, on devrait réussir rapidement à en fournir plus à l'organisme, notamment via des pro- ou pré-biotiques et/ou une alimentation spécifique* », explique Dr Ivo Gomperts Boneca à l'Institut Pasteur. « *Nous avons déjà identifié deux souches bactériennes (un entérocoque et un lactobacille) qui améliorent la réponse à un traitement assez classique.* » ●

* Équipe dirigée par le Pr Laurence Zitvogel, à l'Institut Gustave Roussy et directrice de l'Unité Inserm 1015 Immunologie des tumeurs et immunothérapie, en collaboration étroite avec l'Institut Pasteur (Dr Ivo Gomperts Boneca, Unité Biologie et génétique de la paroi bactérienne) et des chercheurs de l'INRA (Dr Patricia Lepage et Dr Joël Doré, Unité Micalis Microbiologie de l'Alimentation au service de la Santé).



– pouvait induire un comportement anxieux. Des études de plus en plus nombreuses pointent l'influence du microbiote dans l'émergence de pathologies psychiatriques comme les troubles de l'humeur, la dépression, l'autisme ou la schizophrénie. On parle aujourd'hui d'un « axe intestin-cerveau » où s'établirait un « dialogue » entre nos bactéries intestinales et notre cerveau. Comment cette communication a-t-elle lieu ? Les hypothèses sont nombreuses mais rien n'est aujourd'hui établi

(voir encadré p. 2)...

Le microbiote intestinal interviendrait sur les fonctions cérébrales.

● ● ●
SUITE P. 4

Des stratégies thérapeutiques nouvelles

De l'obésité à la dépression en passant par l'asthme ou la sclérose en plaques, toutes les études impliquant le microbiote amènent une même interrogation: pourrait-on soigner certaines maladies en modifiant ce microbiote? De nouvelles stratégies sont envisagées: des interventions nutritionnelles, l'administration de probiotiques – c'est-à-dire de microbes vivants ayant un effet bénéfique sur la santé (voir p. 9) –, de prébiotiques – des composés qui stimulent la croissance de nos « bonnes » bactéries – ou d'antibiotiques.

• • •
SUITE P. 6



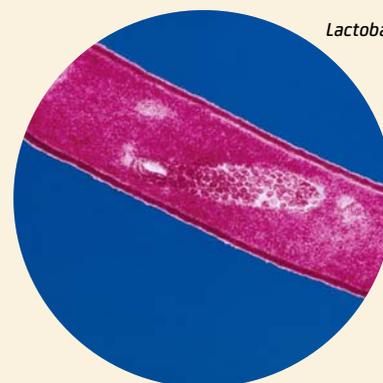
Des stratégies thérapeutiques nouvelles sont à l'étude dans nos laboratoires de recherche.



DE L'ATHÉROSCLÉROSE AU CANCER DU CÔLON

« Mon équipe est formée à l'analyse moléculaire des échanges entre les microbes et l'hôte, et nous avons longtemps travaillé sur des microbes pathogènes avant d'adapter nos connaissances à l'étude du microbiote », raconte le Pr Philippe Sansonetti, responsable de l'Unité de Pathogénie microbienne moléculaire à l'Institut Pasteur. « Un de nos projets porte par exemple sur une bactérie intestinale appelée *Lactobacillus casei*. Nous avons identifié les gènes qui lui permettent de coloniser l'intestin, puis nous avons montré que cette bactérie jouait un rôle sur le métabolisme des lipides et particulièrement

sur la façon dont l'épithélium intestinal les perçoit, les absorbe, les métabolise et les transfère dans la circulation. Nous étudions actuellement l'impact de la quantité et la qualité de ces lipides sur l'installation ou l'aggravation éventuelle des plaques d'athérome, dépôts de graisse sur la paroi des vaisseaux sanguins à l'origine de maladies cardio-vasculaires. » Ces travaux sont d'ailleurs inscrits dans un programme européen sur l'athérosclérose – Atheroflux – qui vise à identifier des facteurs de risque et des biomarqueurs de l'athérosclérose et à découvrir de nouvelles pistes de recherche sur cette pathologie.



Lactobacillus.



Coupe histologique d'intestin.

Un autre projet de l'équipe de Philippe Sansonetti concerne les « cryptes intestinales », situées à la base des microvillosités intestinales: y sont stockées les cellules souches de l'épithélium intestinal, qui servent à son renouvellement. Là encore, le microbiote jouerait un rôle. « En collaboration avec le service de gastro-entérologie de l'hôpital Henri Mondor à Créteil, nous avons identifié certaines bactéries dans le côlon dont on pense qu'elles stabilisent les conditions intestinales et protègent les cellules souches », précise Philippe Sansonetti. « La rupture de cet équilibre au niveau de la crypte pourrait être en cause dans des maladies inflammatoires de l'intestin et le cancer du côlon. » ●

« Nous entrons dans une nouvelle ère thérapeutique. »

ENTRETIEN
avec

Vous êtes un des scientifiques travaillant sur le Grand Programme Fédérateur « Microbes et cerveau » lancé à l'Institut Pasteur

(voir encadré p. 6).

Que sait-on aujourd'hui des relations entre nos bactéries intestinales et notre cerveau ?

