

11 mars 2025

ANATOMIE D'UNE PANDÉMIE

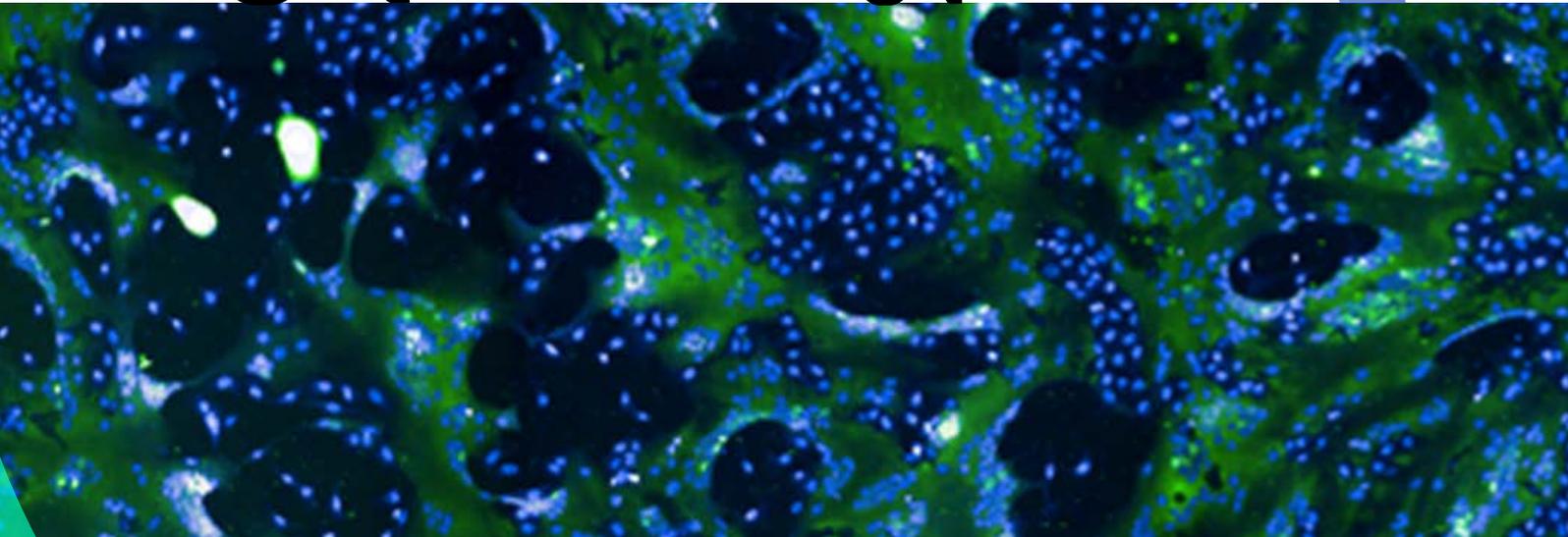
Mieux se préparer
aux futures pandémies,
5 ans après le début
de la Covid-19

