



Les découvertes de
l'Institut Pasteur
en 2023

2023 a été riche en belles découvertes dans des domaines aussi divers que l'immunothérapie des cancers, la dépression, le paludisme, la résistance aux agents antimicrobiens, l'étude du moustique tigre, l'asthme, le SARS-CoV-2...

Chers amis de l'Institut Pasteur,

L'année 2023 a été marquée par une série de nouvelles découvertes scientifiques à l'Institut Pasteur.

C'est avec une certaine émotion que je vous présente ici ces avancées 2023, car cette année est aussi la dernière de mon mandat. Je souhaite donc avant tout saluer l'arrivée de la Professeure Yasmine Belkaid à la direction générale de l'Institut Pasteur; elle a pris ses fonctions le 1^{er} janvier dernier (voir page suivante). Chercheuse de renommée internationale, formée à l'étude des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur, elle dirigeait aux États-Unis, avant sa nomination à la tête de notre institut, le Centre d'immunologie humaine des *National Institutes of Health* (NIH, l'agence américaine de la recherche médicale et biomédicale). Je suis certain qu'elle impulsera des programmes ambitieux et novateurs et qu'elle renforcera encore le rayonnement de notre institut en France et dans le monde.

Pour ma part, j'aimerais vous dire à quel point j'ai pu mesurer tout au long de mon mandat l'élan que nous donne votre générosité. En échangeant avec plusieurs d'entre vous, j'ai constaté très concrètement la force de votre engagement et de votre fidélité aux côtés de nos chercheurs. Sans votre soutien, rien ne serait possible. Vos contributions sont essentielles pour maintenir l'Institut Pasteur au plus haut niveau scientifique et technologique, et accélérer ainsi les avancées de la recherche. Votre mobilisation nous permet aussi d'assurer notre réactivité en cas d'émergence de nouvelles maladies.

Vous constaterez dans ce document que 2023 a été riche en belles découvertes dans des domaines

aussi divers que l'immunothérapie des cancers, la dépression, le paludisme, la résistance aux agents antimicrobiens, l'étude du moustique tigre, l'asthme, et le SARS-CoV-2, ... Cette variété des recherches et des enjeux de santé abordés montre combien nos scientifiques sont engagés sur les nombreux fronts de la santé humaine, et cette diversité est une de nos plus grandes forces.

L'année 2023 a également été marquée par les 40 ans de l'identification du virus du sida (VIH) à l'Institut Pasteur, avancée majeure pour laquelle deux de nos chercheurs ont reçu le prix Nobel de médecine en 2008. Aujourd'hui, des équipes pasteurienne laissent espérer obtenir à l'avenir des rémissions voire des guérisons pour les personnes touchées (voir pages 8 et 21). N'oublions pas que plus de 38 millions de personnes vivent encore dans le monde avec le VIH/sida.

Contre cette maladie et tant d'autres, nos chercheurs agissent, motivés par l'espoir de contribuer à faire progresser la prévention et le soin au bénéfice des patients, où qu'ils soient dans le monde.

Au nom de tous les pasteuriens, je vous remercie très chaleureusement pour votre soutien, tout à fait essentiel pour mener à bien ces missions.

Bonne lecture, et encore merci !



Professeur Stewart Cole
Ancien directeur général
de l'Institut Pasteur

La professeure Yasmine Belkaid nommée directrice générale de l'Institut Pasteur

Le 29 mars 2023, la professeure Yasmine Belkaid a été nommée directrice générale de l'Institut Pasteur par son Conseil d'administration pour un mandat de 6 ans. Elle a pris ses fonctions en janvier 2024.

Franco-algérienne, née en 1968 à Alger, la professeure Yasmine Belkaid est une chercheuse de renommée internationale, dont les travaux portent principalement sur la relation entre les microbes et le système immunitaire.

Sa carrière scientifique a démarré par une formation en maladies infectieuses à l'Institut Pasteur, pour ensuite englober une multitude de domaines, dont la parasitologie, la microbiologie, l'entomologie médicale, la virologie, l'immunité tissulaire, le microbiome ou encore l'immunologie humaine.

Elle dirigeait jusqu'en 2023 le Centre d'immunologie humaine des *National Institutes of Health* (NIH), l'agence américaine chargée de la recherche médicale et biomédicale, ainsi que le programme Microbiome du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID), aux NIH (Bethesda, Maryland, États-Unis), dont elle est la fondatrice. Au sein du NIAID, elle a créé le département de l'immunité de l'hôte et du microbiome.

La nomination de la professeure Yasmine Belkaid comme directrice générale de l'Institut Pasteur a conclu un processus de sélection exigeant, débuté en juin 2021 et conduit par un comité de recrutement présidé par la professeure Edith Heard, directrice générale du Laboratoire européen de biologie moléculaire (EMBL), à Heidelberg, en Allemagne.

Suite à cette nomination, Yves Saint-Geours, président du Conseil d'administration de l'Institut Pasteur, déclarait : « Grâce à son expertise scientifique, médicale et en santé publique, Yasmine Belkaid est à même d'impulser les programmes innovants qui permettront de renforcer le rayonnement international de l'Institut Pasteur en capitalisant sur son héritage, ses collaborations multidisciplinaires et sa capacité à former les futures générations de chercheuses et de chercheurs. Cette action est particulièrement nécessaire dans l'environnement hautement concurrentiel et devant les défis mondiaux et multisectoriels auxquels l'Institut est aujourd'hui confronté ».

Comme l'exprimait la professeure Yasmine Belkaid : « En tant que nouvelle directrice générale, j'entends faire de l'Institut Pasteur l'un des principaux établissements de recherche en sciences du vivant et renforcer son rôle dans les domaines de la surveillance, de la prévention et de l'identification des pathogènes émergents à l'échelle mondiale ».

La professeure Yasmine Belkaid succède au professeur Stewart Cole, dont le mandat s'est achevé le 1^{er} janvier 2024. Elle devient la seconde femme à occuper ce poste et le 17^e directeur général de l'Institut Pasteur depuis sa création par Louis Pasteur en 1887.



BIOGRAPHIE

Pr Yasmine Belkaid

Yasmine Belkaid, 55 ans, est née à Alger. Elle est titulaire d'un master en biochimie de l'université algérienne des sciences et de la technologie Houari-Boumediène, ainsi que d'un DEA de l'université Paris-Sud. Elle a obtenu son doctorat en immunologie à l'université Paris-Sud et à l'Institut Pasteur en 1996, où elle a étudié les réponses immunitaires innées à l'infection par *Leishmania*.

Elle s'installe ensuite aux États-Unis pour suivre un stage postdoctoral en biologie des parasites intracellulaires au laboratoire des maladies parasitaires du *National Institute of Allergy and Infectious Diseases* (NIAID) au *National Institutes of Health* (NIH). En 2002, elle rejoint le département d'immunologie moléculaire du *Cincinnati Children's Hospital Medical Center* (Ohio, États-Unis), avant de réintégrer le NIAID en 2005 en tant que responsable de l'unité d'immunologie des muqueuses du laboratoire des maladies parasitaires.

À partir de 2005, elle occupe différents postes au NIAID et aux NIH. Elle y dirigeait, depuis 2021, le département de l'immunité de l'hôte et du microbiome.

Yasmine Belkaid a publié plus de 220 articles scientifiques sur l'infection, l'immunité, l'immunologie, le microbiote et la nutrition.

Elle a reçu de nombreux prix et distinctions, dont le Prix Robert Koch (2021), le *Lurie Prize in Biomedical Sciences* (2019) et le Prix Sanofi-Institut Pasteur (2016).

Elle est membre de plusieurs comités et conseils scientifiques, dont l'Académie américaine des Arts et des Sciences, l'Académie nationale de Médecine et l'Académie nationale des Sciences, mais aussi le *Microbiome Technical Advisory Group* de la Fondation Bill & Melinda Gates, l'*Anti-Racism Steering Committee* des NIH, l'*American Society of Microbiology* et le *Scientific Resource Board* de Genentech.

L'INSTITUT PASTEUR EN BREF



2934

collaborateurs
(au 31/12/2022)

- plus de **30** membres du Pasteur Network, nouveau nom du Réseau international des Instituts Pasteur
- **142** entités de recherches, 96 unités de recherche, 18 groupes à 5 ans (G5), 10 unités à 5 ans (U5), 11 laboratoires, 7 équipes de l'Institut de l'Audition
- **32** services d'accompagnement de la recherche et plateformes technologiques
- **78** nationalités
- **1 140** publications scientifiques par an (au 7 avril 2023)

PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023

Dynamiser la recherche fondamentale et accroître son impact sur les enjeux de santé

Trois axes scientifiques prioritaires :

- Maladies infectieuses émergentes
- Résistance aux agents antimicrobiens
- Maladies de la connectivité cérébrale et dégénératives

Deux actions concertées :

- Cancers
- Vaccinologie

STRUCTURE DE FINANCEMENT

367,9 M€

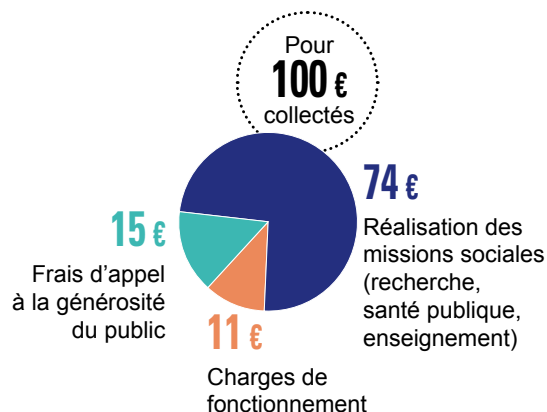
de budget en 2022

Les ressources de l'Institut Pasteur reposent sur quatre sources de financement :

- les activités propres et la valorisation de la recherche pasteurienne : 30,8 %,
- les conventions de recherche de financeurs publics ou privés : 21,5 %,
- les subventions de l'État : 17,1 %,
- les ressources collectées auprès du public (mécénat, dons et legs collectés directement et revenu du patrimoine financier et immobilier issu de la générosité publique) : 30,6 %.

Ce modèle économique original garantit l'indépendance de la politique de recherche de l'Institut et sa réactivité face aux urgences sanitaires.

Affectation par emploi des ressources collectées auprès du public et utilisées en 2022.



Source : Repères 2022, activité et synthèse des comptes de l'Institut Pasteur

SOMMAIRE

Page

- 6** Découverte d'un nouveau virus de l'hépatite humaine
- 7** Quels sont les ancêtres de nos poissons modernes ?
- 8** VIH/sida : troisième cas de probable guérison dans le monde après une greffe de moelle osseuse
- 9** Un facteur sanguin impliqué dans la dépression
- 10** Vers un vaccin contre l'asthme allergique
- 11** Maladies diarrhéiques : émergence en France d'une souche de *Shigella* hautement résistante aux antibiotiques
- 12** Propagation du SARS-CoV-2 dans les foyers : nouveaux enseignements
- 13** Les précurseurs des neurones communiquent déjà entre eux
- 14** Mise en évidence d'un nouveau mécanisme de destruction des cellules cancéreuses
- 15** Variole du singe : les chercheurs s'arment de nouveaux tests
- 16** Le chikungunya se transmet aussi à des températures tempérées
- 17** Comment le cerveau détecte et régule l'inflammation
- 18** Quand la paléogénomique élucide 10000 ans d'évolution du système immunitaire
- 19** Antibiorésistance : les révélations d'un modèle mondial

Page

- 20** Des variations génétiques impliquées dans l'autisme détectées dans la population générale
- 21** Rémission de l'infection par le VIH-1 : découverte d'anticorps impliqués dans le contrôle du virus
- 22** SARS-CoV-2 : comment l'histoire des populations influence leur réponse immunitaire
- 23** Comment le microbiome des voies respiratoires influence la gravité des pneumonies bactériennes
- 24** Cancers induits par le papillomavirus humain (HPV) : développement d'un candidat vaccin onco-thérapeutique
- 25** Paludisme : la prise en charge des malades mise en péril dans la Corne de l'Afrique
- 26** Identification de l'origine de l'antibiorésistance du choléra au Yémen
- 27** Découverte d'une voie d'entrée d'un coronavirus dans les cellules humaines
- 28** Le virus SARS-CoV-2 est capable d'infecter le cerveau
- 29** Des « organoïdes cérébraux » dans l'espace
- 30** Un important rebond « post-Covid » de la méningite à méningocoques
- 31** Listériose néonatale : quelles conséquences sur la santé des enfants ?

Découverte d'un nouveau virus de l'hépatite humaine



Le rôle d'un nouveau « circovirus », lointain cousin de virus animaux connus, a été démontré dans les dommages au foie d'une patiente sous traitement immunodépresseur. S'il n'a pas provoqué de symptômes graves dans le cas décrit, identifier un nouveau virus responsable d'hépatite permet de mieux diagnostiquer d'autres cas et d'adapter leur prise en charge.

La transmission de virus animaux vers les humains est régulièrement rapportée dans la littérature scientifique, mais il est rare qu'un virus nouveau soit identifié en Europe chez un patient.

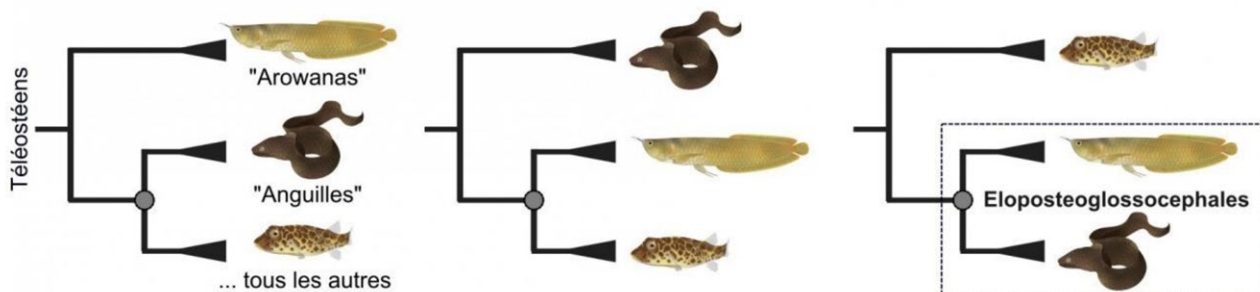
Pourtant, en mars 2022, les échantillons d'une patiente de 61 ans avec une hépatite sans cause identifiable ont fait l'objet d'un séquençage génétique de nouvelle génération à la recherche de séquences microbiennes : une nouvelle espèce de circovirus est alors identifiée, provisoirement nommée *Human circovirus 1* (HCirV-1). Cette famille de virus infecte principalement les oiseaux et les porcs, chez qui ils peuvent provoquer des symptômes respiratoires, rénaux ou encore des troubles de la reproduction.

