

ÉDITO

CONTRER LES EFFETS DE L'ÂGE



« C'est la Science qui changera la vieillesse précoce et pathologique en une vieillesse tardive et physiologique » prédisait

au tout début du xx^e siècle le pasteurien Elie Metchnikoff (prix Nobel de médecine 1908), qui mena en son temps de nombreuses études sur la longévité et le vieillissement. Aujourd'hui, grâce à l'avancée des connaissances et des technologies, les mécanismes du vieillissement et les maladies liées à l'âge sont étudiés à l'échelle cellulaire et moléculaire. Les progrès dans leur compréhension ont été considérables ces toutes dernières années. Vous le lirez dans ces pages : nos chercheurs n'ont jamais été aussi proches d'offrir les moyens de ralentir le vieillissement ou de « rajeunir » certains tissus ou organes, et de permettre ainsi à chacun de rester plus longtemps en bonne santé. L'enjeu est considérable et, bien sûr, nous concerne tous. C'est pourquoi votre soutien, plus que jamais, nous est nécessaire. Merci pour votre fidélité.

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

LE DOSSIER

Le vieillissement en question



La quête de la fontaine de jouvence n'est plus un mythe. Aujourd'hui dans les laboratoires de recherche, les résultats, encore expérimentaux, laissent réellement entrevoir des possibilités de ralentir le vieillissement, voire de rajeunir certains tissus. L'enjeu est considérable face à la mutation

démographique en cours : la proportion des 60 ans et plus dans la population mondiale va presque doubler d'ici 2050. En France, 18 % de la population avait 65 ans ou plus en 2013, une proportion qui atteindrait 26 % en 2040, et le nombre de personnes de plus de 85 ans pourrait quadrupler d'ici 2070...

SUITE P. 2



07 HISTOIRE

Edmond Nocard,
le disciple d'Alfort



08 ÉQUILIBRE
ALIMENTAIRE

Trop de gras déséquilibre
la flore intestinale



11 LA LEPTOSPIROSE

Une maladie parfois
mortelle

ACTION
PASTEUR

Un groupe «vieillissement» à l'Institut Pasteur

Depuis janvier 2016, un groupe de travail réunissant des chercheurs qui étudient les mécanismes du vieillissement à travers plusieurs disciplines s'est formé à l'Institut Pasteur, à l'initiative du Centre de Recherche Translationnelle. «Échanger régulièrement sur nos approches et nos techniques avec d'autres chercheurs, qui travaillent sur différents aspects du vieillissement, est très enrichissant», témoigne Elisa Gomez-Perdiguero, responsable d'un Groupe à 5 ans (lire ci-dessous). «Cela nous permet d'avoir une vision intégrée du vieillissement.» Tous visent une meilleure compréhension des mécanismes en jeu, étape cruciale pour permettre *in fine* de nous donner des moyens de vieillir en meilleure santé. ●



• • •

L'ère de la «gérosce»

Cette évolution fait de la santé des seniors une préoccupation croissante. Nous sommes entrés dans l'ère de la «gérosce», qui offre l'espoir d'agir sur ce processus aujourd'hui inéluctable qu'est le vieillissement et d'augmenter «l'espérance de vie en bonne santé».

Les effets de l'âge nous touchent de façon très inégale et il n'existe pas de personne âgée «type». «Certains possèdent, à 80 ans, des capacités physiques et mentales comparables à nombre de personnes dans la vingtaine. D'autres les voient décliner fortement alors qu'ils sont bien plus jeunes», souligne l'Organisation mondiale de la santé.

ACTION
PASTEUR

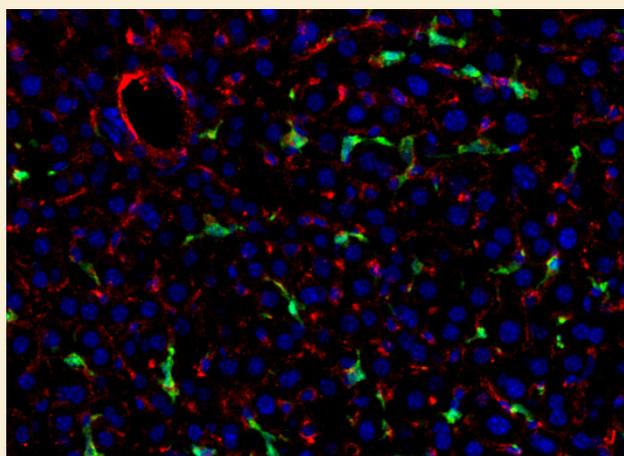
DE MYSTÉRIEUSES CELLULES NICHÉES DANS NOS TISSUS



En 2012, Elisa Gomez-Perdiguero, responsable du Groupe à 5 ans Macrophages et cellules endothéliales à l'Institut Pasteur, a fait une découverte très remarquée à propos de certaines cellules nichées dans nos tissus : des macrophages.

Les macrophages présents dans notre sang sont bien connus : il s'agit de cellules du système immunitaire, chargées notamment «d'avalier» des débris ou des pathogènes. Ces «éboueurs» de l'organisme sont régulièrement renouvelés et fabriqués dans la moelle osseuse. Or Elisa a montré que les macrophages présents dans les tissus ne proviennent pas, eux, de la moelle osseuse. «Ils sont hérités de l'embryon», explique-t-elle. «Ils sont en place dans les tissus

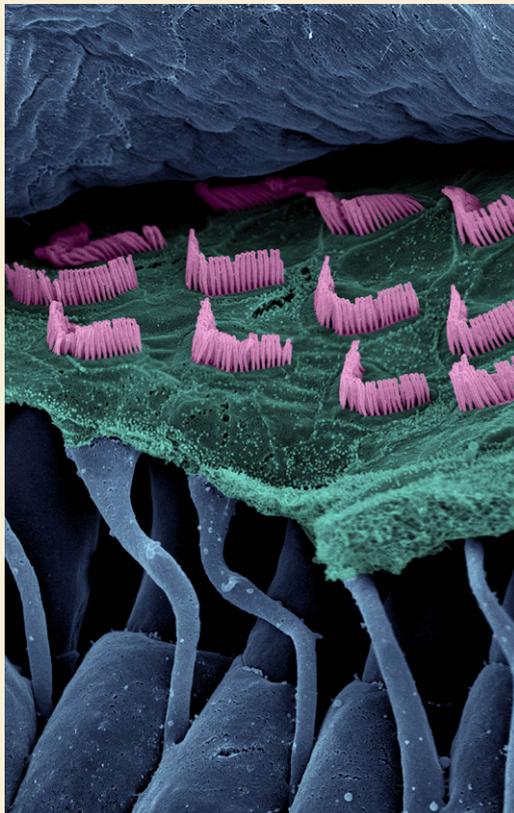
depuis les débuts du développement de notre organisme et semblent importants pour leur bon maintien. Si on les supprime, la régénération des tissus est empêchée. Notre hypothèse est que l'on perd ces «macrophages résidents» pendant le vieillissement, ce qui expliquerait en partie que les tissus se réparent moins bien,



Macrophages résidents (en vert) dans le foie.

qu'il y ait plus de fibrose. D'où notre idée, à l'étude, d'aider la réparation tissulaire en stimulant ces macrophages.» ●

PRÉVENIR LA SURDITÉ LIÉE À L'ÂGE ?



