

ÉDITO



Un problème croissant

L'incidence des allergies est en constante augmentation ces dernières années : si près d'un Français sur trois en souffre aujourd'hui, en 2050, une personne sur deux serait concernée, en France comme dans les autres pays industrialisés. Or ces maladies peuvent être extrêmement sévères. Les allergies respiratoires peuvent également considérablement aggraver l'asthme, qui touche près de 10 % des Français et constitue la première maladie chronique chez l'enfant. Certains aliments, les piqûres d'hyménoptères (guêpes, frelons...), ou encore la pénicilline, peuvent provoquer chez les personnes allergiques un choc anaphylactique, réaction grave quelquefois mortelle. Ces données soulignent l'importance des travaux en cours dans nos laboratoires qui, comme vous le découvrirez dans ces pages, portent l'espoir d'une meilleure prise en charge des allergies. Contre ces maladies et contre de nombreuses autres pathologies étudiées par nos chercheurs, votre soutien est un atout majeur. Merci de tout cœur pour votre générosité et pour votre fidélité à nos côtés.

Pr Stewart Cole,
Directeur général de l'Institut Pasteur

LE DOSSIER



Combattre les allergies

Les allergies pourraient toucher une personne sur deux en France en 2050.

Elles handicapent la vie de millions de Français et peuvent avoir des complications extrêmement graves. Les allergies touchent plus d'une personne sur quatre en Europe et concerneront une personne sur deux dans les pays industrialisés en 2050, selon l'Organisation mondiale de la santé. Elles sont dues à un dérèglement du système immunitaire qui « sur-réagit » à des substances de notre environnement, qu'on nomme « allergènes ». Ces allergènes peuvent être dans l'air (pollens, poils de chat...), dans notre nourriture (lait, œufs, arachide...), dans le venin d'insectes, dans des médicaments (pénicilline, curare...), dans des objets que nous touchons (latex, nickel...)... Les allergies qu'ils déclenchent peuvent avoir des manifestations cutanées (urticaire, dermatite, eczéma), respiratoires (rhinite, crise d'asthme, œdème) ou généralisées (anaphylaxie)...

SUITE P. 2



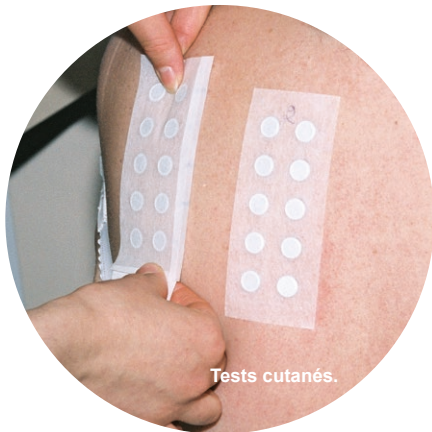
P. 07
HISTOIRE
Le Comte de Laubespain
Le premier donateur



P. 8
EMPATHIE
Les gènes jouent un rôle
dans les relations
humaines



P. 11
LE POINT SUR...
La fièvre de Lassa



Tests cutanés.

Les tests consistant à mettre des allergènes au contact de patients permettent d'évaluer leur réactivité.

Une réponse immunitaire disproportionnée

Elles surviennent le plus souvent chez des personnes génétiquement prédisposées, dont un ou plusieurs membres de la famille sont allergiques. Les sujets allergiques ont une forme d'hypersensibilité, d'exagération pathologique de la réponse immunitaire, en particulier de la réaction inflammatoire, face à un allergène qu'ils respirent, avalent ou touchent. Molécule généralement étrangère à l'organisme et normalement inoffensive, l'allergène est perçu différemment par leur système de défense (système immunitaire). Quelques jours après un premier contact avec un allergène, leur organisme fabrique des anticorps particuliers spécifiques contre lui, souvent des IgE (immunoglobulines E). Cette première phase, dite de « sensibilisation », n'entraîne pas de manifestations mais permet à ces IgE de se fixer à la surface de certaines cellules de l'immunité (les basophiles et les mastocytes, voir schéma ci-dessous). Lors d'un contact ultérieur avec le même allergène (ou un allergène très proche) ces cellules « armées » d'IgE à leur surface vont fixer l'allergène, ce qui provoque la libération d'une substance appelée histamine et de nombreux médiateurs de l'inflammation et de la réponse immunitaire, à l'origine de la réaction allergique inflammatoire.

Des symptômes très divers

Les symptômes qui s'en suivent dépendent du type d'allergène et de l'endroit où la réaction se produit (nez, yeux, peau, gorge...). Ainsi une allergie aux acariens, aux pollens ou aux poils d'animaux, entraîne généralement

une rhinite et/ou un asthme et/ou un eczéma et/ou une conjonctivite. Une allergie alimentaire – lait, œufs, arachide, soja, noix, poisson et fruits de mer contenant les allergènes les plus fréquents – provoque plutôt un urticaire, ou des signes digestifs (coliques chez le nourrisson). Mais une allergie respiratoire peut parfois déclencher un urticaire ou des symptômes digestifs et une allergie alimentaire se manifester par des éternuements ou une crise d'asthme, ce qui ne facilite pas le diagnostic...

Ce diagnostic souvent difficile à établir (Lire L'entretien p. 5) résultera de la bonne connaissance de l'environnement et du mode de vie des patients, de tests consistant à mettre des allergènes en contact avec eux (par voie cutanée) pour évaluer leur réactivité, et de dosages sanguins de détection des IgE.

Une éviction parfois impossible

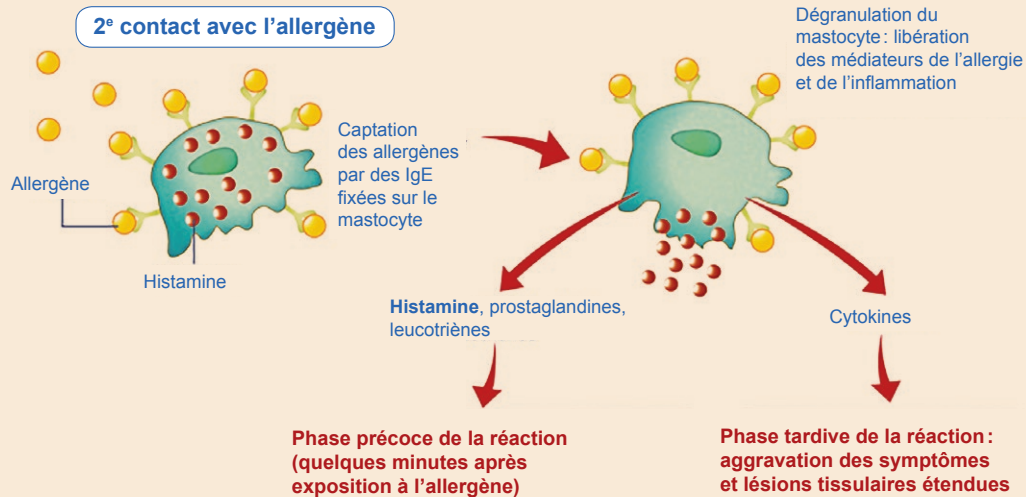
Une fois l'allergène identifié, l'éviction est la première mesure à prendre. Mais s'il est envisageable de ne pas prendre de pénicilline en cas d'allergie à cet antibiotique ou d'éviter le contact des chats lorsqu'on est allergique à leurs poils, il est impossible de se protéger des pollens de l'air qu'on respire et souvent difficile d'être certain que notre nourriture est dépourvue d'un allergène donné, comme l'arachide par exemple (lire p. 3). Or l'arachide est responsable d'une des allergies alimentaires les plus fréquentes et surtout des plus sévères : elle peut être à l'origine d'un choc anaphylactique, une réaction très grave potentiellement mortelle (lire ci-contre).

