

ÉDITO

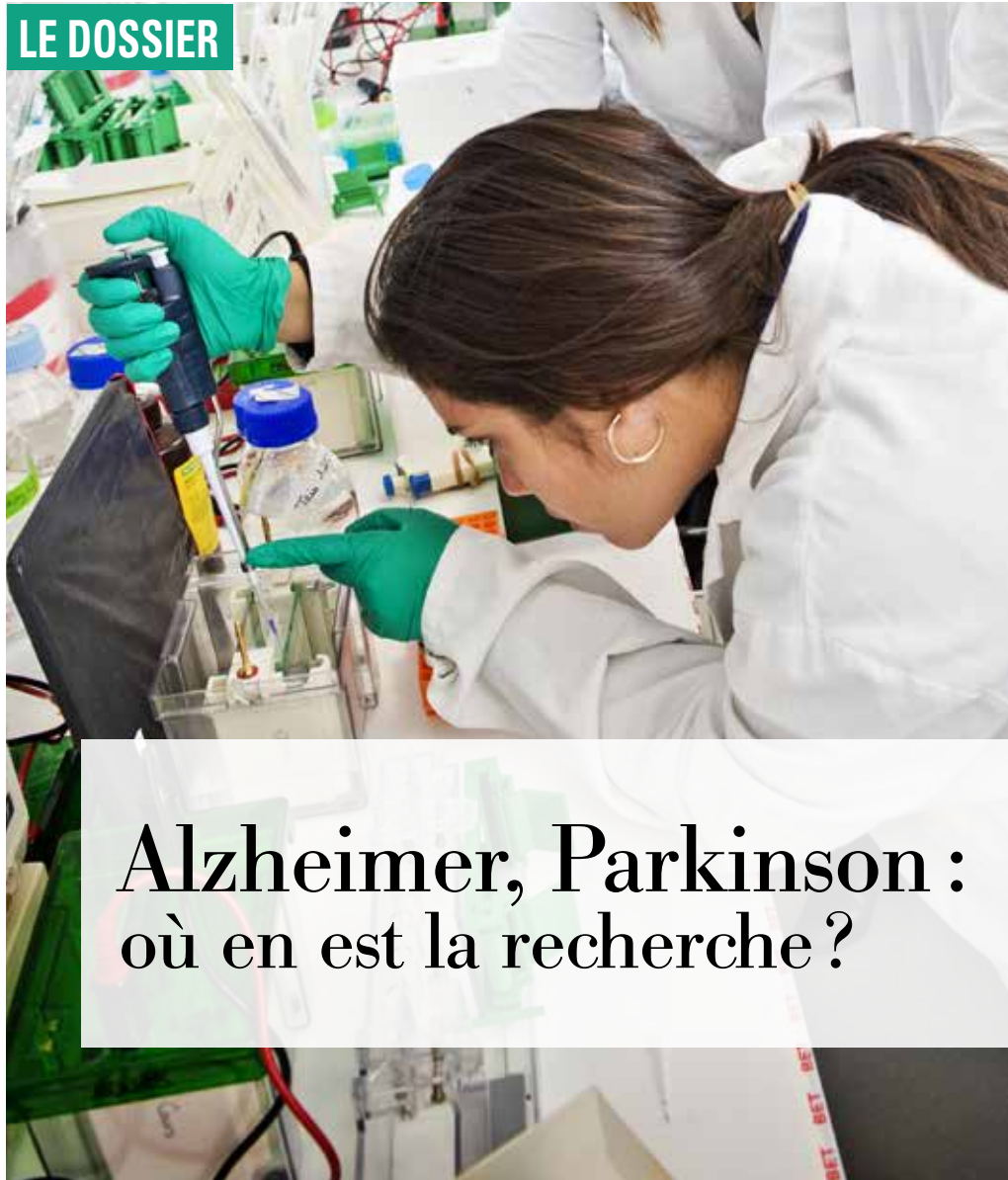


Une recherche synonyme d'espoir

Aujourd'hui, rien ne permet d'agir contre la neurodégénérescence associée à des maladies tant redoutées. Face à ces pathologies, d'où peut venir l'espoir si ce n'est des laboratoires de recherche ? Il y a lieu d'être optimiste. Si le cerveau reste un organe mal connu, pour l'étudier, « nous n'avons jamais eu d'outils aussi puissants qu'aujourd'hui », souligne l'un de nos chercheurs. Les connaissances récentes sur la production de nouveaux neurones dans le cerveau ont déjà permis d'éditer des règles (fuir la routine, entretenir le lien social...) pour stimuler son cerveau que vous trouverez page 5. Par ailleurs, vous découvrirez dans notre dossier plusieurs pistes prometteuses explorées par nos équipes en vue d'agir efficacement, à l'avenir, contre des maladies neurodégénératives. Votre aide précieuse est un renfort majeur pour ces recherches. C'est avec vous que nos chercheurs peuvent espérer mettre au point les solutions tant attendues pour combattre des maladies telles qu'Alzheimer et Parkinson. Merci de votre fidélité à leurs côtés.

Pr Christian Bréchet,
Directeur général de l'Institut Pasteur

LE DOSSIER



Alzheimer, Parkinson : où en est la recherche ?

L'attente de progrès médicaux est considérable face aux deux maladies neurodégénératives les plus fréquentes : les maladies d'Alzheimer et de Parkinson, qui touchent respectivement près de 900 000 et 200 000 personnes en France. D'autant que ces maladies liées à l'âge concerneront de plus en plus de gens avec le vieillissement de la population. En 2020, 1,3 million d'individus pourraient souffrir de la maladie d'Alzheimer. Mais que sait-on aujourd'hui de ces pathologies ?

SUITE P. 2



P. 07
HISTOIRE
La création
de l'Institut Pasteur



P. 08
TUBERCULOSE
Améliorer le BCG



P. 11
LE POINT SUR...
Les moustiques
vecteurs de maladies

Le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer est l'âge. Mais un terrain génétique intervient également.

• • •

Une lente dégradation

Commençons par la plus répandue: la maladie d'Alzheimer. Rare avant 65 ans, elle touche 15% des personnes de 80 ans. Ses premières manifestations sont des troubles de la mémoire à court terme. Puis surviennent des troubles des « fonctions d'exécution » (ne plus savoir comment se servir de son téléphone ou effectuer une tâche routinière) et de l'orientation dans le temps et l'espace (perdre son chemin sur un trajet habituel, ne plus savoir se situer dans le temps). Le malade perd progressivement ses facultés mentales et son autonomie, et des troubles du langage, de l'écriture, du mouvement, du comportement, de l'humeur (anxiété, dépression, irritabilité) et du sommeil apparaissent. Cette évolution s'étale sur plusieurs années, avec une vitesse de progression variable d'une personne à l'autre.

Que se passe-t-il au juste dans le cerveau des malades ?