Cellules sensorielles auditives.

La surdité neurosensorielle liée à l'âge ou « presbyacousie » touche une personne sur deux après 75 ans en France et un tiers de la population au-delà de 55 ans.

Elle débute par une atteinte de la perception des hautes fréquences, et une difficulté à entendre dans des environnements bruyants et à localiser les sources sonores. Avec le temps, d'autres fréquences deviennent inaudibles et les conversations difficiles à suivre même dans le calme. L'interaction sociale des personnes affectées diminue ; leur isolement est source de mal-être, voire de dépression, et contribue au déclin cognitif. Prothèses auditives ou implants cochléaires sont très bénéfiques, mais d'efficacité limitée dans les environnements bruyants.



À l'Institut Pasteur, le Pr Christine Petit, responsable de l'unité de Génétique et physiologie de l'audition – laboratoire pionnier dans l'identification des gènes responsables de surdités et la découverte de leurs mécanismes – fait porter ses efforts sur la presbyacousie : « Notre objectif est de comprendre les processus défectueux dans la surdité tardive pour en prévenir la survenue et la progression. On sait que l'atteinte de certains gènes prédispose à la presbyacousie et aux atteintes auditives liées à une surexposition au bruit. La plupart d'entre eux reste à découvrir. C'est une étape incontournable pour caractériser les processus pathogéniques en cause. Nous identifions par exemple un nombre croissant d'atteintes auditives liées à des perturbations du métabolisme antioxydant que l'on pourrait vraisemblablement prévenir par des médicaments existants. » Christine Petit a créé un réseau comportant plusieurs services d'ORL afin de regrouper et d'analyser des familles atteintes de presbyacousie pour rechercher les gènes en cause. À la clé : l'espoir de nouvelles thérapies pour prévenir la presbyacousie, qui pourrait toucher un demi-milliard d'individus dans le monde à l'horizon 2050. ●

Un risque accru de maladies

Toujours est-il que, statistiquement, le risque d'être atteint de certains déficits ou maladies augmente avec l'âge. Déficit auditif, cataracte, lombalgies, arthrose, broncho-pneumopathie chronique obstructive, diabète, dépression et démence sont des problèmes de santé courants chez les personnes âgées, également plus exposées à la survenue de maladies cardiaques, d'accidents vasculaires cérébraux ou de cancers.

La liste est malheureusement longue ! Face à ce constat, une partie des recherches se focalise sur les maladies liées au vieillissement, des surdités tardives (*lire l'encadré ci-dessus*) aux maladies neurodégénératives. Mais de plus en plus d'études visent à comprendre de façon plus fondamentale « comment » on vieillit, avec à la clé l'espoir de freiner le vieillissement.

Des dommages cellulaires et moléculaires

Et là, rien n'est simple. Car il n'y a pas un processus unique : le vieillissement, du point de vue biologique, serait le produit de l'accumulation d'un vaste éventail de dommages moléculaires et cellulaires au fil du temps. Pour le comprendre, il nous faut plonger dans l'intimité de nos cellules.

Au cœur de chacune d'entre elles, dans le noyau, siège notre molécule d'ADN, support de notre information génétique (le génome). Un dénominateur commun du vieillissement est l'instabilité de ce génome, liée à l'accumulation au fil des ans de lésions de l'ADN – mutations et autres – dues à des agressions de l'environnement (U.V., molécules chimiques...) ou intrinsèques (erreurs de réplication, radicaux libres...). Or nos cellules ● ● ●

Pour comprendre le processus du vieillissement, il nous faut plonger dans l'intimité de nos cellules.

SUITE P. 4

Le vieillissement en question



ACTION PASTEUR

Cellules sénescentes : de l'ostéoporose au cancer



À l'Institut Pasteur, le groupe d'Oliver Bischof dans l'unité Organisation nucléaire et oncogénèse est spécialisé dans l'étude de la sénescence cellulaire

(de même que l'équipe d'Han Li – lire : *Régénérer le muscle?*, p.5), un phénomène encore mal connu qui provoque l'arrêt de la division cellulaire et qu'il cherche à décrypter à l'échelle moléculaire.

« Nous avons déjà mis à jour plusieurs mécanismes mais nous voulons maintenant savoir ce qui se passe réellement chez les malades », souligne le chercheur. « Nous travaillons notamment à partir de biopsies d'os de patients souffrant d'ostéoporose. Nous y prélevons des cellules souches – impliquées dans la formation de l'os – pour voir s'il y a un processus de sénescence de ces cellules et s'il est en rapport avec la maladie. Si nous trouvons un dysfonctionnement, nous pourrions intervenir pour inhiber le vieillissement des cellules en cas d'ostéoporose. » Cette perspective est d'autant plus importante qu'il n'existe aujourd'hui aucun traitement contre cette maladie qui fragilise les os, touche 40 % des femmes après 65 ans (sans épargner les hommes) et cause plus de 370 000 fractures annuelles en France. Au-delà du vieillissement, Oliver Bischof explore des pistes thérapeutiques contre le cancer visant à contrôler les cellules sénescentes pour arrêter la tumorigénèse. Il organise en mai prochain à l'Institut Pasteur le colloque international « Tenants et aboutissants de la sénescence cellulaire : comprendre la biologie pour favoriser le vieillissement en bonne santé et la lutte contre les maladies ». Ce titre évoque bien les perspectives considérables que représente l'étude des cellules sénescentes... ●

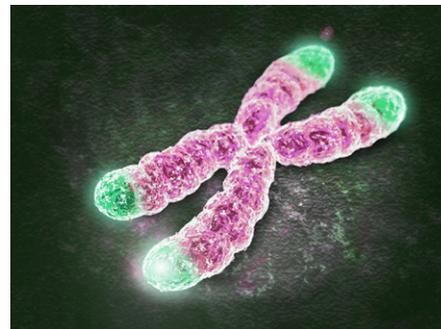
Vous êtes conviés à une conférence grand public organisée le 19 mai 2017 lors de ce colloque, gratuite sur inscription (obligatoire).
www.pasteur.fr/fr/conference-veillissement

• • •

sont équipées d'un réseau de mécanismes complexes chargé en permanence de réparer ces lésions. Une des pistes « anti-âge » vise donc à renforcer ce système naturel de maintenance et de réparation de notre ADN.

