

## ÉDITO



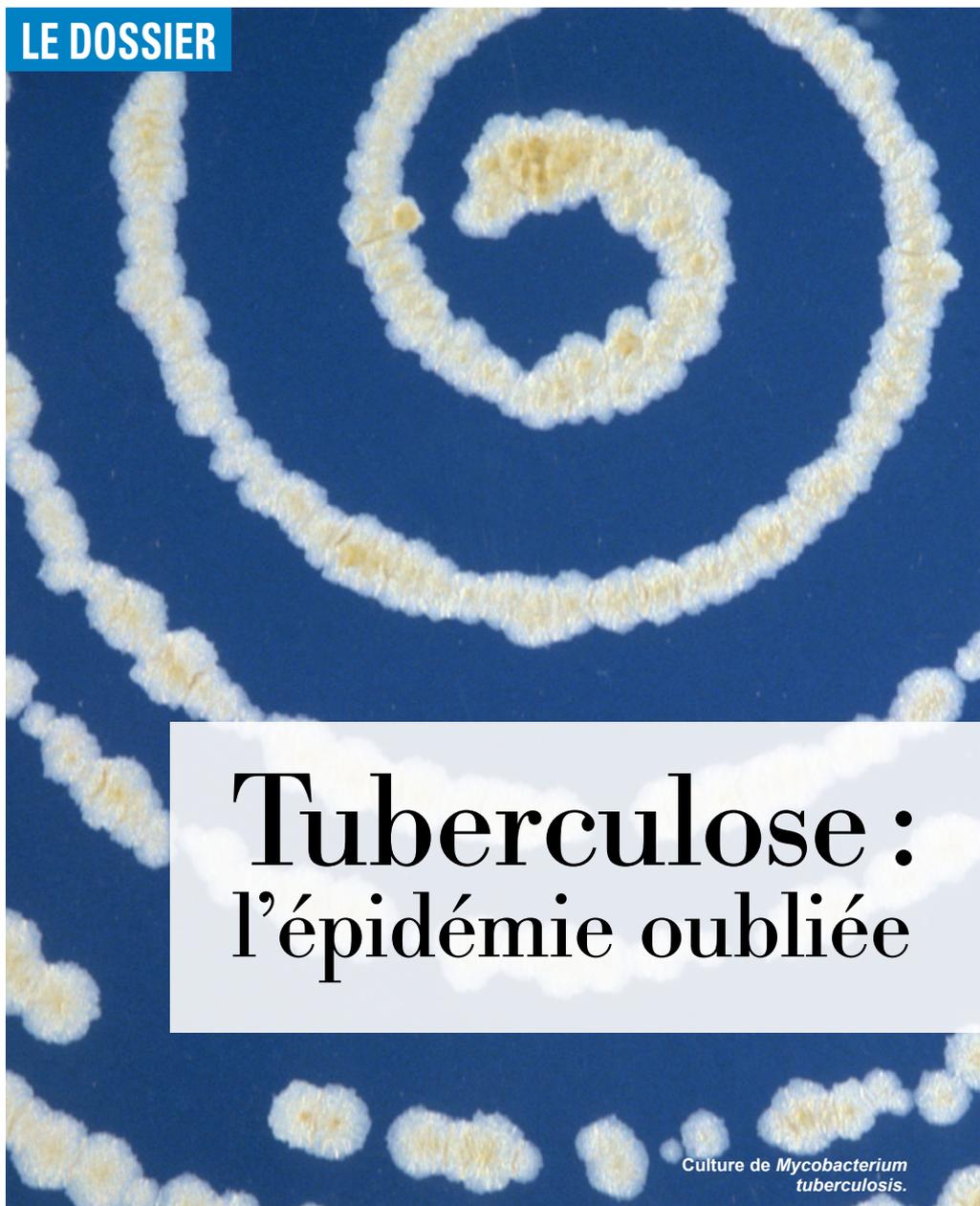
## Agir !

À l'occasion du centenaire du BCG, vaccin mis au point par deux chercheurs pasteurien (voir p. 7), nous avons souhaité vous faire part de la mobilisation actuelle des scientifiques de l'Institut Pasteur contre la tuberculose. Cette maladie contagieuse, peu médiatisée, constitue un problème de santé mondiale d'une ampleur considérable et peut-être pour certains d'entre vous insoupçonnée. En tant que scientifique depuis longtemps investi dans la recherche sur la tuberculose, et impliqué depuis janvier 2020 dans la coordination d'un vaste programme européen pour le développement de nouveaux traitements antituberculeux, je sais l'urgence de nos travaux. Quand nous en aurons fini avec la pandémie de Covid-19, la tuberculose sera toujours présente. Les malades qui souffrent de la tuberculose dans le monde se comptent par millions, et le nombre de cas de tuberculose multirésistante aux antibiotiques augmente de manière très inquiétante. Contre cette épidémie sournoise et meurtrière, nous nous devons d'agir. Et nous savons pouvoir compter sur vous à nos côtés. Merci.

**Pr Stewart Cole,**

Directeur général de l'Institut Pasteur

## LE DOSSIER



# Tuberculose : l'épidémie oubliée

Culture de *Mycobacterium tuberculosis*.

**A**vant la pandémie de Covid-19, la tuberculose était la maladie infectieuse la plus meurtrière de la planète avec un million et demi de morts par an, devant le sida et le paludisme, et elle reste l'une des toutes premières causes de décès dans le monde. Beaucoup dans nos contrées la considèrent comme une maladie du passé : c'est oublier les 10 millions de nouveaux cas qui surviennent chaque année – 5,6 millions d'hommes, 3,2 millions de femmes et 1,2 million d'enfants ont été touchés en 2019.

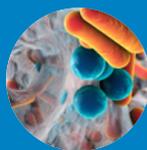
**SUITE P. 2**



**P. 07**

**HISTOIRE**

**BCG : Il y a 100 ans,  
la première vaccination  
contre la tuberculose**



**P. 09**

**QUESTION DE SCIENCE**

**Comment les bactéries  
résistent-elles  
aux antibiotiques ?**



**P. 10**

**INTERNATIONAL**

**Un laboratoire de  
haute-sécurité pour la  
recherche sur la Covid-19**

Sanatorium marin  
de Roscoff en 1930.ACTION  
PASTEUR

## Pourquoi *Mycobacterium tuberculosis* est-il si virulent ?

« Nous nous intéressons au génome du bacille de la tuberculose depuis son séquençage ayant fortement impliqué l'Institut Pasteur en 1998\*, pour comprendre comment *Mycobacterium tuberculosis* est devenu si virulent. » explique le Pr Roland Brosch (voir Entretien p.5), responsable de l'unité de Pathogénomique mycobactérienne intégrée. « Nous le comparons notamment avec le génome de *Mycobacterium canettii*, à 99% identique alors que ce bacille, s'il peut également provoquer une tuberculose, est beaucoup moins virulent, causant très peu de cas dans le monde. » Isolés pour la première fois par un chercheur de l'Institut Pasteur – Georges Canetti – dans les années 60, ces bacilles rares auraient pour berceau l'Afrique de l'Est : Djibouti, l'Éthiopie, la Somalie. Les membres du complexe *M. tuberculosis* – plus virulents et persistants – se seraient développés il y a des milliers d'années à partir d'une lignée évolutive ressemblant à celle de *M. canettii*. En comparant les génomes des souches de *M. tuberculosis* et de *M. canettii*, les chercheurs espèrent découvrir des gènes déterminants pour la virulence et la persistance de *M. tuberculosis* chez l'hôte : ceux qui en font un agent pathogène « très efficace » et dangereux. Ces travaux pourraient mettre à jour de nouvelles cibles pour les traitements. L'équipe compare aussi des souches de *M. tuberculosis* isolées dans plusieurs régions du monde pour mieux comprendre l'évolution du bacille et son adaptation aux populations humaines locales.