Une lente dégénérescence des neurones débute dans plusieurs régions cérébrales et notamment au niveau d'une structure nommée hippocampe, siège de la mémoire à court terme, avant de s'étendre progressivement à

l'ensemble du cerveau. Deux coupables ont été identifiés: le peptide bêta amyloïde et la protéine tau. Naturellement présent dans le cerveau, le peptide bêta amyloïde s'accumule jusqu'à former des « plaques amyloïdes » ou « plaques séniles ». Cette accumulation toxique pour les cellules nerveuses s'accompagne aussi de la modification de la protéine tau, une protéine de structure des neurones. Conséquence: les neurones se désorganisent. S'ensuit une dégénérescence neurofibrillaire puis la mort des cellules nerveuses. Ce processus neurodégénératif très lent met des années à s'installer avant que les symptômes de la maladie n'apparaissent.

L'âge, principal facteur de risque

Ainsi, le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer est l'âge. Mais un terrain génétique intervient également. Une combinaison de plusieurs gènes peut-être à l'origine d'une sensibilité individuelle accrue. Certains de ces gènes interviennent dans le métabolisme du fameux peptide amyloïde, d'autres dans l'inflammation, d'autres dans la communication entre les neurones... Il existe aussi des gènes qui, au contraire, protègent de la maladie.

• • •



Alzheimer

Diagnostiquer les phases précoces de la maladie

Il n'existe aujourd'hui aucun moyen de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer au stade précoce.



20 ans s'écoulent en moyenne entre le début de la maladie et la démence. Au sein de la Plate-Forme d'Ingénierie des anticorps de l'Institut Pasteur, dirigée par **Pierre Lafaye**, une technique pour

détecter les toutes premières lésions de la mala-

die a été mise au point... grâce à des anticorps de lama! « Nous utilisons une petite partie des anticorps de lama, appelée "nanocorps", qui a l'avantage de pouvoir franchir la barrière hématoencéphalique, qui entoure et protège le cerveau », explique le chercheur. « Des nanocorps spécifiques des deux protéines au cœur de la maladie, la protéine tau et le peptide bêta-amyloïde, sont couplés à un agent de contraste, ce qui permet de les révéler à l'IRM quand ils sont fixés aux protéines cibles. » Ces deux « nanosondes » se sont révélées efficaces dans des modèles expérimentaux pour détecter des lésions très précoces. Leur développement offre l'espoir de pouvoir prendre en charge les malades plus tôt, et donc plus efficacement.



Plaques amyloïdes révélées par des nanosondes.



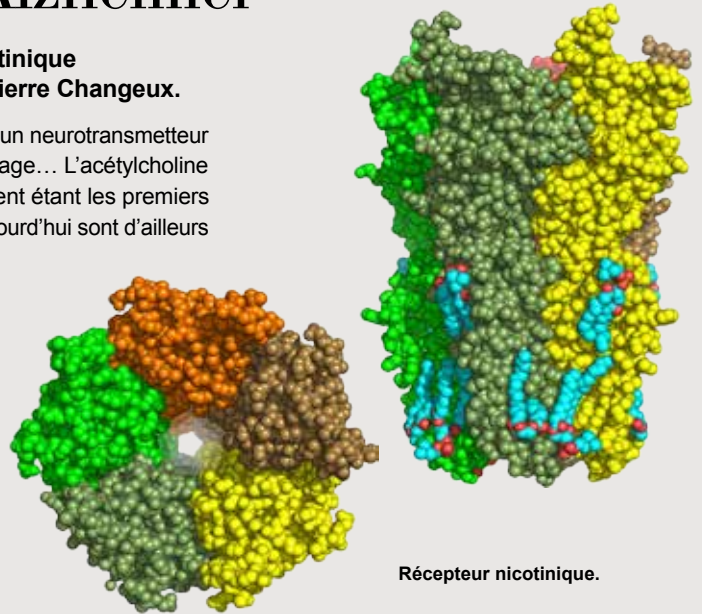
Le récepteur à la nicotine, cible pour la maladie d'Alzheimer

Toujours très étudié à l'Institut Pasteur, le « récepteur nicotinique à l'acétylcholine » y a été identifié en 1970 par le Pr Jean-Pierre Changeux.

S'il fixe la nicotine, il est naturellement le récepteur de l'acétylcholine, un neurotransmetteur impliqué dans le contrôle des mouvements, la mémoire, l'apprentissage... L'acétylcholine fait défaut dans la maladie d'Alzheimer, les neurones qui la produisent étant les premiers touchés par la dégénérescence. Les seuls traitements administrés aujourd'hui sont d'ailleurs des molécules qui empêchent sa dégradation.



« Nous avons l'espoir d'agir plus précocement à l'avenir, voire de manière curative », avance **Uwe Maskos**, chef de l'unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques. « Nous avons réussi à modéliser les événements qui mènent à la phase précoce de la maladie, notamment comment le peptide bêta-amyloïde change l'activité du cerveau en se liant au récepteur ». Des composants « nicotine-like » capables de bloquer très spécifiquement cette liaison dangereuse, et pouvant être administrés en toute sécurité, sont actuellement recherchés.



Récepteur nicotinique.

• • •

L'environnement semble également jouer un rôle important. La sédentarité, des anesthésies répétées, des facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, hypertension...) non pris en charge favoriseraient la survenue de la maladie. 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 : il s'agit de la « réserve cognitive », qu'on peut développer en stimulant son cerveau (Voir Entretien p. 5) et qui compenserait la fonction des neurones perdus.

Face à la maladie, que peut-on faire ? Des médicaments peuvent ralentir l'évolution des troubles tandis que certaines approches – ateliers mémoire, soutien psychologique... – améliorent la qualité de vie des malades. Aucun traitement ne permet cependant de les guérir, d'où l'importance des recherches en cours dans les laboratoires, qui laissent entrevoir de nouvelles stratégies thérapeutiques (Lire ci-dessus et ci-contre) ou diagnostiques (voir p. 2).

SUITE P. 4



Alzheimer L'espoir d'une molécule de jeunesse

Il existe dans le sang des « facteurs de jeunesse » : il a été montré expérimentalement que traiter des organismes âgés avec du sang provenant d'organismes jeunes a des effets rajeunissants.