Autre atteinte : le raccourcissement avec l'âge, de morceaux d'ADN nommés « télomères » situés à l'extrémité de nos chromosomes (formes que prend l'ADN lorsque les cellules se divisent) et servant à les protéger. Une forte association a été établie chez l'Homme entre des télomères courts et le risque de mortalité, ainsi qu'avec le développement prématuré de certaines maladies. De nombreuses

recherches visent par exemple à stimuler une enzyme, la télomérase, impliquée dans leur maintien.



Représentation d'un chromosome. En vert : les télomères.



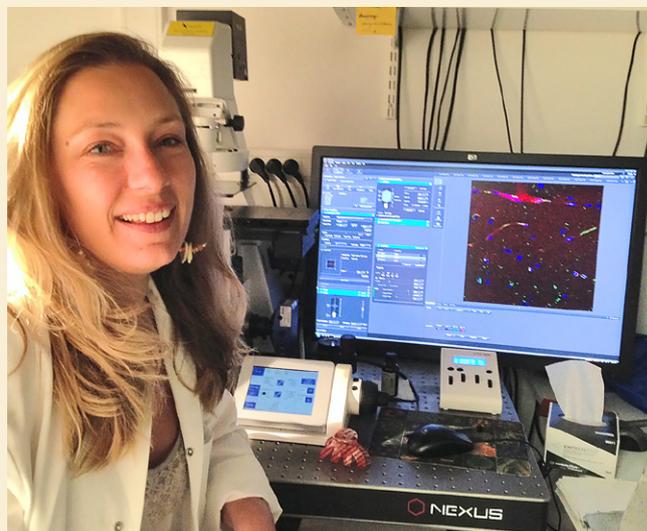
ACTION PASTEUR

LE SÉRUM DE JOUVENCE À L'ÉTUDE

Depuis quelques années, on sait qu'il existe dans le sang des « facteurs de jouvence » : il a en effet été montré expérimentalement que traiter des organismes âgés avec du sang provenant d'organismes jeunes a des effets rajeunissants.

Une des études pionnières dans ce domaine était celle de Lida Katsimpardi (photo), alors à l'Université de Harvard aux États-Unis, qui a découvert que le jeune sang peut rajeunir 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 dans d'autres zones, la vascularisation, dont l'altération lors du vieillissement entraîne la détérioration des vaisseaux sanguins. Cette amélioration de la vascularisation augmente le flux sanguin, ce qui pourrait stimuler l'activité des neurones », explique la chercheuse. Lida Katsimpardi 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 olfactive de l'Institut Pasteur, elle recherche activement d'autres molécules rajeunissantes. « Je pense qu'il y a un "cocktail de jouvence" »

à découvrir. Ces recherches ouvrent des perspectives thérapeutiques considérables pour lutter contre le vieillissement. Un de nos objectifs est aussi de tester l'action de rajeunissement du cerveau par la molécule GDF11 dans un modèle de la maladie d'Alzheimer». ●



ACTION
PASTEUR

RÉGÉNÉRER LE MUSCLE ?



« Dès l'âge de 35 ans, la masse musculaire diminue, un processus qui s'aggrave avec le vieillissement et conduit à la sarcopénie, une détérioration de la force musculaire et des performances physiques souvent à l'origine de chutes graves », explique le Pr Shahragim Tajbakhsh, responsable de l'Unité Cellules souches et développement et spécialiste du muscle squelettique.

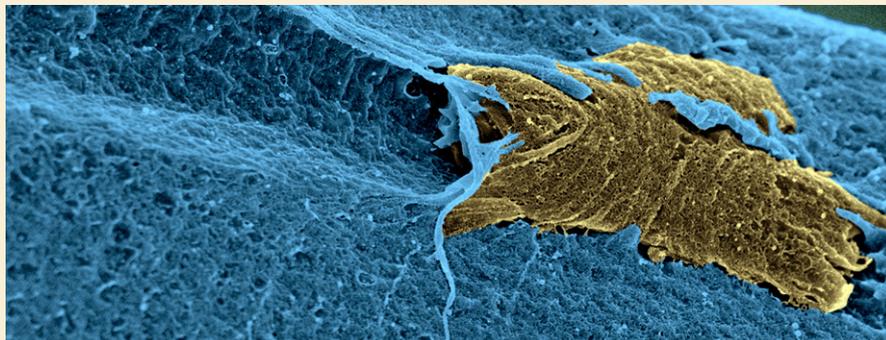
« La régénération des muscles est compromise avec l'âge par plusieurs facteurs touchant les cellules souches : leur nombre diminue, leur capacité à se différencier s'altère, ainsi que leur "niche" dans le muscle : leur microenvironnement. Nos stratégies pour ralentir le vieillissement des muscles, voire les rajeunir, visent donc à trouver les moyens de restaurer le nombre des cellules souches musculaires et leur qualité. » L'équipe du chercheur travaille notamment,

dans des modèles expérimentaux, à comparer l'expression des gènes et les modifications de l'ADN dans des cellules souches musculaires d'organismes âgés et jeunes. D'autres expériences concernent le rôle – parfois bénéfique, parfois délétère – des cellules sénescentes dans la réparation du muscle.



Un phénomène également étudié de près, sous un autre angle, par Han Li, responsable du Groupe à 5 ans Plasticité cellulaire et modélisation des maladies, avec l'espoir, nous dit-elle, de « trouver des composants clés pour la régénération des muscles qui permettraient de booster la réparation tissulaire ». En attendant, « la meilleure façon aujourd'hui de prévenir la sarcopénie est d'entretenir sa forme », souligne Shahragim Tajbakhsh. ●

Cellule souche du muscle squelettique (en doré) sur une fibre musculaire (en bleu).

Les centrales énergétiques
de nos cellules affaiblies

Les centrales énergétiques de nos cellules, de petits organites appelés mitochondries (voir p. 9), pâtissent elles aussi des effets de l'âge. Or si l'énergie manque ou est produite de façon irrégulière, une cellule musculaire ne peut pas se contracter, un neurone ne peut pas générer d'influx nerveux. Le dysfonctionnement des mitochondries est associé à une accélération du vieillissement. Restaurer leur efficacité est une autre option en cours d'investigation.

Un autre phénomène très étudié est la « sénescence cellulaire » : les cellules sénescentes sont des cellules qui arrêtent de se diviser puis secrètent, entre autres, des facteurs pro-inflammatoires. Leur nombre augmentent avec l'âge, ce qui semble contribuer au vieillissement : dans des modèles expérimentaux, la suppression des cellules sénescentes retarde en effet l'apparition des maladies liées à l'âge et peut accroître de 30 % la vie moyenne d'après une étude américaine parue en

février 2016. Mais paradoxalement, le premier objectif de la sénescence cellulaire est de prévenir la propagation de cellules endommagées et de stimuler leur élimination par le système immunitaire. Les cellules sénescentes semblent donc avoir de bons comme de mauvais effets qui doivent être compris plus précisément avant d'envisager leur contrôle chez l'Homme (lire l'encadré Cellules sénescentes, page 4).