\* Séquençage génomique réalisé par l'équipe de Stewart Cole à l'Institut Pasteur et le Sanger Centre (G-B).

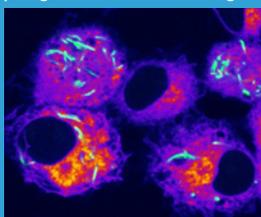
ACTION  
PASTEUR

## Comment le bacille détourne une défense de son hôte



Peut-on stimuler la réponse antimicrobienne de l'hôte infecté pour mieux faire face au bacille de la tuberculose ? C'est une question clé que se pose l'équipe de **Caroline Demangel**, responsable de l'unité d'Immunobiologie de l'infection à l'Institut Pasteur. Une des cellules cibles du bacille est le macrophage, une cellule du système immunitaire spécialisée dans la phagocytose puis la destruction des agents pathogènes. « Nous avons observé une augmentation de la synthèse des acides gras dans le macrophage infecté par *Mycobacterium tuberculosis* et nous nous sommes demandés si cette réponse était bénéfique à la cellule hôte ou au bacille. Et la réponse est : les deux ! Certains des acides gras nouvellement synthétisés stimulent la réponse antituberculeuse du macrophage. Mais ces acides gras peuvent également être capturés par le bacille et lui servir de nutriments. Le rôle mixte des acides gras empêche la manipulation de cette voie métabolique car stimuler leur production risquerait de favoriser le bacille. Nous poursuivons notre étude de la réponse immunométabolique du macrophage à l'infection pour identifier de nouvelles pistes thérapeutiques. »

Macrophages infectés par *M. tuberculosis*.



## LA TUBERCULOSE

La Tuberculose est la plus grave de toutes les maladies

1 Français meurt toutes les 6 minutes  
10 meurent toutes les heures  
240 chaque jour  
1.680 semaine  
7.200 mois  
87.600 année



Page d'un livret sur les « Principes d'hygiène » datant de 1920.

## De Molière aux sanatoriums

Nombre d'entre nous n'ont pas conscience de la réalité dramatique de la tuberculose dans le monde. Elle nous évoque des artistes célèbres emportés en d'autres siècles par l'infection, le compositeur Frédéric Chopin (à 39 ans), l'écrivain Franz Kafka ou les peintres Eugène Delacroix et Géricault, et avant eux Molière. Ou encore *La Dame aux Camélias* d'Alexandre Dumas qui inspira *La Traviata* de Verdi, opéra dont l'héroïne est emportée par la « phtisie » comme on nommait alors la maladie. D'autres se souviennent des sanatoriums, ces établissements apparus à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, alors que la maladie tuait 80 000 personnes par an en France, offrant une cure de repos, de grand air et de soleil aux tuberculeux, seul recours alors contre l'infection... 250 de ces établissements furent construits en France entre 1900 et 1950, puis peu à peu abandonnés avec la généralisation des traitements antibiotiques. La tuberculose faisait encore 50 000 morts en France en 1939 et ce n'est qu'après-guerre que son incidence a commencé à chuter avec le développement de l'hygiène et l'essor de la vaccination par le BCG, mis au point en 1921 par les pasteuriens Albert Calmette et Camille Guérin (BCG signifiant Bacille de Calmette et Guérin), puis l'arrivée des antibiotiques.

## Une maladie de la pauvreté

Aujourd'hui en France, un peu plus de 5 000 nouveaux cas de tuberculose surviennent chaque année, principalement en Ile-de-France, en Guyane et à Mayotte, touchant essentiellement les populations les plus vulnérables : des personnes sans domicile fixe, des détenus, des migrants... Pauvreté, mauvaises conditions de vie, promiscuité, état général dégradé font le lit de l'infection, ici comme ailleurs.

Dans le monde, c'est en Asie du Sud-Est que l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) enregistrait en 2019 le plus grand nombre

# Un « accélérateur » européen pour de nouveaux traitements contre la tuberculose

Réduire d'un quart le temps nécessaire au développement de nouveaux traitements de la tuberculose : c'est le défi que compte relever le projet de recherche européen ERA4TB\*, lancé en janvier 2020. « *Le traitement standard de la tuberculose est basé sur une combinaison de quatre médicaments tous développés il y a plus de 60 ans.* » constate ERA4TB. « *Le traitement dure au moins six mois et, en cas de résistance aux médicaments classiques, peut aller jusqu'à deux ans. Un nouveau schéma thérapeutique, plus rapide et plus sûr, est nécessaire pour réduire la durée du traitement et vaincre la menace des souches résistantes aux médicaments. Jusqu'à présent, le développement de nouveaux médicaments a été lent et leur incorporation dans les protocoles de traitement de la tuberculose s'est faite de manière séquentielle.* » D'où l'« accélérateur » ERA4TB, un partenariat public-privé qui regroupe les principaux acteurs mondiaux de la lutte contre la tuberculose, dans plus de 30 organisations de 12 pays de l'Union européenne et des États-Unis : des chercheurs académiques et des industriels. Il s'agit d'étudier simultanément l'efficacité de plusieurs

candidats médicaments et de combinaisons de médicaments, tout en permettant à de nouvelles molécules d'entrer dans le projet au stade de la recherche, en fonction du degré de connaissances recueillies. Le consortium veut en parallèle faire progresser les processus et les outils de développement de médicaments, nécessaires à l'accélération efficace de la mise au point de combinaisons de médicaments anti-tuberculeux. Il espère pouvoir développer dans les cinq ans à venir « *au moins deux ou plusieurs nouveaux schémas d'association présentant un potentiel de raccourcissement du traitement, prêts pour une évaluation clinique de phase II* ». Le Pr Stewart Cole, directeur général de l'Institut Pasteur et spécialiste mondiale reconnu de la tuberculose, est co-référent scientifique du projet ERA4TB, auquel participe plusieurs chercheurs de l'Institut, notamment dans l'unité de Pathogénomique mycobactérienne intégrée, dirigée par le Pr Roland Brosch (Lire l'Entretien p.5), et au sein du Groupe à 5 ans Individualité microbienne et infection, mené par Giulia Manina (Lire p.6).

\* *European Regimen Accelerator for Tuberculosis.*

de nouveaux cas annuels de tuberculose (44 % de tous les nouveaux cas), suivie de l'Afrique (25 %) et de la Région du Pacifique occidental (18 %). Deux tiers des nouveaux cas étaient concentrés dans huit pays (*Inde, Indonésie, Chine, Philippines, Pakistan, Nigéria, Bangladesh et Afrique du Sud*). La tuberculose reste aussi très présente en Amérique latine, en Europe de l'Est ou en Russie. À des degrés divers, elle touche tous les pays et toutes les tranches d'âge.

## Un quart de la population mondiale touchée par le bacille de Koch

Cette maladie infectieuse est due à une bactérie (*Mycobacterium tuberculosis*), découverte par l'Allemand Robert Koch en 1882, qui touche le plus souvent les poumons, même s'il existe des formes de tuberculose extra-pulmonaire, des méningites par exemple. Une image souvent associée à la maladie est celle du mouchoir tâché de sang après une toux violente. Les symptômes de la tuberculose pulmonaire sont, outre cette toux accompagnée d'expectorations parfois teintées de sang, des douleurs thoraciques, un état de faiblesse, une perte de poids, de la fièvre et des sueurs nocturnes. L'infection est transmise par les malades qui en toussant, éternuant ou crachant, projettent des bacilles tuberculeux dans l'air. Même si quelques bacilles inhalés peuvent suffire à infecter une personne, la contagiosité est moindre que pour d'autres infections à transmission aérienne comme la Covid-19, la grippe ou la rougeole : elle nécessite généralement des contacts prolongés et rapprochés. Un malade tuberculeux non traité peut néanmoins infecter entre 5 et 15 personnes par an.