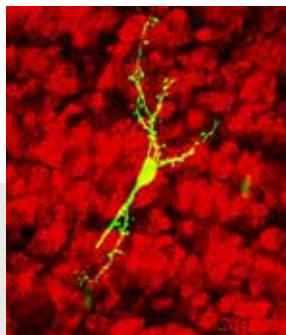


Lida Katsimpardi, à l'Université de Harvard (États-Unis), a étudié l'effet du « jeune sang » sur le cerveau âgé. « Dans des modèles expérimentaux, son administration a pour effet d'augmenter la production de nouveaux neurones et de remodeler, dans le cortex et d'autres zones, la vascularisation. Cette amélioration de la vascularisation augmente le flux sanguin, ce qui pourrait stimuler l'activité des neurones », explique la chercheuse, qui a aussi montré en 2014 qu'un

facteur sanguin nommé GDF11 était capable à lui seul des mêmes effets. Aujourd'hui dans l'unité Perception et mémoire de l'Institut Pasteur, Lida Katsimpardi recherche activement d'autres molécules rajeunissantes. « Je pense qu'il y a un « cocktail de jeunesse » à découvrir. Ces recherches ouvrent des perspectives thérapeutiques considérables et nous allons prochainement tester l'effet de GDF11 dans un modèle de la maladie d'Alzheimer. »



**Le processus
de la maladie
commence
des années
avant l'apparition
des symptômes.**



• • •

Parkinson: la motricité altérée

Qu'en est-il de la maladie de Parkinson, deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente en France? Les symptômes, variables d'un patient à l'autre, comprennent une difficulté à initier un mouvement, un ralentissement des gestes, une écriture de plus en plus petite et difficile, une rigidité des membres et des tremblements caractéristiques au repos. À côté de ces troubles de la motricité, la maladie peut s'accompagner de manifestations souvent invalidantes (grande fatigue, perte de l'odorat, anxiété, problèmes de déglutition et d'élocution...).

Là encore, le processus de la maladie commence des années avant l'apparition des symptômes. Ici, c'est une population de neurones particulière qui est détruite: les neurones à dopamine situés dans la substance noire du cerveau. La dopamine est un neurotransmetteur (molécule permettant aux neurones de communiquer entre eux) qui intervient dans la régulation des mouvements, d'où l'altération des fonctions motrices. Pendant un temps, le cerveau compense la baisse de dopamine ce qui permet un fonctionnement cérébral normal: 50 à 70 % des neurones à dopamine doivent être détruits pour que les symptômes surviennent.

Cette dégénérescence est associée à une accumulation toxique de protéines. On parle de « corps de Lewy » dans la substance noire et dans d'autres zones du cerveau: ce sont des amas pathogènes formés par une protéine, l' α -synucléine, présente chez les malades sous une conformation anormale qui favorise son agrégation (voir p. 6).

Une maladie professionnelle du régime agricole

Comme pour la maladie d'Alzheimer, les causes exactes de la dégénérescence neuronale sont incertaines, et l'âge est là encore le principal facteur de risque. Des facteurs génétiques et environnementaux semblent intervenir. Le rôle de l'exposition aux pesticides est par exemple bien établi: les agriculteurs exposés aux insecticides de type organochlorés ont un risque accru de maladie de Parkinson, qui fait d'ailleurs partie des maladies professionnelles du régime agricole. Le tabac ou encore le café seraient eux des facteurs protecteurs, peut être en raison de leur effet stimulant sur les neurones à dopamine.

Aujourd'hui, les malades sont traités par des précurseurs de la dopamine (L-dopa) ou des molécules qui miment son effet, ou

SUITE P. 6

• • •



« Plasticité » cérébrale et réparation du cerveau

Notre cerveau est extraordinairement dynamique. Cet organe de 1,5 kg, qui consomme 20% de l'énergie du corps, se modifie, se renouvelle, et même se répare. On sait depuis les années 2000 que, chez l'adulte, deux zones du cerveau (l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire du bulbe olfactif) sont sources de nouvelles cellules nerveuses. Comment les nouveaux neurones se développent-ils? Comment intègrent-ils des réseaux préexistants?

Depuis 2010, une technique originale permet de stimuler sélectivement des nouveaux neurones rendus sensibles aux photons, et ainsi activables par des flashes lumineux.



« Grâce à l'optogénétique, nous pouvons comprendre le rôle d'un neurone particulier, avec quel autre neurone il communique, à quoi il sert... », explique **Gabriel Lepousez**, de l'unité Perception et mémoire de l'Institut Pasteur. « Nous avons ainsi montré que pour qu'un nouveau neurone s'intègre correctement dans un circuit, il lui

faut établir de nombreuses connexions avec d'autres neurones, sinon il s'autodétruit. Son intégration est aussi influencée localement par l'inflammation ou le système immunitaire, et par des paramètres extérieurs au cerveau comme notre microbiote. » Qu'en est-il des espoirs

de thérapie cellulaire visant à réparer des zones du cerveau lésées (par des maladies neurodégénératives ou un accident vasculaire cérébral (AVC)) avec un apport de nouveaux neurones? « L'étude de la plasticité cérébrale est la clé de ces futures thérapies » souligne le chercheur. « Mais il ne faut pas griller les étapes. En étudiant ce cerveau qui fonctionne à l'échelle de la milliseconde, nous découvrons que nous avons sous-estimé sa complexité. En revanche, nous n'avons jamais eu d'outils aussi puissants qu'aujourd'hui, et des physiciens et des mathématiciens nous aident à modéliser nos données pour mieux les analyser. Mais réparer des circuits endommagés du cerveau relève d'une médecine de très haute précision, et toutes les précautions doivent être prises pour soigner un organe si complexe, siège de notre conscience et de notre personnalité. »



L'ENTRETIEN

Pr Pierre-Marie Lledo,

Directeur du département Neurosciences de l'Institut Pasteur,
responsable de l'unité Perception et mémoire.

« Notre cerveau est une chambre d'écho de l'Autre, il se nourrit sans cesse de nos rapports à l'altérité »

Qu'a-t-on appris sur le cerveau ces dernières années ?

Depuis les années 2000, la neuroscience a franchi plusieurs caps. L'un d'entre eux – peut-être le plus marquant – est de ne plus nous faire considérer le cerveau comme un organe isolé dans une boîte crânienne. C'était la vision de Descartes, une vision où tout converge vers le cerveau (dite cérébro-centriste), où cet organe est considéré comme une machine... Notre cerveau est au contraire en interface permanente avec l'environnement extérieur mais aussi avec notre milieu intérieur : les hormones, les signaux chimiques envoyés par les bactéries du microbiote intestinal, le sang et les facteurs qu'il contient. Tout cela influence son fonctionnement car le cerveau est un système ouvert. Il s'agit d'une grande révolution conceptuelle car pour élaborer des stratégies thérapeutiques, contre les maladies neurodégénératives et autres, on sait désormais qu'on peut trouver des ressources dans le milieu intérieur ou dans l'environnement.

A-t-on déjà des pistes thérapeutiques à partir de ce milieu intérieur ?

Nous étudions activement les relations entre microbiote et cerveau à l'Institut Pasteur, dans un grand programme de l'Agence nationale de la recherche réunissant mon équipe et deux autres unités de recherche. Dès notre naissance, nous avons été envahis par des bactéries qui nous ont colonisés et ont établi une symbiose avec nous : nous offrons aux bactéries du tube digestif le « gîte » et le « couvert » et en échange elles fabriquent pour nous des molécules que nous ne savons pas élaborer, des vitamines par exemple. Nous découvrons qu'il y a au sein de ce microbiote des « psychobiotiques », des bactéries sécrétant des substances qui influencent notre réactivité émotionnelle, nos humeurs, notre bien-être. En somme, en empruntant différentes voies pour accéder au cerveau, les bactéries du tube digestif prennent possession de la « tour de contrôle » qui gère nos actions, décisions ou émotions ! L'impact est énorme et cette découverte ouvre des perspectives impensables il y a peu pour les maladies psychiatriques et neurodégénératives, comme la mise au point de traitements à base de « bonnes bactéries », les probiotiques.