L'épuisement des cellules souches

Citons un dernier effet du vieillissement : l'épuisement des cellules souches chargées de régénérer nos tissus. Il est bien connu qu'une personne âgée qui se coupe cicatrise beaucoup moins vite qu'un enfant. En cause notamment : la baisse du nombre des cellules souches de la peau et de leurs capacités à se multiplier et à se différencier en cellules de peau « spécialisées ». Cette perte de quantité et d'efficacité des cellules souches – conséquence de nombreux types de dommages, comme ceux cités précédemment – a été démontrée pour différents tissus ● ● ●



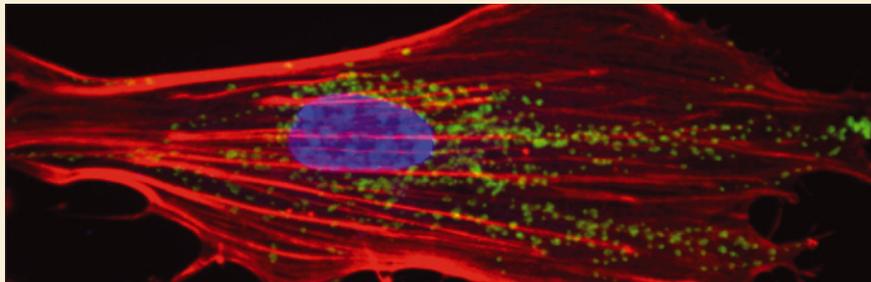
SUITE P. 6

VIEILLISSEMENT PRÉCOCE : DES CELLULES DE MALADES RÉPARÉES



Plusieurs maladies génétiques rares – contre lesquelles aucun traitement n'est disponible à ce jour – provoquent un vieillissement précoce et accéléré.

L'une d'elles, le syndrome de Cockayne, est associée à une durée de vie de moins de sept ans pour la forme la plus sévère. Les enfants atteints ont des signes graves de vieillissement précoce comme la perte de poids, de cheveux, de l'audition et de la vue, ainsi que des déformations faciales et une neurodégénérescence. L'équipe de Miria Ricchetti*, dans l'unité Cellules souches et développement de l'Institut Pasteur, a démontré que les défauts dans les cellules de patients atteints du syndrome de Cockayne étaient majoritairement provoqués par la production excessive d'une molécule – HTRA3. Induite par le stress oxydatif cellulaire (notamment dû aux « radicaux



Reconstruction 3D d'une cellule (fibroblaste) provenant de la peau d'un patient atteint du syndrome de Cockayne : les mitochondries sont colorées en vert, le noyau en bleu et le réseau d'actine (« squelette » de la cellule) en rouge.

libres »), cette molécule perturbe l'activité des centrales énergétiques des cellules, les mitochondries (voir p.9). Les chercheurs ont réussi à restaurer la fonction mitochondriale dans des cellules de patients en utilisant un inhibiteur de HTRA3 ou un antioxydant qui capture les radicaux libres. « C'est la première fois qu'on entrevoit la possibilité d'intervenir chez les patients atteints du syndrome de Cockayne, et nous avons

déposé une demande pour réaliser des tests précliniques et cliniques », souligne Miria Ricchetti. « Nous voulons également savoir si ces mécanismes défectueux interviennent dans le vieillissement physiologique normal. Ils pourraient se produire, à une vitesse plus lente, dans les cellules saines. Nous avons donc débuté l'étude de cellules de personnes d'âges différents et allons bientôt travailler sur des cellules de centenaires. » ●

* En collaboration avec Alain Sarasin (CNRS, Institut Gustave Roussy) et Denis Biard (CEA).

En attendant l'avènement de la médecine régénérative, certaines recettes pour une longévité en bonne santé sont déjà bien connues.

• • •

comme l'os ou le muscle. Les recherches en cours sur ces cellules laissent espérer l'avènement de thérapies permettant la réparation de tissus ou d'organes, d'une médecine « régénérative » (lire *Régénérer le muscle*, page 5).

Ces quelques exemples montrent que l'étude fine des dommages cellulaires ou moléculaires s'accumulant avec le temps apporte autant de pistes pour les prévenir, les contrer ou les réparer, et agir ainsi contre le vieillissement.

Parallèlement, des études plus globales ont montré l'intérêt de certains candidats « anti-âge » : la restriction calorique ou bien l'administration de certaines molécules comme l'aspirine, la rapamycine – un immunosuppresseur utilisé dans des cas de greffes – le resvératrol, présent dans le raisin, ou des facteurs naturellement présents dans notre sang comme GDF11 (lire *Le sérum de jeunesse à l'étude*, page 4), permettent dans des modèles expérimentaux un ralentissement du

vieillessement – voire pour certains un effet rajeunissant. Mais rien n'est encore démontré chez l'Homme.

À ce stade, le seul essai clinique sur des effets potentiels contre le vieillissement vise à évaluer sur 3 000 personnes âgées un médicament utilisé depuis des années contre le diabète de type 2, la metformine : elle semble ralentir le vieillissement et réduire notamment le risque de maladies cardiovasculaires. Lancé en 2016 aux États-Unis, cet essai doit durer six ans. En attendant les élixirs de jeunesse et l'avènement de la médecine régénérative, doit-on rappeler que certaines recettes pour une longévité en bonne santé sont déjà bien connues ? Ne pas fumer, avoir une activité physique régulière et une alimentation équilibrée, notamment moins grasse, moins sucrée, moins abondante... Si demain des médicaments pourront très probablement ralentir le vieillissement et prévenir des maladies liées à l'âge, chacun d'entre nous peut d'ores et déjà agir... ●

Edmond Nocard

Le disciple d'Alfort

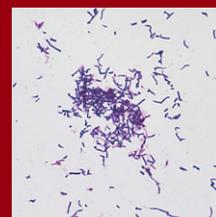
Médecin vétérinaire et biologiste, ce disciple de Louis Pasteur, pionnier dans l'étude des maladies microbiennes animales, est considéré comme le fondateur de la microbiologie vétérinaire.