SUITE P. 4



Principal mécanisme de l'allergie

Quelques jours après un **premier contact** avec un allergène, la personne allergique fabrique des anticorps spécifiques contre cet allergène, des IgE (immunoglobulines E), qui se fixent à la surface des mastocytes. Cette première phase, dite de « sensibilisation », n'entraîne pas de manifestations.





Choc anaphylactique : un nouveau mécanisme dévoilé



Le choc anaphylactique est la réaction la plus sévère de l'allergie. Il peut être mortel et se manifeste dans les minutes ou les heures suivant le contact avec l'allergène par une chute de tension, un œdème de la gorge entraînant une sensation d'étouffement, parfois accompagné d'un rash cutané.

Aujourd'hui, rien ne permet de le prévenir et seule une injection d'adrénaline rapidement après la survenue des premiers symptômes peut l'atténuer. Certains allergènes sont plus à risque que d'autres selon les allergies auxquels ils sont sensibles : 60 % des décès par choc anaphylactique chez l'adulte sont induits par des médicaments comme la pénicilline ou les curares et leurs dérivés – contenus dans les anesthésiants –, 15 % par les venins d'insectes, près de 1 % par des allergènes alimentaires, au premier rang desquels l'arachide (lire ci-dessous). À l'Institut Pasteur, des travaux menés par **Friederike Jönsson** et ses collègues dans l'unité des Anticorps en thérapie et pathologie, dirigée par Pierre Bruhns, ont permis la découverte d'un mécanisme alternatif impliqué dans ce choc anaphylactique. « Les anticorps IgE sont classiquement incriminés dans la réaction allergique mais nous

avons démontré dans des modèles expérimentaux que lors d'un choc, une autre famille d'anticorps, les IgG, peuvent être la cause prédominante de la sensibilité », explique la chercheuse. « Ils provoquent la libération par certaines des cellules immunitaires (neutrophiles, macrophages, ...) du "facteur d'activation plaquettaire (PAF)", à l'origine des mêmes symptômes que ceux observés par la voie dépendante des IgE et de l'histamine. En collaboration avec le laboratoire du Pr Sylvie Chollet-Martin à l'Hôpital Bichat et de onze hôpitaux d'Île-de-France, nous avons mené une étude clinique chez des patients pour vérifier l'existence de cette voie alternative chez l'Homme. Effectivement, si ce nouveau mécanisme est confirmé par les analyses en cours, il pourrait faire évoluer le diagnostic aujourd'hui basé sur le seul dosage des paramètres dépendant des IgE. » Parallèlement, Friederike Jönsson a lancé une étude avec le Centre médical de l'Institut Pasteur (lire l'Entretien) chez des patients allergiques aux piqûres de guêpe ou à la pénicilline, à risque de choc anaphylactique, pour déterminer les caractéristiques de leur système immunitaire comparé à celui d'individus sains.



L'allergie aux cacahuètes de plus en plus répandue

L'allergie à l'arachide touche 1,3 % des Européens et, selon certaines estimations, plus de 470 000 personnes en France. Elle est dans le trio des allergies alimentaires les plus communes chez l'enfant (après celles au lait et aux œufs) et une des plus fréquentes chez l'adulte. Elle est surtout, quel que soit l'âge, la plus sévère : le risque de choc anaphylactique chez les personnes allergiques aux cacahuètes est beaucoup plus important que pour n'importe quelle autre allergie alimentaire (fruits de mer, noix...). À l'Institut Pasteur, **Laurent**

Reber, dans l'unité des Anticorps en thérapie et pathologie, cherche à décortiquer les mécanismes en jeu : « grâce à une collaboration avec l'Université de Stanford en Californie, qui mène actuellement une étude de phase II sur une immunothérapie contre l'allergie à l'arachide, nous travaillons sur des échantillons cliniques de patients – traités ou non – et sur des modèles expérimentaux, pour déterminer quels anticorps de l'organisme sont impliqués dans le choc allergique à l'arachide. Nous soupçonnons qu'en plus des anticorps déjà identifiés

dans l'allergie – les IgE –, d'autres familles d'anticorps "pathologiques" – comme les IgG – interviennent (lire aussi ci-dessus). Nos travaux pourraient donc permettre l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Nous recherchons aussi chez les patients traités la présence d'anticorps qui pourraient avoir un rôle protecteur, et donc être utilisés en thérapie. » Des études d'intérêt majeur face à cette allergie de plus en plus répandue.



ACTION
PASTEUR

La piste du microbiote



L'équipe de **Gérard Eberl**, responsable de l'unité Microenvironnement et immunité à l'Institut Pasteur, est spécialisée dans l'étude des interactions entre notre système immunitaire et notre microbiote – ces cent mille milliards de microbes contenus dans notre organisme, notamment dans nos intestins (flore intestinale) et vivant en symbiose avec nous. « *Nous avons montré*

comment certaines bactéries du microbiote bloquaient spécifiquement des réponses immunitaires impliquées dans le déclenchement des allergies », explique le chercheur. « *Un déséquilibre dans la diversité du microbiote d'un individu pourrait donc favoriser les réponses allergiques. Il y a là une piste thérapeutique à explorer, qui consisterait à mimer l'action de ces bactéries particulières.* » Imiter l'effet « anti-allergie » de nos « bons » microbes : un espoir de plus pour mieux combattre les allergies demain.