Peut-on sans attendre entretenir son cerveau ?

Absolument. Sur la base de nos découvertes sur les capacités d'auto-réparation du cerveau adulte et sur le comportement, nous avons édité six lois (*voir ci-contre*). Il faut par exemple se protéger de la

SIX RÈGLES D'OR POUR STIMULER SON CERVEAU

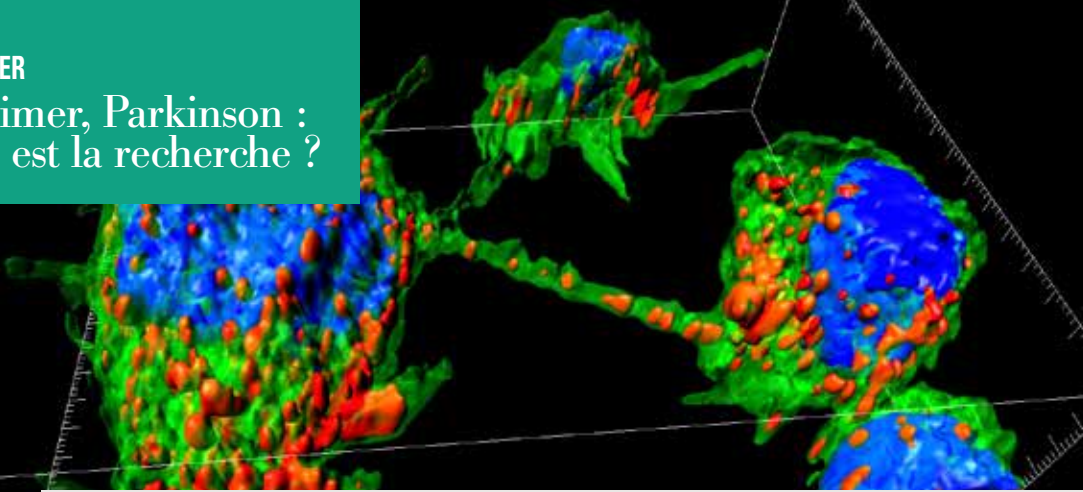
1. **Fuir la routine et chercher la nouveauté.**
2. **Lutter contre le trop-plein d'informations :** préférer l'information utile, qui aide à comprendre, à l'information futile.
3. **Bannir l'usage chronique d'anxiolytiques ou des somnifères** qui entrave la production de nouveaux neurones.
4. **Bouger et faire de l'exercice physique :** nos muscles produisent des substances qui, par voie sanguine, agissent positivement sur le cerveau.
5. **Cultiver l'altérité et entretenir notre lien social :** certaines parties de notre cerveau sont stimulées lorsque nous nous exposons aux autres.
6. **Soigner son alimentation** car la production de nouveaux neurones par le cerveau adulte est facilitée ou bloquée selon la composition de notre flore intestinale.

surcharge d'information, de « l'infobésité », qui conduit à un épuisement psychique néfaste à notre cerveau. Un autre élément tout à fait primordial, que beaucoup ont tendance à ignorer, c'est le souci de l'autre, le « cerveau social ». Chez les personnes ayant des facteurs de risques génétiques pour la maladie d'Alzheimer, l'apparition des symptômes est retardée si elles ont eu une activité mentale intéressante et une vie sociale active. À l'aune de ce que l'on découvre aujourd'hui, notre cerveau possède une grande appétence pour nourrir les contacts avec nos semblables. L'Autre stimule mon cerveau. Cultiver le lien social est essentiel.



Dans son essai *Le cerveau, la machine et l'humain*, Pierre-Marie Lledo fait le point sur les connaissances actuelles sur le cerveau et s'interroge sur leur impact, avec un souci constant : remettre l'humain au cœur du débat.

Ed. Odile Jacob. 23,90 euros.



Neurones reliés par des nanotubes faisant circuler les fibrilles d' α -synucléine (en rouge). Visualisation 3D.



Parkinson Nouvelle cible thérapeutique et espoirs de thérapie cellulaire

Une découverte majeure sur une protéine impliquée dans la maladie de Parkinson a été récemment réalisée à l'Institut Pasteur.

Cette protéine, l' α -synucléine, est présente chez les malades sous une forme mal repliée qui s'agrège dans le cerveau, et pourrait ainsi être à l'origine de la mort neuronale (voir p. 4). Mais comment s'y propage-t-elle ?



L'unité de Trafic membranaire et pathogénèse, dirigée par **Chiara Zurzolo**, a montré par microscopie à fluorescence que les fibrilles d' α -synucléine pathogènes passent, en culture, de neurones en neurones par le biais de « nanotubes », des structures de communication intercellulaire récemment découvertes. « Ces nanotubes sont donc une nouvelle cible thérapeutique pour lutter contre la progression de la maladie de

Parkinson mais aussi d'autres maladies neurodégénératives (Alzheimer, chorée de Huntington, maladies à prions...) dans lesquelles d'autres protéines "mal repliées", à l'étude dans mon laboratoire, sont impliquées, qui se propagent aussi via ces nanotubes », souligne Chiara Zurzolo. Son équipe, l'unité Perception et mémoire, dirigée par Pierre-Marie Lledo, et l'Institut Pasteur Héliénique à Athènes, ont également lancé une étude à partir de cellules de peau de personnes saines et de patients touchés par une forme familiale de Parkinson, chez lesquels le gène de l' α -synucléine est muté. Grâce à une méthode aujourd'hui répandue, ces cellules de peau sont transformées en cellules souches puis différenciées en précurseurs de neurones (neuroblastes). Dans des modèles

expérimentaux, ces neuroblastes sont injectés dans le cerveau, dans une région de maturation naturelle de nouveaux neurones (le bulbe olfactif), riche en neurones à dopamine, ceux précisément qui sont détruits dans la maladie de Parkinson. « Nous voulons savoir si ces neuroblastes humains peuvent se différencier en neurones dopaminergiques, et nos résultats préliminaires sont encourageants », explique Françoise Lazarini, chercheuse dans l'unité Perception et mémoire. « Nous allons aussi analyser l'effet des "neurones de malades" contenant le gène muté, et voir s'ils peuvent provoquer la maladie de Parkinson. Nous espérons à la fois ouvrir des pistes pour la thérapie cellulaire et mieux comprendre le mécanisme de la maladie, notamment le rôle de l' α -synucléine. »

Efficaces sur les symptômes moteurs, les médicaments n'empêchent pas la progression de la dégénérescence neuronale.



encore des inhibiteurs d'enzymes chargées de sa dégradation. Efficaces sur les symptômes moteurs, ces médicaments n'empêchent pas la progression de la dégénérescence neuronale et des complications surviennent après cinq à dix ans de traitement. La kinésithérapie, qui entretient muscles et articulations et améliore la marche et l'équilibre, est proposée en parallèle.