L'implication du HCirV-1 dans les lésions du foie a ensuite été démontrée grâce à l'analyse d'échantillons successifs de la patiente, suivie depuis plusieurs années suite à une double greffe cœur-poumon. En particulier, il a été montré que 2 à 3% des cellules de son foie étaient infectées par HCirV-1.

L'origine du virus, circulant chez l'homme ou d'origine animale, reste à déterminer, de même que la source de l'infection elle-même (contact, alimentation, etc.). Grâce à cette découverte, les scientifiques* ont pu mettre au point un test « PCR » spécifique désormais disponible pour le diagnostic d'hépatites d'origine inconnue. Un test sérologique est également en développement, alors que le diagnostic d'hépatites inexplicables reste un enjeu majeur selon l'Organisation mondiale de la Santé.

* Étude dirigée par Marc Eloït, responsable du laboratoire Découverte de pathogènes à l'Institut Pasteur, avec l'AP-HP, l'Institut Imagine (Inserm), l'Université Paris Cité et l'École nationale vétérinaire d'Alfort.

Quels sont les ancêtres de nos poissons modernes ?



Ci-dessus : arbres de vie des poissons téléostéens représentant les deux hypothèses de la controverse et sa résolution dans la nouvelle étude.
À gauche : poisson arowana argenté.
À droite : anguille.

Une controverse scientifique vieille de 50 ans a été résolue de façon inattendue grâce à la génétique. Deux groupes de poissons se disputaient la doyeneté dans l'arbre du vivant ; ils forment en réalité un seul et même groupe, baptisé du nom étrange de « élopostéoglossocéphales ».

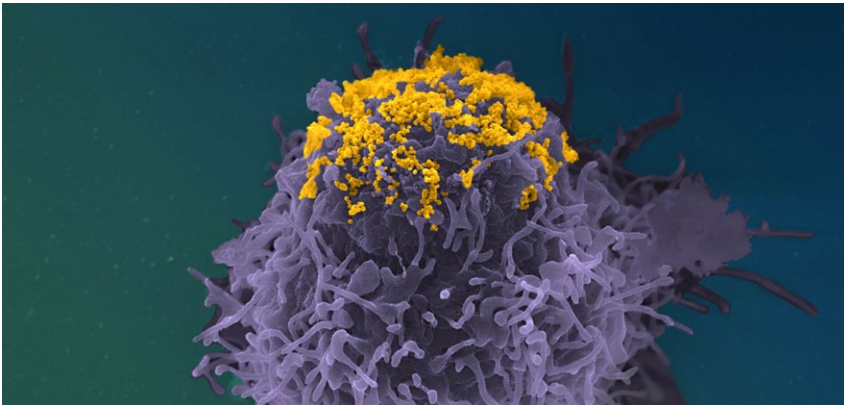
Comprendre l'histoire évolutive des espèces grâce à leurs relations de parenté est une question essentielle et fait régulièrement l'objet de controverses scientifiques. L'une d'elle concerne la position dans l'arbre de la vie des plus anciens groupes de poissons dits « téléostéens », regroupant 99,8 % des espèces modernes et apparus il y a près de 200 millions d'années.

Dans les années 1970, les premières classifications, qui se basaient uniquement sur des critères anatomiques, avaient classifié les « arowanas » (grands poissons d'eau douce) comme le groupe le plus ancien. Les approches modernes de classification, fondées sur l'utilisation de séquences ADN pour reconstruire l'histoire évolutive du vivant, plaçaient, elles, les « anguilles » comme le groupe le plus ancien. Depuis, la controverse s'est installée.

Pour trancher cette question, les scientifiques* ont séquencé et analysé la structure des génomes de plusieurs espèces du groupe « anguilles », parmi lesquelles l'anguille européenne et la murène géante. Ils ont ainsi pu reconstruire de façon très fiable les relations de parenté entre les différents poissons téléostéens, ce qui a conduit à mettre fin à la controverse sans gagnants, ni perdants : aucune des deux hypothèses n'était valide ! Les « anguilles » et les « arowanas » ne forment en fait qu'un seul et même groupe dans l'histoire évolutive, que les chercheurs ont baptisé « élopostéoglossocéphales ». Ces résultats permettent de mettre fin à plus de 50 ans de controverses sur l'histoire évolutive des branches maîtresses de l'arbre de la vie des poissons téléostéens. Ils éclairent de façon nouvelle l'histoire évolutive des poissons et la compréhension des processus d'évolution.

* Chercheurs du groupe Génomique fonctionnelle comparative, dirigé par Camille Berthelot, avec des scientifiques de l'INRAE, du CNRS, de l'Inserm et du Muséum national d'Histoire naturelle.

VIH/sida : troisième cas de probable guérison dans le monde après une greffe de moelle osseuse



Accumulation de particules de VIH (en jaune) à la surface d'une cellule infectée (en violet).

40 ans après la découverte du virus responsable du sida en 1983 à l'Institut Pasteur, 38,4 millions de personnes vivent dans le monde avec le VIH. Seulement deux cas de guérison avaient jusqu'ici été décrits : *le patient de Berlin* en 2009 et *le patient de Londres* en 2019. Un nouveau cas de probable guérison, suite à une greffe de moelle osseuse, vient d'être documenté.

Ce troisième cas de guérison probable de l'infection par le VIH dans le monde est un homme, suivi à Düsseldorf : son traitement antirétroviral a été suspendu sous surveillance, après qu'il ait subi en 2013 une greffe de moelle osseuse (contenant les cellules souches sanguines) pour traiter une leucémie. Quatre ans plus tard, les chercheurs* n'ont trouvé dans l'organisme de cette personne ni particules virales, ni réservoir viral activable, ni réponses immunitaires contre le virus, ce qui permet de considérer *le patient de Düsseldorf* comme un cas de probable guérison de l'infection par le VIH.

La greffe de moelle osseuse était issue d'un donneur anonyme, aux caractéristiques immunogénétiques compatibles avec le patient et portant la mutation génétique CCR5 delta-32, connue pour empêcher l'entrée du VIH dans les cellules et donc protéger de l'infection (moins de 1 % de la population générale porte cette mutation).

Le VIH a pour cible les cellules du système immunitaire. Lors d'une greffe de moelle osseuse, les cellules

immunitaires du patient sont remplacées intégralement par celles du donneur. Chez *le patient de Düsseldorf*, le processus de greffe a donc fait disparaître l'immense majorité des cellules infectées, en vidant le réservoir viral. De plus, le transfert de la résistance au VIH des cellules du donneur au patient, grâce à la mutation CCR5 delta-32, empêche les virus qui pourraient être encore présents de se propager.

Aujourd'hui, *le patient de Düsseldorf* a 53 ans et est en bonne santé. Les scientifiques cherchent désormais des stratégies thérapeutiques visant à imiter les mécanismes conduisant à la guérison, ici décrits, sans passer par une greffe.

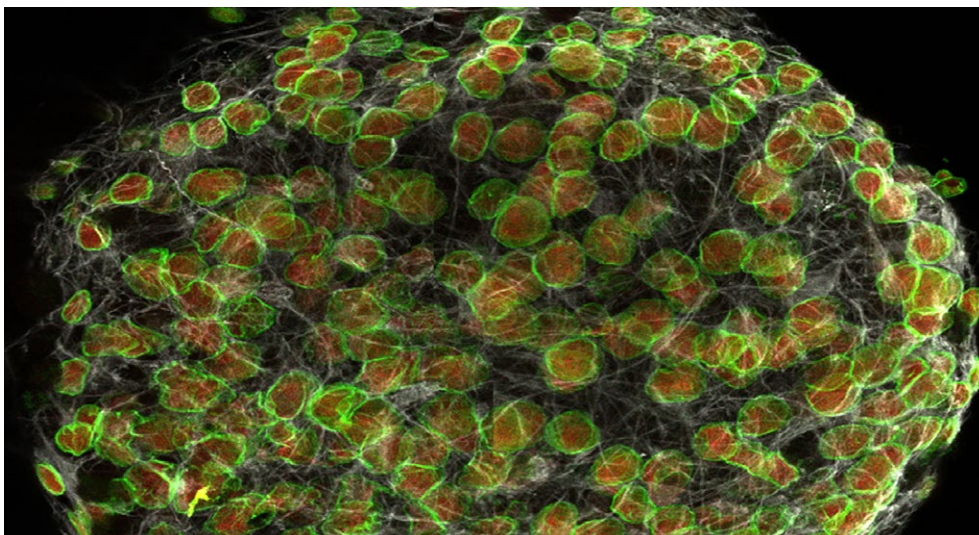
Le patient de Genève

Deux cas de rémissions analogues ont été décrits depuis, et un sixième a été annoncé en juillet 2023. Contrairement aux autres, la moelle osseuse greffée au *patient de Genève* ne provenait pas d'un donneur portant la fameuse mutation. Un constat inattendu qui ouvre de nouvelles perspectives.

* Étude réalisée par le consortium international IciStem, dont fait partie l'équipe d'Asier Sáez-Cirión, co-principal auteur de cette publication, à l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'hôpital universitaire de Düsseldorf (Allemagne), l'université d'Hambourg (Allemagne), l'université d'Utrecht (Pays-Bas) et l'Institut de recherche sur le sida IrsiCaixa (Espagne). Le consortium IciStem vise à étudier les personnes vivant avec le VIH amenées à recourir à des transplantations de cellules souches dans le cadre de la prise en charge d'autres pathologies, afin de concevoir des stratégies reproductibles pour l'ensemble des patients.

Source : communiqués de presse du 20 février et du 27 juillet 2023

Un facteur sanguin impliqué dans la dépression



Petit groupe de cellules souches nerveuses cultivées in vitro.

Une étude a mis en évidence le rôle d'une protéine présente dans le sang lors des états dépressifs chez des modèles expérimentaux et chez l'Homme. Ce facteur sanguin nommé GDF11 pourrait être utilisé à l'avenir pour le diagnostic de la dépression, voire pour son traitement.

Le processus de vieillissement est souvent lié à l'apparition de troubles neurologiques : déclin cognitif, perte de mémoire ou encore troubles de l'humeur comme la dépression. Les chercheurs* ont découvert que l'administration d'un facteur sanguin (la protéine GDF11), déjà connu pour régénérer les cellules nerveuses chez la souris, améliore les capacités cognitives mais aussi atténue significativement les troubles liés à des états dépressifs dans des modèles expérimentaux âgés, leur permettant de retrouver un comportement similaire à des modèles plus jeunes.

Ils ont également découvert le mécanisme d'action de cette protéine, qui active au niveau du cerveau le processus naturel de nettoyage cellulaire et l'élimination des cellules sénescents, restaurant ainsi l'activité neuronale.

Ils ont ensuite quantifié les taux de GDF11 dans le sérum sanguin de jeunes patients atteints de troubles dépressifs inclus dans une cohorte internationale, et montré que ces taux sont plus bas chez de tels patients et de plus, fluctuent selon l'état dépressif.

« Ce travail apporte des preuves cliniques reliant les niveaux faibles sanguins de GDF11 aux troubles de l'humeur chez des patients atteints de dépression. » soulignent les auteurs. « A l'avenir, cette molécule pourrait être utilisée pour diagnostiquer, tel un biomarqueur, des épisodes dépressifs. Elle pourrait également servir de molécule thérapeutique pour le traitement des dysfonctions cognitives et affectives. » concluent-ils.

* Étude supervisée par Lida Katsimpari, chercheuse dans l'unité Perception et mémoire à l'Institut Pasteur, affiliée à l'Inserm au sein de l'Institut Necker Enfants Malades, et Pierre-Marie Lledo, responsable de l'unité Perception et mémoire à l'Institut Pasteur, affilié au CNRS, en collaboration avec des scientifiques de l'université McMaster (Canada).

Vers un vaccin contre l'asthme allergique



Dans une étude prometteuse, un nouveau vaccin a démontré sa capacité à neutraliser les messagers de l'inflammation, entraînant une forte réduction des symptômes de l'asthme dans un modèle expérimental.

Inflammation des bronches, gêne respiratoire, surproduction de mucus... L'asthme est une maladie chronique qui touche environ 4 millions de personnes en France, avec près de 50 % des cas provoqués par l'inhalation d'allergènes, le plus souvent des acariens. Face aux formes les plus sévères de cet asthme allergique, les traitements actuels sont onéreux et contraignants pour les patients, mais des scientifiques* travaillent depuis plusieurs années au développement d'un vaccin « conjugué » qui pourrait changer la donne.

L'asthme allergique est en effet causé par un emballement du système immunitaire dans les voies respiratoires, déclenchant une surproduction de certains messagers de l'inflammation appelés « cytokines ». En les « conjuguant », c'est-à-dire en attachant ces cytokines à une protéine porteuse provoquant une réponse immunitaire importante, les chercheurs

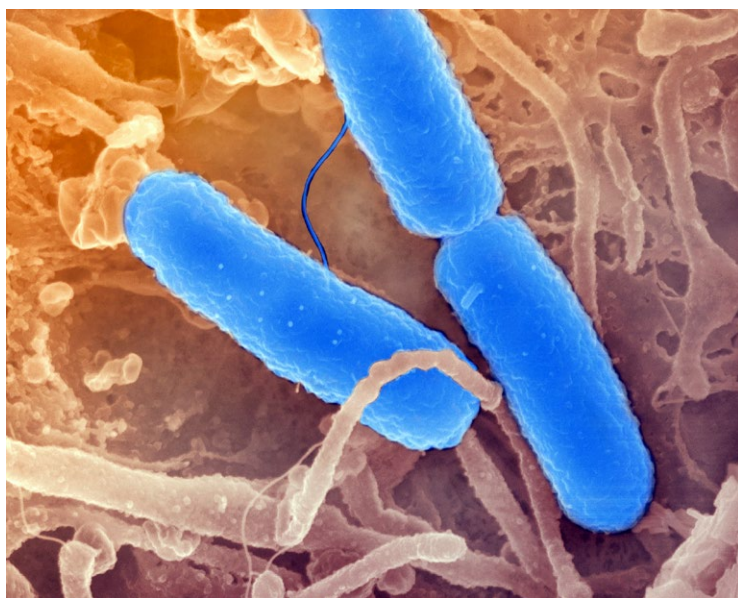
espèrent pousser le système immunitaire à neutraliser les cytokines responsables de la réaction allergique.