ACTION
PASTEUR

Les ILC, des cellules clés à l'étude



À l'Institut Pasteur, le groupe de **Rachel Golub**, dans l'unité de Lymphopoïèse dirigée par Ana Cumano, est spécialisé dans l'étude de cellules immunitaires qui font partie de la première ligne de défense de l'organisme : les cellules lymphoïdes innées

ou ILC, connues depuis seulement quelques années. Principalement situées dans les muqueuses de notre corps (au niveau des poumons, des intestins, de la peau...), elles réagissent à des molécules de détresse produites lorsqu'un tissu est dégradé : les biens nommées « alarmines ». Les ILC peuvent alors par exemple sécréter des substances « réparatrices » du tissu. Produites dans la moelle osseuse, ces ILC passent dans la circulation sanguine puis migrent vers les tissus. En cas d'allergie, leurs capacités migratoires semblent modifiées. « *Nous lançons une étude sur ce phénomène dans le cadre d'allergies alimentaires, en particulier chez les jeunes enfants chez qui l'impact de l'immunité innée est le plus fort. Nous espérons identifier des marqueurs détectables dans le sang des patients pour le diagnostic précoce de l'allergie et son pronostic, qui signeraient par exemple un risque d'évolution sévère* », explique Rachel Golub. « *Nous collaborons avec le Centre hospitalier intercommunal de Créteil pour obtenir des prélèvements de sang de jeunes patients, âgés de 6 semaines à 6 ans, allergiques au lait* », précise **Sylvain Meunier**, post-doctorant mobilisé sur cette étude. Le « profil » de chaque ILC contenu dans le sang des patients – toutes les protéines qu'elle fabrique, tout ce qu'elle sécrète – va être établi, et comparé à celui d'ILC provenant de patients « contrôles ». « *Sylvain va devoir être très réactif dès qu'un échantillon nous parvient car les ILC sont des cellules très fragiles, qu'on ne peut pas conserver, et qui devront être analysées dans les 24h!* » ajoute Rachel Golub. Résultats dans quelques mois...



La seule parade à ce choc est l'injection d'adrénaline, et des stylos auto-injecteurs sont d'ailleurs prescrits à certaines personnes à risque – comme les allergiques aux venins d'abeille ou de guêpe – qui doivent les garder sur eux en permanence en cas d'incident.

Des traitements symptomatiques à la « désensibilisation »

Hormis ce cas particulier du choc anaphylactique, les traitements de première ligne de l'allergie sont symptomatiques (lire aussi p. 9). On l'a vu, l'histamine est la substance majoritairement impliquée dans la réaction allergique, et des « antihistaminiques » sont administrés pour la bloquer. Des médicaments agissant sur l'inflammation comme les corticoïdes peuvent être prescrits en complément. Cette combinaison de traitements peut considérablement atténuer les symptômes. Mais ils réapparaîtront lors d'un contact ultérieur du patient avec l'allergène. En cas d'allergie sévère, un traitement curatif existe pour certaines allergies, qu'on nomme « désensibilisation ». Il s'agit de rendre l'organisme tolérant à l'allergène en administrant au patient sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois, et parfois à vie, de petites doses de cet allergène (extraits naturels de pollen, d'acariens, de venin d'abeille...), par injection ou par voie sublinguale. Une thérapie efficace mais contraignante, et qui n'est pas encore disponible pour les allergies alimentaires notamment, pour lesquelles des essais cliniques sont en cours. D'autres traitements – non dépourvus d'effets secondaires – consistent à bloquer les IgE à l'origine de la réaction inflammatoire, et sont utilisés dans les cas graves (asthme sévère par exemple).

Augmentation de l'incidence des allergies: de la théorie de l'hygiène au réchauffement climatique

Heureusement, les études menées dans les laboratoires de recherche pour comprendre avec précision les mécanismes de l'allergie et étudier les moyens de les bloquer laissent espérer une amélioration future du diagnostic et des traitements des allergies (Lire les encadrés de notre dossier). Et il y a urgence : la prévalence

SUITE P. 6





L'ENTRETIEN

Docteur Nhân Pham Thi,

responsable de la consultation d'allergologie
du Centre médical de l'Institut Pasteur.

« En matière d'allergies, il y a une errance diagnostique parfois très longue. »

Une personne allergique mettrait en moyenne 7 ans avant de consulter.

À quoi est-ce dû ?

Il est vrai qu'il y a en matière d'allergies une errance diagnostique parfois très longue. La relation entre des symptômes et une allergie n'est pas toujours suspectée : on peut avoir le nez pris en permanence sans penser aux acariens... En dehors d'un choc anaphylactique, réaction directe la plus violente et la plus évidente de l'allergie qui, de fait, amène au diagnostic, l'existence d'un contact chronique avec un allergène n'est parfois pas du tout évidente, notamment dans les allergies de contact ou les intolérances alimentaires. Ça explique en partie ce délai. Mais pas seulement ! Il y a aussi la difficulté à accéder à une consultation d'allergologie parce que nous ne sommes pas assez nombreux ! La création de l'allergologie en tant que spécialité hospitalo-universitaire l'an dernier va dans le bon sens mais nous sommes très en retard au niveau européen.

Une fois le patient en consultation, est-il compliqué de trouver la cause de son allergie ?

C'est une enquête à la Sherlock Holmes ! Nous passons beaucoup de temps à interroger nos patients. Quand vous reconstituez la « scène » de la réaction, il n'y a pas qu'un seul acteur, il faut retracer l'histoire, s'enquérir de l'environnement et du mode de vie du patient. Cela nous oriente vers les tests à effectuer pour incriminer le ou les allergènes potentiels, des tests épidermiques

indolores consistant à déposer de petites gouttes d'allergènes sur la peau. Des batteries standards contiennent une douzaine d'allergènes communs, et des tests plus précis peuvent être réalisés. Nous pouvons tester jusqu'à une trentaine d'allergènes.

Les traitements sont-ils efficaces ?

Nous avons heureusement une palette de traitements qui permettent de réduire les symptômes des patients allergiques, et parfois, par la désensibilisation, de les guérir. Je voudrais souligner qu'un des enjeux de l'allergologie est la prise en charge de l'asthme, qui a un poids, y compris économique, considérable en santé publique. La majorité des patients souffrant de cette maladie chronique très fréquente, grave et potentiellement mortelle sont allergiques, et les allergènes auxquels ils sont sensibles sont, avec les infections virales, les principaux facteurs de leurs crises.

Vous participez à des travaux de recherche menés sur le campus de l'Institut Pasteur. Quel est votre rôle ?