Des pistes thérapeutiques très diverses

Pour les patients capables de supporter l'intervention et présentant un handicap important associé à une résistance vis-à-vis des traitements pharmacologiques, la stimulation cérébrale profonde a montré un effet bénéfique : elle consiste à implanter des électrodes dans une région précise du cerveau pour émettre des impulsions électriques à haute

fréquence de manière continue grâce à un boîtier implanté sous la peau.

Des essais de thérapie cellulaire, consistant à transplanter des neurones fonctionnels pour remplacer les neurones morts ou dégénérés, ont eu lieu chez des malades parkinsoniens, avec des bénéfices mitigés. Ce type de thérapie « réparatrice », actuellement très étudiée, notamment avec les cellules souches, reste néanmoins un espoir pour l'ensemble des maladies neurodégénératives. Réparation du cerveau, molécules de jouvence, nouvelles cibles thérapeutiques (lire ci-dessus) : la recherche est particulièrement active face à ces maladies tant redoutées, et toutes les pistes sont explorées pour parvenir demain à la mise au point de traitements efficaces.

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

La création de l'Institut Pasteur



L'Institut Pasteur a été créé il y a 130 ans suite au succès du vaccin contre la rage élaboré par Louis Pasteur... et grâce au soutien de nombreux donateurs.

En juillet 1885, Joseph Meister, 9 ans, mordu par un chien enragé, est le premier à bénéficier du traitement par la vaccination élaboré par Louis Pasteur, suivi en octobre du berger Jean-Baptiste Jupille. Le retentissement de ces premiers succès est phénoménal et des « mordus » du monde entier affluent vers le laboratoire de Pasteur, à l'École normale supérieure à Paris.



Joseph Meister, et Jean-Baptiste Jupille.

Un premier don spontané donne une idée au savant qui confie dès janvier 1886 au philanthrope* : « *Mon intention est (...) de fonder à Paris un établissement modèle sans avoir recours à l'État, à l'aide de dons et de souscriptions internationales.* » Le 1^{er} mars 1886,

il divulgue ses résultats à l'Académie des sciences : sur 350 personnes traitées, un seul échec. « *La prophylaxie de la rage après morsure est fondée* », conclut-il. « *Il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage.* ». Séance tenante, un comité est nommé par l'Académie, qui décide à l'unanimité la fondation d'un tel centre « sous le nom d'Institut Pasteur » et lance une souscription internationale. Dès lors, des hommes et des femmes de tous pays, de toutes classes sociales, apportent leur contribution. Le *Journal Officiel* publie des

listes où se mêlent les dons des grandes fortunes – le Tsar de Russie, Madame Boucicaud (voir ci-dessous), l'Empereur du Brésil, le Sultan de Turquie... – et ceux des petits revenus : « *Monsieur Lahorgne, gendarme, donne 1 fr., Monsieur Pastel, facteur, 0,50 fr...* ». Pasteur devient son propre mécène, abandonnant le produit de la vente de ses vaccins vétérinaires**. Il rédige les statuts du futur institut « *à la fois un dispensaire pour le traitement de la rage, un centre de recherche pour les maladies infectieuses et un centre d'enseignement* », approuvés par un décret du Conseil d'État le 4 juin 1887 : l'Institut Pasteur est donc créé, et reconnu d'utilité publique. Lors de son inauguration en novembre 1888, Pasteur déclarera : « *La voilà donc bâtie cette grande maison dont on pourrait dire qu'il n'est pas une pierre qui ne soit le signe d'une généreuse pensée. Toutes les vertus se sont cotisées pour élever cette demeure du travail.* »



Russes de Smolensk mordus par des loups, devant le laboratoire de Pasteur (1886).

* Le comte de Laubespin (1810-1896).

** Vaccins contre le charbon, le choléra des poules et le rouget du porc.

6 juillet 1885

Le jeune Joseph Meister reçoit la première inoculation antirabique à l'École normale supérieure, où se trouve le laboratoire de Louis Pasteur.

1^{er} mars 1886

Pasteur confirme le succès de sa méthode sur 350 mordus à l'Académie des sciences, qui nomme un comité pour donner forme à un projet d'établissement vaccinal.

8 mars 1886

Le comité nommé par l'Académie des sciences adopte à l'unanimité le projet d'un établissement pour le traitement de la rage après morsure et le principe d'une souscription publique.

14 mars 1886

La souscription est lancée en France et à l'étranger.

Avril 1886

La souscription s'élève à 500 000 francs.

11 mai 1886

Un grand festival au profit de l'Institut Pasteur se tient au Trocadéro, sous le patronage d'artistes bénévoles dont Alexandre Dumas, Charles Gounod et Camille Saint-Saëns.

5 novembre 1886

1 712 691 francs or ont été recueillis.

19 mars 1887

Le comité de patronage acquiert pour 420 000 francs un terrain de 11 000 m² dans le quartier Vaugirard à Paris.

4 juin 1887

Un décret signé du président de la République Jules Grévy approuve les statuts de l'Institut Pasteur et le reconnaît comme « établissement d'utilité publique. »

13 juin 1887

La souscription dépasse les 2 millions de francs. Les travaux de construction de l'Institut Pasteur sont lancés.

Janvier 1888

La souscription s'élève à plus de 2,5 millions de francs or.

14 novembre 1888

Inauguration de l'Institut Pasteur en présence du président de la République Sadi Carnot.

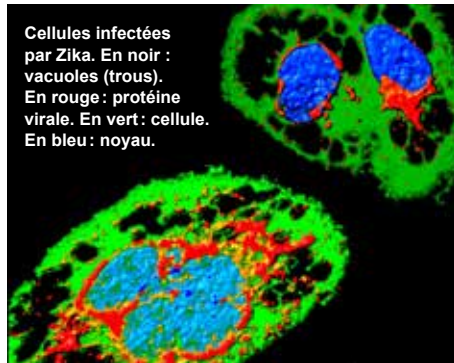
MADAME BOUCICAUT ET LES LARMES DE PASTEUR

Dans le *Journal de Jules Renard* est rapporté un récit de Lucien Guitry à propos d'un des dons les plus célèbres qu'ait reçu l'Institut Pasteur : « *Pasteur se présente chez Madame Veuve Boucicaud, la propriétaire du Bon Marché. On hésite à la recevoir. « C'est un vieux monsieur », dit la bonne. « Est-ce le Pasteur pour la rage des chiens ? » La bonne va demander. « Oui » dit Pasteur. Il entre. Il explique qu'il va fonder un Institut. Peu à peu il s'anime, devient clair, éloquent. « Voilà pourquoi je me suis imposé le*

devoir d'ennuyer les personnes charitables comme vous. La moindre obole... » « Mais comment donc ! Dit madame Boucicaud avec la même gêne que Pasteur et des paroles insignifiantes. Elle prend un carnet, signe un chèque et l'offre, plié, à Pasteur. Merci madame ! dit-il. Trop aimable. Il jette un coup d'œil sur le chèque et se met à sangloter. Elle sanglote avec lui. Le chèque était de 1 million de francs. » L'anecdote est vraie mais la somme majorée : elle était tout de même de 250 000 francs or...