SUITE P. 4



## La machinerie moléculaire du bacille de la tuberculose sous l'œil du Titan



« *Même si notre objectif premier est la recherche fondamentale, notre espoir est de découvrir de nouvelles cibles pour des antibiotiques contre la tuberculose.* » souligne le Professeur **Pedro Alzari**, responsable de l'unité de Microbiologie structurale à l'Institut Pasteur. « *Nous cherchons à comprendre à l'échelle moléculaire ce qui régit des processus clés du bacille de la tuberculose, tels que la division cellulaire. Il y a plus d'un demi-siècle, François Jacob disait que « le rêve de toute bactérie est de produire deux bactéries ». Dans le laboratoire, notre but est de décrypter ce rêve pour le bacille de la tuberculose. Ce phénomène est contrôlé par une machinerie moléculaire complexe, qu'on nomme le « divisome », qui comprend l'action concertée de plusieurs dizaines de protéines pour dupliquer le génome et reconstruire la paroi cellulaire. Or jusqu'à présent on a identifié seulement quelques-unes de ces protéines. Nous cherchons à découvrir et caractériser de nouvelles composantes du divisome, qui pourraient devenir des cibles thérapeutiques innovantes, car beaucoup d'antibiotiques – comme la pénicilline – agissent en attaquant la paroi cellulaire.* » Les recherches menées dans l'équipe de Pedro Alzari combinent l'échelle atomique à l'échelle cellulaire pour comprendre comment ces grands assemblages protéiques fonctionnent. Ces toutes dernières années, elles ont été accélérées par l'utilisation d'une bactérie modèle ainsi que par l'arrivée sur le campus de l'Institut Pasteur de nouvelles technologies d'imagerie comme le cryomicroscope électronique Titan Kryos. « *Nous avons décidé il y a 5 ans de focaliser nos travaux sur Corynebacterium glutamicum, une bactérie cousine de M. tuberculosis, dont le divisome présente les mêmes caractéristiques mais qui n'est pas pathogène et se multiplie bien plus vite. Et nos études structurales par rayons-X ont été complétées – et fortement potentialisées – par l'arrivée du Titan qui nous permet la visualisation de grands complexes protéiques à très haute résolution. Nos recherches avancent désormais beaucoup plus vite !* ».

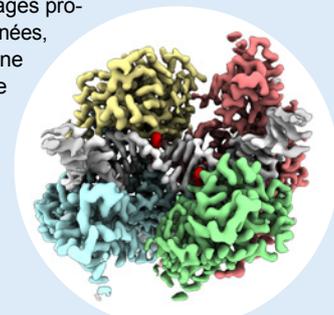


Image de cryo-microscopie électronique à très haute résolution de la gyrase de *M. tuberculosis*, une cible thérapeutique impliquée dans la duplication du génome pendant la division cellulaire, complexée à l'ADN (en gris) et à des antibiotiques (en rouge).



*Mycobacterium tuberculosis.*

ACTION  
PASTEUR

## Arrêter le traitement plus tôt et évaluer de nouvelles thérapies



La connaissance de la réponse immunitaire et comment elle est altérée par l'infection par le bacille de la tuberculose est importante pour la conception de nouveaux outils diagnostiques, prophylactiques et thérapeutiques. L'équipe de **Darragh Duffy**, responsable du laboratoire d'immunologie translationnelle, analyse cette réponse dans l'objectif de découvrir des biomarqueurs de la guérison. « *Nous savons que certains patients répondent avant d'autres au traitement, mais sans preuve de guérison, le traitement ne peut pas être arrêté, à cause du risque d'antibiorésistance. Des biomarqueurs qui indiqueraient si un patient est guéri permettraient de raccourcir pour certains ce traitement très dur. Nous travaillons à partir du sang de malades, en collaboration avec des cliniciens d'Afrique du Sud, un pays très touché par la tuberculose. Ils réalisent le bilan clinique, et nous, nous analysons le profil des molécules du système immunitaire. L'autre grand intérêt de ces marqueurs est qu'ils pourraient servir à la recherche thérapeutique, pour évaluer de nouveaux traitements.* » Ces travaux sont soutenus par la Fondation Bill & Melinda Gates.

*savons que certains patients répondent avant d'autres au traitement, mais sans preuve de guérison, le traitement ne peut pas être arrêté, à cause du risque d'antibiorésistance. Des biomarqueurs qui indiqueraient si un patient est guéri permettraient de raccourcir pour certains ce traitement très dur. Nous travaillons à partir du sang de malades, en collaboration avec des cliniciens d'Afrique du Sud, un pays très touché par la tuberculose. Ils réalisent le bilan clinique, et nous, nous analysons le profil des molécules du système immunitaire. L'autre grand intérêt de ces marqueurs est qu'ils pourraient servir à la recherche thérapeutique, pour évaluer de nouveaux traitements.* » Ces travaux sont soutenus par la Fondation Bill & Melinda Gates.

ACTION  
PASTEUR

## Un BCG amélioré

Un candidat-vaccin contre la tuberculose a été mis au point par l'équipe du Pr **Roland Brosch** en cherchant à améliorer le BCG, qui est une souche de la bactérie responsable de la tuberculose bovine (*Mycobacterium bovis*) atténuée, c'est-à-dire rendue non pathogène (voir p. 7 l'histoire du BCG). Les chercheurs ont voulu comprendre comment la bactérie *M. tuberculosis* se comportait dans sa principale cellule hôte : le macrophage, une cellule de notre système immunitaire qui « mange » les cellules ennemies. Le macrophage contient une sorte de poche – le phagosome – pour digérer ses proies. Le bacille de la tuberculose a la capacité de sortir du phagosome pour échapper à la destruction. Et utilise pour cela un « système de sécrétion » logé dans sa membrane, produisant de petites protéines qui abîment la paroi du phagosome. Les chercheurs ont montré que le BCG, lui, restait à l'intérieur de ce phagosome, car son système de sécrétion est incomplet. « *Nous avons élaboré un BCG recombinant en restaurant un système de sécrétion complet dans le BCG :*

*il peut ainsi sortir du phagosome et être plus immunogène.* » explique Roland Brosch. Ce candidat-vaccin apporte une meilleure protection que le BCG au laboratoire. Les études se poursuivent pour confirmer les premiers résultats.



*Mycobacterium bovis.*



Environ un quart de la population mondiale présenterait une tuberculose « latente » : ces personnes porteuses du bacille ne sont ni malades ni contagieuses, mais peuvent dans 5 à 15 % des cas développer un jour la maladie. Et certains plus que d'autres : les personnes ayant un système immunitaire déficient, notamment celles infectées par le VIH/sida, celles qui souffrent de malnutrition ou de diabète... La malnutrition à elle seule multiplie par 3 le risque de développer la maladie, et est associée à plus de 2 millions de cas annuels.

### Un traitement efficace mais très lourd

L'Organisation mondiale de la Santé estime qu'en l'absence de traitement, la tuberculose est mortelle dans 45 % des cas, et chez presque 100 % des personnes positives au VIH.

Basé sur une combinaison de quatre médicaments antituberculeux (isoniazide, rifampicine, pyrazinamide et éthambutol), le traitement est efficace mais long et non dénué d'effets secondaires : nausées, maux de ventre, vertiges... Ces antituberculeux ont été découverts entre 1952 et 1963 (d'autres ont été utilisés pour traiter la tuberculose dès la fin des années 40, la streptomycine notamment). Le protocole préconisé aujourd'hui doit être suivi pendant 6 mois pour guérir de la maladie, mais aussi éviter l'émergence de souches résistantes dont l'évolution est souvent beaucoup plus grave. Or beaucoup abandonnent leur traitement en chemin, notamment dans des pays dont le système de santé ne permet pas, ou peu, un suivi des malades dans la durée.