Notre consultation, rattachée au Centre de recherche translationnelle (CRT) de l'Institut Pasteur, est actuellement impliquée dans le recrutement de patients allergiques à la pénicilline et aux piqûres de guêpes pour que des chercheurs du campus puissent explorer leur système immunitaire et le comparer à celui de volontaires sains* (lire p. 3). Concrètement, nous demandons à certains patients de prélever un tube supplémentaire lors de la prise de

sang classiquement réalisée pour doser leurs IgE, et de remplir des questionnaires assez longs, pour avoir toutes les informations requises sur leur environnement et leur mode de vie.

En tant que médecin allergologue, qu'attendez-vous de la recherche sur les allergies ?

L'amélioration de la qualité de vie de nos patients. Cela passe par un diagnostic plus précis, avec des tests biologiques moins invasifs que les tests cutanés ou les tests d'introduction souvent pénibles pour les patients, et plus informatifs quant à leur réactivité. Côté traitement, nous espérons des techniques de désensibilisation plus efficaces et peut-être plus généralistes. Pour cela, il faut d'abord mieux comprendre les relations entre le système immunitaire, les microbiotes (lire p. 4), les allergènes et nos réponses anti-infectieuses, car l'allergie est une réponse inadaptée à un microbe fictif, avec des mécanismes très proches de ceux en jeu dans la défense contre les microbes. L'Institut Pasteur est donc bien placé pour de telles recherches.

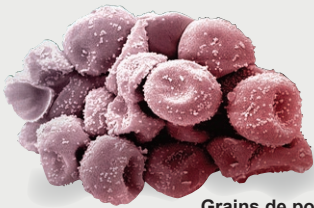
“

L'allergie est une réponse inadaptée à un microbe fictif.”

* Issus de la cohorte du projet Milieu Intérieur, coordonné à l'Institut Pasteur et visant à caractériser le système immunitaire sain à partir de 1 000 personnes « en bonne santé ».



La réactivité croisée pollen de cyprès, pêches / agrumes expliquée



Grains de pollen de cyprès observés en microscopie à balayage.

Certaines personnes exposées et sensibilisées dès leur plus jeune âge au pollen de cyprès manifestent une fois adultes des allergies aux agrumes et à la pêche. Pourquoi? Une étude internationale coordonnée par **Pascal Poncet**, du Centre d'Innovation et Recherche Technologique de l'Institut Pasteur*, vient d'expliquer cette « réactivité croisée », en mettant en évidence de nombreuses similarités entre une molécule allergénique (allergène) du pollen de cyprès, un allergène de pêche et un allergène d'orange : tous trois appartiennent à une nouvelle famille d'allergènes respiratoires et alimentaires qui induit des symptômes parfois graves chez les patients allergiques. « Le système immunitaire d'un individu ayant développé une intolérance à l'allergène du pollen de cyprès sera donc beaucoup plus sensible à ces allergènes de la même famille contenus dans la pêche ou l'orange », souligne Pascal Poncet. « Ces allergènes nouvellement caractérisés pourraient désormais être inclus dans les batteries de tests proposés aux personnes allergiques, afin d'améliorer le diagnostic. »



* Étude en collaboration avec l'AP-HP (hôpital Armand Trousseau), des équipes de l'Université de Chimie et de Technologie de Prague (République tchèque), de l'Université d'Hokkaido (Japon) et le service de pneumo-allergie de l'hôpital La Timone de Marseille (AP-HM).



Frelon asiatique : quelle dangerosité pour l'Homme ?



Introduit en France en 2004 lors de l'importation de bonzaïs en provenance de Chine, le frelon asiatique, aujourd'hui présent sur 75% du territoire français, est perçu comme un insecte redoutable car il attaque les ruches et tue les abeilles. Mais sait-on à quel point il est dangereux pour l'Homme? « Nous menons actuellement une étude sur des sérums de personnes ayant fait des chocs anaphylactiques après une piqûre de frelon asiatique, qui nous sont

envoyés par des laboratoires et des hôpitaux du Sud-Ouest de la France, où cet insecte sévit le plus », explique **Pascal Poncet**, du Centre d'Innovation et Recherche Technologique de l'Institut Pasteur, spécialiste en allergologie moléculaire. « Nous voulons mieux connaître l'impact des allergènes contenus dans le venin de ce frelon asiatique et la réponse immunitaire (IgE et IgG) des patients allergiques, sachant que les venins d'hyménoptères (frelons européens, abeilles ou guêpes) contiennent une vingtaine d'allergènes différents identifiés. Nous savons d'ores et déjà que ce venin est très dangereux pour les personnes allergiques au frelon européen, qui font des réactions graves, de type choc anaphylactique, dues, entre autres, à des allergènes communs entre plusieurs espèces d'hyménoptères. Et au-delà du problème allergique, des études ont montré que le venin du frelon asiatique était plus riche en neurotoxines et en toxines interférant avec la coagulation sanguine que ceux des autres hyménoptères. » Il n'y a pas que les abeilles qui doivent s'en méfier!



Frelon asiatique.



et la gravité de ces maladies ne cesse d'augmenter depuis une trentaine d'années dans les pays industrialisés.

Plusieurs explications sont avancées. La « théorie hygiéniste » suggère que les progrès de l'hygiène – s'ils ont permis d'augmenter l'espérance de vie en réduisant drastiquement la mortalité par maladies infectieuses – seraient en cause : notre système immunitaire, « désœuvré » car moins soumis à l'exposition aux microbes, s'activerait contre de fausses cibles, les allergènes. Des études épidémiologiques vont en ce sens, montrant par exemple une moindre fréquence des maladies allergiques en cas d'infections respiratoires répétées dans les premières années de vie, ou encore chez les enfants vivant à la ferme, au contact des animaux, a priori plus exposés

aux microbes. La pollution atmosphérique, notamment l'ozone et les particules de diesel (qui rendent plus allergisants les grains de pollen en modifiant leur surface), est aussi incriminée dans l'augmentation de fréquence des allergies respiratoires et de leur sévérité, ainsi que le réchauffement climatique, de par un allongement de la période de pollinisation et une modification des aires de production des pollens allergisants. Les habitudes de vie interviennent également, du tabagisme passif de l'enfant aux régimes alimentaires, en passant par la consommation d'antibiotiques ou... l'implantation ornementale excessive de cyprès et de bouleaux loin de leur habitat naturel.

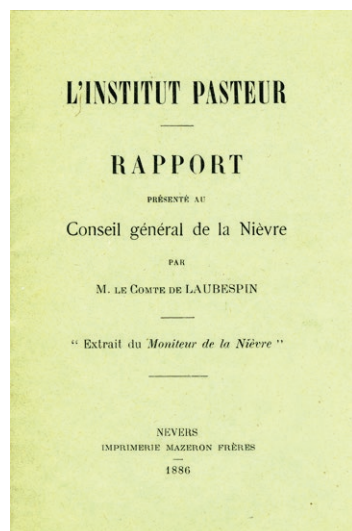
DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

Le Comte de Laubespín

Le premier donateur

L'histoire de l'Institut Pasteur est aussi celle de ses bienfaiteurs. Le Comte de Laubespín fut le premier à faire un don, spontanément, à Louis Pasteur.