On sait encore très peu de choses. Des études épidémiologiques montrent que les maladies mentales, comme l'autisme par exemple, sont associées à des problèmes intestinaux. Et nous savons tous que le stress passe souvent par le ventre. Il existe également une comorbidité entre les maladies gastro-intestinales chroniques et des symptômes psychiatriques. Mais les mécanismes d'interaction entre microbiote et cerveau sont inconnus. Des composés bactériens issus de la lumière intestinale et qui accèdent à la circulation sanguine pourraient agir directement sur la physiologie et le cerveau de l'hôte, comme le suggèrent les premiers résultats d'études que nous menons à l'Institut Pasteur (voir encadré p. 2). Grâce aux techniques modernes de manipulation du microbiote et d'analyse des molécules impliquées dans le dialogue microbe-hôte, l'impact du microbiote sur le cerveau est un champ d'investigation qui connaît un nouvel essor. À l'Institut Pasteur, nous avons la chance d'avoir des chercheurs de disciplines très variées. Un atout majeur du nouveau programme « *Microbes et cerveau* » vient précisément de la synergie entre différentes expertises, en associant notamment des microbiologistes, des immunologistes et des neurobiologistes.

Plus globalement, en tant qu'immunologiste, comment abordez-vous l'étude du microbiote ?

Je vois le système immunitaire comme une interface entre le microbiote et l'hôte. Le système immunitaire produit des récepteurs programmés pour percevoir des bactéries ou des virus, et génère des millions de nouveaux récepteurs tous les

jours. En ce sens, il est essentiellement un système de reconnaissance qui perçoit l'environnement et traduit ce qu'il voit à son hôte. De plus, on s'aperçoit aujourd'hui qu'il y a une période très importante après la naissance, pendant laquelle le système immunitaire continue à se développer. Si l'on altère le microbiote pendant cette période, on observe des déviations du système immunitaire à long terme. Par exemple, les enfants traités tôt avec des antibiotiques auront une tendance à développer des allergies. Le microbiote joue donc un rôle très important dans sa maturation. Un des projets de mon laboratoire est d'identifier les bactéries qui influencent le développement du système immunitaire pendant cette période critique, de comprendre comment se fait cette interaction et quelles sont les conséquences si cette interaction est altérée.

Quid des applications thérapeutiques ? Sont-elles encore lointaines ?

Non, nous n'en sommes pas loin, il y a déjà des données très intéressantes. Comme le transfert de microbiote chez des patients quasiment inguérissables auparavant car infectés par une bactérie très résistante aux antibiotiques, *Clostridium difficile*. Un transfert de microbiote à partir de gens sains permet de chasser le pathogène. Comment ça marche ? Des bactéries du microbiote vont prendre sa place et créer un environnement défavorable au pathogène. Chaque microbe a sa petite niche, son petit chez soi. D'ailleurs, *Clostridium difficile* a des cousins *Clostridium* dans le microbiote, mais qui ne sont pas pathogènes et vont entrer en compétition pour la même niche. Nous entrons donc dans une nouvelle ère thérapeutique. Avec l'antibiotique, on tue de nombreuses bactéries ; avec les nouvelles thérapies agissant sur le microbiote comme les probiotiques, on amène une bonne bactérie qui chasse la mauvaise.



Gérard Eberl

Chef de l'Unité
Microenvironnement et
immunité à l'Institut Pasteur

« Avec les antibiotiques, on tue de nombreuses bactéries ; avec les nouvelles thérapies agissant sur le microbiote, on amène une bonne bactérie qui chasse la mauvaise. »

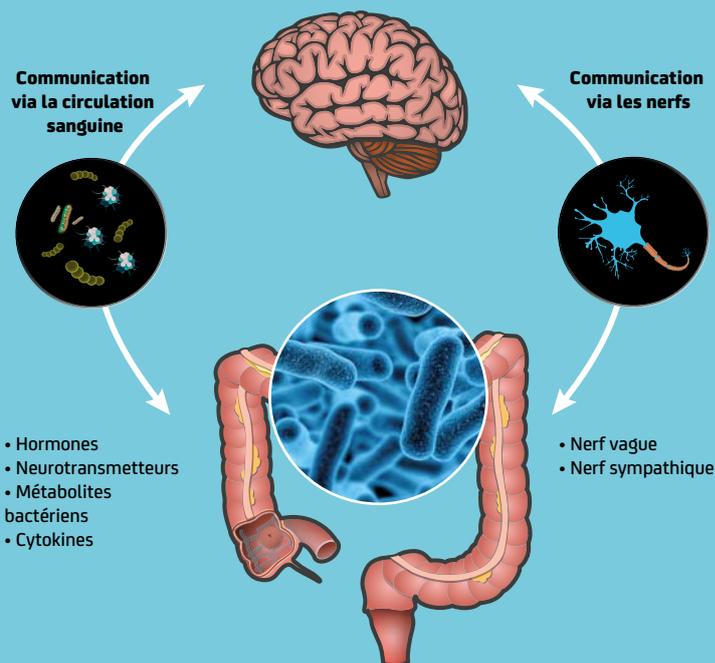
UN GRAND PROGRAMME “MICROBES ET CERVEAU” LANCÉ À L’INSTITUT PASTEUR

Quel est l’impact du microbiote sur l’activité du cerveau ? Comment des micro-organismes – en sécrétant des molécules ou par d’autres mécanismes – peuvent-ils affecter les fonctions cérébrales ? Quel est le lien réel entre microbiote et maladies mentales ?