04

Edito
de Yasmine
Belkaid

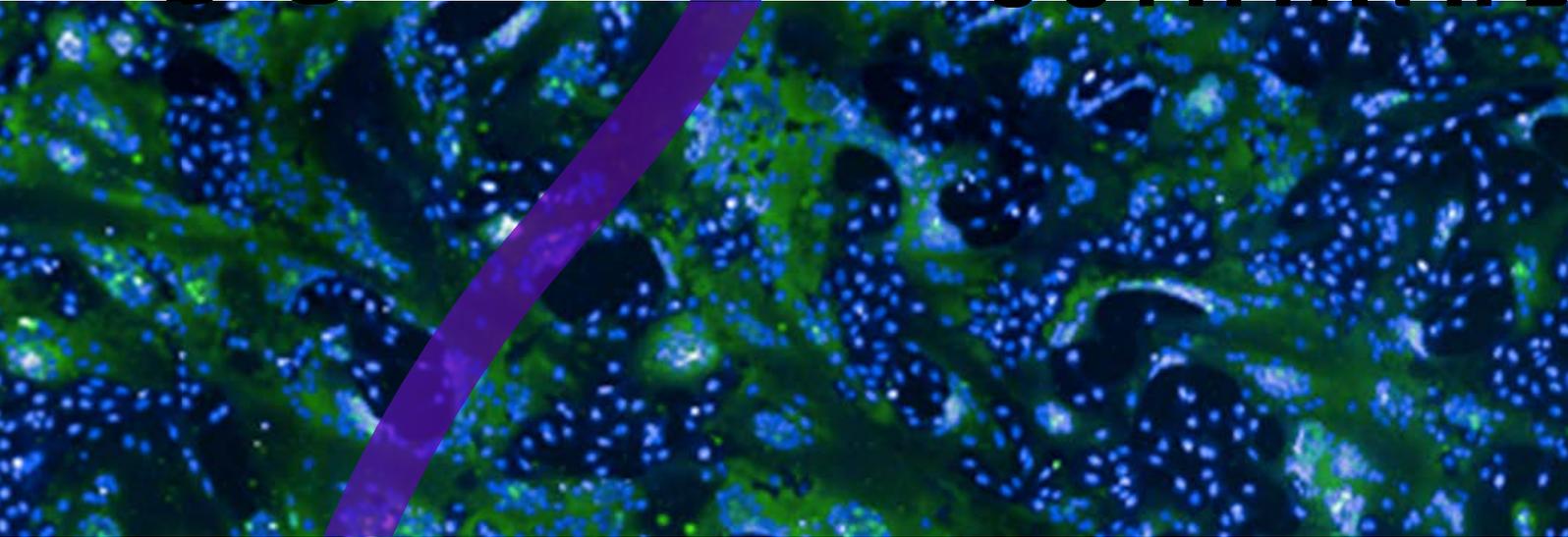
07

Citations



06

Epidémie
ou pandémie,
le moment
de bascule



08

Chronologie
Covid-19 :
la mobilisation
de l'Institut Pasteur

SOMMAIRE

11

L'anatomie d'une pandémie :
les étapes clés

Chapitre 1 — Identifier le pathogène émergent

Chapitre 2 — Comprendre la propagation du pathogène

Chapitre 3 — Développer des réponses efficaces

Chapitre 4 — Maintenir une surveillance rapprochée

Chapitre 5 — Se préparer aux futures pandémies

ÉDITO

Yasmine Belkaid

Directrice Générale de l'Institut Pasteur

En décembre 2019, un nouveau virus apparaît à Wuhan et, en quelques semaines, contraint le monde à l'arrêt : le SARS-CoV-2. Tandis que la pandémie de Covid-19 se propage à une vitesse inouïe, la communauté scientifique internationale s'organise, collabore et parvient à concevoir, en s'appuyant sur les recherches fondamentales sur l'ARN messager depuis plus de 20 ans, en moins d'un an, des vaccins efficaces contre l'une des plus importantes crises sanitaires de notre histoire. Cette prouesse collective aura sauvé des millions de vies et témoigne de la force de l'innovation scientifique lorsqu'elle est soutenue au plus haut niveau.

L'Institut Pasteur s'est pleinement mobilisé dès les premières heures de la pandémie, apportant une contribution précieuse à plusieurs niveaux : approfondissement des connaissances sur le virus, suivi et contrôle de l'épidémie, ainsi que le développement de moyens pour soigner les malades. Parmi ses actions notables figurent le séquençage du SARS-CoV-2, le conseil aux pouvoirs publics, les travaux de modélisation pour anticiper la charge hospitalière, le développement d'anticorps monoclonaux et la recherche sur le Covid long.