En 1868, Edmond Nocard entre à l'École vétérinaire d'Alfort, où se déroulera l'essentiel de sa carrière. Ses études sont interrompues par son engagement dans l'armée en 1870 pendant la guerre avec la Prusse. Major de sa promotion en 1873, il devient médecin vétérinaire puis chef de service clinique à Alfort. Trois ans plus tard, il fait une rencontre décisive : celle d'Émile Roux, le médecin collaborateur de Louis Pasteur. « *Les idées pastoriennes commençaient alors à agiter la médecine, et dans cette première entrevue, nous parlâmes des maladies contagieuses des animaux.* » Grâce à Roux, Edmond Nocard intègre le laboratoire de Louis Pasteur rue d'Ulm en 1880. « *Il apportait ses connaissances vétérinaires, son*

esprit prompt à comprendre (...) et cet admirable sens critique qui fit bientôt de lui le conseiller indispensable. » Nocard assiste aux fameuses expériences de Louis Pasteur sur la vaccination des moutons contre la maladie du charbon, à Pouilly-le-Fort. Pasteur l'envoie en 1883 avec Roux, Thullier et Straus en Égypte pour étudier une épidémie de choléra. À son retour, Nocard installe une véritable annexe du laboratoire de Pasteur à l'École vétérinaire d'Alfort, école qu'il dirigera de 1887 à 1891. Appliquant les préceptes pasturiens, et les enseignant à ses étudiants, il sera à l'origine d'une quantité impressionnante d'avancées (voir ci-contre), et jettera des ponts entre médecine vétérinaire et médecine humaine : investi dans la recherche sur la prévention de la tuberculose, il fera afficher « Il est interdit de cracher sur le parquet » dans les omnibus et tramways. Il participera aux innovations de l'Institut Pasteur, comme la mise au point de la sérothérapie antidiptérique, et sera nommé en 1895 membre de son Assemblée. Ce « Pasteurien de la première heure » meurt prématurément en 1903, à 53 ans. Un bâtiment porte aujourd'hui son nom à l'Institut Pasteur. ●



UNE BACTÉRIE NOMMÉE NOCARDIA



Les nombreux travaux d'Edmond Nocard lui valurent de son vivant une reconnaissance internationale. Il élaborait des méthodes de récolte du sérum sanguin ou de culture du bacille de la tuberculose, étudia la bactérie responsable de la mammite des vaches et découvrit les mycoplasmes en trouvant la cause de la péripneumonie bovine. Il fit de la tuberculine et de la malléine des armes majeures de la lutte contre la tuberculose bovine et la morve équine, deux maladies bactériennes transmissibles à l'homme qui décimaient alors les élevages... Un genre bactérien fut dénommé *Nocardia* en son honneur, après sa découverte de l'agent du farcin du bœuf (*N. farcinia*). Une autre *Nocardia* provoque une maladie humaine – la nocardiose – touchant les immunodéprimés. Nocard contribua aussi à une avancée médicale majeure qui eut lieu après sa mort, en fournissant à son élève Camille Guérin la souche de bacille tuberculeux bovin à l'origine du B.C.G. (Bacille de Calmette et Guérin)...

REPÈRES

> 29/01/1850

Nait à Provins.

> 1868-1871

Entre à l'École vétérinaire d'Alfort.

> 1870-1871

Guerre avec la Prusse, s'engage dans l'armée.

> 1871-1873

Reprend ses études. Est reçu médecin vétérinaire.

> 1873-1887

Chef de service clinique puis, dès 1878, Professeur de clinique et de chirurgie à l'École d'Alfort.

> 1880

Entre au laboratoire de Louis Pasteur à l'École normale supérieure.

> 1881-1882

Assiste aux expériences de vaccination anticharbonneuse de Pasteur, à Pouilly-le-Fort, puis vaccine, avec Émile Roux, des milliers d'animaux.

> 1883

Mission scientifique en Égypte sur une épidémie de choléra, avec Roux, Straus et Thuillier ; étudie aussi la peste bovine.

> 1883-1886

Installe une annexe du laboratoire de Pasteur à Alfort. Élabore des techniques pour la récolte aseptique du sérum sanguin et la culture du bacille tuberculeux aviaire. Introduit l'anesthésie générale au chloral chez les gros animaux.

> 1886

Élu président de la Société centrale de médecine vétérinaire et membre de la section de médecine vétérinaire de l'Académie de médecine.

> 1887-1891

Directeur de l'École vétérinaire d'Alfort.

> 1887-1890

Isolé l'agent de la mammite des vaches. Avec Roux, améliore la culture du bacille de la tuberculose ; étudie le charbon, la vaccination des herbivores contre la rage et la psittacose.

> 1888

Membre du premier comité de rédaction des *Annales de l'Institut Pasteur*. Isolé l'agent du farcin du bœuf.

> 1889

1^{er} congrès sur la tuberculose : obtient que la maladie soit déclarée contagieuse et instaure des mesures prophylactiques.

> 1892-1896

Propose des règles contre la morve équine qui permettront d'éradiquer la maladie en France.

> 1895

Membre de l'Assemblée de l'Institut Pasteur.

> 1898

Découvre la cause de la péripneumonie bovine, un mycoplasme.

> 2 août 1903

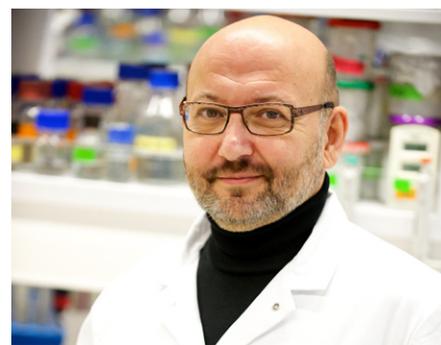
Décès à Saint-Maurice.

MALADIE D'ALZHEIMER • • • • •

Des anticorps de lama pour un diagnostic précoce

Face à la maladie d'Alzheimer, un défi majeur est de pouvoir détecter au plus tôt les marqueurs de la maladie, mais ceux-ci – au sein du cerveau – sont difficilement accessibles. Des chercheurs de l'Institut Pasteur* ont néanmoins réussi – dans un modèle expérimental – à atteindre les cellules du cerveau grâce à des fragments d'anticorps obtenus chez des lamas : des « nanobodies™ » capables de franchir la barrière

hémato-encéphalique. Injectés dans le sang, ces « nanobodies » ciblant deux protéines clés de la maladie d'Alzheimer et couplés à un fluorochrome vert gagnent le cerveau, et se fixent spécifiquement sur les lésions caractéristiques de la maladie (plaques amyloïdes et enchevêtrements neurofibrillaires), alors détectables par fluorescence. « *Un diagnostic précoce pourrait permettre de tester des traitements avant même l'apparition des symptômes* »,



Pierre Lafaye.

soulignent les chercheurs. Ils travaillent actuellement au développement d'une technique d'imagerie pour pouvoir appliquer ce diagnostic chez l'Homme. Leurs nanobodies pourraient aussi servir à véhiculer des molécules thérapeutiques dans le cerveau. ●

* Équipe de Pierre Lafaye (plate-forme d'ingénierie des anticorps à l'Institut Pasteur), en collaboration avec les unités de Chimie des biomolécules et de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques de l'Institut Pasteur, et avec des chercheurs de l'Inserm, du CNRS, du CEA, des universités Pierre et Marie Curie et Paris Descartes, et de Roche.