### La menace de la tuberculose multirésistante

La recherche se penche activement sur l'évaluation de nouvelles combinaisons de molécules (lire l'encadré p. 3) pour mettre au point des schémas thérapeutiques plus courts, et faire face à la tuberculose multirésistante dont l'émergence inquiète au plus haut point. Plus de 200 000 cas par an surviennent aujourd'hui – la moitié concentrés dans trois pays : l'Inde, la Chine et la Fédération de Russie – et ce chiffre ne cesse d'augmenter.

La tuberculose multirésistante survient lorsque le bacille responsable de la maladie n'est plus sensible aux deux médicaments antituberculeux de première intention les plus efficaces (l'isoniazide et la rifampicine). Elle peut être traitée et guérie

SUITE P. 6





## L'ENTRETIEN

## Pr Roland Brosch

Responsable de l'unité de Pathogénomique mycobactérienne intégrée à l'Institut Pasteur.

« La tuberculose est une maladie de la misère. Il faut être porteur du bacille mais aussi avoir une condition immunitaire fragilisée, souvent associée à des conditions sociales peu favorables, pour qu'il fasse ses ravages. »

#### Comment a évolué la situation de la tuberculose ces dernières années ?

Des programmes de l'Organisation mondiale de la Santé ont permis de passer de 3 millions de morts par an il y a 20 ans à 1,5 million aujourd'hui. C'est une grande amélioration mais la situation reste catastrophique, et s'est aggravée pendant la pandémie de Covid-19 : les programmes de surveillance ont été ralentis, en partie parce que les centres de diagnostic de la tuberculose ont été mobilisés pour le diagnostic du Covid. Aujourd'hui, la situation en Europe est bien moins problématique que dans les pays en développement, sauf dans certains pays de l'Est : l'effondrement du bloc soviétique a été à l'origine d'un nombre de cas important dans ces pays et en Russie, dont des cas de tuberculose multi-résistante : pendant des années, du fait de systèmes de santé défaillants, les gens n'ont pas pu suivre correctement leur traitement, souvent interrompu trop tôt. Or même si on a éliminé 99 % des bactéries, les 1 % qui restent deviennent persistantes, pouvant resurgir à tout moment, et aussi devenir résistantes aux antibiotiques.

#### Dans quelles circonstances survient la maladie ?

Dans beaucoup de pays, les taux de tuberculose remontent quand les gens ne vont pas bien et que la surveillance se relâche. En cas de guerre, de précarité, de famine, la situation sanitaire se dégrade. La tuberculose est une maladie de la misère. Les gens bien nourris, ayant un bon système immunitaire et une bonne hygiène de vie sont plus rarement touchés. Il faut être porteur du bacille mais aussi avoir une condition immunitaire fragilisée, souvent associée à une situation sociale peu favorable, pour qu'il fasse ses ravages. On considère qu'un quart de la population

mondiale est infectée, et 5 à 10 % développeront la maladie au cours de leur vie. Même si une grande partie des gens contrôle donc naturellement l'infection, cet énorme réservoir humain du bacille tuberculeux entretient l'épidémie : il génère des millions des malades qui infectent d'autres personnes dont certaines vont déclarer la maladie. C'est un cercle vicieux au bénéfice des bacilles de la tuberculose, sélectionné par leur co-évolution avec l'Homme pendant des milliers d'années.

#### Quels sont les enjeux de la recherche ?

Comme on ne peut pas traiter 25 % de la population mondiale, un des enjeux est de trouver des « signatures » dans le sang qui indiqueraient si la personne va développer ou non une tuberculose. Un autre enjeu est d'éviter et de traiter la résistance. Si les souches deviennent résistantes au traitement, on revient 100 ans en arrière ! Le défi majeur aujourd'hui est de trouver des traitements plus courts contre la tuberculose. Et de mettre au point un meilleur vaccin que le BCG pour éviter la tuberculose pulmonaire de l'adulte, car c'est la forme la plus fréquente de la maladie, qui de plus permet une transmission très efficace par aérosols des bacilles à d'autres personnes.

#### Quelles sont les principales difficultés ?

*M. tuberculosis* est une bactérie très difficile à étudier. Il faut travailler en environnement sécurisé, dans des laboratoires P3, et plus encore avec des souches multirésistantes. L'autre grand problème est que *M. tuberculosis* croît très lentement. Avec la bactérie *E. coli*, qui se divise toutes les 20 minutes, on obtient en quelques heures des milliards de bactéries, alors qu'il faut mettre *Mycobacterium*

“

Le défi majeur de la recherche aujourd'hui est de trouver des traitements plus courts contre la tuberculose, et de mettre au point un vaccin plus efficace que le BCG contre la tuberculose pulmonaire de l'adulte.”

*tuberculosis* en culture 3 semaines avant de voir apparaître de petites colonies bactériennes. Du coup, les expériences durent des mois. C'est un frein très important pour la recherche.

#### Quels sont les principaux axes de recherche de votre équipe ?

Nous nous intéressons au génome de *M. tuberculosis* pour retracer l'évolution du bacille et pour connaître, en le comparant à celui d'autres mycobactéries, ses gènes de virulence (lire p.2) ou encore comprendre pourquoi il se multiplie aussi lentement, et si cela présente un avantage pour lui. Cette recherche fondamentale peut conduire à la découverte de nouvelles cibles thérapeutiques. Nous travaillons en parallèle sur un candidat vaccin (lire ci-contre), et nous participons au programme européen ERA4TB pour la recherche de nouveaux traitements de la tuberculose.

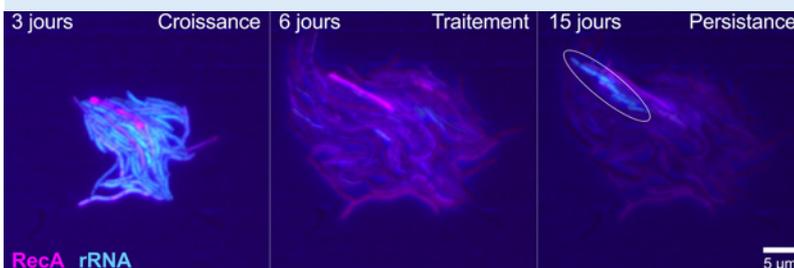


## Les bacilles filmés en temps réel pour étudier leur diversité



« Les populations de *Mycobacterium tuberculosis* sont très hétérogènes, en particulier en situation hostile, comme par exemple en présence d'antibiotiques, et ceci favorise leur survie. Il faut prendre en compte cette diversité pour pouvoir mieux combattre cette bactérie. » nous explique **Giulia Manina**, responsable du Groupe à 5 ans Individualité microbienne et infection à l'Institut Pasteur. Son équipe a mis au point, grâce à