Pour répondre à de telles questions, l’Institut Pasteur vient de lancer le Grand Programme Fédérateur Microbes et cerveau*, réunissant des chercheurs de différents départements de l’Institut Pasteur à Paris (Neuroscience, Microbiologie, Immunologie...), des scientifiques du Réseau International des Instituts Pasteur et des collaborateurs extérieurs. Plusieurs projets de recherche sont lancés. L’un vise à comprendre la sensibilité des nouveau-nés aux méningites bactériennes, liée à l’immaturité du microbiote intestinal, en étudiant l’impact de ce microbiote sur la barrière hématoencéphalique et sur l’immunité du système nerveux central. D’autres concernent par exemple la possible contribution du microbiote intestinal dans la dépendance aux drogues via des récepteurs dans le cerveau (récepteurs nicotiniques à l’acétylcholine), ou bien encore le lien entre micro-organismes et schizophrénie (avec l’hôpital Henri Mondor à Créteil), deux projets qui évalueront également, sur des modèles expérimentaux, l’utilisation thérapeutique de probiotiques. ●

* Ce programme a reçu le soutien de la Fondation Daniel & Nina Carasso.

Axe intestin-cerveau : Les voies d’interaction possibles



• • •

L’objectif est de renforcer et favoriser les populations microbiennes bénéfiques. Soigner un jour la dépression ou l’asthme avec des compléments alimentaires semble aujourd’hui du domaine du possible et de nombreuses expérimentations visant à modifier le microbiote intestinal sont en cours.

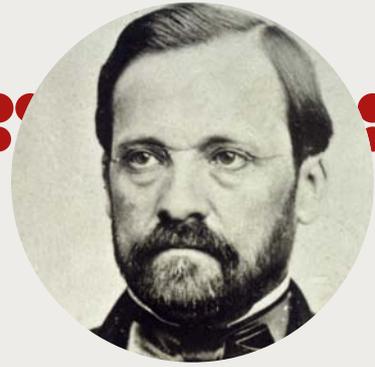
Une autre thérapie, plus radicale, a le vent en poupe : la transplantation fécale, qui consiste à remplacer la flore intestinale d’un malade par celle d’un donneur. À l’essai pour diverses maladies, elle a récemment fait ses preuves pour soigner des patients souffrant d’une

infection chronique causée par la bactérie *Clostridium difficile*. Cette bactérie responsable de nausées et de diarrhées sévères pouvant entraîner la mort est de plus en plus résistante à l’antibiothérapie. La greffe de microbiote permet alors de l’éradiquer dans 90 % des cas. Quelques milliers de personnes dans le monde, y compris en France, ont déjà bénéficié de cette technique contre *Clostridium difficile*. Administration de probiotiques ou greffes de microbiotes : des thérapies nouvelles sont en train de naître, mais la manipulation du microbiote – un écosystème complexe s’il en est – n’en est qu’à ses balbutiements. L’exploration de notre monde intérieur ne fait que commencer. ●

...des thérapies
nouvelles sont
en train
de naître...

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

Louis Pasteur et la pasteurisation



En 1865, Louis Pasteur déposait un brevet « pour un procédé relatif à la conservation des vins » aujourd'hui appliqué à de nombreux produits alimentaires.

La pasteurisation a 150 ans !

Né 150 ans après l'invention de Louis Pasteur, la "pasteurisation" fait partie de notre quotidien, permettant la conservation du lait, de fromages, des jus des fruits, des concentrés de tomates, ou encore de la bière et du cidre. Cet anniversaire est l'occasion de revenir sur l'invention du savant. Elle s'appliqua en premier lieu au vin. En 1863, Louis Pasteur a 41 ans. Il s'intéresse depuis sept ans aux fermentations alcooliques lorsque Napoléon III le sollicite : « Préoccupé du préjudice que portent au commerce des vins de France les altérations auxquelles ils sont sujets (l'empereur charge le savant) de rechercher les causes des maladies des vins et les moyens de les prévenir. » À l'époque, selon des chiffres cités par Pasteur lui-même, près de 2 millions d'hectares de vignes produisent 52 millions d'hectolitres pour une valeur espérée d'environ 500 millions de francs germinal... en cas de bon état sanitaire du vin. Mais les pertes dans la production vinicole hexagonale sont importantes. Les Bourgognes rouges livrés en Grande-Bretagne sont atteints par la "maladie de l'amertume". La saveur des vins de Champagne est gra-



vement altérée par la maladie de la tourne, d'autres vins ont un goût de piqué, sont aigres. Les Anglais se plaignent des vins français. À partir de 1863, deux ans suffiront à Louis Pasteur pour découvrir les germes qui provoquent les maladies du vin, et inventer un remède préventif : la pasteurisation.

vement altérée par la maladie de la tourne, d'autres vins ont un goût de piqué, sont aigres. Les Anglais se plaignent des vins français. À partir de 1863, deux ans suffiront à Louis Pasteur pour découvrir les germes qui provoquent les maladies du vin, et inventer un remède préventif : la pasteurisation.