Les résultats sont prometteurs puisque la protection induite semble durable : elle est toujours aussi forte trois mois après l'arrêt de la vaccination. « Cette étude apporte une preuve de concept de l'efficacité du vaccin pour neutraliser des protéines humaines jouant un rôle clé dans l'asthme allergique. » expliquent les auteurs. « Nous ouvrons ainsi un peu plus la voie à l'organisation d'essais cliniques. Nous discutons actuellement avec tous les partenaires du projet pour mettre en place ces études chez l'humain. »

Une vaccination contre l'asthme allergique représente un espoir de traitement à long terme de cette maladie chronique, et au-delà, une perspective de réduction des symptômes d'allergie liés à d'autres facteurs, puisque ce vaccin cible aussi des molécules impliquées dans différentes allergies.

* Chercheurs de l'unité des Anticorps en thérapie et pathologie à l'Institut Pasteur, dirigée par Pierre Bruhns, ainsi que de l'Inserm, du CNRS et de l'Université Toulouse III-Paul Sabatier, avec l'entreprise française NEOVACS.

Maladies diarrhéiques : émergence en France d'une souche de *Shigella* hautement résistante aux antibiotiques



Shigella dysenteriae,
agent de la dysenterie.

Dans une récente étude, des scientifiques ont montré que la prévalence de certaines souches de *Shigella sonnei* hautement résistantes avait augmenté en France, comptant pour plus de 22% des cas en 2021. Ce constat est primordial pour orienter les cliniciens et les laboratoires vers une meilleure prise en charge des patients.

La bactérie *Shigella* est bien connue dans les régions tropicales. Elle est à l'origine de la shigellose (nommée dysenterie bacillaire dans sa forme sévère), une maladie diarrhéique très contagieuse qui tue environ 200 000 personnes par an. Il existe plusieurs espèces de *Shigella*, dont une, *Shigella sonnei*, circule préférentiellement dans les régions industrialisées du monde. Si des traitements par antibiotiques existent, plusieurs souches ont acquis des résistances qui limitent les options thérapeutiques.

Les travaux des chercheurs* se fondent sur l'analyse de plus de 7 000 souches de *S. sonnei*, et d'informations épidémiologiques recueillies en France dans le cadre de la surveillance nationale des shigelloses** entre 2005 et 2021. L'apparition des premières souches hautement résistantes aux antibiotiques sur le territoire

a ainsi pu être datée de 2015. Une analyse par séquençage génomique a révélé qu'elles appartenaient presque toutes à une même lignée évolutive ayant acquis divers gènes de résistance, dont le premier en Asie du Sud il y a 15 ans. Ce travail a également permis de retracer plusieurs chaînes de transmission possibles.

Des études restent nécessaires pour mieux connaître les différentes formes cliniques de cette infection, et en particulier s'il existe des formes asymptomatiques permettant une plus grande dissémination de la bactérie. Des essais thérapeutiques sont également indispensables pour identifier des antibiotiques efficaces par voie orale pour traiter ces souches de *Shigella* hautement résistantes.

* Étude dirigée par François-Xavier Weill, responsable de l'unité des Bactéries pathogènes entériques à l'Institut Pasteur, en collaboration avec Arnaud Fontanet, responsable de l'unité Épidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur.

** Surveillance par le Centre national de référence des Escherichia coli, Shigella et Salmonella, hébergé à l'Institut Pasteur.

Propagation du SARS-CoV-2 dans les foyers : nouveaux enseignements



Les données récoltées depuis le début de la pandémie continuent de livrer leurs fruits, et renseignent les épidémiologistes sur la variabilité individuelle de la transmission du SARS-CoV-2, notamment dans les foyers. Un sous-ensemble d'individus serait ainsi trois fois plus susceptible de transmettre le virus que la moyenne.

De multiples études avaient souligné l'importance des « événements de super propagation », dans lesquels une personne en infecte de nombreuses autres ; 20 % des individus infectés seraient ainsi responsables de plus de 80 % des contaminations. Néanmoins ces études n'indiquaient pas clairement si cette tendance résultait davantage d'une différence dans le nombre de cas contacts, de facteurs biologiques ou comportementaux.

En analysant les données de 17 de ces travaux datant du début de l'épidémie, des chercheurs* ont créé un modèle mathématique décrivant les dynamiques de transmission de la Covid-19 au sein des foyers. Celui-ci a montré que 20 % des malades étaient responsables de trois fois plus d'infections intrafamiliales qu'un individu moyen infecté par le SARS-CoV-2, et

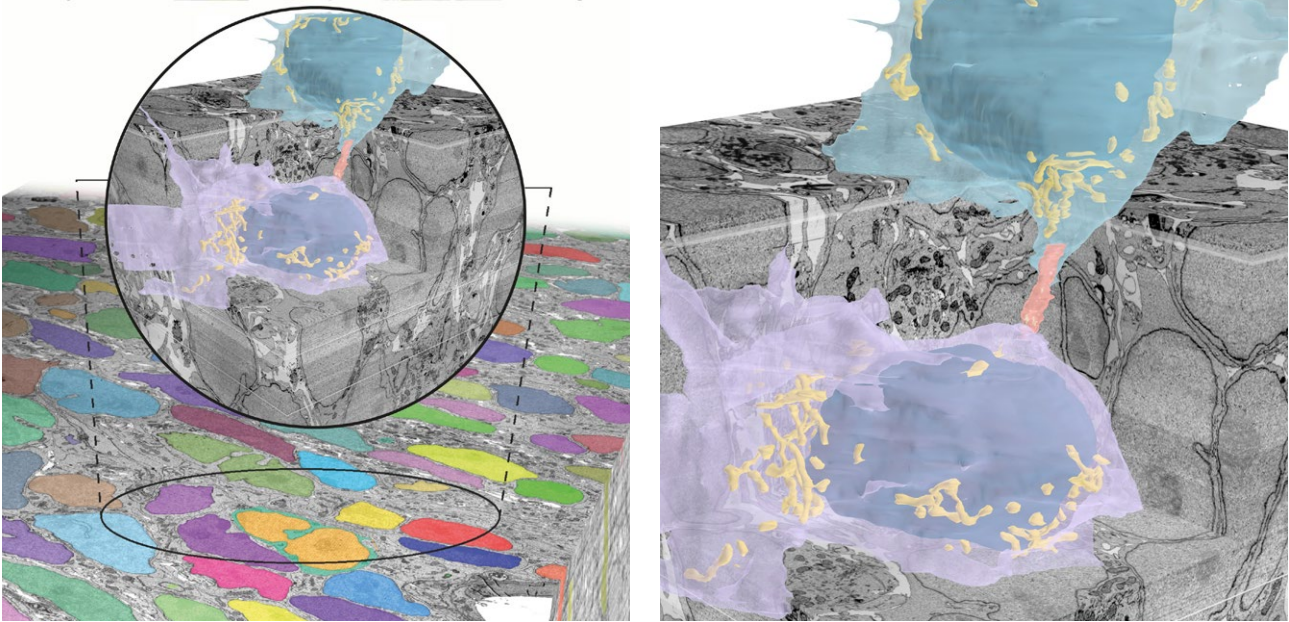
que des sous-ensembles de super propagateurs encore plus contagieux existaient.

« L'infectiosité individuelle varie considérablement au sein d'un même foyer », expliquent les auteurs. « Ces différences peuvent être dues à des facteurs biologiques, comportementaux ou démographiques. »

Ces résultats pourraient permettre aux épidémiologistes de mieux saisir le rôle des différences interindividuelles dans la diffusion du SARS-CoV-2. Comprendre ces profils aidera les équipes de santé publique à trouver des moyens plus efficaces pour limiter la transmission du SARS-CoV-2 ou d'autres maladies infectieuses.

* Étude co-dirigée par Simon Cauchemez, responsable de l'unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur, et l'université de Hong-Kong.

Les précurseurs des neurones communiquent déjà entre eux



Reconstruction 3D des couches corticales externes du cervelet chez la souris. En rouge : connexion entre les cellules neuronales au cours du développement postnatal précoce.

Dans le cerveau en développement, des chercheurs ont mis en évidence un nouveau mode de connexion des cellules précurseuses des neurones via des tubes nanoscopiques, avant même l'apparition des synapses, zones classiques des connexions entre neurones.

Identifiés en 2009 à l'Institut Pasteur, les « tunnels nanoscopiques » ou « nanotubes » permettent aux cellules neuronales de communiquer directement entre elles. Leur implication dans la propagation de différentes protéines toxiques en fait une cible intéressante pour le traitement des maladies neurodégénératives, ou des cancers. Une nouvelle étude* offre une première visualisation en 3D de ces nanotubes au moment de la différenciation des cellules pré-neuronales en neurones au niveau du cervelet, région impliquée dans le maintien de l'équilibre et de la posture. Ces connexions intercellulaires pourraient être essentielles au développement du cerveau. Selon les auteurs, « cette étude pourrait révolutionner notre compréhension de la connectivité cérébrale : il n'existe pas uniquement des synapses permettant aux cellules de communiquer au sein du cerveau. »

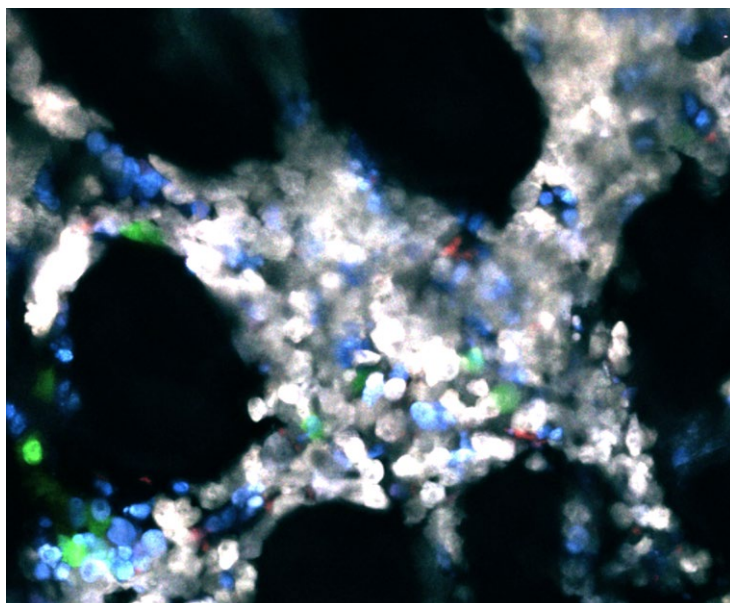
Pour parvenir à modéliser ces nanotubes, les chercheurs ont utilisé une méthode de microscopie électronique

tridimensionnelle permettant la reconstruction de cartes du réseau neuronal à très haute résolution. Le volume du cervelet 3D modélisé et utilisé pour l'étude contient plus de 2000 cellules. Comprendre le comportement des cellules et la répartition des nanotubes dans un environnement tridimensionnel a nécessité de reconstruire tout un écosystème du cerveau, « le travail d'une vingtaine de personnes pendant 4 ans » indiquent les auteurs. Face à la multiplicité des cellules du cerveau, les chercheurs ont développé un programme informatique en accès libre qui permettra d'analyser rapidement et facilement les informations anatomiques complexes contenues dans ce type d'images.

La prochaine étape sera d'identifier la fonction biologique de ces tunnels cellulaires pour comprendre leur rôle dans le développement d'autres régions du cerveau.

* Étude dirigée par Chiara Zurzolo, responsable de l'unité Trafic membranaire et pathogénèse à l'Institut Pasteur, avec des chercheurs du CNRS, en collaboration avec l'université Harvard (États-Unis).

Mise en évidence d'un nouveau mécanisme de destruction des cellules cancéreuses



Attaque d'une tumeur par des cellules CAR-T. Les cellules cancéreuses vivantes apparaissent en blanc, les cellules cancéreuses tuées en bleu et les cellules CAR-T en vert.

En étudiant le fonctionnement des immunothérapies par cellules CAR-T contre les cancers du sang, des chercheurs ont découvert la capacité de certaines cellules immunitaires à neutraliser des cellules tumorales à distance, induisant une meilleure réponse au traitement.

Les cancers du sang touchent chaque année environ 35 000 personnes en France. Face à certains lymphomes et leucémies, l'immunothérapie par cellules CAR-T a montré des résultats remarquables, mais tous les patients n'y répondent pas de la même manière, ce qui entraîne des rechutes.

Le principe de la thérapie par cellules CAR-T consiste à isoler les lymphocytes T tueurs du patient, à les modifier génétiquement pour qu'ils ciblent spécifiquement les cellules cancéreuses et à les multiplier avant de les réinjecter en grand nombre au patient. Cette armée de cellules tueuses est constituée en proportion variables de cellules T CD8 qui doivent entrer en contact direct avec les cellules cancéreuses pour les détruire, et de cellules T CD4, dont le mode d'action avait été peu exploré jusqu'à présent.

En utilisant des techniques d'imagerie en temps réel, des chercheurs ont mis en évidence la capacité de

ces lymphocytes T CD4 à neutraliser des cellules cancéreuses à distance grâce à la production d'interféron gamma, une puissante molécule anti-virale et anti-tumorale.