des technologies de micro-ingénierie, un dispositif original pour étudier les bacilles : il s'agit d'un ensemble de 32 mini-puits (des « chambres de cultures microfluidiques »), chacun contenant la bactérie dans une condition de culture particulière (avec un antibiotique, sans, etc.), placé sous le microscope et filmé en temps réel. Le comportement des bactéries dans différentes conditions peut ainsi être observé en parallèle pendant un mois. Pour cela, les chercheurs modifient préalablement les bactéries, pour qu'une protéine donnée soit couplée lors de sa synthèse à une molécule fluorescente, une « étiquette » qui permettra de détecter sa présence et de la localiser. « Nous avons par exemple étudié l'expression du gène *recA*, qui intervient dans la réparation de l'ADN, un processus naturel qui corrige de petites erreurs dans le génome d'une cellule. » poursuit Giulia. « Nous avons montré que les bacilles chez lesquels la réparation est en cours sont plus sensibles aux antibiotiques. Avec des molécules qui augmentent la synthèse de *RecA*, nous pouvons homogénéiser une population de bacilles pour les rendre tous plus sensibles. L'idée est d'avoir un « pré-traitement » avant d'administrer des antibiotiques, pour améliorer la thérapie. » L'équipe travaille particulièrement sur les bactéries « persistantes », celles qui échappent à la fois à l'immunité de l'hôte et au traitement, et peuvent se maintenir à long terme puis se réactiver, risquant aussi de devenir multirésistantes aux antibiotiques. « Un de nos objectifs est d'identifier des biomarqueurs pour le diagnostic des bacilles persistants, qui ne peuvent pas être détectés directement et représentent un obstacle majeur au contrôle de l'infection. » De tels bacilles sont notamment présents en cas de tuberculose latente, cet état asymptomatique qui concernerait un quart de la population mondiale. L'équipe s'apprête à collaborer avec des cliniciens pour étudier des souches du bacille provenant de malades, et fait aussi partie du consortium ER4TB (voir p. 3), l'accélérateur pour la recherche de nouveaux traitements contre la tuberculose, qui utilisera ses « plateformes microfluidiques » pour l'évaluation de nouvelles molécules thérapeutiques.



Évolution d'une population de bacilles de la tuberculose dans le temps, et impact du traitement.



à l'aide de médicaments de deuxième intention, très coûteux, plus toxiques, et administrés plus longtemps : le traitement reste moins efficace et peut durer deux ans ! L'introduction ces dernières années de nouvelles molécules, comme la bédaquiline, a néanmoins permis d'améliorer l'efficacité du traitement des cas de tuberculose multirésistante. En cas de résistance plus sévère, avec des bacilles insensibles aux médicaments de deuxième intention, la médecine se trouve en situation d'impasse thérapeutique, face à des cas de tuberculose devenus totalement incurables.

### Le BCG très utile chez l'enfant

Autre outil majeur de lutte contre la tuberculose : le BCG, un des vaccins les plus administrés au monde, qui a sauvé en 100 ans des centaines de millions de vie, très efficace pour empêcher les formes graves de tuberculose chez l'enfant. La vaccination par le BCG est devenue obligatoire en France dès la fin des années 40 et jusqu'en 2007 afin de protéger les nourrissons, dès la naissance, et reste recommandée pour certains groupes à risque ou dans certaines régions. Mais son efficacité contre la tuberculose pulmonaire chez l'adulte n'atteint guère plus de 50 %. Cette dernière forme, la plus contagieuse, étant responsable de la propagation de la maladie dans le monde, un autre grand défi de la recherche est d'obtenir un vaccin plus efficace chez l'adulte (voir encadré p. 4).

### Une situation aggravée par la pandémie de Covid-19

Aujourd'hui, les voyants restent plus que jamais au rouge : la situation de la tuberculose s'est encore aggravée pendant la pandémie de Covid-19, comme l'a souligné le Dr Tedros Adhanom Ghebreyesus, directeur général de l'OMS : « Le nombre de personnes ayant bénéficié de soins contre la tuberculose aurait baissé de 1,4 million en 2020 par rapport à 2019, soit une réduction de 21 %. (...) Les conséquences de la Covid-19 vont bien au-delà de la mortalité et de la morbidité causées par le virus lui-même. Les perturbations qu'ont subies les services essentiels de lutte contre cette maladie sont un exemple tragique parmi d'autres de l'impact disproportionné que la pandémie a sur certaines personnes parmi les plus pauvres au monde, déjà plus exposées au risque de tuberculose ».

Albert Calmette, en compagnie du Dr Lacomme, administre le BCG par voie buccale au fils de son collaborateur le Dr Abelardo Saenz, à Paris le 6 juin 1931.

BCG

# Il y a 100 ans, la première vaccination contre la tuberculose



Albert Calmette et Camille Guérin dans les années 20.

**L'année 2021 marque les 100 ans de la première vaccination d'un nourrisson avec le vaccin BCG. Si la tuberculose reste l'une des dix premières causes de mortalité dans le monde, ce vaccin, mis au point à l'Institut Pasteur, a fait diminuer fortement le nombre de cas et sauvé des dizaines de millions de vie. Retour sur sa découverte.**

**A**lbert Calmette arrive à Lille en 1897, en tant que directeur de l'annexe de l'Institut Pasteur qui venait d'y être créée. C'est alors qu'il commence à s'intéresser à la tuberculose. Lille est encore une ville très ouvrière, et cette maladie y est répandue et mortelle.

## Calmette et Guérin, deux chercheurs en quête d'un vaccin

Calmette commence un travail de longue haleine : la recherche d'un vaccin contre la tuberculose. Il fait alors appel à Camille Guérin, vétérinaire diplômé de l'école de Maison-Alfort et jeune chercheur de 24 ans. Guérin pourra notamment aider Calmette pour les expériences sur les animaux. Les bovins sont touchés par une souche de la tuberculose bovine très proche de celle de l'homme.

En 1908, Calmette et Guérin mettent en culture, afin de l'étudier, une souche de la tuberculose bovine isolée d'une mammite de vache. Ils ne se doutent alors pas que c'est cette mise en culture, sur un milieu constitué de fragments de pomme de terre

bouillies dans de la bile de bœuf, immergés dans de la bile glycinée et stérile, qui les mènera à la découverte du vaccin. Toutes les trois semaines, ils effectuent un repiquage des bactéries. Le repiquage consiste à prendre une partie des bactéries cultivées pour les mettre sur un nouveau milieu, toujours avec la même composition.

## Une souche inoffensive obtenue après 13 ans et 230 repiquages

Les bactéries issues de ces enchaînements de repiquages sont ensuite inoculées à de jeunes bœufs. Ils observent tout d'abord une augmentation de la virulence des bactéries. Mais à partir d'une trentaine de repiquages, la virulence diminue. Calmette et Guérin continuent leurs expériences jusqu'à arriver, 13 ans et 230 repiquages après la première mise en culture, à une souche totalement inoffensive ! Ils réalisent des expériences sur les bœufs qui montrent que cette souche ne les rend pas malades, mais leur confère une immunité contre la tuberculose.

En juillet 1921, le premier essai sur un nourrisson est réalisé. Calmette accepte de faire cet essai sur la demande du docteur Weill Hallé, pédiatre à l'Hôpital de la Charité, car le nourrisson est en danger de mort : sa grand-mère, qui l'élève, est atteinte de tuberculose. L'enfant est sauvé grâce au vaccin. Celui-ci est alors administré à quelques centaines de nourrissons jusqu'en 1924, avant d'être généralisé sous le nom de BCG (Bacille de Calmette et Guérin).

Le vaccin BCG devient obligatoire en France à partir de 1950. Il a permis de faire drastiquement chuter la mortalité due à la tuberculose, et fait partie du programme de vaccination élargie pour les pays en voie de développement de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) : aujourd'hui, 100 millions sont vaccinés chaque année. Il n'est plus obligatoire en France depuis 2007, mais reste fortement recommandé pour les populations à risque et les résidents de Guyane, Mayotte ou d'Île-de-France où la tuberculose circule encore.



1. *Mycobacterium bovis* (bacille de la tuberculose bovine) en culture. 2. Albert Calmette (sans blouse) et Camille Guérin (à sa droite), avec leur équipe, à la fin des années vingt. Ils ont mis au point le vaccin contre la tuberculose (le BCG) en 1921. 3. Laboratoires du BCG à l'Institut Pasteur vers 1930.



Streptocoques (points en orange) à la surface de cellules épithéliales pulmonaires humaines.

## MICROBIOTE INTESTINAL ; MÉNINGITES

# Méningite à streptocoque B : l'immatunité du microbiote fragilise le nouveau-né

**L**a flore bactérienne intestinale joue un rôle majeur dans le développement de l'immunité, mais elle est absente à la naissance et immature au cours des premières années de la vie.