Le vin, la plus hygiénique des boissons

Les Anciens, déjà, chauffaient le vin afin de le conserver. Pasteur va transformer une recette empirique aux résultats inégaux en un pro-

cedé scientifique de conservation. Pour débarrasser le vin de ses germes pathogènes, il a l'idée de le chauffer sans aller jusqu'à l'ébullition et surtout à l'abri de l'air (pour le chauffage en fûts par exemple, il préconise l'introduction d'un serpent dans le fût pour chauffer son contenu). Son but est atteint, sa découverte récompensée (voir encadré), et pour Louis Pasteur désormais « le vin peut être de bon droit considéré comme la plus saine et la plus hygiénique des boissons ». Sa méthode ne fut appliquée au vin que quelques années car on s'aperçut que détruire tous ses microbes empêchait sa maturation. Mais elle fut utilisée pour la bière (la Carlsberg fut la première bière pasteurisée), puis pour le lait, sur la préconisation d'un chimiste allemand en 1866, avant de s'étendre progressivement à un grand nombre de boissons et d'aliments. ●

Brevet d'Invention

sous garantie du Gouvernement.

Le Ministre Secrétaire d'Etat au département de l'Agriculture, du Commerce et des Travaux publics,

Vu la loi du 5 juillet 1844;

Vu le procès-verbal dressé le 11 avril 1865, à 2 heures 45 minutes, au Secrétariat général de la Préfecture du département de la Seine et constatant le dépôt fait par le Sr.

Louis Pasteur
d'une demande de brevet d'Invention de quinze années, pour un procédé relatif à la conservation des vins.

UNE INVENTION REMARQUÉE

Louis Pasteur dépose le 11 avril 1865 une demande de brevet d'invention « pour un procédé relatif à la conservation des vins », dans les termes suivants :

« J'ai reconnu que les maladies du vin sont produites par des microbes qui existent dans le vin avant qu'il ne devienne malade. Le vin ne s'abîme pas si les microbes sont tués auparavant. Un moyen simple et pratique consiste à chauffer le vin à une température comprise entre 60° et 100°. Ce procédé empêche toutes les mauvaises fermentations sans abîmer le vin. » L'invention du savant prit vite le nom de pasteurisation* et vaudra à son auteur la médaille du Mérite agricole et en 1867, le Grand Prix de l'Exposition Universelle de Paris.

* Ce terme fut utilisé pour la première fois en Hongrie (Pasteurisiéren).



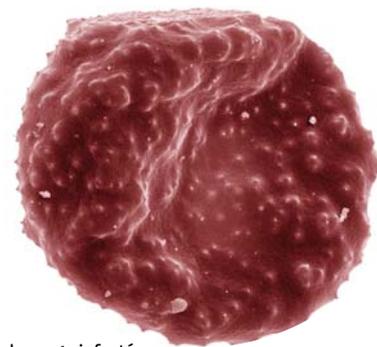
PARASITOLOGIE • • • • • • • • • •

Du Viagra contre la transmission du parasite du paludisme ?

En augmentant la rigidité des globules rouges infectés par l'agent du paludisme, le Viagra favorise leur élimination de la circulation sanguine et pourrait réduire la transmission du parasite de l'Homme au moustique, et freiner ainsi la propagation du paludisme dans la population.

Pour comprendre cette étonnante découverte*, rappelons que l'éradication de la maladie nécessite le développement de traitements contre les formes sexuées du

parasite, qui se développent chez l'Homme dans des globules rouges et sont ensuite transmises au moustique lors d'une piqûre. Or les globules rouges circulants, parasités ou non, sont déformables, échappant ainsi à leur élimination par la rate qui filtre le sang en permanence et ne retient que les globules rouges rigides, vieux ou anormaux. D'où l'idée d'augmenter la rigidité des globules rouges parasités. Plusieurs molécules pharmaceutiques ayant cet effet viennent d'être identifiées, dont le sildena-



Globule rouge infecté par le parasite du paludisme.

fil citrate, plus connu sous son nom commercial de "Viagra". Modifier son principe actif pour éviter son effet érectile, ou tester des molécules similaires dépourvues de cet effet secondaire, pourrait déboucher sur un traitement contre la transmission du parasite de l'Homme au moustique. ●

* Réalisée par des chercheurs du CNRS, de l'Inserm et de l'Université Paris Descartes (équipe de Catherine Lavazec et équipe de Gordon Langsley à l'Institut Cochin), et de l'Institut Pasteur (équipe de Catherine Lavazec), en collaboration avec l'équipe de David Baker à la London School of Tropical Medicine and Hygiene.



PHARMACOLOGIE • • • • • • • • • •

Un anti-douleur bientôt en essai clinique

L'Institut Pasteur et le groupe Stragen, basé à Genève, ont signé en avril dernier un accord de licence mondiale exclusive pour un composé inédit, candidat au traitement de la douleur bientôt à l'essai chez l'Homme.