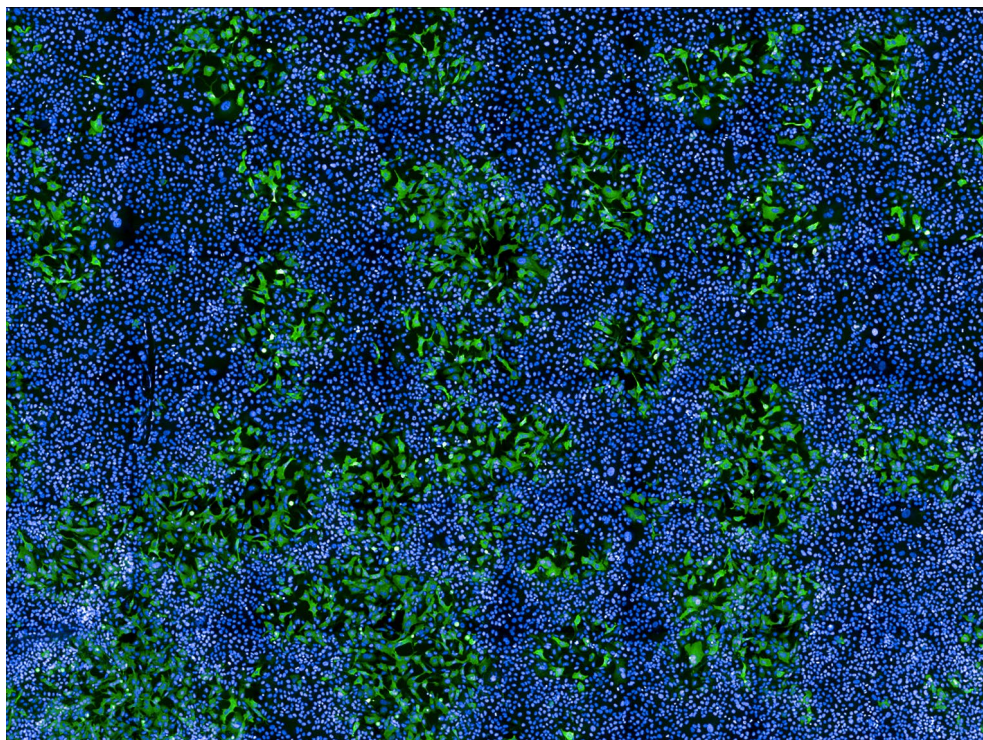
« Cette découverte fournit des pistes pour éviter l'échappement des cellules cancéreuses au traitement par la thérapie CAR-T », expliquent les auteurs. « Elle pourrait offrir la possibilité de personnaliser davantage la thérapie, selon la sensibilité des cellules cancéreuses, en activant l'interféron gamma grâce à une plus grande quantité de CAR-T CD4. »

La meilleure compréhension du fonctionnement de ces cellules tueuses T CD4 soulève de nouveaux espoirs thérapeutiques pour les patients, par exemple, en étendant le champ d'application de cette thérapie à d'autres cancers à tumeurs solides, et sensibles à l'interféron gamma. Ces données cliniques seront amenées à être confirmées par d'autres études.

* Étude dirigée par Philippe Bousso, responsable de l'unité Dynamiques des réponses immunes à l'Institut Pasteur, avec des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, en collaboration avec des cliniciens de l'AP-HP.

Source : Communiqué de presse du 2 juin 2023

Variole du singe : les chercheurs s'arment de nouveaux tests



Cellules humaines infectées par le virus de la variole du singe (en vert) parmi des cellules non infectées (noyaux en bleu).

Face au virus de la variole du singe, qui a infecté près de 100 000 personnes dans le monde en 2022, dont 5 000 en France, des chercheurs ont développé de nouveaux outils pour caractériser la réponse immunitaire des personnes infectées ou vaccinées. Leurs travaux ouvrent la voie à une étude plus approfondie de la maladie et de sa prise en charge.

Le virus de la variole du singe a été responsable de 87 000 cas humains dans 170 pays en 2022, avec une majorité des cas recensés en dehors des zones habituelles de circulation du virus (Afrique du Centre ou de l'Ouest), où il cause plusieurs milliers de cas chaque année. Face à cette flambée épidémique, des scientifiques* ont étudié la réponse immunitaire de 470 personnes infectées par le virus ou vaccinées par IMVANEX, seul vaccin actuellement disponible et développé initialement contre la variole humaine. Ils ont ainsi mesuré la sensibilité du virus de la variole du singe aux anticorps neutralisants générés après l'infection ou la vaccination. Deux tests de « neutralisation » ont été développés pour quantifier ces anticorps, en utilisant soit le virus atténué utilisé comme vaccin, soit une souche du virus isolée chez un individu récemment infecté.

Ces outils ont permis de mettre en évidence plusieurs phénomènes. D'abord, l'importance du « complément », un ensemble de protéines impliquées dans l'immunité innée : en l'absence de celui-ci, la capacité des anticorps à détecter et neutraliser le virus diminue. Ensuite, le plus haut taux d'anticorps a été retrouvé chez les individus nés avant 1980. Cela suggère qu'une sorte d'immunité hybride a été acquise chez les individus infectés qui ont été vaccinés contre la variole humaine dans leur enfance.

Alors que le virus circule toujours à bas bruit dans de nombreux pays en Afrique et en Europe, les tests développés dans le cadre de ces travaux pourront être utilisés dans des enquêtes épidémiologiques, et permettre d'étudier le virus, d'identifier et d'évaluer de nouvelles pistes thérapeutiques.

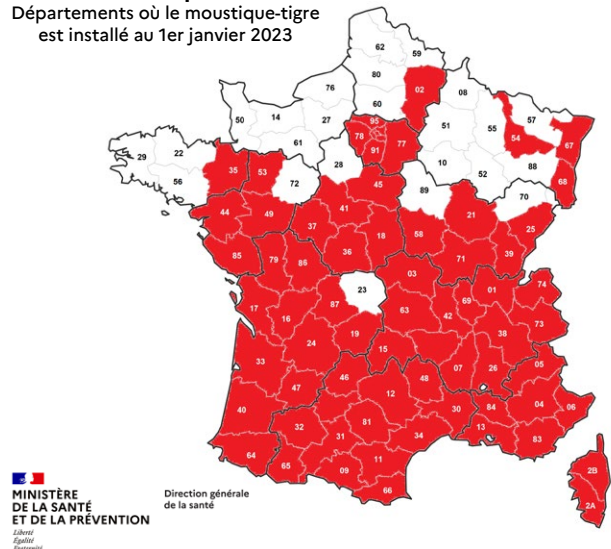
* Étude dirigée par Olivier Schwartz, responsable de l'unité Virus et immunité à l'Institut Pasteur, avec des scientifiques et des cliniciens de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Inserm, du VRI et de l'AP-HP.

Le chikungunya se transmet aussi à des températures tempérées



Le moustique tigre *Aedes albopictus*.

France métropolitaine
Départements où le moustique-tigre
est installé au 1er janvier 2023



Répartition du moustique tigre en France.

Des chercheurs ont montré que l'expansion du moustique tigre, aujourd'hui présent dans 28 pays d'Europe, pourrait s'accompagner de l'expansion du virus du chikungunya dans ces mêmes zones. La capacité de ce moustique à transmettre le virus est en effet équivalente à 20 °C et à 28 °C.

Signalé pour la première fois en Europe en 1979, le moustique tigre *Aedes albopictus*, originaire d'Asie du Sud-Est, est connu pour être vecteur des virus de la dengue et du chikungunya. En France, les premiers cas autochtones de chikungunya ont ainsi été observés en 2010, une situation qui tire son origine des changements environnementaux et de l'intensification des échanges commerciaux ou de voyageurs.

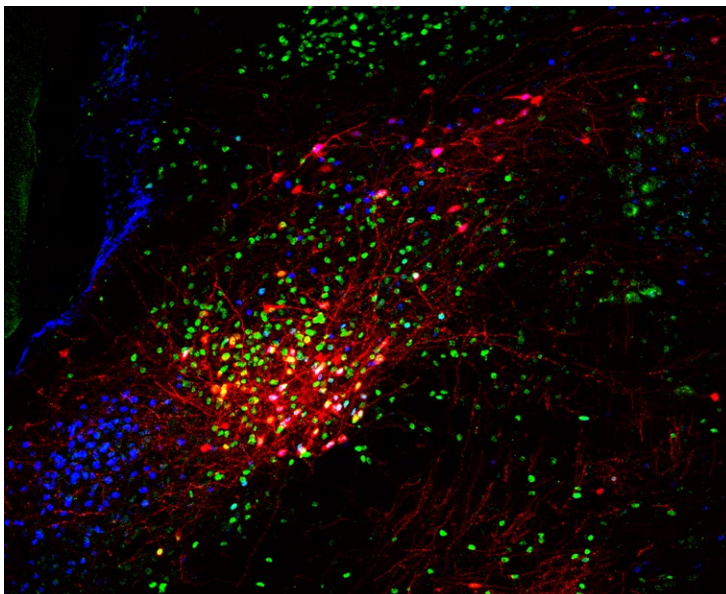
Pour évaluer le risque d'une expansion du virus dans les régions à climat tempéré, les scientifiques se sont intéressés à l'impact de la température sur *Aedes albopictus*. Pour mener leur étude*, ils ont choisi la température minimale enregistrée lors des récentes épidémies en Europe continentale : 20 °C, ainsi que la température moyenne dans les pays tropicaux où le virus circule habituellement : 28 °C.

Ils ont ainsi montré que la flore intestinale et l'expression des gènes du moustique variaient entre ces deux températures, la plus élevée favorisant l'infection du tube digestif du moustique par le virus du chikungunya. Mais la température agit également sur le génome de ce virus, modifiant sa diversité génétique pour induire des transformations menant à une transmission plus efficace.

Au final, le moustique *Aedes albopictus* est capable de transmettre le chikungunya avec la même efficacité à 20 °C et à 28 °C, grâce à des processus moléculaires très distincts. « Il s'agit d'un véritable exemple d'ajustement mutuel entre le virus et le vecteur en réponse à son environnement », soulignent les auteurs. « En l'absence de vaccins et de traitements, le chikungunya pourrait devenir un problème de santé publique dans un plus grand nombre de pays des régions à climat tempéré ».

* Étude dirigée par Anna-Bella Failloux, responsable de l'unité Arbovirus et insectes vecteurs de l'Institut Pasteur, avec l'Université Paris Cité.

Comment le cerveau détecte et régule l'inflammation



Neurones du noyau parabrachial (en rouge) contrôlant la libération de neurohormones de stress (en bleu) suite à une inflammation du sang.

Des chercheurs ont dévoilé l'existence d'une connexion bidirectionnelle entre le cerveau et le système immunitaire. Par ce circuit, l'activité neuronale serait ainsi capable, à elle seule, d'exercer un effet puissant sur le développement des réponses immunitaires.

Lors d'une infection ou d'une blessure, une région du tronc cérébral appelée complexe vagal détecte directement les niveaux et la nature des médiateurs de l'inflammation dans la circulation sanguine. Ces informations sont ensuite transmises aux neurones du noyau parabrachial, qui intègre également des informations en lien avec la douleur mais aussi certaines mémoires aversives ou traumatiques. Puis, ces neurones activent à leur tour des neurones de l'hypothalamus, ce qui entraîne l'augmentation rapide d'une hormone de régulation anti-inflammatoire dans le sang : la cortisone.

En utilisant des approches de pointe permettant d'observer individuellement les neurones impliqués dans le processus d'inflammation, les chercheurs* ont révélé de nouvelles fonctions du noyau parabrachial, dont certains neurones peuvent réguler la production de globules blancs impliqués dans la réponse immunitaire.

« Cette étude nous donne des clés supplémentaires pour mieux comprendre l'impact de l'inflammation systémique sur notre cerveau, notre humeur et sur certains processus de neurodégénérescence », expliquent les auteurs. « Elle nourrit notre ambition de découvrir l'impact de notre cerveau sur notre façon de vivre avec les microbes, de combattre les agents pathogènes ou de réparer les blessures. »

Face à l'inflammation, le cerveau induit une réaction complexe associant des changements comportementaux (évitement social, léthargie...) à des ajustements métaboliques (fièvre, perte d'appétit...). La découverte d'une communication neuro-immune indique que le système immunitaire pourrait bénéficier des capacités du cerveau à prédire et anticiper des menaces de notre environnement. La réactivation de ce circuit pourrait alors permettre de devancer de potentielles menaces infectieuses.

* Étude dirigée à l'Institut Pasteur par Gérard Eberl, responsable de l'unité Microenvironnement et immunité, et Gabriel Lepousez, neurobiologiste au sein de l'unité Perception et mémoire, avec les chercheurs du CNRS et de l'Inserm.

Quand la paléogénomique élucide 10 000 ans d'évolution du système immunitaire



Grâce à cette discipline, qui étudie l'ADN provenant des restes fossiles, les chercheurs ont montré que la sélection naturelle a ciblé les gènes de l'immunité humaine depuis le début de l'âge du bronze en Europe, et a contribué aux disparités actuelles en termes de susceptibilité génétique aux maladies infectieuses et inflammatoires.

En reconstituant l'évolution dans le temps de centaines de milliers de mutations génétiques à partir des génomes de plus de 2 800 individus, les scientifiques ont identifié 89 gènes porteurs de mutations dont la fréquence a rapidement augmenté en Europe au cours des dix derniers millénaires, signe qu'elles ont été avantageuses.