VIRUS ZIKA

L'infection provoque l'implosion des cellules



Cellules infectées par Zika. En noir : vacuoles (trous). En rouge : protéine virale. En vert : cellule. En bleu : noyau.

Des chercheurs* de l'Institut Pasteur ont réussi à filmer l'infection de cellules par le virus Zika : ils ont ainsi observé d'importants changements morphologiques des cellules infectées, alors que les effets délétères du virus Zika sur ces cibles étaient jusqu'ici peu caractérisés.

* Travaux menés par l'unité Virus et immunité de l'Institut Pasteur, dirigée par Olivier Schwartz.

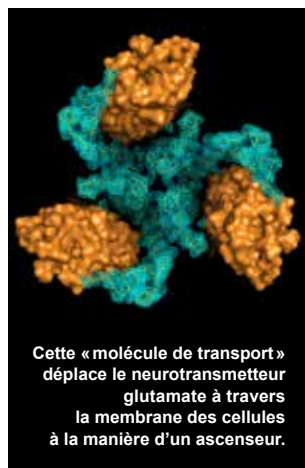
Regardez la vidéo des chercheurs et observez vous aussi l'implosion des cellules infectées : <https://youtu.be/eJLhSWwp714>

CIBLE PHARMACOLOGIQUE

La structure 3D d'un transporteur humain, clé de futures thérapies

La structure en trois dimensions de cette protéine humaine (ci-contre), récemment déterminée par des chercheurs* de l'Institut Pasteur, pourrait être à la base de futurs progrès médicaux.

Il s'agit en effet de la structure d'un transporteur de neurotransmetteurs comme le glutamate : « principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau, le glutamate est très toxique pour les cellules lorsque sa concentration extracellulaire augmente, un mécanisme pathologique associé à plusieurs maladies neurodégénératives, comme la maladie d'Alzheimer », expliquent les chercheurs. « Ses transporteurs sont donc des cibles pharmaceutiques



Cette « molécule de transport » déplace le neurotransmetteur glutamate à travers la membrane des cellules à la manière d'un ascenseur.

* Étude menée par le Groupe à 5 ans Mécanismes moléculaires de transport membranaire de l'Institut Pasteur, dirigé par Nicolas Reyes.

Ces modifications permettent au virus de se multiplier dans la cellule avant que celle-ci n'implose du fait de l'infection. « En utilisant la vidéo microscopie, la microscopie électronique et d'autres techniques, nous montrons que la cellule infectée réagit en formant de grosses vacuoles qui vont aboutir à la mort de la cellule », précisent les scientifiques. Leurs observations ont été faites sur différentes cellules cibles du virus : des cellules épithéliales, des fibroblastes de la peau et des cellules « support » du cerveau, les astrocytes. Leurs résultats permettent de mieux comprendre la multiplication du virus Zika, mais aussi la réaction de l'organisme hôte, notamment le rôle de certaines de nos protéines dotées d'une activité antivirale, et donc protectrices pour les cellules. Des avancées importantes face à un virus émergent encore mal connu.

Culture de *Mycobacterium tuberculosis*, la bactérie responsable de la tuberculose.



TUBERCULOSE

Améliorer le BCG

Très efficace chez l'enfant, le BCG* ne protège pas suffisamment les adultes, notamment de la tuberculose pulmonaire, la forme la plus transmissible.

La recherche d'un vaccin plus efficace constitue donc un enjeu prioritaire pour contrôler cette maladie qui provoque 1,8 million de décès par an dans le monde. D'où l'intérêt des bons résultats expérimentaux récemment obtenus avec un candidat-vaccin élaboré par des chercheurs de l'Institut Pasteur** : ils ont ré-introduit dans le BCG (une souche de *Mycobacterium bovis* atténuée) des éléments naturels qui accroissent son efficacité en décuplant la qualité et l'ampleur de la réponse immunitaire contre la bactérie responsable de la maladie, *Mycobacterium tuberculosis*. « Nous avons déposé un brevet avec la perspective de passer un jour à l'étape clinique », précisent les chercheurs.



* Bacille de Calmette et Guérin (BCG), du nom des deux pasteuriens qui l'ont proposé pour la vaccination contre la tuberculose en 1921.

** Chercheurs de l'unité de Pathogénomique mycobactérienne intégrée de l'Institut Pasteur, dirigée par Roland Brosch, et leurs partenaires du consortium international TBVAC 2020.

VACCINATION

Où en est l'éradication de la poliomyélite ?



Vaccination au Tchad.

Très contagieuse, la poliomyélite est due à un virus acquis par voie orale, capable d'envahir le système nerveux et d'entraîner une paralysie totale et irréversible en quelques heures.

En 1988, plus de 350 000 enfants étaient paralysés chaque année dans plus de 125 pays endémiques, et l'*Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite** fut lancée pour aider les pays à surveiller la maladie et à mener des campagnes de vaccination à grande échelle. Si son objectif initial (avoir éliminé la transmission des poliovirus partout dans le monde en l'an 2000) n'a pu être tenu, le nombre de cas depuis 1988 a diminué de plus de 99%, au moins 16 millions de personnes ont évité la paralysie grâce à la vaccination et 80% de la population mondiale vit désormais dans des régions certifiées exemptes de poliomyélite. La maladie reste endémique dans seulement trois pays : l'Afghanistan, le Nigéria et le Pakistan. « La poliomyélite peut se propager à partir de ces pays "d'endémie" pour infecter dans d'autres pays des enfants qui ne sont pas suffisamment vaccinés » souligne l'Organisation mondiale de la santé.

Au printemps dernier, une vaste campagne de vaccination a déployé plus de 190 000 vaccinateurs dans 13 pays d'Afrique de l'Ouest et centrale pour faire disparaître le dernier bastion de la poliomyélite sur le continent africain : en une semaine, 116 millions d'enfants de moins de 5 ans ont été vaccinés. La poliomyélite pourrait devenir la deuxième maladie infectieuse éliminée de la planète, après la variole officiellement éradiquée depuis 1980.

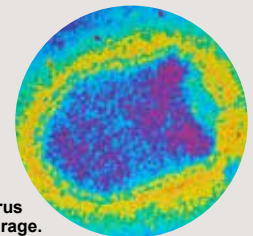
* L'*Initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite* est dirigée par les gouvernements nationaux, et cinq partenaires : l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le Rotary International, les Centers for Disease Control and Prevention des États-Unis, l'UNICEF et la Fondation Bill et Melinda Gates. Elle s'appuie sur un réseau mondial de plus de 20 millions de bénévoles qui, ensemble, ont vacciné plus de 3 milliards d'enfants au cours des 20 dernières années.