Plusieurs années de recherche menées par Catherine Rougeot (*ci-contre*) et son équipe à l'Institut Pasteur ont conduit à la découverte en 2006 d'une molécule naturellement secrétée chez l'homme, l'opiorphine : ce messager hormonal s'avérait être un anti-douleur aussi

puissant que la morphine, mais avec des effets secondaires bien moindres : pas d'accoutumance, pas de constipation, et un effet addictif très réduit. Un premier contrat de recherche collaborative avec Stragen en 2011 a permis de sélectionner un composé prometteur appelé STR-324, pour le développement futur du médicament. Après avoir montré une excellente efficacité préclinique dans le traitement de la douleur, et un profil d'innocuité favorable, ce candidat-médicament devrait entrer en phase I d'essai clinique d'ici fin 2015. ●

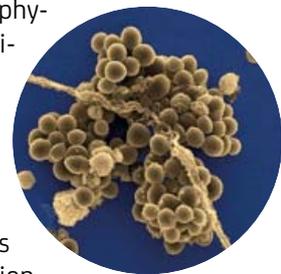
INFECTIONS À L'HÔPITAL • • • • • • • • • •

Comprendre la propagation des maladies nosocomiales

590 patients et professionnels de l'hôpital maritime de Berck-sur-Mer ont pris part à une expérience inédite*. Pendant 6 mois, ils ont été équipés d'un capteur sensible sans fil de la taille d'une montre enregistrant toutes les 30 secondes, de façon anonyme, toutes les personnes à proximité. Ceci a permis de cartographier de façon dynamique toutes leurs interactions avec d'autres personnes au sein de l'hôpital. L'objectif ? Mieux comprendre les facteurs de transmission de bactéries responsables d'infections noso-

comiales, ces infections acquises à l'hôpital qui touchent en Europe 5 à 12 % des personnes hospitalisées. Les chercheurs ont eu un nombre vertigineux de données à traiter : 85 025 interactions étaient enregistrées chaque jour par les capteurs ! En parallèle, des prélèvements nasaux étaient effectués toutes les semaines chez les participants afin d'obtenir des données microbiologiques sur les portages et la diffusion des redoutés staphylocoques dorés résistants à l'antibiotique métilcilline (SARM). Les chercheurs ont ainsi pu démontrer que la transmission

des souches de staphylocoques dorés suivait les chemins enregistrés dans le réseau de contacts, et conclure que les contacts de proximité entre individus favorisent la diffusion des SARM. Cette expérience a abouti à la construction d'un modèle prédictif de diffusion du staphylocoque doré utilisable pour prévenir les propagations ou les enrayer en cas d'épidémie. ●



* Programme de recherche i-bird dirigé par des équipes de Didier Guillemot à l'Institut Pasteur (directeur de l'unité 1181 Inserm/Institut Pasteur/l'Université de Versailles Saint Quentin), d'Éric Fleury (ENS de Lyon et Inria) avec l'AP-HP à l'hôpital maritime de Berck-sur-Mer (Pas-de-Calais).

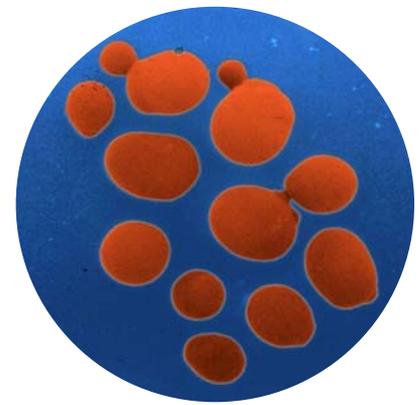
SANTÉ • • • • •

Qu'est-ce qu'un probiotique ?

«**Les probiotiques sont des micro-organismes vivants qui, ingérés en quantité suffisante, exercent des effets positifs sur la santé, au-delà des effets nutritionnels traditionnels**» selon la définition donnée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Organisation des Nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO).

Le premier à avoir soulevé l'intérêt d'un micro-organisme pour la santé fut le pasteurien Elie Metchnikov (prix Nobel de médecine 1908), qui postulait dès 1907 que la longévité des villageois en Bulgarie était due à la consommation régulière de produits laitiers fermentés, comme les yogourts, contenant la bactérie *Lactobacillus delbrueckii* sous-espèce *Bulgaricus*. Adopté dans les années 60, le terme de « probiotique » recouvre aujourd'hui de nombreuses souches de microbes vivants,

surtout des bactéries lactiques (des genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*...) et des levures (comme *Saccharomyces boulardii*: Ultralevure®). Leur efficacité a été démontrée dans la prévention ou le traitement de pathologies gastro-intestinales: pour réduire la durée des diarrhées aiguës de l'enfant et des diarrhées induites par des antibiotiques, ou encore atténuer le syndrome du côlon irritable. Des essais thérapeutiques sont en cours contre la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique et, au-delà des maladies de l'intestin, contre plusieurs pathologies associées à un déséquilibre du microbiote (Voir Dossier). Si les évaluations en cours sont porteuses d'espoirs pour notre santé, les enjeux économiques sont considérables. Peu de probiotiques sont enregistrés comme médicaments*, et nombreux sont ceux ajoutés à des aliments (yogourts,



Levures du genre *Saccharomyces*.

céréales...) ou proposés comme compléments alimentaires. À noter que leur effet est transitoire: il cesse quand on arrête d'en consommer. ●

* Essentiellement des anti-diarrhéiques: Ultra-levure® (*Saccharomyces boulardii*), Bacilor® (*Lactobacillus casei*), Bactisubtil® (*Bacillus cereus*), Lyo-Bifidus® (*Bacillus bifidus*), Lacteol® (*Lactobacillus acidophilus*)



FOCUS

Vos aliments sont-ils vraiment sûrs ?