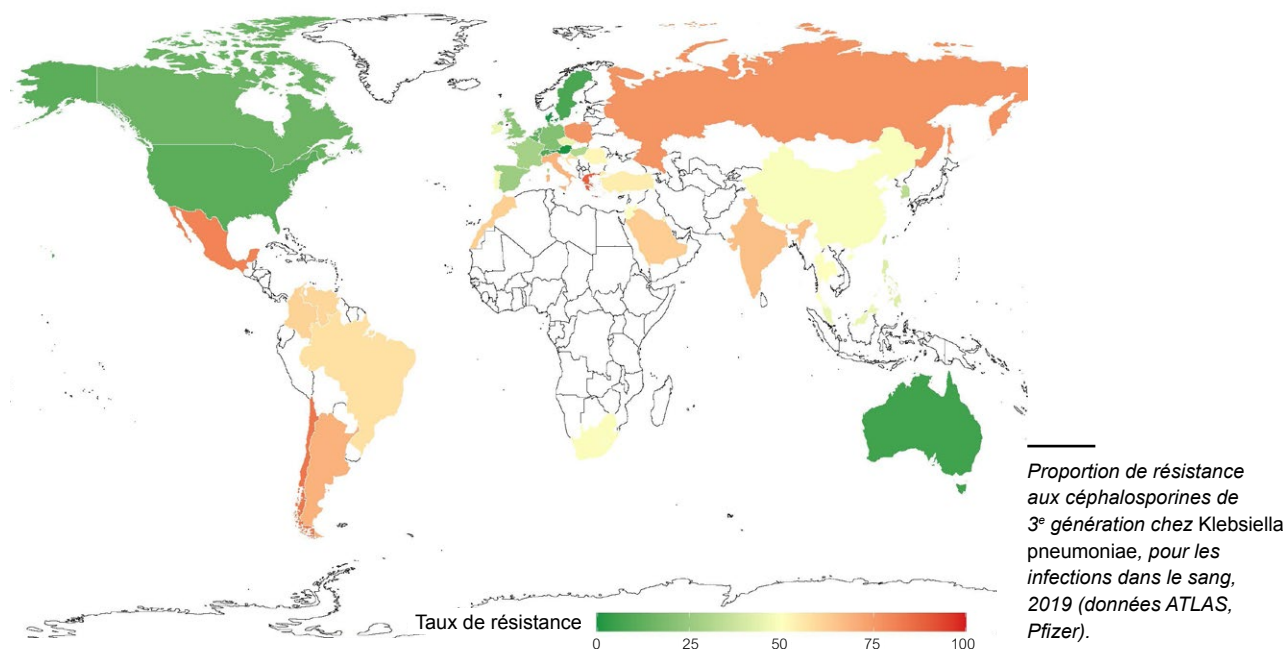
Fait surprenant, la plupart de ces événements ont débuté il y a environ 4 500 ans, au commencement de l'âge du bronze. Les chercheurs expliquent cette « accélération » de l'adaptation par la croissance de la population humaine à cette période et/ou par de fortes pressions sélectives exercées par les maladies se propageant à partir de l'âge du bronze, comme la peste. Ces mutations, évoluant sous une sélection naturelle « positive », sont principalement localisées dans des gènes impliqués dans la réponse immunitaire innée, notamment ceux agissant sur les fonctions antivirales.

De même, certaines mutations ont été soumises à une sélection « négative » parce qu'elles augmentaient le risque de maladies, dont la tuberculose, comme l'ont confirmé des travaux expérimentaux.

Les chercheurs ont ensuite comparé l'évolution de quelques milliers de mutations connues pour accroître la susceptibilité à diverses maladies. Ils ont constaté que celles associées aux troubles inflammatoires ont augmenté en fréquence au cours des 10 000 dernières années, tandis que celles associées au risque de développer des maladies infectieuses ont diminué. « Ces résultats suggèrent que le risque de troubles inflammatoires a augmenté chez les Européens depuis le Néolithique en raison d'une sélection positive de mutations permettant de mieux résister aux maladies infectieuses. » expliquent les auteurs.

* Étude dirigée par Lluís Quintana-Murci, responsable de l'unité Génétique évolutive humaine de l'Institut Pasteur, de l'Université Paris Cité, du CNRS, du Collège de France, en collaboration avec l'Institut Imagine et l'Université Rockefeller (États-Unis).

Antibiorésistance : les révélations d'un modèle mondial



Une étude fondée sur 14 ans de données mondiales de suivi de l'antibiorésistance met en évidence la diversité des déterminants conduisant à la résistance aux antibiotiques de différentes bactéries pathogènes au niveau mondial, et la nécessité d'adapter les approches de contrôle au contexte local ainsi qu'à chaque combinaison bactérie-antibiotique.

La résistance aux antibiotiques constitue aujourd'hui l'une des plus graves menaces pesant sur la santé mondiale, causant plus d'un million de morts par an. Ce phénomène est naturel, mais l'usage généralisé des antibiotiques l'intensifie en sélectionnant les bactéries résistantes. Afin de mieux comprendre les facteurs qui y contribuent au niveau mondial, des scientifiques* ont développé un modèle statistique à partir des données de suivi de l'antibiorésistance collectées dans plus de 60 pays sur les 5 continents depuis 2006.

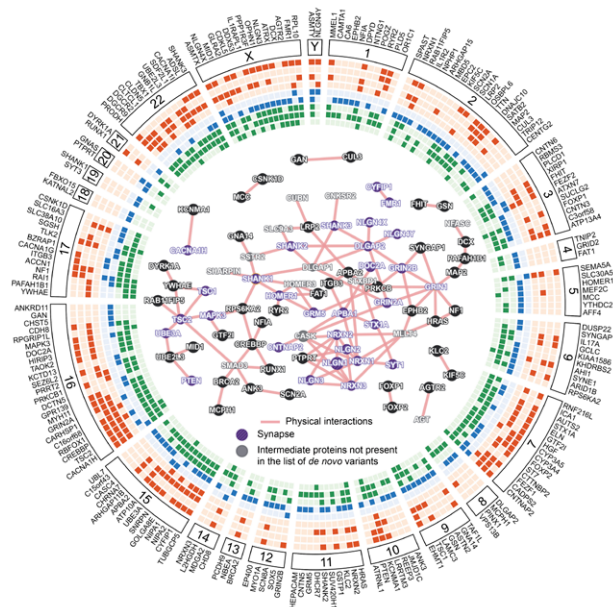
Leurs résultats révèlent que la consommation nationale d'antibiotiques n'est pas, à l'échelle mondiale, directement liée à l'évolution du taux de résistance chez la plupart des espèces de bactéries testées, à l'exception de certains couples antibiotique-bactérie, suggérant que les mesures de contrôle de l'antibiorésistance doivent s'adapter au contexte local et aux espèces

considérées. En revanche, la bonne qualité du système de santé d'un pays est généralement associée à des niveaux d'antibiorésistance plus faibles. Des températures élevées sont à l'inverse associées à des forts niveaux d'antibiorésistance pour certaines bactéries comme celles présentes naturellement dans le tube digestif.

Les déterminants conduisant à l'antibiorésistance de différentes bactéries pathogènes au niveau mondial sont donc plus complexes qu'anticipés, et varient selon les combinaisons bactéries-antibiotiques. « Il serait erroné de considérer la résistance aux antibiotiques comme un problème unique. Une meilleure connaissance des déterminants de la résistance par espèce bactérienne et par antibiotique est nécessaire afin d'adapter les actions de santé publique », concluent les auteurs.

* Étude réalisée à l'Institut Pasteur par Eve Rahbé, co-dirigée par Lulla Opatowski du laboratoire Épidémiologie et modélisation de la résistance aux antimicrobiens (Inserm / Université Versailles St-Quentin, responsable Didier Guillemot) et Philippe Glaser, responsable de l'unité Écologie et évolution de la résistance aux antibiotiques.

Des variations génétiques impliquées dans l'autisme détectées dans la population générale



Cartographie des gènes de vulnérabilité à l'autisme sur l'ensemble du génome.

La survenue d'un trouble du spectre de l'autisme dépend de nombreux facteurs, au premier rang desquels la génétique. Une nouvelle étude vient néanmoins souligner que ces facteurs génétiques ne sont pas toujours accompagnés d'un diagnostic d'autisme, mais sont associés à une diminution de la qualité de vie dans la population générale.

Depuis la découverte en 2003 à l'Institut Pasteur des premiers gènes associés à l'autisme, plus de 200 ont été identifiés. Si certaines variations génétiques peuvent à elles seules provoquer un trouble du spectre de l'autisme, la plupart ont un effet invisible ou léger, mais leur accumulation favorise l'apparition de traits autistiques. Cette architecture, et ce qui module l'intensité des manifestations de l'autisme, reste encore mal comprise.

Des chercheurs* ont analysé des données génétiques de 13 000 personnes diagnostiquées avec autisme, de plus de 20 000 apparentés et de plus de 180 000 individus issus de la population générale. Des variations génétiques fortement associées à l'autisme ont été retrouvées chez 4 % des personnes diagnostiquées, mais de manière plus surprenante, certains sont également présentes chez 1 % des individus non-diagnostiqués.

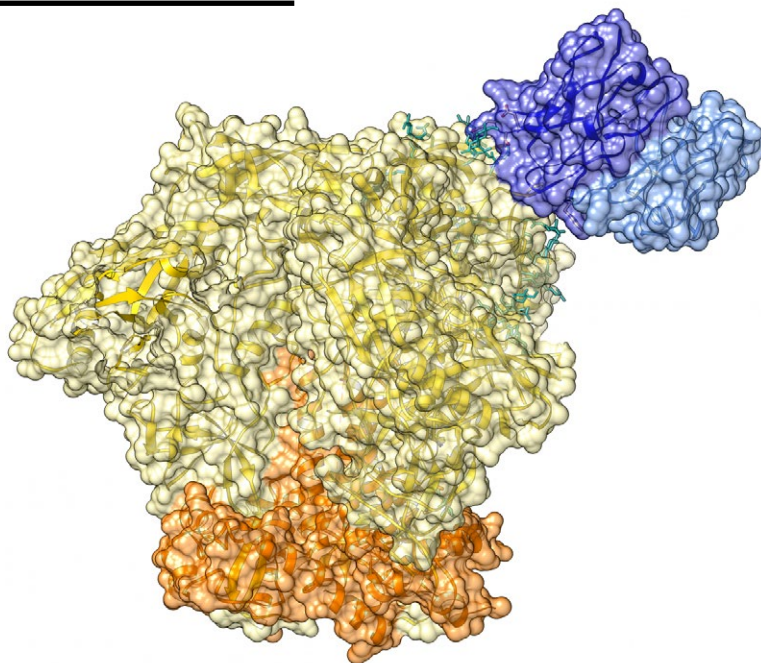
Pour comprendre l'effet de ces variations, les scientifiques ont croisé ces informations avec les données médicales, cognitives et socioéconomiques attachées aux individus non-diagnostiqués. Le résultat est inédit puisque les variations génétiques semblent affecter les performances cognitives des personnes sans diagnostic d'autisme qui en sont porteuses, ainsi que leur niveau d'éducation, leur niveau de revenus et leurs conditions matérielles de vie.

Ces observations ne rendent néanmoins compte que de quelques pourcents des cas identifiés d'autisme. Comme le soulignent les auteurs de l'étude, « *ce n'est qu'avec une approche globale, prenant en compte l'environnement, que nous identifierons les facteurs modulant la survenue et l'intensité des difficultés que rencontrent les personnes autistes, pour définir des programmes d'accompagnement efficaces et personnalisés.* »

* Étude dirigée par Thomas Rolland, chercheur CNRS dans l'unité Génétique humaine et fonctions cognitives à l'Institut Pasteur et Thomas Bourgeron, responsable de cette unité, avec des chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Institut universitaire de France, de l'Université Paris Cité et de l'AP-HP, ainsi que des Universités de Montréal (Canada), Aarhus (Danemark), Columbia (États-Unis), Cardiff et Cambridge (Royaume-Uni), et de la Simons Foundation (États-Unis).

Rémission de l'infection par le VIH-1 : découverte d'anticorps impliqués dans le contrôle du virus

Fragments de l'anticorps à large spectre EPCT112 (bleu) découvert à l'Institut Pasteur par l'équipe d'Hugo Mouquet, formant un complexe avec la protéine d'enveloppe du VIH-1 (en jaune et orange). Cet anticorps est capable d'induire l'élimination de cellules infectées en présence de cellules Natural Killer (NK), des cellules immunitaires chargées d'éliminer les cellules anormales de l'organisme.



Certains individus porteurs du virus du sida VIH-1 et ayant bénéficié d'un traitement antirétroviral précoce pendant plusieurs années ont la capacité de contrôler le virus sur le long terme après l'arrêt du traitement. Pour la première fois, l'implication d'anticorps neutralisants dans le contrôle du virus a été démontrée. Un essai clinique utilisant ce type d'anticorps devrait être initié en France en 2024.

Les chercheurs* bénéficient de l'accès à la plus grande cohorte des rares personnes dites contrôleurs post-traitement, identifiées il y a plusieurs années : l'étude VISCONTI.

Ils avaient montré en 2020 l'existence chez certains de ces individus d'une réponse anticorps efficace et robuste contre le virus pouvant contribuer à son contrôle. Aujourd'hui, ils montrent chez un cas particulier de *contrôleur post-traitement*, ayant un taux particulièrement haut d'anticorps dits « neutralisants à large spectre », que sa rémission est probablement possible grâce à l'intervention de ce type d'anticorps. Ils ont observé une forme de coopération entre les différentes populations d'anticorps neutralisants et étudié leurs rôles respectifs.

Leurs résultats ouvrent la voie à de nouvelles pistes de traitement contre le VIH-1, qui pourraient favoriser une rémission sans traitement antirétroviral grâce au rôle clé des anticorps neutralisants à large spectre. Un essai clinique utilisant ces anticorps est en préparation**. « *Cet essai de phase II prévoit d'intégrer 69 patients qui recevront d'abord un traitement antirétroviral, puis, une semaine plus tard, le traitement à base d'anticorps neutralisants ciblant deux domaines différents de la protéine d'enveloppe du virus. Après un an de suivi rapproché et sur la base de critères précis, le traitement antirétroviral pourra être stoppé. Nous allons pouvoir déterminer si cette stratégie thérapeutique est capable de réduire les réservoirs viraux et d'induire une réponse immunitaire suffisante pour contrôler l'infection après l'arrêt du traitement et permettre ainsi la rémission.* » concluent les auteurs.

* Étude menée par l'unité Immunologie humorale à l'Institut Pasteur dirigée par Hugo Mouquet, en collaboration avec l'équipe de Asier Sáez-Cirión, directeur de l'unité Réservoirs viraux et contrôle immunitaire à l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'Inserm et l'AP-HP, et avec le soutien de l'ANRS.

** Essai réalisé par le consortium ANRS RHIVIERA en partenariat avec l'Institut Pasteur, l'AP-HP, l'Inserm et l'université Rockefeller à New York (États-Unis).

SARS-CoV-2 : comment l'histoire des populations influence leur réponse immunitaire



Pendant la pandémie de Covid-19, le virus SARS-CoV-2 a été responsable de manifestations variées, allant de l'absence de symptômes jusqu'à la mort. En étudiant les facteurs à l'origine de la diversité de réponses immunitaires, des chercheurs ont montré que la diversité génétique humaine induite par la sélection naturelle influençait la sévérité de la Covid-19.