Né en 1810 à Paris, Léonel de Mouchet de Battefort, comte de Laubespín, sort officier d'artillerie de l'École Polytechnique, devient aide de camp du maréchal Valée, s'illustre dans la campagne d'Algérie, puis, alors capitaine, démissionne en 1848 et s'installe dans la Nièvre. Il devient conseiller général du canton de Pouilly-sur-Loire et, de 1888 à sa mort en 1896, sénateur de la Nièvre. Officier de la Légion d'honneur, il était « célèbre pour ses générosités et ses œuvres de bienfaisance » dans lesquelles il s'investit après la mort de son fils unique. Il fit un premier don considérable à Louis Pasteur dès janvier 1886, alors que depuis six mois, des personnes mordues par des animaux enragés étaient traitées par le vaccin contre la rage élaboré par le savant, avec déjà un écho important dans la presse. Le don spontané du Comte de Laubespín donna-t-il l'idée à Louis Pasteur de faire appel à la générosité publique pour fonder un institut ? Toujours est-il que Louis Pasteur s'ouvrit à lui d'un tel projet (lire ci-contre), avant même de l'officialiser. C'est en effet quelques semaines plus tard, le 1^{er} mars, que Louis Pasteur annonce le succès de ses « vaccinations » sur 350 patients à l'Académie des sciences et déclare « La prophylaxie de la rage est fondée. Il y a lieu de créer un établissement contre la rage. », et le 14 mars que l'Académie lance



des souscriptions nationale et internationale pour la fondation d'un « Institut Pasteur ». Au-delà de sa contribution financière personnelle, le comte de Laubespín défendra « la cause Pasteur » par diverses actions. Peu après le lancement de la souscription, il présente par exemple au Conseil général de la Nièvre un rapport sur le projet d'Institut Pasteur, présentant les travaux de « cet excellent M. Pasteur », « notre grand savant, infatigable chercheur », louant « sa modestie et son désintéressement », et concluant : « tous les Français tiendront sans doute à l'honneur de prendre part à cette grande manifestation nationale. Si dès le commencement de notre session, nous annonçons notre sympathie pour un tel institut, nous donnerions en tous cas un exemple décisif aux autres conseils



Un buste du Comte de Laubespín orne aujourd'hui la Salle des Actes de l'Institut Pasteur.

départementaux et aux conseils municipaux », avec pour réponse : « Nous enregistrons avec grand plaisir l'hommage rendu par M. le Comte de Laubespín à l'illustre savant dont la France entière est fière et nous incitons tous les conseils municipaux de la Nièvre à s'associer à la souscription nationale en faveur de l'Institut Pasteur ». Un buste du Comte de Laubespín orne aujourd'hui la salle des Actes de l'Institut Pasteur, aux côtés de ceux d'autres philanthropes « fondateurs » de l'Institut.*

LES REMERCIEMENTS DE LOUIS PASTEUR

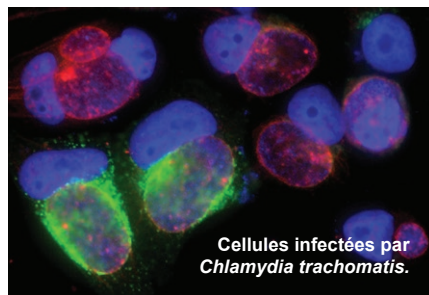
« M. Hervé, directeur du Soleil, m'a apporté ce matin la somme considérable de quarante mille francs que vous avez bien voulu le charger de me remettre pour servir à mes études sur la rage et aux dépenses de l'application de la nouvelle méthode que j'ai communiquée à l'Académie des sciences, le 26 octobre dernier. Je m'empresse, Monsieur, de venir vous témoigner toute ma gratitude pour votre générosité. 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. J'ai la confiance qu'un seul établissement à Paris pourrait suffire, non seulement pour la France, mais aussi pour l'Europe, la Russie, même l'Amérique du Nord. Quant à l'Amérique du Sud, le Brésil, l'Australie etc., de jeunes savants pourraient venir s'instruire des détails de la méthode à Paris. Votre don, Monsieur le Comte, pourra très utilement figurer en tête de la liste des dons à venir, si vous le permettez. Permettez-moi d'ajouter que ce matin, j'ai commencé le traitement de la 174^e personne mordue par chien enragé... »

* Madame Boucicaud, Madame Furtado-Heine, l'empereur du Brésil Pedro II, le tsar de Russie Alexandre III, le baron Alphonse de Rothschild.

CHLAMYDIA

Une question de santé publique

En participant à l'étude i-Predict*, 4 000 étudiantes volontaires de 18 à 24 ans vont aider à faire avancer la recherche sur la première des infections sexuellement transmissibles dues à des bactéries chez les jeunes femmes, l'infection génitale à *Chlamydia*.



Cellules infectées par *Chlamydia trachomatis*.

L'objectif est d'évaluer l'intérêt d'un dépistage systématique de cette infection qui, non traitée, peut entraîner des infections génitales hautes (endométrites et salpingites) augmentant les risques de grossesse extra-utérine ou pouvant être à l'origine d'infertilité. L'infection étant simple à dépister et à traiter par des antibiotiques, un dépistage est actuellement recommandé chez les femmes de moins de 25 ans et les hommes de moins de 30 ans se présentant en centre de dépistage, s'il y a eu des rapports sexuels non protégés à risque. Malgré cela, l'infection reste très fréquente chez les jeunes femmes. L'étude en cours – qui consiste pour les volontaires en deux ans de suivi par auto-prélèvements et questionnaires en ligne – va évaluer la pertinence d'une stratégie de dépistage systématique à mettre en place.

i-Predict s'appuie sur l'étude i-Share, première cohorte d'étudiants créée en Europe en 2013 pour suivre l'état de santé de 30 000 étudiants durant dix ans.

Pour en savoir plus : <http://www.i-share.fr/actualite/i-predict>

* Pilotée par l'unité de recherche Biostatistique, biomathématique, pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses (Unité mixte Institut Pasteur/ Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines/ Inserm) avec l'unité de recherche clinique des Hôpitaux Universitaires Paris Île-de-France Ouest, en collaboration avec de nombreux centres hospitaliers et universitaires.



NOUVEAUX NEURONES CHEZ L'ADULTE

Ils participent aux messages associés à la récompense

S'il était établi depuis plusieurs années que le cerveau adulte pouvait produire de nouveaux neurones, il restait encore à préciser les propriétés fournies par l'arrivée de ces neurones formés tardivement.