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), les aliments contenant des bactéries, des virus, des parasites ou des substances chimiques sont responsables de plus de 200 maladies, allant de la diarrhée aux cancers.

Les maladies diarrhéiques d'origine alimentaire ou transmises par l'eau tueraient chaque année à elles seules 2 millions de personnes, surtout des enfants. Et de nouvelles menaces pour la sécurité sanitaire des aliments apparaissent sans cesse (changements dans la production, la distribution et la consommation des aliments, agents pathogènes nouveaux, résistance aux antimicrobiens...), menaces qui se mondialisent avec le développement des voyages et du commerce. En 2011, la flambée d'*Escherichia coli* entérohémorragique en Allemagne, due à l'ingestion de pousses de fenugrec contaminées, provoqua des cas dans 8 pays d'Europe et d'Amérique du nord, 53 décès et 1,3 milliard de dollars de pertes pour les agriculteurs et l'industrie...

Chacun d'entre nous peut agir: en s'informant sur les denrées utilisées (lire les



L'OMS a fait de la sécurité sanitaire des aliments le thème de sa Journée Mondiale de la Santé cette année.

étiquettes sur les emballages, choisir en connaissance de cause, se familiariser avec les risques alimentaires courants); en manipulant et préparant les aliments en toute sécurité, par la mise en pratique des cinq clés pour des aliments plus sûrs de l'OMS. ●

Les "Cinq clés pour des aliments plus sûrs"

1. Prenez l'habitude de la propreté
2. Séparez les aliments crus des aliments cuits
3. Faites bien cuire les aliments
4. Maintenez les aliments à bonne température
5. Utilisez de l'eau et des produits sûrs

PAYS EN DÉVELOPPEMENT •••••

Un programme pour les **enfants malnutris**



Mieux comprendre la malnutrition chez l'enfant dans les pays en développement et trouver de nouveaux moyens de la traiter : c'est l'ambition du projet Afribiota lancé cette année par l'Institut Pasteur. Dans ces pays, 75 % des enfants seraient touchés, à différents degrés de sévérité, par un syndrome encore peu étudié : l'entéropathie environnementale pédiatrique, maladie inflammatoire chronique des intestins qui touche les enfants constamment exposés aux microbes. Elle est une

des causes sous-jacentes de malnutrition et de mauvaise réponse à la vaccination. Pour mieux la comprendre, la détecter, étudier les facteurs de risque socioéconomiques, culturels et environnementaux en jeu, et ouvrir la voie à des méthodes d'intervention nouvelles, le projet Afribiota réunit différentes disciplines de recherche : épidémiologie, anthropologie, microbiologie, immunologie, nutrition... Il sera mené en République Centrafricaine et à Madagascar, par les Instituts Pasteur dans ces pays et l'Institut Pasteur à Paris. ●

LUTTE CONTRE LE PALUDISME AU CAMEROUN •••••

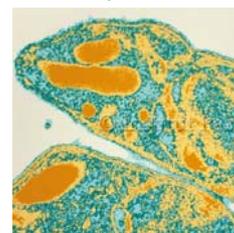
Le soutien du **Rotary Club**

Deux projets de lutte contre le paludisme menés au Centre Pasteur du Cameroun ont bénéficié d'un don du Rotary Club International. Le projet "île de Manoka" (île de 400 000 habitants située à 60 km de Douala) a permis d'étudier la possibilité d'éliminer le paludisme par la mise en œuvre d'approches ento-

mologiques, épidémiologiques, parasitologiques, mathématiques et génétiques, sur la population restreinte et circonscrite de île, et de former des personnels locaux pour assurer la pérennité de l'action. Le don du Rotary International a aussi permis l'achat de matériels et de réactifs de laboratoire pour renforcer l'étude

des résistances aux traitements antipaludéens et l'identification des porteurs "sains" du paludisme en zone d'endémie, en vue de faciliter leur prise en charge et diminuer ainsi le réservoir de la maladie. ●

Parasite du paludisme.



* Le soutien du Rotary international à la lutte contre le paludisme dans le monde a mobilisé en 2014 le Rotary Club de Paris Porte d'Orléans aux côtés de 20 autres clubs français en vue du district 1660 et de 4 clubs camerounais.

ÉPIDÉMIES •••••

MERS-CoV en Corée du Sud : l'Institut Pasteur mobilisé

Du 8 au 13 juin 2015, l'Organisation mondiale de la santé a mené en Corée du Sud une mission d'experts pour aider à contrôler l'épidémie de MERS-CoV déclarée dans ce pays le 20 mai 2015*.

L'épidémiologiste Maria Van Kerkhove, à la tête de la force d'investigation des épidémies du Center for Global Health de l'Institut Pasteur à Paris, et le Professeur Malik Peiris, virologue au Pôle de recherche de l'Université de Hong Kong-Pasteur, ont été sollicités pour participer à cette mission. L'Institut Pasteur de Corée du Sud, à Séoul, est également mobilisé dans la surveillance de l'évolution de l'épidémie. ●



Maria Van Kerkhove.