Si l'âge avancé, le sexe masculin et les comorbidités restent les facteurs de risques principaux de l'infection par le SARS-CoV-2, les chercheurs* se sont aussi intéressés aux facteurs environnementaux et génétiques à l'origine de cette diversité des réponses immunitaires parmi les populations d'Afrique centrale, d'Europe de l'Ouest et d'Asie de l'Est.

Ils ont identifié environ 900 gènes dont l'expression en réponse au SARS-CoV-2 différait selon les populations, principalement à cause de la composition cellulaire du sang, influencée par des facteurs environnementaux tels que l'exposition au cytomégalovirus qui infecte 99 % de la population d'Afrique centrale contre 32 % des Européens.

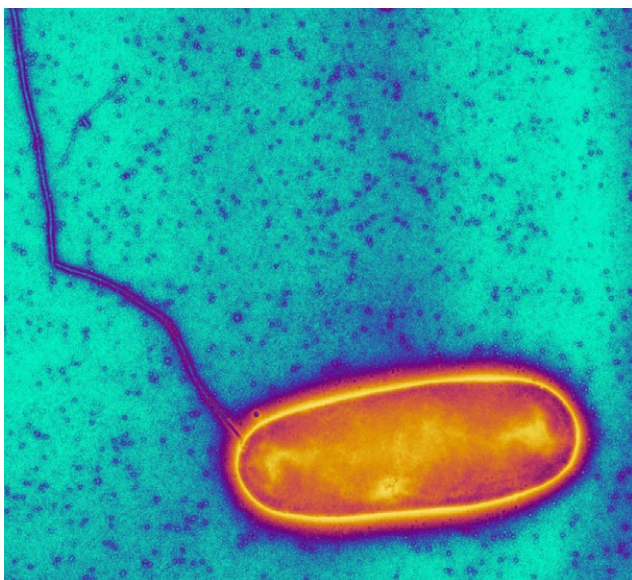
Mais d'autres facteurs pourraient avoir influencé la diversité des réponses immunitaires au SARS-CoV-2 : la génétique et l'évolution humaine. En effet, les scientifiques ont identifié environ 1 200 gènes intervenant dans la réponse au SARS-CoV-2 et contrôlé par des facteurs qui semblent avoir été façonnés par des événements de sélection et des mélanges passés. Par exemple, des infections à coronavirus il y a 25 000 ans en Asie de l'Est, ou encore les croisements entre les Néandertaliens et les humains modernes.

Selon les auteurs, « en identifiant les mécanismes cellulaires et moléculaires impactés par ces variants génétiques associés à la Covid-19, cette étude fournit des indices pour des stratégies de médecine de précision qui permettraient soit d'identifier les individus à risque, soit de mettre au point de nouveaux traitements. »

* Étude menée par Lluís Quintana-Murci, responsable de l'unité de Génétique évolutive humaine à l'Institut Pasteur, avec des chercheurs du CNRS, du Collège de France, de l'Institut Imagine, de l'université de Gand (Belgique), de l'université de Rome (Italie), des universités de Détroit et Rockefeller (États-Unis), du C21 de Hong Kong (Chine), et de l'université de Melbourne (Australie).

Source : communiqué de presse du 9 août 2023

Comment le microbiome des voies respiratoires influence la gravité des pneumonies bactériennes



La bactérie *Legionella pneumophila*.

ABC de la légionellose

Les patients s'infectent par inhalation d'aérosols contaminés par des légionnelles provenant de sources d'eau artificielles : douches, bains thermaux ou systèmes d'air conditionné. Les facteurs de risque sont l'âge élevé, les maladies pulmonaires préexistantes, le tabagisme, l'immunodépression, et le sexe (environ deux tiers des cas signalés sont des hommes). Les cas confirmés de légionelloses dans l'Union européenne sont passés de 4 693 en 2005 à 10 004 en 2021, soit une augmentation de 113 %. Cette augmentation pourrait être liée au changement climatique, car les températures plus élevées de l'eau et les inondations plus fréquentes et plus importantes permettent à la bactérie de se répliquer en plus grand nombre et d'accéder aux lieux de vie humains.

Causée par des bactéries, des virus ou des champignons, la pneumonie est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Une étude montre comment la composition du microbiome des voies respiratoires, la quantité d'agents pathogènes et les interventions cliniques influencent la gravité des pneumonies bactériennes dues à *Legionella pneumophila*.

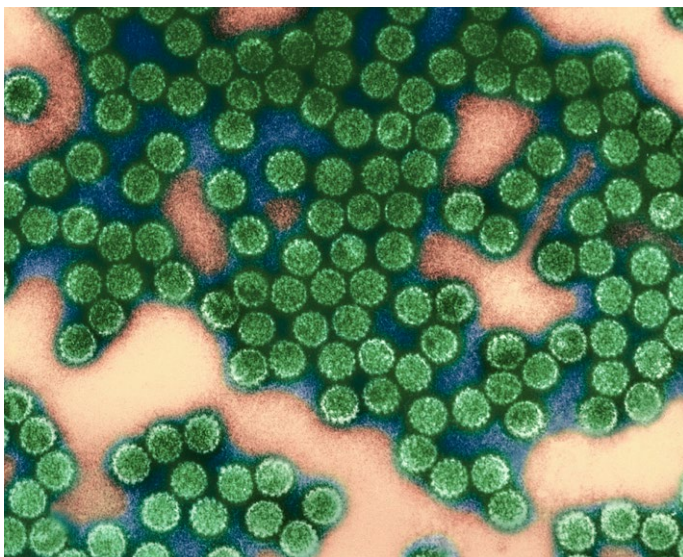
Le microbiome des voies respiratoires suscite l'intérêt des scientifiques car il contribue à la santé humaine en stimulant le système immunitaire et en protégeant contre l'infection par des pathogènes. Des chercheurs* ont analysé sa diversité et sa composition (bactéries, archées, champignons, protozoaires) au cours de l'infection chez 38 patients atteints de la maladie du légionnaire ou légionellose, une pneumonie grave et potentiellement mortelle causée par la bactérie *Legionella pneumophila*.

En début d'hospitalisation suite à une pneumonie causée par *L. pneumophila*, le microbiome des voies respiratoires des patients voit sa diversité baisser au profit de la bactérie. Si *L. pneumophila* est ensuite tuée par le traitement antibiotique, la niche vide est rapidement

occupée par d'autres espèces opportunistes souvent résistantes aux antimicrobiens, ce qui devrait être pris en compte dans les stratégies de prévention des infections secondaires. Les microbiomes ayant les charges bactériennes et fongiques les plus élevées présentent une diversité plus faible et un enrichissement en agents pathogènes : une biomasse élevée pourra donc être un biomarqueur pour ces infections secondaires. Enfin, la biomasse de *Legionella* est en corrélation avec la gravité de la maladie et les comorbidités : la quantification de l'agent pathogène devrait être incluse dans le suivi médical des patients. Les interventions cliniques telles que la ventilation mécanique ou le type d'antibiotique influencent aussi l'évolution du microbiome et, par conséquent, l'issue de la maladie.

* Chercheuses et chercheurs de l'unité Biologie des bactéries intracellulaires, dirigée par Carmen Buchrieser à l'Institut Pasteur et associée au CNRS, en collaboration avec Sophie Jarraud, responsable du Centre national de référence de légionelles à Lyon, également enseignante-chercheuse au Centre international de recherche en infectiologie (CNRS/ENS Lyon/Inserm/Université Claude Bernard Lyon 1).

Cancers induits par le papillomavirus humain (HPV) : développement d'un candidat vaccin onco-thérapeutique



Papillomavirus.

Papillomavirus et vaccins

Le papillomavirus humain ou HPV est à l'origine de la quasi-totalité des cancers du col de l'utérus et de nombreux cancers oropharyngés et anogénitaux. Les vaccins HPV actuellement disponibles induisent essentiellement des anticorps neutralisant le HPV : ils préviennent l'infection, mais sont sans effet sur les tumeurs déjà établies. Le candidat vaccin ici mentionné est développé pour son effet thérapeutique sur ces tumeurs.



La biotech TheraVectys, en collaboration avec l'Institut Pasteur, vient de démontrer l'efficacité préclinique de son candidat-vaccin contre des cancers du col de l'utérus et des cancers oropharyngés induits par le papillomavirus humain (HPV).

Ce candidat-vaccin est basé sur un vecteur lentiviral, un système de transfert de gène présentant un excellent niveau de sécurité et induisant une immunité forte et durable, administré par voie intramusculaire. Une éradication complète de 100 % des tumeurs a été montrée dans une étude préclinique*, ainsi qu'une réponse immunitaire mémoire à long terme qui permet de prévenir le risque de rechute tumorale. Cette avancée technologique permet d'espérer un bénéfice clinique majeur pour le traitement des cancers induits par le papillomavirus humain (HPV) et offre des perspectives très prometteuses pour d'autres indications tumorales. « Ces résultats sont très nettement supérieurs à tous ceux obtenus sur le même modèle préclinique par les autres technologies

vaccinales, notamment l'ARN messenger » soulignent les chercheurs.

Cette efficacité dans le modèle animal préclinique conduit TheraVectys à mettre en place un essai clinique de phase I/II chez l'Homme qui sera lancé début 2024** sur des patients atteints de cancers du col de l'utérus ou oropharyngés.

L'oncothérapie par « Lenti-HPV-07 » peut de plus agir en synergie avec d'autres immunothérapies. Elle apparaît comme une immuno-oncothérapie prometteuse contre les tumeurs établies induites par le papillomavirus humain.

* Étude menée par Pierre Charneau, directeur scientifique de TheraVectys et responsable du Laboratoire commun Institut Pasteur – TheraVectys, avec la Plateforme d'histopathologie de l'Institut Pasteur/Université de Paris.

** Essai conduit au Moffitt Cancer Institute de Floride (États-Unis).

Paludisme : la prise en charge des malades mise en péril dans la Corne de l'Afrique



Un centre de santé responsable de la prise en charge des malades dans le cadre de la lutte contre le paludisme en Érythrée.

Les stratégies de lutte contre le paludisme seraient menacées dans la Corne de l'Afrique. L'émergence et la diffusion de parasites résistants à l'artémisinine et qui échappent à la détection par les tests de diagnostic rapides viennent en effet d'être décrites en Érythrée.

En 2021, on enregistrait dans le monde 247 millions de cas de paludisme et 619 000 décès, soit une augmentation de 6,4% par rapport à l'année 2019. Le parasite *Plasmodium falciparum*, responsable des formes graves de paludisme, sévit principalement en Afrique sub-saharienne où un enfant meurt du paludisme toutes les deux minutes.

Les moyens de lutte actuels associent la prévention par l'utilisation de moustiquaires imprégnées d'insecticide, une prise en charge efficace des malades grâce à des tests rapides, et le traitement des cas positifs présentant un accès palustre à *Plasmodium falciparum* (maladie alternant fièvre, tremblements avec sueurs froides et transpiration intense). Ce traitement repose en Afrique sub-saharienne sur l'utilisation de combinaisons thérapeutiques (ACT) recommandées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), incluant des dérivés de l'artémisinine.

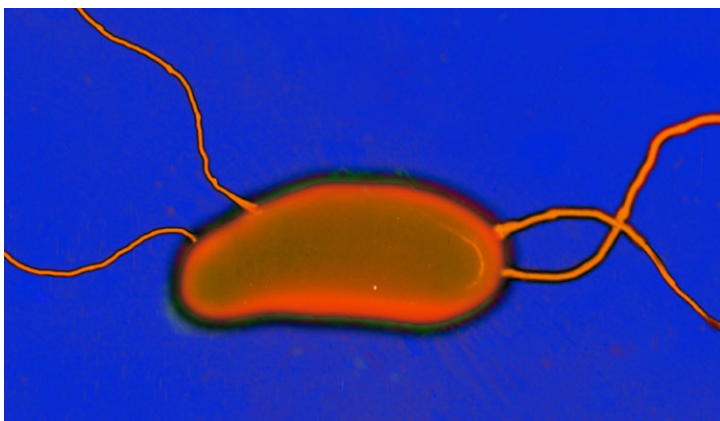
Les premiers cas de parasites résistants à l'artémisinine ont été détectés en Asie du Sud-Est en 2008 et plus récemment en Afrique centrale (Rwanda en 2020) et orientale (Ouganda en 2021).

Une autre zone de résistance à l'artémisinine vient d'être caractérisée en Érythrée : suite à des études cliniques menées entre 2016 et 2019 dans cette région, des scientifiques* montrent une situation plus inquiétante que celle observée au Rwanda ou en Ouganda : ils prouvent l'émergence et la propagation d'un nouveau variant résistant à l'artémisinine, qui s'accompagne dans une proportion non négligeable (environ 17%) de modifications génétiques rendant ces souches parasitaires indétectables par les tests rapides.

Pour les auteurs, les stratégies de lutte mises en place dans la Corne de l'Afrique sont menacées et la surveillance de l'émergence et de la propagation de la résistance aux médicaments doit être une priorité.

* Chercheurs du laboratoire de Parasitologie et de mycologie médicale de l'Université de Strasbourg et des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, en collaboration avec le ministère de la Santé en Érythrée, l'Institut Pasteur (unité de Biologie de Plasmodium et vaccins), la Columbia University à New York (États-Unis) et l'OMS.

Identification de l'origine de l'antibiorésistance de l'agent du choléra au Yémen



À gauche, *Vibrio cholerae*, l'agent du choléra. À droite, Sanaa, capitale du Yémen.

Une collaboration internationale a permis d'identifier les gènes de résistance aux antibiotiques apparus chez les bactéries responsables de l'épidémie de choléra qui sévit actuellement au Yémen.

Le Yémen connaît l'épidémie de choléra la plus sévère de l'Histoire moderne, avec plus de 2,5 millions de cas et au moins 4 000 décès depuis 2016. Une classe d'antibiotiques, les « macrolides », y a été largement prescrite, mais les professionnels de santé ont observé une tendance inquiétante à partir de 2018 : les patients ne répondaient plus à ces traitements de première ligne.