ÉQUILIBRE ALIMENTAIRE • • • • •

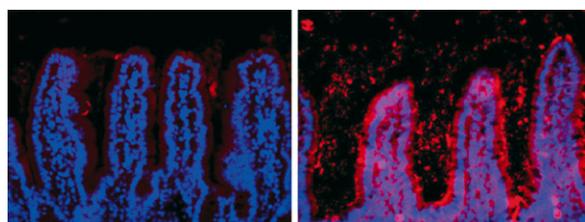


Trop de gras déséquilibre la flore intestinale

L'influence directe d'une alimentation trop riche en graisse sur la flore (ou microbiote) intestinale – composée de milliards

de bactéries – vient d'être démontrée expérimentalement par une étude internationale menée à l'Institut Pasteur*. « *Un mois seulement après le début d'un régime riche en graisse, nous avons constaté que*

l'épithélium intestinal. » D'ordinaire, les bactéries ne peuvent pas s'approcher de la paroi intestinale qui produit des peptides antimicrobiens et est tapissée d'un mucus protecteur. Les chercheurs ont montré que la production de ces peptides chutait et que la couche de mucus s'affinait après une ingestion massive de lipides. Qu'on se rassure : lorsque qu'un régime alimentaire équilibré est restauré, tout rentre dans l'ordre en quelques semaines ! Les déséquilibres du microbiote intestinal sont associés à de nombreuses maladies (obésité, diabète de type 2...), d'où l'importance de ces travaux. ●



Localisation des bactéries dans l'iléum lors d'un régime standard (à gauche) ou après un régime riche en graisse (à droite).

certaines espèces bactériennes du microbiote intestinal proliféraient tandis que d'autres diminuaient, l'une d'elles ayant même complètement disparu », expliquent les chercheurs. « *Nous avons aussi observé une concentration massive des bactéries entre les villosités de*

* Travaux menés par Thierry Pédrón dans l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire (Institut Pasteur/Inserm), dirigée par le Pr Philippe Sansonetti.

MALADIE DU SOMMEIL • • • • •

Le parasite se cache dans la peau

La présence de grandes quantités de parasites responsables de la maladie du sommeil dans la peau de personnes exemptes de symptômes a été mise en évidence par des chercheurs de l'Institut Pasteur*. Jusqu'ici, le dépistage de cette maladie parfois fatale, qui sévit en Afrique subsaharienne, était exclusivement basé sur la recherche des parasites dans le sang. « *La maladie du sommeil a*

failli être éliminée d'Afrique de l'Ouest à deux reprises, exposant les chercheurs. Mais à chaque fois l'épidémie repartait car de nombreux sujets infectés passaient vraisemblablement entre les mailles du filet lors des campagnes de dépistage et continuaient à transmettre le parasite Trypanosoma brucei gambiense à son vecteur, la mouche tsé-tsé. Maintenant que l'on sait où chercher, on peut penser

de manière très sérieuse éliminer la maladie du sommeil dans un futur assez proche. »



Mouche tsé-tsé.

Les chercheurs travaillent à un système de détection non invasif des parasites cachés dans la peau afin d'identifier les porteurs sains. ●

* Étude menée par Brice Rotureau, chef du groupe transmission des trypanosomes dans l'unité de Biologie cellulaire des trypanosomes (Institut Pasteur/Inserm), en collaboration avec des chercheurs de l'Université de Glasgow.

BIOLOGIE • • • • •

Qu'est-ce qu'une mitochondrie ?

Les mitochondries sont de petits organites longs d'environ un micromètre, situés à l'intérieur des cellules et leur servant de « centrales énergétiques ».

Chaque cellule, selon le type, en contient entre 100 et 3 000. Dans chaque mitochondrie se déroulent les dernières étapes du cycle respiratoire qui convertit l'énergie des molécules organiques issues de la digestion – le glucose le plus souvent – en énergie directement utilisable par la cellule : l'ATP (adénosine triphosphate). Chaque jour, le corps humain consomme et régénère ainsi son propre poids en ATP ! Le réseau de microtubules de la cellule permet aux mitochondries de se déplacer rapidement là où l'énergie est nécessaire : dans la cellule musculaire par exemple, elles se disposent près du

matériel contractile. Les mitochondries peuvent, dans certaines conditions, fusionner en réseau pour augmenter leur efficacité. Essentielles à la survie des cellules, elles participent aussi activement à la mort cellulaire programmée : elles libèrent au cours de ce mécanisme des protéines qui déclenchent l'exécution de la cellule. Une autre caractéristique de la mitochondrie est de contenir de l'ADN (support de l'information génétique) : si l'essentiel de notre matériel génétique se trouve dans le noyau de la cellule, chaque mitochondrie renferme une petite molécule d'ADN (servant à la production de 13 protéines de la chaîne respiratoire) qui a la particularité d'être exclusivement d'origine maternelle. L'ADN mitochondrial est pour cela très utilisé en génétique des populations



Mitochondrie.

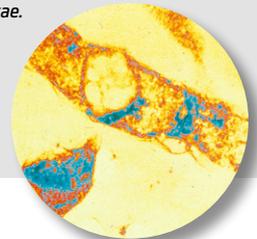
ou en biologie évolutive. Les gènes portés par cet ADN sont assez proches de gènes bactériens, ce qui conforte la théorie selon laquelle la mitochondrie dériverait d'une bactérie « avalée » par une cellule il y a 1,5 milliard d'années... ●

FOCUS

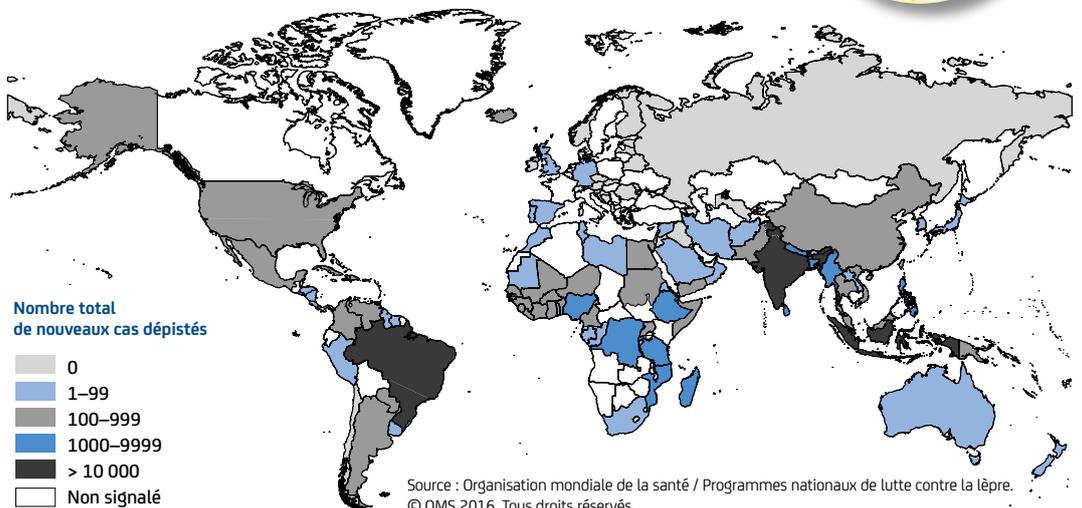
Combien de personnes sont-elles touchées par la lèpre dans le monde ?