* Le MERS-CoV (Coronavirus du Syndrome Respiratoire du Moyen-Orient) a été importé en Corée du Sud par une personne ayant voyagé au Moyen-Orient.

Ebola : 3 variants du virus identifiés en Guinée

Le séquençage du génome de souches du virus Ebola circulant en Guinée par des chercheurs des Instituts Pasteur à Paris et à Dakar* a permis de retracer la diffusion du virus et de suivre son évolution dans ce pays où l'épidémie a débuté**.

Ces travaux révèlent que trois différents variants du virus ont circulé en même temps entre juillet et novembre 2014, notamment dans les régions urbaines de la capitale du pays et des villes voisines. La caractérisation des variations génétiques du virus est cruciale pour s'assurer de l'efficacité continue des outils de diagnostic, et pour le développement de traitements et de vaccins efficaces. ●

* Étienne Simon-Lorière (Unité de Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses) à l'Institut Pasteur à Paris et l'équipe d'Amadou Sall (Unité Arbovirus et fièvres hémorragiques virales) à l'Institut Pasteur de Dakar, en collaboration avec des chercheurs du CNRS et de l'université de Sydney.

** Au 12 juillet 2015, l'épidémie d'Ebola en Afrique de l'Ouest avait touché 27 678 personnes dont 11 276 décès, essentiellement en Guinée, en Sierra Leone et au Liberia.

La maladie d'Alzheimer



Près de 900 000 personnes souffrent aujourd'hui en France de la maladie d'Alzheimer, un chiffre qui devrait s'élever à 1,3 million en 2020 avec l'augmentation de l'espérance de vie. Rare avant 65 ans (moins de 2 % des cas de maladie d'Alzheimer surviennent avant cet âge), cette maladie neurodégénérative touche ensuite 2 à 4 % de la population générale, puis 15 % à 80 ans.

Une lente dégénérescence des neurones

La maladie, dont la cause reste inconnue, est une lente dégénérescence des neurones qui débute au niveau du cortex entorhinal, source de l'innervation de l'hippocampe (siège de la mémoire), puis s'étend au reste du cerveau. Les premiers signes sont des troubles de la mémoire à court terme, les neurones de l'hippocampe étant les premiers atteints. Puis apparaissent des troubles des fonctions d'exécution (ne plus savoir comment se servir de son téléphone par exemple) et de l'orientation dans le temps et l'espace. Le malade perd progressivement ses facultés cognitives et son autonomie, avec des troubles progressifs du langage, de l'écriture, du mouvement, du comportement, de l'humeur (anxiété, dépression, irritabilité) et du sommeil (insomnie).

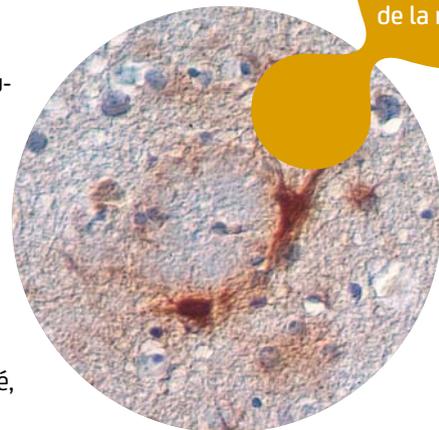
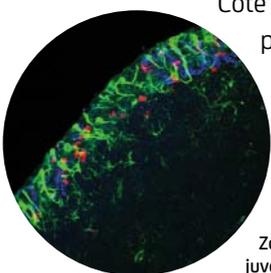
Ces symptômes résultent de la progression de deux types de lésions : l'accumulation anormale à l'extérieur des cellules nerveuses d'une protéine neurotoxique appelée « peptide β -amyloïde », qui conduit à la formation de « plaques amyloïdes » ou « plaques séniles » ; et l'agrégation dans les neurones de la protéine TAU – qui intervient dans la formation du « squelette » des cellules –, conduisant à une dégénérescence neurofibrillaire des cellules nerveuses et à leur mort. Très lents, ces processus démarrent bien avant que les symptômes de la maladie n'apparaissent, et leur vitesse de progression n'est pas la même chez tous les malades.

Facteurs de risque et effets protecteurs

Une sensibilité individuelle crée en effet un terrain plus ou moins favorable à l'apparition de la maladie et dépend en partie de notre génome : plusieurs gènes impliqués ont été identifiés, certains augmentant le risque de survenue de la maladie, d'autres le diminuant (facteurs protecteurs). Des facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, hypertension, hyperlipidémie) non pris en charge à l'âge moyen de la vie sont par ailleurs associés à une survenue plus fréquente de la maladie, de même que la sédentarité. À l'inverse, le fait d'avoir fait des études, d'avoir eu une activité professionnelle stimulante et une vie sociale active semble retarder l'apparition des premiers symptômes et leur sévérité : le développement d'un réseau neuronal dense permettrait de compenser plus longtemps les lésions induites par la maladie d'Alzheimer.