Quels avantages pouvaient-ils apporter que leurs semblables, générés peu après la naissance, ne pouvaient garantir? À l'Institut Pasteur, des chercheurs* ont montré dans des modèles expérimentaux que les nouveaux neurones produits chez l'adulte réagissent préférentiellement aux stimuli sensoriels associés à la récompense et permettent d'accélérer l'association entre l'information sensorielle et cette récompense. Basés sur l'analyse de la réaction de nouveaux neurones du bulbe olfactif lors de la perception d'odeurs, leurs travaux suggèrent que ces neurones générés chez l'adulte sont ainsi aussi importants pour identifier le stimulus sensoriel que la valeur affective à laquelle cette expérience sensorielle est associée. Fait marquant, les neurones générés peu après la naissance sont incapables d'assurer cette même fonction. L'apprentissage motivé par l'obtention d'une récompense dépend donc étroitement de la neurogenèse du cerveau adulte. Un nouvel éclairage sur la fonction des neurones produits à l'âge adulte.

* Unité Perception et mémoire (Institut Pasteur/CNRS), dirigée par Pierre-Marie Lledo.

EMPATHIE

Les gènes jouent un rôle dans les relations humaines

L'empathie est la faculté de reconnaître les pensées et les sentiments d'autrui (empathie cognitive) et d'y apporter une réponse émotionnelle adaptée (empathie affective).

Elle ne résulterait pas seulement de notre éducation et de notre expérience, mais serait aussi en partie influencée par nos gènes. La plus grande étude génétique jamais menée sur l'empathie*, sur plus de 46 000 personnes ayant complété un questionnaire pour mesurer leur quotient d'empathie et fourni un échantillon de salive pour analyse génétique, montre qu'au moins un dixième de la variation du degré d'empathie entre les individus est lié à des facteurs génétiques. Elle confirme aussi que les femmes sont en moyenne plus empathiques que les hommes, mais



constate que cela n'est pas dû à notre ADN, aucune différence n'ayant été observée dans les gènes qui contribuent à l'empathie entre les hommes et les femmes. Enfin, des variants génétiques associés à une plus faible empathie sont également liés à un risque plus élevé d'autisme, notamment à des difficultés avec l'empathie cognitive même lorsque l'empathie affective reste intacte.

* Menée par des chercheurs de l'Université de Cambridge, de l'Institut Pasteur (l'unité de Génétique humaine et fonctions cognitives dirigée par Thomas Bourgeron), de l'université Paris Diderot, du CNRS et de la société de génétique 23andMe.



DÉFINITION

Qu'est-ce que l'histamine ?

Ce terme est bien connu des personnes allergiques, la plupart prenant des médicaments « antihistaminiques » destinés à bloquer l'action de cette molécule.

La réaction allergique est en grande partie due à sa libération par certaines cellules immunitaires (voir dossier), qui conduit à une dilatation des vaisseaux sanguins à l'origine d'œdèmes, de rougeurs ou de congestion nasale. Mais ce médiateur chimique du corps humain est aussi sécrété par des cellules de la paroi de l'estomac, intervenant dans la sécrétion du suc gastrique, et dans le cerveau, où des « neurones histaminergiques » agissent sur le contrôle de l'éveil. Ses différentes actions dépendent des récepteurs qu'elle active : ainsi, les antihistaminiques prescrits en cas d'allergie bloquent les récepteurs H1 sur les cellules épithéliales alors que ceux utilisés en cas d'ulcères gastriques ou de reflux gastro-œsophagien ciblent les récepteurs H2 situés au niveau de la muqueuse gastrique. Enfin, l'histamine n'est pas seulement fabriquée par notre organisme. Elle est également présente dans certains aliments et boissons : le chocolat, certains fromages (roquefort), les poissons marinés, la bière, la choucroute... qui peuvent provoquer chez certains des intoxications passagères se manifestant par des symptômes proches de ceux constatés lors d'une vraie allergie alimentaire (rougeur facio-cervicale, éruption cutanée, œdème du visage, bouffées de chaleur, sensation de brûlure dans la gorge, démangeaisons, picotements de la peau).

FOCUS

Quelles sont les grandes menaces actuelles de santé à l'échelle planétaire ?

« De Mossoul à Cox bazar, du choléra à la peste, l'année 2017 a été émaillée de situations d'urgence. Faute de préparation, de prévention et de riposte en temps utile, 2018 pourrait être pire encore... » avertissait en février dernier l'Organisation mondiale de la santé, listant dix des menaces actuelles qui pèsent sur la santé mondiale :

- **La grippe pandémique** : « la survenue de la prochaine flambée de grippe d'ampleur mondiale n'est qu'une question de temps et pas de conditions à remplir. »
- **Les conflits**, qui « continuent de ravager les systèmes de santé à travers le monde ».
- **Le choléra**, qui « prospère ».
- **La diphtérie** : elle « fait un retour alarmant dans des pays où la prestation de soins présente des lacunes importantes. »
- **Le paludisme** (200 millions de cas annuels, plus de 400 000 décès). « En République centrafricaine et au Soudan du Sud, le paludisme fait plus de victimes que la guerre ».
- **Les catastrophes naturelles** : inondations, ouragans, tremblements de terre, sécheresses, canicules... « ont des conséquences sanitaires de très grande ampleur pour des millions de personnes ».
- **La méningite** : une nouvelle souche de méningocoque C menace 26 pays de la ceinture africaine de la méningite. « Le risque d'épidémie à grande échelle est dangereusement élevé et plus de 34 millions de personnes pourraient être touchées ».



Enfants Rohingya dans un camp à Jamtoli au Bangladesh.

- **La fièvre jaune**, qui ressurgit « en Afrique et dans les Amériques, où 40 pays sont considérés comme à haut risque » **et d'autres fièvres hémorragiques virales** (Ebola, Marburg, Lassa*, dengue...).
- **La malnutrition**, responsable de 45 % des décès d'enfants de moins de 5 ans.
- **Les intoxications alimentaires** (600 millions de cas annuels) : « L'Afrique du Sud se bat actuellement contre la plus grande flambée de listériose jamais enregistrée ».

* Voir page 11.

GUYANE FRANÇAISE

Le Zika perçu comme une nouvelle menace de santé



Déjà touchée depuis longtemps par la dengue, la Guyane française a récemment fait face à deux virus également transmis par les moustiques à l'origine de larges épidémies sur l'ensemble du département : le Chikungunya en 2014 et le Zika en 2016.