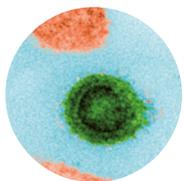
Une étude\* est venue montrer les conséquences de cette immaturité lors de l'infection par le streptocoque B, responsable de la moitié des méningites néonatales en Europe. Cette bactérie colonise aisément l'intestin du nouveau-né dont la flore est immature, et franchit ensuite les barrières tissulaires encore peu étanches de l'intestin vers le sang, puis du sang vers le cerveau. Les résultats de ces travaux illustrent l'importance du microbiote intestinal, et son rôle dans la protection contre les infections.

\* Dirigée par Marc Lecuit, responsable de l'unité Biologie de l'infection à l'Institut Pasteur et l'Inserm, d'Université de Paris et l'hôpital Necker-Enfants malades.

## DENGUE

# Un nouvel indicateur pour prédire les formes graves de la maladie

**U**ne équipe internationale de chercheurs\* pourrait avoir découvert l'un des mécanismes responsable des formes hémorragiques de la dengue, qui concernent 500 000 personnes par an et sont mortelles dans 2,5% des cas.



Virus de la dengue type 1 infectant des cellules neuronales.

Les scientifiques ont remarqué sur certains anticorps anti-dengues l'absence d'une molécule : le fucose. Sa disparition favorise la liaison de l'anticorps avec les globules blancs, sur-activant le système immunitaire : en découle une inflammation et une évolution vers une forme grave de la maladie. Détecter la présence plus ou moins importante de ces anticorps dépourvus de fucose au moment d'une hospitalisation pourrait donc permettre de

prédire l'évolution de l'état du patient. S'il n'existe à ce jour aucun traitement spécifique pour les formes sévères de la dengue, cette découverte permet de mieux comprendre la maladie, point de départ pour le développement d'une thérapie efficace.

\* Chercheurs de l'unité d'immunologie de l'Institut Pasteur du Cambodge, de l'Université de Rockefeller, en collaboration avec l'unité de Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses de l'Institut Pasteur à Paris, dirigée par Anavaj Sakuntabhai, et le CNRS.

## COVID-19

# Le virus cible le système de nettoyage des voies respiratoires

**P**résentes sur l'épithélium respiratoire des fosses nasales jusqu'aux bronches, les cellules ciliées permettent l'évacuation du mucus dans lequel sont piégés les particules et pathogènes inhalés.



Image par microscopie électronique à balayage d'une cellule ciliée infectée par le SARS-CoV-2, avec quelques cils restants et des particules virales (colorisées en bleu).

Des chercheurs\* ont démontré que la multiplication du SARS-CoV-2 dans les voies respiratoires ciblait particulièrement ces cellules ciliées. Or sans le battement des cils, le mécanisme de clairance mucociliaire est enrayé : le mucus ne peut plus être évacué, ce qui pourrait faciliter la progression du virus et lui permettre d'atteindre les alvéoles pulmonaires, pour y déclencher une pneumonie. Dans les cellules ciliées, l'infection

par le SARS-CoV-2 est corrélée à la disparition précoce de la protéine FoxJ1, un facteur de transcription impliqué dans la formation et le maintien des cils. L'altération de la fonction auto-nettoyante des voies respiratoires pourrait aussi expliquer pourquoi les patients atteints d'une forme sévère de la Covid-19 sont particulièrement sensibles aux infections secondaires bactériennes. L'infection virale favoriserait en effet la propagation d'autres agents pathogènes inhalés. Comprendre comment le SARS-CoV-2 se propage dans les voies respiratoires sera également essentiel pour identifier les paramètres qui contrôlent la contagiosité des différents variants viraux.

\* Étude menée par Lisa Chakrabarti, responsable du Groupe Contrôle des Infections Virales Chroniques (CIVIC), dans l'unité Virus et Immunité dirigée par Olivier Schwartz à l'Institut Pasteur, en collaboration avec les équipes du consortium NeuroCovid, le CNRS et l'Inserm.

## MÉLANOME

# Une immunothérapie qui n'aggrave pas la Covid-19

**C**hez des patients atteints de mélanome et infectés par le SARS-CoV-2, des chercheurs\* ont constaté que l'immunothérapie\*\* utilisée pour traiter leur cancer n'était pas associée à des formes sévères de la Covid-19.

Au contraire, le traitement semble améliorer l'immunité cellulaire antivirale. Si le mécanisme exact de cet effet inattendu reste à décrypter, ces résultats ouvrent de nouvelles pistes de recherche dans la lutte contre les formes graves de la Covid-19.

\* Chercheurs et médecins du laboratoire d'immunologie translationnelle de l'Institut Pasteur, dirigé par Darragh Duffy, de l'AP-HP, d'Université de Paris et de Sorbonne Université.

\*\* Traitement par inhibiteurs de checkpoints immunitaires (anti-PD1 et anti-CTLA4).

MÉCANISMES

# Comment les bactéries résistent-elles aux antibiotiques ?

Le 18 novembre prochain, la Journée européenne d'information sur les antibiotiques nous alertera à nouveau sur le phénomène de l'antibiorésistance, qui pourrait provoquer 10 millions de décès en 2050 si rien n'est fait d'ici là. Mais quels en sont ses mécanismes ?

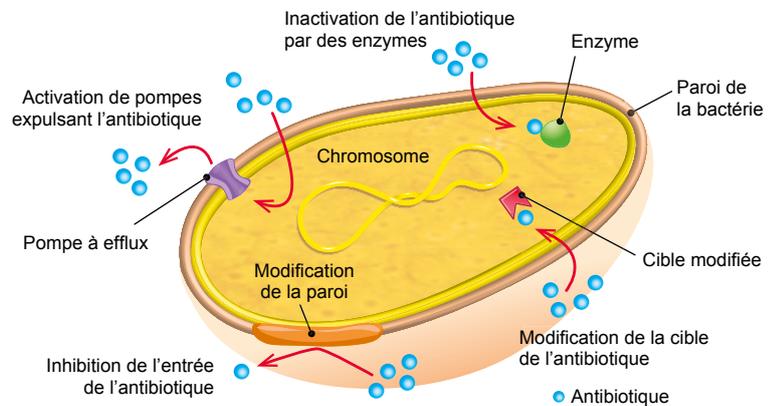


Biofilm de bactéries résistantes aux antibiotiques.

Certaines bactéries sont naturellement résistantes à des antibiotiques : grâce à leur patrimoine génétique, elles sont insensibles à un certain nombre d'agents. Ainsi les *Escherichia coli* résistent à la vancomycine, et les *Pseudomonas aeruginosa*, cause de graves infections nosocomiales, à l'ampicilline. Mais le phénomène préoccupant est bien la

résistance « acquise », lorsque des bactéries auparavant sensibles deviennent subitement résistantes à un ou plusieurs antibiotiques. Deux mécanismes peuvent en être à l'origine : une mutation génétique qui donne à la bactérie les capacités de contourner l'effet néfaste de l'antibiotique ; ou bien l'acquisition de fragments d'ADN porteurs d'un ou plusieurs gènes de résistance, en provenance d'une autre bactérie. Comment fonctionne cette résistance ? La bactérie peut par exemple

Quelques mécanismes permettant à une bactérie de résister à un antibiotique



produire un enzyme qui inactive l'antibiotique. Chez d'autres, la membrane bactérienne s'imperméabilise. D'autres encore modifient la cible de l'antibiotique. Certaines sont équipées de véritables pompes insérées dans leurs membranes afin d'éjecter les molécules d'antibiotique vers l'extérieur. C'est donc par différents stratagèmes que les bactéries résistent à un ou plusieurs antibiotiques. Des parades qui ne simplifient pas le développement de nouvelles molécules...