Côté traitements, les résultats des essais cliniques mis en œuvre avec plusieurs molécules thérapeutiques (visant à bloquer l'accumulation des peptides amyloïdes ou celle de la protéine TAU) se sont révélés décevants à ce jour. Des voies radicalement nouvelles sont par ailleurs explorées (voir encart), et certaines thérapies alternatives se développent, comme la musicothérapie, qui semble freiner la maladie. ●

Zone de production de nouveaux neurones dans le cerveau (en bleu, les neurones juvéniles, en vert les cellules gliales et en rouge les cellules souches venant de se diviser).



Plaque amyloïde caractéristique de la maladie



À l'Institut Pasteur, l'Unité Perception et mémoire olfactive étudie

la production de nouveaux neurones dans le cerveau, avec l'espoir de les faire migrer dans des zones lésées du cerveau pour les « réparer ».

L'Unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques étudie des récepteurs particuliers dans le cerveau qui pourraient être une cible contre la maladie d'Alzheimer.

GÉNÉROSITÉ

Sportifs solidaires

Donner à l'Institut Pasteur en faisant du sport ? C'est possible. À vélo ou à pied, vous ou des personnes de votre entourage pouvez participer à des événements sportifs et solidaires qui bénéficieront aux chercheurs pasteurien.

“Roulons Solidaires” et “Vivons Vélo”!

Le dispositif Roulons Solidaires, organisé par le groupe de protection sociale AG2R LA MONDIALE, consiste à pédaler au profit des recherches de l'Institut Pasteur sur des vélos installés chaque été sur les étapes du Tour de France, dans les agences commerciales d'AG2R LA MONDIALE et à l'Institut Pasteur. Cette année, l'objectif est d'atteindre ensemble le million de kilomètres, ces kilomètres étant transformés en dons au profit des recherches de l'Institut Pasteur. En complément, une application Vivons Vélo, téléchargeable sur smartphone et tablette*, permet de mesurer ses performances lors d'une sortie vélo et d'alimenter ainsi le compteur Roulons Solidaires. Parlez-en à votre entourage : des personnes de votre famille, des amis, peuvent télécharger l'application Vivons Vélo et accéder à des programmes pour tous, quel que soit leur niveau, avec des résultats personnalisés à partager sur les réseaux sociaux. Pendant ce temps, le compteur grimpe!



* Téléchargeable gratuitement depuis l'Apple Store et Google Play.



La “Défi Run ASSU 2000”

Autre événement sportif : une course originale organisée par le courtier en assurance ASSU 2000, qui verse à l'Institut Pasteur 1 euro par inscription. La Défi Run ASSU 2000 est une course de 5 ou 10 km ponctuée par 20 obstacles. Franchir des murs inclinés, faire preuve d'équilibre sur d'étroites poutres, porter des sacs de sable, traverser une échelle à la force des bras... voici un échantillon des défis qui attendent les coureurs ! Une équipe de champions (Laury Thilleman, Marc Raquil, Mehdi Baala et Ladji Doucouré) sera présente sur les événements pour les accompagner. Après Toulouse et Villeneuve d'Ascq, la Défi Run ASSU 2000 se tiendra cette année à Marseille le 13 septembre, à Paris les 17 et 18 octobre, et à Nice le 22 novembre. En faisant un don supplémentaire, les participants pourront courir sous les couleurs de l'Institut Pasteur grâce à des équipements offerts.

► Pour en savoir plus et pour s'inscrire : <http://www.defirun.com/>

Le Pasteurdon, c'est bientôt!



Le Pasteurdon 2015 se tiendra du 8 au 11 octobre prochain. À cette occasion, vous pourrez découvrir sur les 20 chaînes de la TNT et sur 13 radios nationales des programmes courts, diffusés gracieusement, portés par des chercheurs de l'Institut Pasteur, des animateurs et journalistes des chaînes et radios partenaires, et par Alexandra Lamy, pour la 5^e fois marraine du Pasteurdon. Cette année, nos chercheurs affirment haut et fort leur rage de vaincre les maladies, comme l'illustre l'affiche du Pasteurdon, qui révèle le visage d'un des enrégés de l'Institut Pasteur : le virologue Jean-Claude Manuguerra. Les chercheurs de l'Institut Pasteur comptent tous sur votre générosité et votre mobilisation!



BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

Institut Pasteur

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

Je fais un don de :

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

Sur www.pasteur.fr

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-75274 Paris Cedex 15. Vos coordonnées peuvent être communiquées sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre , à d'autres organismes ou associations faisant appel à la générosité du public.

MES COORDONNÉES

Nom :

Prénom :

Adresse :

La lettre de l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication : Christian Bréchet • Directeurs de la rédaction : Jean-François Chambon, Antoine Huot-Marchand • Rédactrice en chef : Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro : Elisabeth Liber, Annick Perrot, Myriam Rebeyrotte, Olivier Rescanière • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : William Beaucardet, Olivier Roller, Institut Pasteur, D.R. • Impression : Imprimerie Guillaume • N° de commission paritaire : 0117 H 88711 • ISSN : 1243-8863 • Abonnement : 6 euros pour 4 numéros par an • Contact : Institut Pasteur – 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris – Tél. 01 40 61 33 33

Cette lettre a été imprimée sur du papier et selon des procédés de fabrication respectueux de l'environnement.

www.pasteur.fr

✉ dons@pasteur.fr