D'après les dernières données de l'Organisation mondiale de la santé, en 2015, plus de 176 000 personnes étaient infectées par le bacille de la lèpre et près de 212 000 nouveaux cas avaient été notifiés ; 22 pays concentrent l'essentiel des cas au premier rang desquels l'Inde, le Brésil et l'Indonésie. La maladie, chronique, est provoquée par *Mycobacterium leprae*, un bacille qui se multiplie lentement si bien que la période d'incubation est d'environ 5 ans et que, chez certaines personnes, les symptômes peuvent n'apparaître que 20 ans après l'infection. La peau, les nerfs périphériques, la muqueuse des voies respiratoires supérieures ainsi que les yeux peuvent être touchés, certaines lésions pouvant conduire à des situations de handicap. Souvent synonyme de rejet et d'exclusion, la lèpre se soigne bien, grâce à une polychimiothérapie qui a permis la guérison de 16 millions de personnes ces 20 dernières années. ●

Mycobacterium leprae.



Répartition géographique des nouveaux cas de lèpre en 2015



RÉPUBLIQUE DE GUINÉE • • • • •

Institut Pasteur de Guinée : pose de la première pierre

La première pierre de l'Institut Pasteur de Guinée a été posée le 11 novembre dernier à Conakry par le Président de la République de Guinée, son Excellence Monsieur le Professeur Alpha Condé, en présence de Monsieur Jean-Marc Ayrault, ministre français des Affaires étrangères et du Développement international. Cet événement marque le début officiel des travaux de construction, le nouveau bâtiment devant être livré courant 2018. En attendant, l'Université Gamal Abdel Nasser de Conakry a mis gracieusement à disposition des locaux pour établir un laboratoire de transition et héberger l'équipe de l'Institut Pasteur de Guinée, dirigé par Noël Tordo, un spécialiste des fièvres hémorragiques virales. Cet Institut a pour objectif de répondre aux urgences épidémiques, de participer à la surveillance et à la recherche sur les maladies infectieuses en lien avec les laboratoires de la sous-région, notamment ceux des Instituts Pasteur de Dakar et de Côte d'Ivoire, et de former les scientifiques guinéens à la prévention des épidémies. Créé en 2015 en réaction à la crise Ebola, l'Institut Pasteur de Guinée est le 33^e membre du Réseau International des Instituts Pasteur. ●



Au premier plan, Jean-Marc Ayrault, ministre français des Affaires étrangères, Noël Tordo, Directeur de l'Institut Pasteur de Guinée et Alpha Condé, Président de la République de Guinée.

CAMBODGE • • • • •

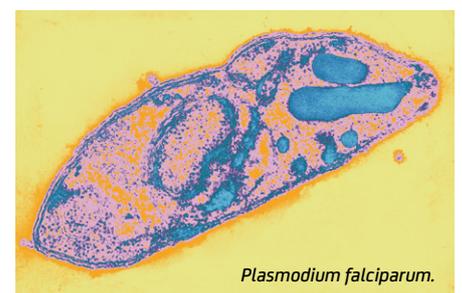
Paludisme : un marqueur de la résistance du parasite à la pipéraquline



La pipéraquline est un antipaludique utilisé en combinaison avec les dérivés de l'artémisinine, dernière génération de traitements contre le paludisme actuellement recommandés par l'Organisation mondiale de la santé. Depuis une dizaine d'années, l'émergence dans le bassin du Mékong de parasites résistants aux dérivés de l'artémisinine est considérée comme une menace sérieuse

pouvant entraver les efforts de lutte contre le paludisme. Tant que les molécules associées à ces dérivés de l'artémisinine restaient actives, l'efficacité du traitement était préservée. Mais au Cambodge, une forte proportion d'échecs cliniques (jusqu'à 60 % dans certaines régions) a été observée chez les patients traités par l'association d'un dérivé de l'artémisinine avec la pipéraquline, traitement de référence dans ce pays : des parasites sont désormais capables de résister aux deux médicaments. Si des chercheurs de l'Institut Pasteur avaient récemment trouvé un marqueur de la résistance à l'artémisinine, rien n'était disponible pour la pipéraquline. D'où l'importance de la découverte d'un marqueur moléculaire de la résistance du parasite *Plasmodium falciparum* à

cet antipaludique par une équipe internationale*, menée par des chercheurs de l'Institut Pasteur du Cambodge. Des stratégies de surveillance solides pour orienter la mise en place de traitements antipaludiques efficaces, adaptés à la situation épidémiologique, vont désormais pouvoir être proposées. Une des principales craintes aujourd'hui est que les parasites résistants aux dérivés de l'artémisinine ou à la pipéraquline se propagent en Afrique, continent le plus touché par le paludisme. Les marqueurs moléculaires désormais disponibles vont permettre de pister ces dangereux parasites... ●



Plasmodium falciparum.

* Étude menée par l'unité d'Épidémiologie moléculaire du paludisme de l'Institut Pasteur du Cambodge en collaboration avec des chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris, de l'Institut Cochin, du Laboratoire de Mathématiques Appliquées (MAP5) de l'Université Paris Descartes, de la Columbia University (New York, USA).

La leptospirose

Le 7 décembre dernier, la mairie de Paris – ville qui compterait près de deux rats par habitant – lançait une série d'opérations coups de poing contre les rongeurs, dont la présence «*en grand nombre pose des problèmes sanitaires, esthétiques et économiques*». Au premier plan des dangers cités : la leptospirose, une maladie bien connue des égoutiers, dont le nom revient à chaque campagne de dératisation.



La bactérie *Leptospira interrogans* est véhiculée par les rongeurs, en particulier les rats.