Dans une nouvelle étude, des chercheurs issus d'une collaboration internationale* ont analysé 260 échantillons d'ADN de la bactérie *Vibrio cholerae* collectés au Yémen entre 2016 et 2019. Leurs résultats montrent qu'un vibriion cholérique multirésistant aux antibiotiques s'est imposé à cette époque, et qu'un nouveau plasmide – une petite molécule d'ADN circulaire contenue dans la bactérie – était présent chez tous les vibriions cholériques isolés à partir de novembre 2018. C'est ce plasmide qui leur aurait apporté des gènes conférant la résistance à plusieurs antibiotiques à usage clinique, dont les macrolides.

Les scientifiques ont également repéré ce plasmide de multirésistance dans d'autres lignées de *V. cholerae*

* Étude co-dirigée par François-Xavier Weill et Marie-Laure Quilici, de l'unité des Bactéries pathogènes entériques de l'Institut Pasteur, en collaboration avec le Wellcome Sanger Institute, l'Université de Toronto et l'Université de Sanaa.

d'origine environnementale, qui peuvent occasionnellement être à l'origine d'infections chez l'homme mais n'entraînent pas le choléra. Cette observation suggère que le vibriion cholérique a pu acquérir le plasmide de résistance aux antibiotiques à partir de ces souches locales, et que son émergence a pu être accentuée par la forte pression sélective générée par le recours massif aux antibiotiques à l'époque.

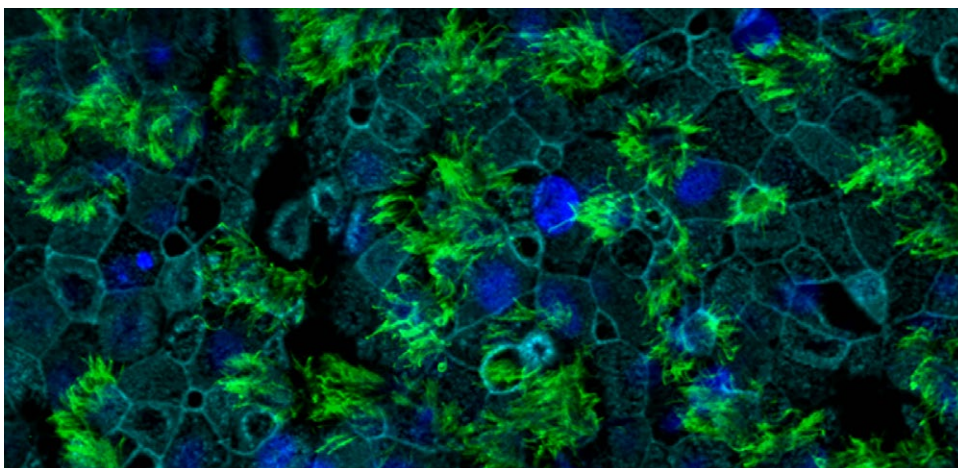
« Ce comportement inattendu constitue une nouvelle menace pour la lutte contre le choléra, et nous devons comprendre ce phénomène pour pouvoir élaborer des stratégies efficaces de contrôle. » expliquent les auteurs. « La propagation mondiale de cette souche de vibriion cholérique est extrêmement préoccupante. »

ABC du choléra

Le vibriion cholérique (voir image) est une bactérie de l'espèce *Vibrio cholerae* responsable du choléra. Cette maladie se manifeste dans ses formes sévères par des diarrhées et vomissements intenses à l'origine d'une déshydratation pouvant entraîner la mort en quelques heures. La réhydratation est la base du traitement du choléra mais les antibiotiques contribuent à réduire la durée de la maladie, ce qui limite le risque de complications pour le patient ainsi que le risque de propagation.

Source : communiqué de presse du 15 mars 2023

Découverte d'une voie d'entrée d'un coronavirus dans les cellules humaines



Tissu respiratoire humain, avec les cellules ciliées marquées en vert, leurs noyaux en bleu foncé, leurs membranes cellulaires en bleu clair.

En identifiant le récepteur permettant à un coronavirus saisonnier bénin nommé HKU1 de pénétrer dans les cellules humaines, les chercheurs ouvrent de nouvelles pistes pour lutter contre ce virus mais aussi pour comprendre la transmissibilité et la pathologie des coronavirus en général.

Avant le SARS-CoV-2, d'autres coronavirus étaient déjà connus pour être responsables de rhumes saisonniers, comme le virus HKU1, auquel 75 à 95 % de la population mondiale a été exposée. Les symptômes respiratoires causés par HKU1 sont le plus souvent bénins mais des complications peuvent survenir, en particulier chez les jeunes enfants, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées. Les mécanismes cellulaires de l'infection par ce virus restaient encore à élucider.

Pour pénétrer dans les cellules humaines, les coronavirus fusionnent avec la membrane cellulaire, via une interaction entre leur protéine de surface « Spike » et un récepteur de la cellule, le récepteur ACE2 dans le cas du SARS-CoV-2. Au laboratoire, les chercheurs ont montré que la protéine « Spike » de HKU1 n'avait pas d'affinité pour ACE2, mais plutôt pour un autre récepteur dénommé TMPRSS2.

« Identifier le récepteur d'un virus permet de mieux caractériser les cellules ciblées, de comprendre les mécanismes d'entrée et de multiplication virale ainsi que la physiopathologie de l'infection. » commentent

les auteurs. *« Nos résultats illustrent aussi les diverses stratégies d'évolution des coronavirus. »*

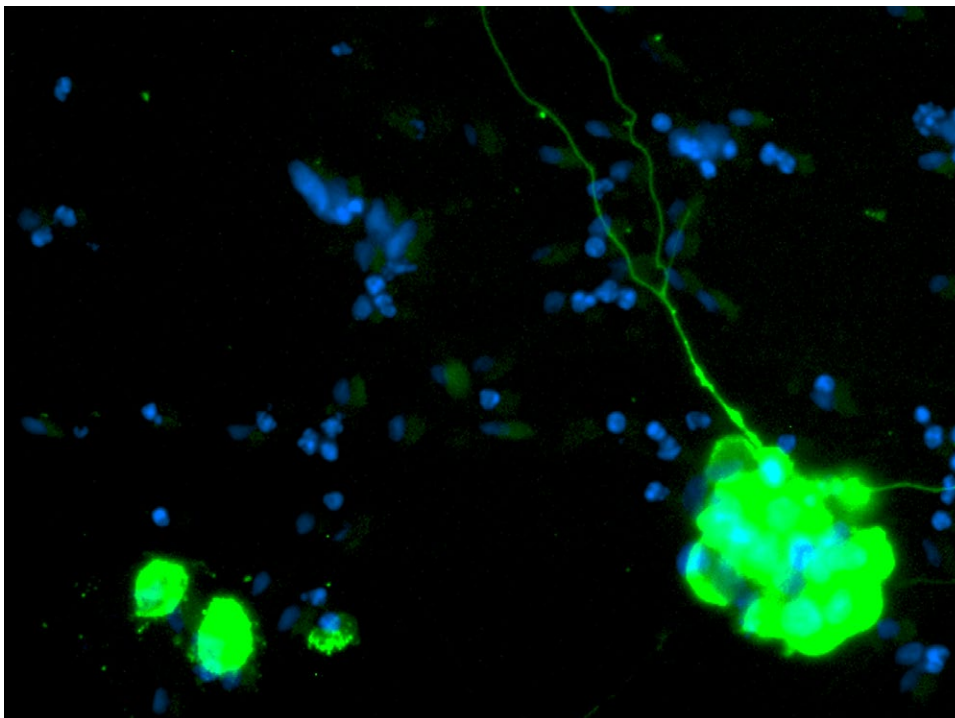
L'affinité pour différents récepteurs impacte probablement le degré de sévérité de ces virus pathogènes pour l'humain. En effet, la présence des récepteurs varie entre les cellules de l'arbre respiratoire et va donc influencer la sensibilité des cellules à l'infection, et la propagation virale. Connaître la voie d'entrée cellulaire devrait permettre aussi de mieux lutter contre l'infection à travers le développement de thérapies ciblées, et d'évaluer la virulence des prochains coronavirus qui pourraient émerger.

Du laboratoire à la clinique

En parallèle à cette découverte, les équipes de la plateforme d'Ingénierie des anticorps et de l'unité Virologie structurale de l'Institut Pasteur ont développé et caractérisé des nano-anticorps (petits anticorps) qui bloquent l'infection par le HKU1 en se fixant sur le récepteur TMPRSS2. Ces réactifs ont été brevetés pour de potentielles applications thérapeutiques.

* Étude co-dirigée Julian Buchrieser et Olivier Schwartz de l'unité Virus et immunité de l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'Université Paris Cité et le Vaccine Research Institute de Créteil.

Le virus SARS-CoV-2 est capable d'infecter le cerveau



Co-culture de neurones humains et de cellules épithéliales. Les cellules infectées par le SARS-CoV-2 sont marquées en vert. Plusieurs neurones infectés sont visibles. En bleu : le noyau des cellules.

Pour la première fois, des chercheurs ont démontré, dans un modèle expérimental, la capacité de plusieurs variants du SARS-CoV-2 à infecter le système nerveux central. Leurs travaux montrent également comment les virus se déplacent entre les neurones humains *in vitro*.

Si au début de la pandémie de Covid-19, l'anosmie était identifiée comme l'un des symptômes caractéristiques de l'infection, elle s'est trouvée moins fréquente avec les variants successifs. Pour comprendre l'origine de cette variabilité des symptômes neurologiques, les chercheuses et chercheurs ont étudié dans un modèle expérimental la capacité de la souche de Wuhan du SARS-CoV-2 ainsi que des variants Gamma, Delta et Omicron/BA.1 à se propager dans le système nerveux central pendant la phase aiguë de l'infection.

Ils ont ainsi montré que ces virus envahissent systématiquement les bulbes olfactifs, qui hébergent les neurones transmettant l'information olfactive au cerveau. De plus, une séquence génétique spécifiquement liée à l'anosmie a été identifiée dans le virus de Wuhan. Lorsque cette séquence est supprimée ou tronquée comme chez certains variants, la perte d'olfaction est réduite sans modifier l'invasion des neurones via les

bulbes olfactifs. « *Cela tend à prouver que l'anosmie et l'infection des neurones sont deux phénomènes décorrélés* », soulignent les auteurs.

Pour comprendre comment le SARS-CoV-2 réussit à infecter les bulbes olfactifs, les scientifiques ont observé les prolongements de la cellule nerveuse qui conduisent l'information nerveuse, les axones. Ils ont constaté qu'une fois à l'intérieur du neurone, les variants du virus étudiés sont capables de se déplacer dans les deux directions de l'axone, en exploitant les mécanismes physiologiques du neurone.

Selon les auteurs, « *la prochaine étape sera de comprendre si le SARS-CoV-2 est capable de persister dans le cerveau au-delà de la phase aiguë de l'infection et si sa présence peut induire une inflammation persistante et occasionner les symptômes persistants décrits dans les cas de Covid long, comme l'anxiété, la dépression et le brouillard cérébral.* »

* Étude co-dirigée par Guilherme Dias de Melo et Hervé Bourhy, dans l'unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie à l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'Université Paris Cité.

Des « organoïdes cérébraux » dans l'espace



L'équipe de Cerebral Ageing au complet, devant la fusée historique Saturn V, utilisée dans le cadre du programme Apollo, en novembre 2023.

Ci-dessous : section d'un organoïde cérébral de 2 mois. En bleu, les noyaux de toutes les cellules. En vert, une sous-population de neurones (neurones immatures). En rouge, des zones neurogéniques à forte concentration de cellules souches, en forme de rosettes, où de nouveaux neurones sont en cours de formation.



Début novembre 2023, l'expérience « Cerebral Ageing* » (vieillesse cérébrale) s'est envolée de Cap Canaveral en direction de la Station spatiale internationale (ISS). L'objectif est de mettre en place un système pour étudier dans l'espace le processus de vieillissement des cellules du cerveau à l'échelle moléculaire et cellulaire.

Ce type d'étude n'est bien sûr pas possible sur des tissus ou organes humains d'individus vivants, d'où la création par les scientifiques d'« organoïdes cérébraux », composés de cellules qui constituent le cerveau humain et peuvent être étudiées à volonté. Ce sont des modèles biologiques tridimensionnels cultivés *in vitro*, dérivés de cellules humaines reconverties en cellules souches, qui miment de manière remarquable le cerveau humain au début du développement. Par rapport aux cultures en 2D, leur architecture 3D révèle des fonctionnalités et des caractéristiques physiologiques et cellulaires plus représentatives du vivant.

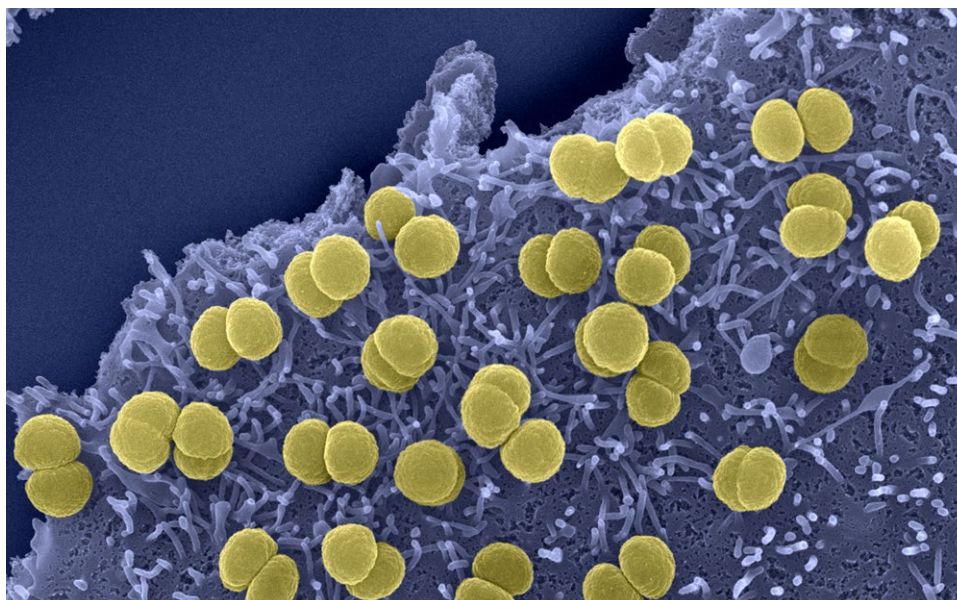
« Cerebral Ageing » doit permettre de démontrer que ces structures cellulaires, fabriquées sur Terre, peuvent être envoyées et cultivées dans l'espace pendant une longue durée. À l'issue de l'expérience, des organoïdes vivants et d'autres préservés en début,

milieu et fin de vol, reviendront sur Terre pour être analysés et comparés à des cultures témoins. Dans un second temps, un protocole plus complexe visera à étudier différents types d'organoïdes cérébraux, sains et malades, sur des durées plus longues.