FOCUS

## Qu'est-ce que la variole du singe ?

**Vaccin et variole humaine sont deux virus dont l'histoire n'est plus à raconter, mais un de leur cousin, le virus de la variole du singe (ou « Monkeypox »), commence à faire sérieusement parler de lui.**

Transmis par des animaux ou par des personnes infectées, ce troisième membre du genre *Orthopoxvirus* à pouvoir infecter l'être humain a été découvert en Afrique centrale en 1970, peu après l'éradication de la variole humaine dans la zone.

Aujourd'hui endémique en République démocratique du Congo, la variole du singe a été identifiée dans 10 pays d'Afrique, et est sortie du continent africain en 2003 avec des cas humains identifiés aux États-Unis, contaminés par des chiens de prairie eux-mêmes infectés par des rongeurs africains importés. La plus grosse flambée épidémique connue à ce jour a eu lieu entre 2017 et 2019 au Nigéria (205 cas confirmés et 9 décès). Plusieurs personnes en provenance de ce pays ou leurs proches ont depuis déclaré la maladie au Royaume-Uni, en Israël et à Singapour.

Les symptômes de la variole du singe sont proches de ceux de la variole humaine : au bout de 6 à 16 jours et après une courte phase fiévreuse, des lésions cutanées maculo-papulaires apparaissent sur le corps, en commençant par le visage. La maladie se guérit le plus souvent de manière spontanée au bout de deux

ou trois semaines, mais peut s'avérer mortelle dans 1 à 10% des cas, principalement chez les enfants.

L'augmentation récente du nombre de cas humains de variole du singe serait due à deux facteurs principaux : le déclin mondial de l'immunité des populations contre la variole humaine, la vaccination antivariolique (efficace à 85% contre la variole du singe) ayant été arrêtée dans les années 1980 après l'éradication de la maladie ; la dégradation des écosystèmes et les déséquilibres qui en résultent, comme la multiplication des zones d'interfaces entre animaux et humains. Maladie émergente, la variole du singe est de plus en plus perçue comme une menace possible pour la santé publique.



Dans le village pygmée de Toma (commune de Ndolobo, RCA), touché par un cas de Monkeypox.

## VARIOLE DU SINGE EN RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE

## L'homme se contaminerait depuis des réservoirs animaux forestiers

COVID-19

## AFROSCREEN: renforcer la surveillance des variants dans 13 pays d'Afrique

**F**ace au besoin urgent de surveillance de l'évolution des variants du SARS-CoV-2, le projet AFROSCREEN a été lancé pour renforcer les capacités de séquençage génomique des laboratoires dans plusieurs pays africains.



Financé par l'Agence française de développement (AFD) à hauteur de 10 millions d'euros, le projet est mené par l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes en partenariat avec l'Institut Pasteur, l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et 20 laboratoires de 13 pays d'Afrique\*. La mise en place dans ces pays d'une stratégie efficace de surveillance et de séquençage permettra de suivre plus précisément l'évolution, la diffusion et l'impact clinique des variants dans la population, mais aussi d'adapter les priorités de santé publique. A terme, le programme consolidera des plateformes technologiques en structurant un réseau pérenne de surveillance des pathogènes émergents en Afrique. Pas moins de sept instituts du Pasteur Network sont impliqués, en République centrafricaine, Côte d'Ivoire, Guinée, Sénégal, Cameroun, Niger et Madagascar.

\*Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Ghana, Guinée, Madagascar, Mali, Niger, République centrafricaine, République démocratique du Congo, Sénégal, Togo.

**L**a variole du singe est une maladie infectieuse émergente causée par le virus monkeypox (Voir page 9), transmis à l'humain par contact direct avec des animaux infectés, ou avec les fluides biologiques ou gouttelettes respiratoires d'une personne infectée.



Mission d'investigation d'experts de l'Institut Pasteur de Bangui autour d'un cas de Monkeypox.

Des cas humains de variole du singe sont retrouvés dans plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale, notamment en République démocratique du Congo (RDC) et en République centrafricaine (RCA) où une augmentation du nombre de cas est observée depuis deux décennies. Les génomes de 10 isolats de virus monkeypox collectés lors d'épidé-

mies entre 2001 et 2018 en RCA ont récemment été séquencés, alors qu'aucune donnée génomique sur ce virus n'existait dans ce pays. « Nos principaux résultats indiquent que les 10 isolats de RCA appartiennent à trois lignées étroitement liées à celles trouvées en RDC ainsi qu'à la forêt tropicale du bassin du Congo », remarque Nicolas Berthet\*. « Comme la plupart des cas humains en RCA sont survenus à la lisière nord des forêts tropicales occidentales et orientales, la transmission à partir d'animaux sauvages vivant dans ces forêts est l'hypothèse la plus probable. De plus, les estimations de datation moléculaire suggèrent que les périodes d'instabilité politique intense ont entraîné des mouvements de population à l'intérieur du pays qui ont pu conduire à des contacts plus fréquents avec les animaux sauvages hôtes. » La situation socio-économique de la RCA, les conflits armés et les perturbations écologiques majorent les interactions entre populations humaines et animaux sauvages et donc le risque de zoonoses.

\* Nicolas Berthet est chercheur à l'Institut Pasteur à Paris (unité Environnement et risques infectieux) et à l'Institut Pasteur de Shanghai - Académie chinoise des Sciences. Projet réalisé en collaboration avec IP Bangui et autres partenaires (Consortium AFRIPOX).

## QUÉBEC (CANADA)

## Un laboratoire de haute-sécurité pour la recherche sur la Covid-19 et d'autres pathogènes

**M**embre du Pasteur Network, le réseau international des Instituts Pasteur, et de l'Institut national de la recherche scientifique (INRS) canadien, le Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, situé à Laval au Québec, a inauguré son nouveau laboratoire de niveau de confinement 3 (NC3). Financé par l'INRS, le NC3 permettra à des équipes de recherche de manipuler des agents pathogènes préoccupants pour la santé publique québécoise et mondiale, tels que le SARS-CoV-2, le virus du Nil occidental et la bactérie causant la tuberculose, dans des conditions sécuritaires. Ce laboratoire de pointe permettra d'effectuer des recherches *in vitro* sur plusieurs pathogènes à haut risque dans des conditions infectieuses proches de celles des maladies qu'ils causent.



GÉNÉROSITÉ

# Des prix très pasteurien

Les familles d'anciens pasteurien ainsi que de généreux mécènes ont créé des prix pour encourager les chercheurs de l'Institut Pasteur. Tour d'horizon.

## PRIX PASTEUR VALLERY-RADOT

*En souvenir du petit-fils de Louis Pasteur*

Petit-fils de Louis Pasteur, Joseph Louis Pasteur Vallery-Radot fut médecin, président du Comité médical de la Résistance, académicien, politicien, et biographe de son grand-père. Sa veuve Jacqueline Pasteur Vallery - Radot a fait de la Bibliothèque nationale de France (BnF) son légataire universel, demandant dans ses dispositions testamentaires à ce que la BnF attribue chaque année, en accord avec l'Institut Pasteur, deux prix de 16 000 euros chacun financés par les revenus issus du capital de son legs : depuis 2007, ces prix récompensent deux personnalités françaises de moins de 50 ans, travaillant à l'Institut Pasteur, « *ayant conçu au cours des cinq dernières années une œuvre scientifique d'envergure dans le domaine de la biologie ou de la physique-chimie, en dignes héritiers de Louis Pasteur* ». Les lauréats sont désignés par un jury présidé par le Secrétaire perpétuel de l'Académie des sciences et composé de membres de l'Institut Pasteur et de l'Académie des sciences.