FOCUS

La rage est-elle encore présente ?

Le 28 septembre prochain se tiendra la Journée mondiale contre la rage. C'est l'occasion de rappeler qu'effectivement, la rage est toujours très présente dans le monde, avec quelque 59 000 cas mortels par an. Ceux-ci sont dus dans 99% des cas à la griffure ou à la morsure d'un chien enragé et surviennent majoritairement en Asie et en Afrique. Causée par un virus, la rage est presque toujours mortelle une fois que les premiers symptômes cliniques sont apparus (fièvre accompagnée de douleurs ou de fourmillements, démangeaisons ou sensations de brûlure inexplicables à l'endroit de la blessure...). Chaque année dans le monde, plus de 15 millions de personnes sont vaccinées après une griffure ou une morsure, une vaccination thérapeutique donc, qui permet d'éviter selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS) « des centaines de milliers de décès par an imputables à la rage ». Des vaccins préventifs existent et sont par exemple recommandés aux

voyageurs se rendant dans des zones isolées où la rage est présente... soit dans plus de 150 pays et territoires ! À retenir : en cas de griffure ou morsure d'un animal suspect (chien, chat, chauve-souris...), un rinçage abondant et un nettoyage immédiat de la plaie pendant au moins 15 minutes à l'eau et au savon s'impose avant de rejoindre le centre antirabique le plus proche. En décembre 2015, l'OMS, l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO) et l'Alliance mondiale contre la rage se sont fixées pour objectif de réduire à « zéro le nombre des décès humains dus à la rage d'ici 2030 », en partie par des campagnes de vaccination canine dans de nombreux pays.



Le virus de la rage.



Enfant au Cambodge, lors d'une Journée mondiale de la rage.

ANGOLA

Premier cas d'encéphalite japonaise en Afrique

Répartition géographique des zones de risque pour la fièvre jaune (en jaune) et l'encéphalite japonaise (en bleu)



Source : OMS.

La question du risque d'introduction du virus de l'encéphalite japonaise en Afrique est posée.

En enquêtant sur une épidémie de fièvre jaune survenue en 2016 en Angola et en République démocratique du Congo, des chercheurs des Instituts Pasteur de Paris et de Dakar ont en effet mis en évidence – à leur grande surprise – la présence chez un patient angolais du virus de l'encéphalite japonaise, qui ne circulait jusqu'ici qu'en Asie. Également infecté par le virus de la fièvre jaune, le patient n'était pas sorti de son pays. Il pourrait s'avérer être un cas isolé, mais la présence en Angola de moustiques vecteurs capables de transmettre le virus « asiatique », et d'hôtes animaux comme des porcs ou des oiseaux aquatiques, pourrait favoriser une circulation plus durable de ce virus. Les chercheurs soulignent le besoin d'études de surveillance sérologique afin d'estimer quelle proportion de la population angolaise a été exposée au virus de l'encéphalite japonaise, et d'évaluer la nécessité de mesures de lutte contre la maladie, sachant qu'un vaccin efficace est disponible. Cette infection peut être fatale et causer de graves séquelles chez les survivants.

GUYANE

Une étude approfondie sur la gravité des épidémies de dengue en Guyane

Une étude collaborative* portant sur 1 356 patients hospitalisés en Guyane pour une dengue entre 2008 et 2013 a permis d'évaluer la gravité des cas touchés par cette infection transmise par des moustiques.



Virus de la dengue.

L'Institut Pasteur de la Guyane a lancé fin mai une vaste enquête épidémiologique auprès de la population guyanaise pour estimer le nombre de personnes infectées ces dernières années par les arbovirus présents en Guyane : **dengue, chikungunya et zika**. Une équipe de 16 enquêteurs a sillonné les 22 communes du territoire guyanais afin d'interroger 2 500 habitants tirés au sort.

Parmi ces patients, 16% ne montraient pas de signe de gravité particulier, 68% présentaient des signes d'alerte justifiant une hospitalisation, 16% ont été jugés « sévères » du fait de complications liées à une fuite plasmatique, une accumulation liquidienne, une détresse respiratoire, des hémorragies profuses ou une insuffisance organique. La proportion de cas sévères est restée stable entre 2008 et 2013, bien que le taux d'hospitalisation ait augmenté au cours de la dernière épidémie de 2012-2013. L'étude juge ces chiffres plutôt rassurants dans le contexte actuel caractérisé dans les Amériques par des épidémies de plus en plus fréquentes et associées à une proportion grandissante de formes sévères. Si, en Guyane, on hospitalise plus facilement les cas de dengue, la proportion globale de cas sévères n'a pas évolué au cours des épidémies survenues depuis 2008.

* Unité des maladies Infectieuses et tropicales du CHAR, unité d'Épidémiologie de l'Institut Pasteur, Cellule interrégionale d'épidémiologie de l'Agence Santé Publique France, CNR des arbovirus, centres hospitaliers de Kourou et de Saint-Laurent du Maroni et Centre d'Investigation Clinique et d'Épidémiologie Clinique de la Guyane.

RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE

Les moustiques vecteurs du paludisme résistants aux insecticides communs



Anopheles gambiae.

Aucune donnée n'était jusque-ici disponible en République centrafricaine (RCA) sur la résistance des moustiques *Anopheles gambiae*, vecteurs du paludisme, au premier plan des causes de morbidité et de mortalité dans ce pays.

Une étude* menée dans sept quartiers de Bangui, la capitale, vient de montrer que toutes les populations d'*An. gambiae* testées sont résistantes au DDT et aux pyréthrinoides (seule famille d'insecticides recommandée pour l'imprégnation des moustiquaires) mais sensibles pour la plupart à des insecticides moins utilisés, le malathion et le fénitrothion. De nouvelles stratégies doivent être rapidement identifiées pour la lutte anti-vectorielle en RCA.



* Étude réalisée par des chercheurs de l'Université de Denver aux États-Unis, d'Abomey-Calavi au Bénin et du Groupe à 4 ans de l'Institut Pasteur de Bangui.



Les moustiques vecteurs de maladies

Les piqûres de moustiques sont toujours un désagrément. Mais les démangeaisons qu'elles provoquent ne sont rien comparées aux maladies – plus d'une centaine! – qu'elles peuvent transmettre : paludisme, fièvre jaune, dengue, chikungunya, Zika, encéphalite japonaise...

L'impact sur la santé humaine est considérable. Le paludisme entraîne chaque année plus de 400 000 décès dans le monde, la plupart chez des enfants de moins de cinq ans. La dengue menace plus de 2,5 milliards de personnes, dans plus de 100 pays, et provoque des dizaines de milliers de décès par an. Au-delà du risque vital, les récentes épidémies à virus Zika ont provoqué des milliers de microcéphalies chez des enfants nés de mères infectées.



Le moustique tigre
Aedes albopictus.