Afin d'étudier les perceptions, les connaissances et les pratiques de la population au regard de l'infection par le virus Zika, une enquête a été conduite par l'Institut Pasteur de la Guyane en début d'épidémie (en juin 2016) auprès de 1 129 personnes. Elle a montré que cette infection était perçue comme une nouvelle menace de santé et que l'inquiétude vis-à-vis du Zika était plus importante que face à d'autres maladies qui affectent ou ont affecté la Guyane (dengue, Chikungunya, paludisme). Les perceptions et comportements de prévention (lutte anti-vectorielle) associés au Zika variaient considérablement au sein de différents groupes socio-démographiques et géographiques. Les femmes à faible niveau d'éducation semblaient très inquiètes et rapportaient un niveau de protection faible. De plus, les femmes ont été particulièrement sensibles aux messages de prévention et ont rapidement compris l'importance du risque lié à l'infection. Des résultats utiles pour ajuster les stratégies de prévention et de sensibilisation.



infections bactériennes multirésistantes reste relativement modérée (7,7 cas pour 1 000 naissances vivantes) et suggère qu'il « est encore temps de mettre en place des interventions pour limiter la diffusion de ces bactéries en communauté ». La suite de l'étude des infections néonatales va débuter en septembre, particulièrement sur la transmission des bactéries résistantes et les facteurs déclenchant la prématurité, les infections et la prématurité étant responsables de 27 % des décès chez les nouveaux nés.

* Piloté par Bich-Tram Huynh de l'unité de pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses de l'Institut Pasteur à Paris et Jean-Marc Collard, chef de l'unité de Bactériologie expérimentale à l'Institut Pasteur de Madagascar.

RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE

Mission d'investigation épidémiologique du virus Monkeypox

Le virus Monkeypox est régulièrement responsable en Afrique tropicale de petites flambées épidémiques d'« orthopoxvirose simienne » ou variole du singe, une maladie généralement moins grave que la variole humaine mais pouvant néanmoins être mortelle.

Une mission de l'Institut Pasteur de Bangui s'est rendue en février dernier dans le campement de Toma dans la commune de Ndolobo dans la Lobaye, au sud-ouest de la République Centrafricaine – où une séroprévalence de Monkeypox avait été peu avant constatée parmi les habitants – pour une enquête épidémiologique destinée à détecter et identifier ce virus chez des rongeurs sauvages, potentiels réservoirs du virus. L'étude en cours des rongeurs capturés vise à connaître le réservoir naturel du virus et à comprendre son cycle dans son milieu naturel, ce qui peut être déterminant pour la prévention des épidémies humaines de Monkeypox.



* Laboratoire des Arbovirus, virus de fièvres Hémorragiques, virus émergents et zoonoses dirigé par le Dr Emmanuel Nakoune à l'Institut Pasteur de Bangui.

MADAGASCAR

Une incidence des infections néonatales 40 fois supérieure à celle des États-Unis

L'Institut Pasteur à Paris et l'Institut Pasteur de Madagascar ont lancé en 2012 le programme BIRDY* pour documenter les infections néonatales et évaluer l'état de la résistance aux antibiotiques dans l'île.

Les premiers résultats chez 981 enfants montrent une incidence des infections néonatales confirmées de 17,7 pour 1 000 naissances vivantes (35,8 pour 1 000 pour les infections néonatales probables) : une incidence extrêmement élevée, 40 fois supérieure à celle observée aux États-Unis. Ces infections surviennent dans 75 % des cas dans la première semaine de vie d'où « l'importance de renforcer le suivi et la prise en charge au niveau communautaire autour de l'accouchement, sachant que plus d'un tiers des femmes de la cohorte ont accouché à domicile », selon les chercheurs. L'incidence des

infections néonatales confirmées de 17,7 pour 1 000 naissances vivantes (35,8 pour 1 000 pour les infections néonatales probables) : une incidence extrêmement élevée, 40 fois supérieure à celle observée aux États-Unis. Ces infections surviennent dans 75 % des cas dans la première semaine de vie d'où « l'importance de renforcer le suivi et la prise en charge au niveau communautaire autour de l'accouchement, sachant que plus d'un tiers des femmes de la cohorte ont accouché à domicile », selon les chercheurs. L'incidence des

* Piloté par Bich-Tram Huynh de l'unité de pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses de l'Institut Pasteur à Paris et Jean-Marc Collard, chef de l'unité de Bactériologie expérimentale à l'Institut Pasteur de Madagascar.



Les populations de plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest sont menacées. Ici, au Burkina Faso.

La fièvre de Lassa

Une épidémie de fièvre de Lassa s'est déclarée en début d'année au Nigeria provoquant de nombreux décès et la mise sous surveillance de plus de 2 800 personnes ayant été en contact avec des malades*. Cette fièvre hémorragique virale est endémique en Afrique de l'Ouest où des flambées épidémiques surviennent régulièrement, touchant 100 à 300 000 personnes par an dont plusieurs milliers succombent, et son incidence est en augmentation.

Des rongeurs, réservoirs du virus

Le virus Lassa tient son nom d'une ville du Nigeria où il a été isolé pour la première fois en 1969 et sa présence est aujourd'hui attestée dans plusieurs pays d'Afrique occidentale (Bénin, Burkina Faso, Ghana, Guinée, Libéria, Mali, Sierra Leone, Nigeria, Togo). Il se transmet à l'Homme par contact avec des aliments ou des articles ménagers contaminés par l'urine ou les excréments de rongeurs – son principal réservoir étant un petit rat péri-domestique appelé *Mastomys natalensis* –, mais aussi d'une personne infectée à l'autre par contact avec les fluides biologiques d'un malade ou avec du matériel médical contaminé (aiguilles). Les personnes les plus exposées sont les habitants de zones rurales où vivent les rats *Mastomys*, surtout dans les communautés surpeuplées manquant de moyens d'assainissement.

Un risque de mortalité et de graves séquelles

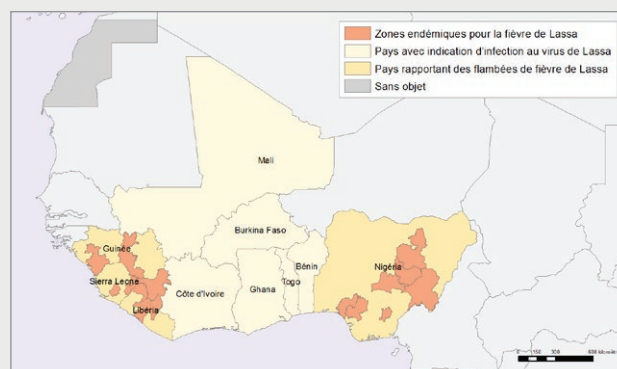
Une majorité des personnes contaminées par le virus Lassa n'ont pas de symptômes. Chez les autres surviennent entre 2 à 21 jours après l'infection divers signes cliniques : fièvre, vomissements, nausées, douleurs abdominales, maux de tête, douleurs musculaires et articulaires, grande fatigue... Dans les formes sévères nécessitant une hospitalisation, caractérisées par l'apparition d'œdèmes, de signes hémorragiques et parfois d'encéphalites, le taux de mortalité est de 15%. Par ailleurs, un tiers des patients survivant à l'infection présente de graves séquelles : surdité et myocardite.