Jérôme Gros, responsable de l'unité Régulation dynamique de la morphogenèse de l'Institut Pasteur, et Etienne Patin, chercheur l'unité Génétique évolutive humaine de l'Institut Pasteur, lauréats du prix Pasteur Vallery-Radot 2021.

## PRIX RENÉ ET ANDRÉE DUSQUENE

Madame Andrée Duquesne a institué pour légataires universels conjoints le Comité de Paris de la Ligue contre le Cancer et l'Institut Pasteur. La totalité de sa fortune a été placée de telle sorte que les intérêts produits financent des prix annuels de recherche, remis chaque année à des chercheurs choisis par ses deux légataires. Ces deux prix de recherche prestigieux s'élèvent chacun à 75 000 euros.

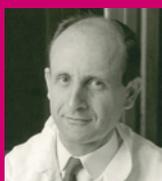
## PRIX THÉRÈSE LEBRASSEUR

La Fondation Thérèse Lebrasseur, créée en 1978 sous l'égide de la Fondation de France, attribue un prix annuel, doté d'un montant de 50 000 euros, à un chercheur de l'Institut Pasteur, désigné par le conseil scientifique de l'Institut Pasteur, sous la condition qu'il n'ait jamais eu recours à la vivisection.

## PRIX GEORGES, JACQUES ET ELIAS CANETTI

*La recherche sur la tuberculose encouragée*

Le prix Georges, Jacques et Elias Canetti est né en 2006 à la suite de la donation à l'Institut Pasteur, par la famille Canetti, de 158 lettres manuscrites échangées entre les trois frères Canetti : Georges, médecin et chercheur à l'Institut Pasteur; Jacques, producteur musical et fondateur du théâtre des Trois Baudets; Elias, prix Nobel de littérature.



Ce prix est un hommage au Professeur Georges Canetti (1911-1971) qui a consacré sa vie à la recherche sur la tuberculose. Il a été l'un des pionniers des traitements associant plusieurs antibiotiques – des bithérapies, puis des trithérapies. Il a mis au point une méthode d'antibiogramme toujours utilisée et a découvert une mycobactérie rare qui porte aujourd'hui son nom : *Mycobacterium canetti* (voir notre dossier p.2). Depuis sa création, le prix Georges, Jacques et Elias Canetti, d'un montant de 10 000 euros, récompense chaque année des chercheurs de l'Institut Pasteur pour leurs travaux sur l'étude des maladies infectieuses, en particulier de la tuberculose.

## PRIX GEORGES ZERMATI

Comme Thérèse Lebrasseur, Madame Marie Zermati a souhaité la création d'une Fondation, créée en 1986, en hommage à son mari décédé, également sous l'égide de la Fondation de France. La Fondation Georges Zermati, récompense chaque année un chercheur pasteurien, quelle que soit sa discipline, désigné par le conseil scientifique de l'Institut Pasteur.



PASTEURDON 2021

# Merci!

**V**ous avez été très nombreux à manifester votre soutien à nos chercheurs le mois dernier, lors de la 15<sup>e</sup> édition du Pasteurdon.

La mobilisation de la comédienne Alexandra Lamy, fidèle marraine de l'opération, la diffusion de notre dernier film, l'engagement de 34 animateurs et journalistes de près de 50 médias, et les opérations menées par plusieurs entreprises partenaires\* ont contribué à sensibiliser le public à l'importance des travaux de nos 1500 chercheurs. Vous le savez : qu'il s'agisse de lutter contre les maladies infectieuses, la Covid-19 bien sûr, mais aussi Zika ou le chikungunya, contre les cancers, contre des maladies neurodégénératives et bien d'autres encore, nos scientifiques sont pleinement investis. La présence à leurs côtés des donateurs de l'Institut Pasteur est pour eux, au-delà de l'aide financière, un immense encouragement. **L'Institut Pasteur vous remercie donc très chaleureusement pour votre générosité envers ses chercheurs. Ensemble, défendons la recherche.**

\* ASSU 2000, AG2R LA MONDIALE, Fondation Le Roch - Les mousquetaires.

COVID-19, CANCERS, ANTIBIORÉSISTANCE

## À la rencontre des chercheurs de l'Institut Pasteur

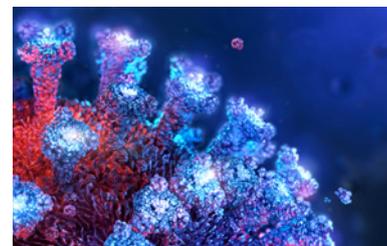
### L'émission du Pasteurdon à voir ou à revoir



Lisa Chakrabarti

À l'occasion du Pasteurdon, vous avez peut-être pu assister à notre émission digitale, réalisée avec Figaro Partner, le 7 octobre dernier. Vous pouvez désormais la visionner en replay.

Nos chercheurs vous expliquent leurs travaux sur la Covid-19, les cancers et l'antibiorésistance : retrouvez **Etienne Simon-Lorière** (Groupe Génomique évolutive des virus à ARN) et **Lisa Chakrabarti** (Unité virus et immunité), **Ludovic Deriano** (Unité Intégrité du génome, immunité et cancer) et **Mélanie Hamon** (Unité Chromatine et infection) sur le site [pasteurdon.fr](http://pasteurdon.fr).



## TOUT SUR LA COVID-19

Nous vous rappelons qu'un espace d'information sur le coronavirus SARS-CoV-2 et la Covid-19 est à votre disposition sur notre site [pasteur.fr](http://pasteur.fr). Vous y trouverez toutes les actualités, les communiqués de presse et les vidéos de l'Institut Pasteur sur ce sujet, ainsi que notre « fiche maladie ». Vous pourrez également suivre les modélisations de l'épidémie régulièrement mises à jour par nos chercheurs.

**Actualités :** [www.pasteur.fr/fr/sars-cov-2-covid-19-institut-pasteur](http://www.pasteur.fr/fr/sars-cov-2-covid-19-institut-pasteur)

**Espace modélisations :** [modelisation-covid19.pasteur.fr](http://modelisation-covid19.pasteur.fr)

## Elles ont couru pour l'Institut Pasteur

La Parisienne est une course à pied réservée aux femmes organisée à Paris en septembre chaque année depuis 1997, sur une distance de 7 km cette année.



Le 12 septembre dernier, 47 Pasteuriennes ont porté un dossard aux couleurs du Pasteurdon. Une belle façon d'afficher leur engagement pour l'Institut Pasteur et leur volonté de faire connaître son besoin de dons, tout au long d'un parcours qui a de quoi ravir les amoureux de la capitale : départ au pied de la Tour Eiffel, passage devant le Palais de Tokyo, sur les Champs-Élysées, devant les Petit Palais et Grand Palais, sur le Pont Alexandre III, place des Invalides, balade sur les Berges de Seine et arrivée au milieu du Champ de Mars...

## 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](http://www.pasteur.fr)

Par chèque bancaire libellé à l'ordre de l'Institut Pasteur

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

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



MES COORDONNÉES

Nom.....

Prénom.....

Adresse.....

La lettre de l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur

**Directeur de la publication :** Stewart Cole • **Directeurs de la rédaction :** Antoine Bogaerts, Frédérique Chegaray • **Rédactrice en chef :** Corinne Jamma. **Ont participé à la rédaction de ce numéro :** Arthur Amiel, Gaia Jouanna, Sandra Legout, Myriam Rebeyrotte • **Direction artistique, réalisation :** BRIEF • **Crédit photos :** © Institut Pasteur / François Gardy, © Institut Pasteur, Shutterstock, D.R. • **Impression :** Imprimerie Bulls Market Group • **N° de commission paritaire :** 0122 H 88711 • **ISSN :** 1243-8863 • **Abonnement :** 6 euros pour 4 numéros par an • **Contact :** Institut Pasteur – 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris – Tél. 01 40 61 33 33

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