Des situations à risque

Cette maladie due à la bactérie *Leptospira interrogans* est en effet véhiculée par les rongeurs, en particulier les rats, qui l'excrètent dans leur urine. L'urine chargée de bactéries peut contaminer les eaux de baignade, souvent à la source de l'infection. Certaines professions (agriculteurs, éleveurs, égoutiers, éboueurs...) et les personnes pratiquant des loisirs nautiques (baignade, canoé, kayak, pêche, chasse, canyoning...) sont particulièrement à risque. La bactérie pénètre l'organisme principalement par la peau lésée ou les muqueuses. Plus de 600 personnes ont ainsi contracté la leptospirose en France métropolitaine en 2014 et 2015, soit le plus grand nombre de cas jamais enregistré depuis que cette maladie est surveillée. Outre l'homme, les animaux d'élevage ou de compagnie, le chien en particulier, peuvent aussi être infectés.

Une maladie parfois mortelle

Chez l'homme, la maladie est souvent bénigne, mais peut conduire à l'insuffisance rénale, voire à la mort dans 5 à 20 % des cas. Ses manifestations sont diverses, allant du syndrome grippal à l'atteinte multiviscérale. Une fièvre élevée avec frissons, maux de tête, douleurs musculaires et douleurs articulaires diffuses marque le début de l'infection. Elle peut évoluer vers une atteinte rénale, hépatique, méningée ou pulmonaire. Dans 20 % des cas, elle se complique d'un syndrome hémorragique. Les formes graves associent insuffisance rénale aiguë, atteinte neurologique (convulsions, coma) et hémorragies plus ou moins sévères (pulmonaire, digestive). Le traitement nécessite alors une hospitalisation, et repose sur la réanimation médicale et l'administration d'antibiotiques.

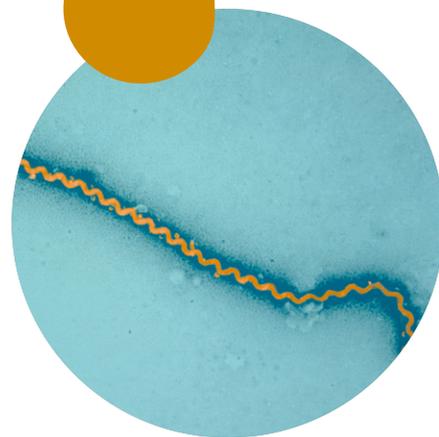
Un million de cas sévères chaque année dans le monde

La leptospirose peut être prévenue : un vaccin humain est proposé en France aux travailleurs très exposés (égoutiers, éboueurs), et un vaccin vétérinaire est très largement utilisé pour vacciner les chiens. Le nombre de cas en France métropolitaine et dans les autres pays européens est en augmentation ces dernières années. Dans les régions tropicales, où se concentre le plus grand nombre de cas mondiaux, l'incidence de la leptospirose est jusqu'à 100 fois plus élevée. Cette infection est donc beaucoup plus courante dans les collectivités d'Outre-mer françaises (Guadeloupe, Martinique, Mayotte, La Réunion, Nouvelle-Calédonie, Polynésie Française) ou dans de nombreux pays d'Amérique Latine et d'Asie du Sud-Est. Globalement, on estime à plus d'un million le nombre de cas sévères de leptospirose chaque année dans le monde, avec un taux de mortalité supérieur à 10%. ●



Dans les régions tropicales, l'incidence de la leptospirose est jusqu'à 100 fois plus élevée qu'en France métropolitaine.

La bactérie pénètre l'organisme principalement par la peau lésée ou les muqueuses.



Leptospira interrogans.



La surveillance de la leptospirose en France

est coordonnée à l'Institut Pasteur, par le Centre National de Référence de la Leptospirose, également Centre Collaborateur F.A.O./O.M.S., au sein de l'Unité de Biologie des spirochètes, dirigée par Mathieu Picardeau. Cette unité mène aussi des recherches fondamentales sur *Leptospira*, a développé des méthodes d'identification de cette bactérie et découvert plusieurs facteurs de virulence responsables de la maladie.

GÉNÉROSITÉ

Impôt de Solidarité sur la Fortune 2017

En tant qu'organisme de recherche et fondation reconnue d'utilité publique, l'Institut Pasteur est doublement habilité à recevoir des dons dans le cadre de la loi TEPA.

Grâce à ce dispositif fiscal particulièrement avantageux, certains d'entre vous ont choisi de transformer leurs impôts en soutien à une recherche d'excellence en déduisant 75 % du montant de leur don de leur ISF. La suppression annoncée de cet impôt par plusieurs candidats à l'élection présidentielle 2017 ne remet pas en cause les déductions des dons adressés jusqu'à la date de déclaration 2017. Ainsi, en l'absence de notification contraire émanant de l'administration fiscale, la déduction reste égale à 75 % de votre don dans la limite de 50 000 €.

Si vous êtes redevable de l'ISF, voici comment déterminer le montant de votre don pour réduire votre impôt au maximum :

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

Vous pouvez adresser votre don dans le cadre de l'ISF à :
Institut Pasteur, Relations Grands Donateurs,
25-28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris
Cedex 15.

Obtenez des renseignements actualisés dès le 1^{er} mars sur isf.pasteur.fr ou en contactant notre service Donateurs : grandsdonateurs@pasteur.fr

QUESTIONS/RÉPONSES

Comment léguer à l'Institut Pasteur ?

En tant que fondation reconnue d'utilité publique, l'Institut Pasteur est exonéré des droits de succession. Le legs est donc un moyen très efficace de soutenir les travaux de nos chercheurs.

Il peut porter sur l'ensemble de vos biens (legs universel) ou se limiter à une somme d'argent, à un bien immobilier... (legs particulier). Certains legs peuvent être faits à des conditions particulières pour l'Institut Pasteur : usufruit seul, versement d'une rente, affectation à un projet de recherche... Votre notaire saura vous conseiller en fonction de votre situation familiale et patrimoniale. Vous pouvez également nous solliciter pour un entretien confidentiel et gratuit avec l'un de nos juristes experts en succession.

Vos contacts : Florence Desparmet ou Stéphanie Fournel – legs@pasteur.fr – 01 40 61 32 03 – dons@pasteur.fr

Opération Microbiote MERCI!



Vous avez été nombreux en décembre dernier à répondre à notre appel pour soutenir nos recherches sur le microbiote intestinal.

Nous avons besoin de vous pour acquérir un séquenceur à haut débit de 3^e génération – dédié à l'étude génomique de ce microbiote – et pour lancer grâce à cet équipement deux programmes visant à améliorer la lutte contre le cancer du côlon et la santé des nouveau-nés. Ces programmes ont pu démarrer grâce au soutien de nombreux donateurs, auxquels nous adressons ici nos plus vifs remerciements.

Vous avez fait un don* pour l'opération Microbiote ?
Retrouvez votre nom sur le mur virtuel des donateurs sur <http://operationmicrobiote.pasteur.fr/merci>
* Égal ou supérieur à 50 euros.



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 : 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, Christine Goudal, Annick Perrot, Myriam Rebeyrotte, Olivier Rescanière, Clémentine Schilte • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : Institut Pasteur, 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