Aucun vaccin aujourd'hui disponible

Un traitement antiviral (ribavirine) semble efficace s'il est administré en tout début d'infection, mais le diagnostic de la fièvre de Lassa est souvent tardif, car il est difficile de la distinguer d'autres fièvres hémorragiques virales (fièvre jaune, Ebola...) et surtout d'infections plus banales et fréquentes comme le paludisme ou la fièvre typhoïde, provoquant aussi des fièvres. La réhydratation et le traitement symptomatique peuvent améliorer les chances de survie. Si des recherches sont en cours (lire l'encadré ci-contre), il n'existe à ce jour aucun vaccin disponible contre la fièvre de Lassa. La prévention passe par la promotion d'une bonne « hygiène communautaire » pour éviter que les rongeurs ne pénètrent dans les habitations, conserver les céréales et autres denrées alimentaires dans des contenants résistant aux rongeurs ou éliminer les ordures loin des habitations.

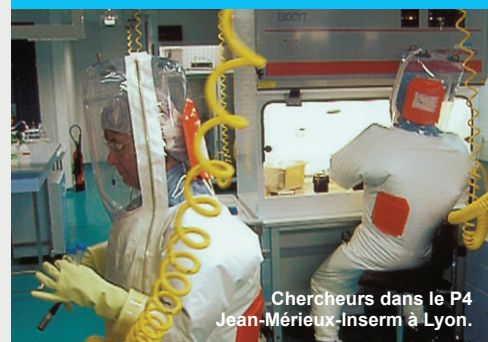
* Au 26 février 2018, l'Organisation mondiale de la santé rapportait 365 cas confirmés (le premier cas étant survenu le 1^{er} janvier 2018) dans plusieurs États du pays, 72 décès et plus de 2 845 personnes « contacts » identifiées et suivies.

Distribution géographique de la fièvre de Lassa dans les pays d'Afrique de l'Ouest, 1969-2018. Source : OMS.



À l'Institut Pasteur

L'unité de Biologie des infections virales émergentes (UBIVE) mène des recherches sur le virus Lassa, notamment sur un candidat-vaccin mis au point avec l'unité de Génomique virale et vaccination. L'UBIVE, également Centre national de référence des fièvres hémorragiques virales, est située à Lyon à proximité du laboratoire P4 Jean-Mérieux-Inserm, le virus Lassa ne pouvant être manipulé que dans un laboratoire de haute sécurité de classe 4.



Chercheurs dans le P4 Jean-Mérieux-Inserm à Lyon.

FISCALITÉ

L'ISF devient l'IFI

Les avantages fiscaux relatifs aux dons restent inchangés



Depuis la mise en place de la loi TEPA en août 2007, certains d’entre vous ont choisi de soutenir nos chercheurs en déduisant 75% du montant de leur don de leur Impôt de Solidarité sur la Fortune, dispositif permettant à nos chercheurs de bénéficier de ressources accrues.

La Loi de Finances 2018 le confirme, l’ISF (Impôt de Solidarité sur la Fortune) devient l’IFI (Impôt sur la Fortune Immobilière) à compter de 2018. Seul sera imposé le patrimoine immobilier non affecté à l’activité professionnelle du propriétaire.

Si vous êtes redevables de l’IFI en 2018, 75% du montant de votre don à notre Institut sont **toujours déductibles** de cet impôt dans la limite de 50 000 euros.

Un don de 1 000 €, par exemple, vous reviendra donc en réalité à 250 € après déduction fiscale.

La modification de ce dispositif réduit à la fois le nombre d’assujettis et l’assiette de calcul ce qui aura pour conséquence une perte importante de notre collecte dès 2018 et dans les années à venir.

C’est pourquoi nous faisons appel à votre générosité, qu’elle se manifeste dans le cadre de cette fiscalité, ou bien au-delà si cela vous est possible.

Pour réduire votre IFI à zéro, vous pouvez appliquer la formule suivante :

$$\text{Montant de votre don} = \frac{\text{IFI}}{0,75}$$

Pour bénéficier de cette mesure dès 2018, vous pouvez effectuer votre don jusqu’au 17 mai 2018 ou, si vous déclarez par internet, jusqu’au 22 mai, 29 mai ou 5 juin 2018, selon le numéro de votre département.

Tout savoir sur l’IFI

Pour découvrir des projets de recherche d’excellence présentés dans le cadre de la campagne 2018 et comprendre de manière détaillée l’IFI, rendez-vous sur ifi.pasteur.fr ou contactez nos Déléguées grands donateurs :

Virginie Fermaud 01 45 68 87 59 et Caroline Cutté 01 45 68 81 04



L’opération Merci pour eux® met à la disposition des pharmacies des sacs de caisse et des cabas destinés à être proposés à la vente à leurs clients, dont l’intégralité des bénéfices est reversée à parts égales entre cinq Fondations impliquées dans de grands enjeux de santé, de recherche ou d’accompagnement du handicap : l’Institut Pasteur, la Fondation pour la Recherche Médicale, l’Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, l’Institut Curie et la Fondation Perce-Neige.

Le consommateur a ainsi l’opportunité de transformer un geste aussi simple que l’achat d’un sac de caisse – un sac à 20 centimes ou un cabas vendu 1,50 € – en action de générosité. Les pharmacies ayant déjà rejoint Merci pour eux® témoignent de la générosité et des réactions très positives des clients, heureux de pouvoir contribuer régulièrement pour des sommes minimales à des causes qui les touchent.

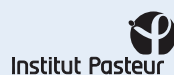


Pour en savoir plus : www.mercipoureux.org



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

La lettre de l’Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l’Institut Pasteur

Directeur de la publication : Stewart Cole • Directeurs de la rédaction : Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • Rédactrice en chef : Corinne Jamma • Ont participé à la rédaction de ce numéro : Sylvain Baize, Caroline Cutté, Annick Perrot, Aurélie Perthuisson, Olivier Rescaillère • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : © Youcef Shahali / Colorisation Jean-Marc Pnaud, Institut Pasteur, OMS/Bangladesh/A. Bhatiasevi, 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