Les résultats de l'expérience pourraient aider à mieux comprendre certaines maladies génétiques qui provoquent un vieillissement prématuré chez les enfants atteints, et peut-être aussi certains aspects du vieillissement normal. Ils permettront également de connaître les effets de la micropesanteur et d'une exposition prolongée aux radiations cosmiques, non reproductibles sur Terre, sur les cellules du cerveau : un prérequis indispensable pour le futur de l'exploration et la protection des astronautes, dans la perspective de vols habités lointains et de longue durée.

* Expérience élaborée par les scientifiques de l'Institut Pasteur et de SupBiotech en lien avec les experts du CNES, qui coordonne les acteurs et partenaires : le soutien de l'ESA (Agence spatiale européenne), la NASA qui intègre l'expérience dans le programme scientifique de la mission SpaceX-29, et l'organisation américaine Bioserve Space Technologies qui assure le suivi des opérations à bord de l'ISS.

Après la Covid-19, la méningite à méningocoques fait son retour



Neisseria meningitidis adhérant à la surface de cellules épithéliales.

Grâce aux échantillons du Centre national de référence des méningocoques, les chercheurs ont mis en évidence un rebond sans précédent des méningites causées par ces bactéries après l'arrêt des mesures sanitaires mises en place pendant l'épidémie de Covid-19. Ces résultats devraient aider à adapter la stratégie vaccinale contre cette maladie mortelle.

Si le nombre de contaminations par les méningocoques a chuté de plus de 75 % entre 2020 et 2021, le nombre de cas fin 2023 est supérieur à la période qui a précédé la pandémie de Covid-19. Selon les auteurs, ce phénomène aurait deux explications principales : une diminution de l'immunité générale suite à la baisse de la circulation des souches mais aussi de la vaccination.

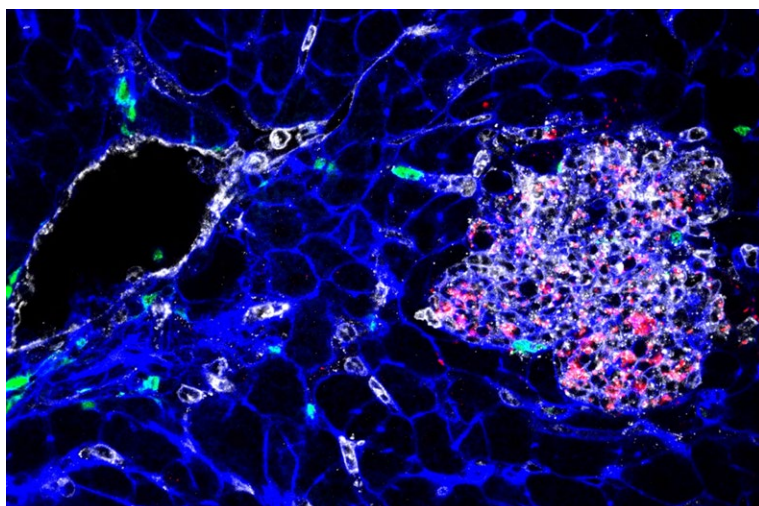
Ainsi la population est redevenue naïve face à des bactéries en constante évolution, le génome des méningocoques étant particulièrement variable. Les souches responsables de méningites ne sont donc plus les mêmes que celles qui circulaient avant la pandémie. « C'est un peu comme si, avec l'épidémie de Covid-19, l'ensemble du système avait été réinitialisé », expliquent les auteurs.

Toutes les catégories d'âge sont concernées par la nouvelle vague, mais les plus touchées sont les jeunes de 16 à 24 ans.

Cette recrudescence de cas pourrait s'amplifier dans les mois à venir avec l'épidémie de grippe saisonnière, dont le virus crée un contexte favorable au développement des méningocoques. Pour lutter contre cette menace, les chercheurs sont en lien avec la Haute autorité de santé afin d'adapter la stratégie vaccinale contre les méningites à méningocoques : ils recommandent notamment la vaccination des adolescents, premiers porteurs sains du méningocoque, contre les souches les plus rares. « Cela permettrait aussi de protéger indirectement les autres catégories de la population » soulignent les auteurs. « Il ne faut pas oublier que même correctement traitées, la mortalité des méningites bactériennes reste de 10 % ». Aujourd'hui en France, seule la vaccination contre le méningocoque de groupe C est obligatoire.

* Étude supervisée par Muhamed-Kheir Taha, responsable de l'unité Infections bactériennes invasives et du Centre national de référence des méningocoques à l'Institut Pasteur.

Listériose néonatale : quelles conséquences sur la santé des enfants?



Tissu infecté par *Listeria monocytogenes*
(la bactérie apparaît en rouge).

La listériose est une maladie grave qui peut provoquer chez la femme enceinte une fausse couche, un accouchement prématuré ou une infection grave pour le fœtus. Mais quelles sont les conséquences à plus long terme de la listériose néonatale sur la santé des enfants ? Une étude a montré que les séquelles de l'infection sont principalement imputables à la prématurité, ce qui va permettre d'informer au mieux les parents sur l'évolution de l'état de santé de leurs enfants.

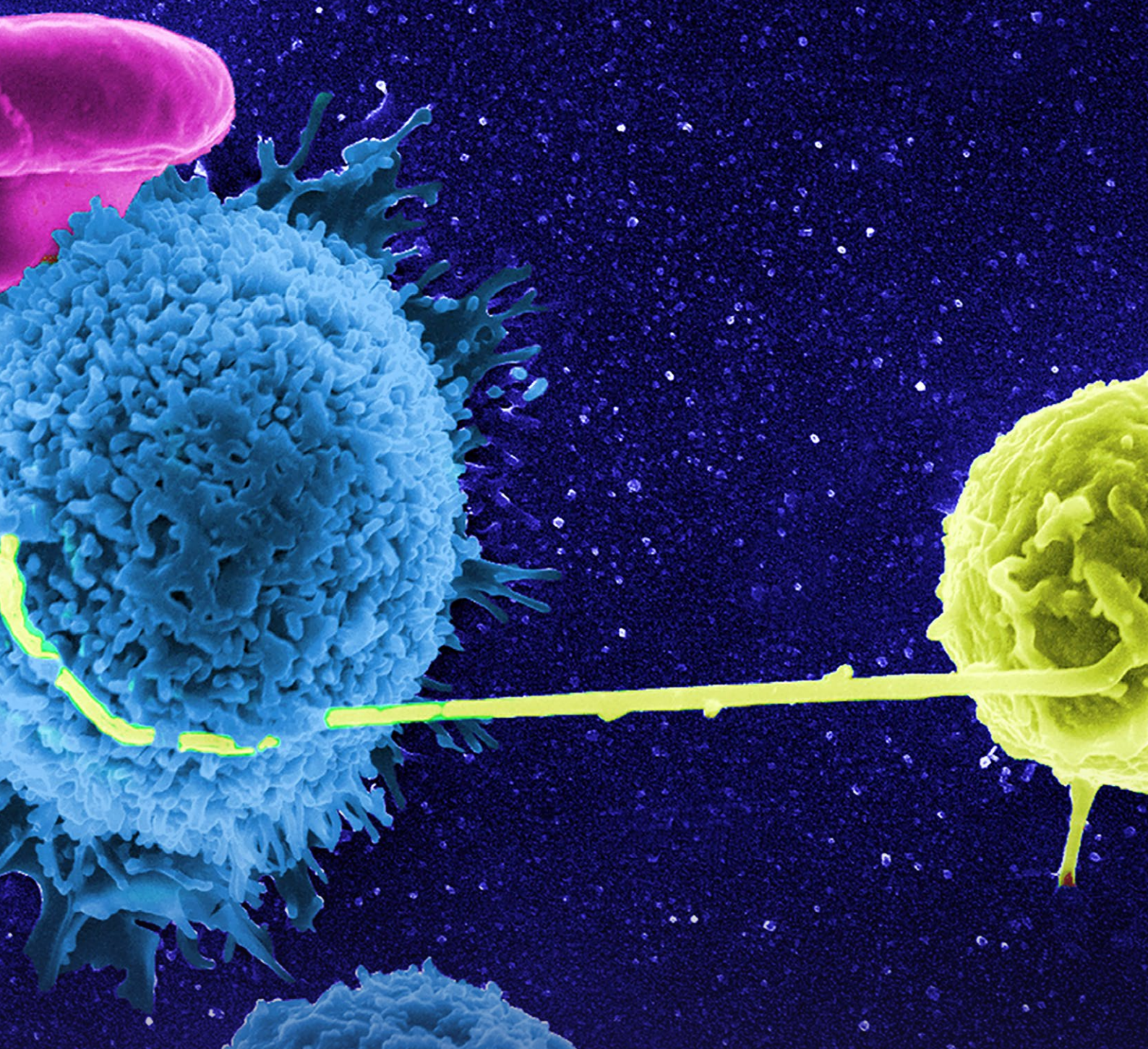
D'origine alimentaire, la listériose est bien connue des femmes enceintes à qui l'on recommande d'éviter pendant leur grossesse les fromages au lait cru, les charcuteries et les préparations de traiteur non recuites. La bactérie *Listeria monocytogenes* peut en effet provoquer une grave infection chez le nouveau-né (septicémie, infection pulmonaire, neurologique). En France, environ 40 nouveau-nés sont touchés chaque année. Mais comment les enfants atteints de listériose néonatale, et guéris grâce aux antibiotiques, se développent-ils ?

Pour la première fois, une équipe multidisciplinaire* constituée d'infectiologues, de pédiatres, de neuropsychologues et d'épidémiologistes a suivi le développement jusqu'à l'âge de 5 ans d'une cinquantaine d'enfants infectés à différents stades de la grossesse

par *Listeria monocytogenes*, et l'a comparé à celui d'enfants non-infectés nés au même terme.

Ils ont mis en évidence que les enfants nés avec une listériose présentent, à l'âge de 5 ans, des séquelles (troubles cognitifs, problèmes de coordination motrice, déficit visuel ou auditifs) dans deux tiers des cas, principalement imputables à leur prématurité. « Ces résultats vont permettre aux cliniciens de fournir aux parents de nouveau-nés avec listériose des conseils médicaux étayés, et de les informer sur l'évolution de l'état de santé de leur enfant. Ils plaident aussi pour la mise en œuvre d'un dépistage systématique et prolongé des séquelles possibles afin d'offrir une prise en charge précoce appropriée, accompagnée d'un soutien éducatif adapté », concluent les auteurs.

* Étude menée par Caroline Charlier et Marc Lecuit, du Centre national de référence *Listeria* et de l'unité Biologie des infections (Institut Pasteur/Université Paris Cité/Inserm), Professeur de Maladies Infectieuses à l'Université Paris Cité et l'Hôpital Necker-Enfants Malades, avec des chercheurs de l'Université Paris Cité, de l'AP-HP et de l'Inserm.



Merci

pour votre soutien
en 2023

Un lymphocyte infecté par le VIH (en jaune) entre en contact avec un lymphocyte non-infecté (en bleu), en formant une longue extension membranaire. Un globule rouge voisin est coloré en rose.

Vos contacts à l'Institut Pasteur

MÉCÉNAT ENTREPRISES ET FONDATIONS

Caroline Baillergeau

06 38 74 18 52

caroline.baillergeau@pasteur.fr

Adeline Fougère

06 82 71 56 48

adeline.fougere@pasteur.fr

Pauline Morin

06 82 71 56 64

pauline.morin@pasteur.fr

Les découvertes de l'Institut Pasteur en 2023 – © Institut Pasteur

Crédit photos : couverture : Institut Pasteur ; p.3 : © Didier Rouget ; p.6 : © Institut Pasteur/William Beaucardet ; p.9 : © Unité Perception et mémoire – Institut Pasteur ; p.10, p.12 : © AdobeStock ; p.13 : © Diego Cordero/Unité Trafic membranaire et pathogénèse – Institut Pasteur ; p.15 : © Mathieu Hubert et Olivier Schwartz, Institut Pasteur ; p.16 : © Institut Pasteur ; p.17 : © AdobeStock ; p.19 : © Institut Pasteur/Eve Rahbé ; p.20 : © Institut Pasteur/Génétique Humaine et Fonctions Cognitives ; p.21 : © Institut Pasteur ; p.22 : © AdobeStock ; p.23 : © Institut Pasteur/Marie-Christine Prévost, Carmen Buchrieser ; p.24 : © Institut Pasteur/Odile Croissant, © AdobeStock ; p.25 : © Dr Selam Mihreteab ; p.26 : © AdobeStock ; p.28 : © Institut Pasteur/Guilherme Dias de Melo ; p.29 : © Frank Yates/SupBiotech, © Institut Pasteur/SupBiotech ; p.30 : © Institut Pasteur/Perrine Bomme, Plate-Forme Microscopie Ultrastructurale, Guillaume Duménil, INSERM U970, Paris Centre de Recherche Cardiovasculaire, HEGP – Colorisation Jean-Marc Panaud ; p.31 : © Institut Pasteur/ Yu-Huan Tsai et Marc Lecuit, © AdobeStock ; p.32 : © Institut Pasteur/Stéphanie Guadagnini et Marie-Christine Prévost, Plate-forme de microscopie ultrastructurale – Nathalie Sol-Foulon et Olivier Schwartz, unité Virus et Immunité – Colorisation Jean-Marc Panaud.

Direction de la Philanthropie

Institut Pasteur

25-28, rue du Docteur Roux

75724 Paris Cedex 15

www.pasteur.fr

**Fondation reconnue d'utilité publique
habilitée à recevoir dons et legs**