Seule la femelle pique

Pour autant, tous les moustiques ne présentent pas le même danger : sur plus de 3 500 espèces répertoriées dans le monde, une centaine environ pique l'Homme. Quelle que soit l'espèce, seule la femelle est en cause : elle a besoin d'un repas de sang pour ingérer les protéines nécessaires au développement de ses œufs. En piquant un hôte infecté, elle peut acquérir un agent pathogène qu'elle injectera – tel un serial killer – à d'autres humains lors de ses prochains repas. Par ailleurs, à chaque moustique son pathogène : des moustiques *Aedes* peuvent être vecteurs de nombreux virus (chikungunya, dengue, Zika, fièvre jaune...) mais ne

peuvent transmettre le parasite du paludisme, uniquement véhiculé par des moustiques *Anopheles*. Les virus de l'encéphalite japonaise (voir p. 10), de la fièvre West Nile ou le parasite de la filariose lymphatique sont eux transmis par des moustiques *Culex*.

Les moustiques sortent des zones tropicales

Ces différents moustiques n'ont pas les mêmes aires de répartition géographique, et pas forcément le même mode de vie : *Aedes aegypti* par exemple est très adapté à la vie urbaine, ses gîtes larvaires pouvant être de petites collections d'eau (les larves de moustiques sont aquatiques) stagnant dans des boîtes de conserve abandonnées ou au fond de vieux pneus. C'est d'ailleurs par le commerce des pneus rechapés que son cousin *Aedes albopictus*, le fameux « moustique tigre », aujourd'hui présent dans plus de trente départements français, aurait débarqué en Europe en 2007.

« La mondialisation des voyages et du commerce, l'urbanisation non planifiée et les défis écologiques comme le changement climatique ont une incidence marquée sur la transmission des maladies vectorielles » avertit l'Organisation mondiale de la santé. « Certaines comme la dengue, les infections à virus chikungunya ou à virus West Nile apparaissent dans des pays qui en étaient jusqu'alors exempts. » Les moustiques vecteurs de maladies sont de moins en moins cantonnés aux zones tropicales. Nous n'avons pas fini d'en entendre parler...

Gîte à *Aedes aegypti*
en Nouvelle Calédonie.



À l'Institut Pasteur

Grâce à des insectariums et des laboratoires très sécurisés, l'unité de Génétique et génomique des insectes vecteurs, dirigée par Kenneth Vernick, se focalise sur les Anophèles en cause dans le paludisme et l'unité Arbovirus et insectes vecteurs, dirigée par Anna-Bella Failloux, étudie notamment des moustiques *Aedes* capables de véhiculer plusieurs virus (dengue, chikungunya, Zika...). D'autres laboratoires travaillent sur les maladies transmises par ces moustiques.



GÉNÉROSITÉ

Vivons Vélo!

Faire du vélo peut être un acte solidaire ! Le groupe de protection sociale **AG2R LA MONDIALE** organise plusieurs fois par an des rassemblements à vélo au profit des chercheurs de l'Institut Pasteur, les prochains ayant lieu le samedi 14 octobre dans de nombreuses villes de France à l'occasion du Pasteurdon.

Dans chaque ville, un parcours original est proposé, et pour chaque cycliste, tout kilomètre parcouru est transformé en don par AG2R LA MONDIALE. Une autre façon d'alimenter le compteur au profit de l'Institut Pasteur est de télécharger l'application « Vivons Vélo » (sur smartphone et tablette) qui permet de mesurer ses performances lors d'une sortie vélo et là encore de transformer les kilomètres pédalés en dons, à tout moment de l'année. Faites-le savoir autour de vous !



Pour s'inscrire à l'opération Vivons Vélo du 14 octobre :
www.inscription-vivonsvelo.fr/



LIVRE

Géopolitique du moustique

Membre de l'Académie française et ambassadeur de l'Institut Pasteur, Erik Orsenna a trouvé pour son dernier livre un nouveau personnage: le moustique, héros malgré lui de son quatrième « Petit précis de mondialisation » (après le coton, l'eau et le papier).

« Je vous promets des surprises et des fièvres ! » annonce l'académicien en préambule de son ouvrage. Promesse tenue... au moins pour les surprises ! Conteur doublé d'un reporter, **Erik Orsenna** nous embarque dans ses voyages sur les terres de prédilection des moustiques, en Guyane, au Cambodge, à Pékin, au Sénégal, au Brésil ou au cœur de la forêt Zika en Ouganda.



À travers de savoureuses anecdotes, il nous fait partager ses rencontres avec de nombreux experts, dont beaucoup de pasteuriens, visités à Paris ou dans les Instituts Pasteur d'Outre-mer. Il nous livre au fil de son enquête tout ce qu'il a pu lui-même apprendre sur les moustiques et sur les stratégies à l'étude dans les laboratoires de recherche pour mieux contrôler les plus dangereux d'entre eux.

Géopolitique du moustique, de Erik Orsenna et Isabelle de Saint Aubin
Ed. Fayard. 19 euros.

Une nouvelle identité visuelle



Vous l'aurez peut-être remarqué : La lettre de l'Institut Pasteur a fait peau neuve et nous inaugurons dans ce 98^e numéro sa nouvelle maquette.

Ce relookage fait suite à l'adoption d'une nouvelle charte graphique pour l'Institut Pasteur. Nous avons souhaité apporter plus d'élégance et de modernité à votre magazine, et nous espérons que cette nouvelle formule rendra la lecture de nos informations plus agréable.

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 à l'ordre de l'Institut Pasteur

Je veux continuer à recevoir la Lettre de l'Institut Pasteur et je vous joins le montant de mon abonnement pour un an : soit 4 numéros au prix de 6 euros (non déductible).

Les données recueillies vous concernant sont nécessaires au traitement de votre don et à l'émission de votre reçu fiscal. Conformément à la loi Informatique et Libertés, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de radiation sur simple demande écrite à l'Institut Pasteur – 25-28, rue du Docteur Roux-75724 Paris Cedex 15. Vos coordonnées peuvent être communiquées à d'autres organismes ou associations faisant appel à la générosité du public ou envoyées hors Union Européenne, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre .

MES COORDONNÉES

Nom

Prénom

Adresse



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

Directeur de la publication : Christian Bréchet • **Directeurs de la rédaction :** Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • **Rédactrice en chef :** Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro : Marion Doucet, Anna-Bella Failloux, Annick Perrot, Olivier Rescaillère • **Direction artistique, réalisation :** BRIEF • **Crédit photos :** Institut Pasteur, ©Seng Zhu – Chiara Zurzolo/Institut Pasteur, William Beaucardet, ©Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, Shutterstock, D.R. • **Impression :** Imprimerie Guillaume • **N° de commission paritaire :** 0122 H 88711 • **ISSN :** 1243-8863 • **Abonnement :** 6 euros pour 4 numéros par an • **Contact :** Institut Pasteur – 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris – Tél. 01 40 61 33 33

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

www.pasteur.fr dons@pasteur.fr