En réponse à cette pandémie, la communauté scientifique, à travers le monde, a exploré en parallèle plusieurs dizaines de stratégies vaccinales afin d'identifier la meilleure approche. Chaque institut a fait un pari fondé sur les meilleures connaissances et les moyens disponibles à un instant donné. Cependant, la nature même du risque, un élément essentiel à toute découverte, implique qu'il est également associé à des échecs. L'Institut Pasteur, comme de nombreuses autres institutions et pays, s'est confronté à cette réalité. En effet, le vaccin tant espéré n'a pas été développé par l'Institut Pasteur, et plus largement, aucun vaccin n'a été conçu en France. Cette situation a été source de déception tant pour les scientifiques pasteurien que pour les citoyens, à la mesure de la confiance que le public place en la recherche française.

Au-delà du risque inhérent à la recherche, d'autres facteurs expliquent cette situation, notamment une réduction des investissements de l'Institut Pasteur en vaccinologie plusieurs années avant la pandémie. Plus largement, elle reflète le sous-investissement chronique de la France dans la recherche en biologie-santé, en particulier au cours des années précédant la crise sanitaire. Sans des moyens à la hauteur des enjeux, le risque de se priver des innovations de demain demeure bien réel.

Forts de l'expérience humaine et scientifique qu'a représentée la lutte contre la pandémie, nous devons aussi en tirer les leçons : pour nous préparer au risque exponentiel d'une nouvelle pandémie dans les années à venir, mais également asseoir notre rôle d'institut de référence dans la recherche sur les maladies infectieuses, nous devons renforcer nos outils et nos partenariats, en France comme à l'international. C'est l'objectif du plan stratégique « Pasteur 2030 » et, en son sein, de plusieurs initiatives clés en cours de développement, notamment : un programme de préparation aux pandémies visant à coordonner l'ensemble des expertises pasteurienne, en lien avec le *Pasteur Network* ; la construction à venir d'un nouveau centre de recherche sur les infections liées au climat et à l'environnement ; un projet de centre de recherche en vaccinologie, en cours de déploiement en collaboration avec les institutions de référence au niveau français et européen.

Dans le même temps, une autre menace se précise : la décision des États-Unis de se retirer de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et les attaques d'une rare violence portées par l'administration Trump contre les scientifiques américains, en particulier quand ils travaillent sur les maladies infectieuses, la vaccinologie et les enjeux de santé mondiale, nous rendent tous plus vulnérables. Les pandémies ne connaissent pas de frontières ; affaiblir la coopération internationale, c'est mettre en danger la santé de chacune et chacun. Nous sommes devenus soudainement plus vulnérables aujourd'hui que nous ne l'étions il y a 5 ans.

Plus que jamais, il nous faut conjuguer solidarité, liberté de chercher et investissements ambitieux. C'est ainsi que nous poserons les bases d'un avenir où la science, ce bien commun, continuera de protéger l'humanité.



ÉPIDÉMIE OU PANDÉMIE

Le moment de bascule

PANDEMIE n. f. (du grec ancien πᾶν / pân « tout », δῆμος / demos « peuple , population ») :
maladie qui s'étend à l'ensemble de la population.

D'après l'OMS, une épidémie est une maladie infectieuse qui se propage rapidement, touchant un nombre anormalement élevé de personnes, sur une zone géographique définie et sur une période de temps courte.

Lorsque la maladie s'étend, affectant de nombreux pays ou continents simultanément, l'épidémie devient une pandémie. Une pandémie implique un nouveau pathogène contre lequel les populations n'ont pas d'immunité préexistante. Est également implicite lorsque qu'on parle de pandémies le fait que la maladie aura un impact sanitaire du fait de la présence de formes graves.



Il est difficile de savoir à quoi va ressembler le prochain pathogène pandémique. Ce qui est sûr, par contre, c'est qu'il y aura de nouvelles émergences dans les décennies à venir, et que l'identification rapide de la source est primordiale dans la lutte contre les épidémies.

Jean-Claude Manuguerra

Responsable de la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur et co-président du Groupe consultatif scientifique de l'OMS sur les origines des nouveaux agents pathogènes (SAGO)



Nous étions prêts, nous avons le matériel nécessaire et l'expérience des pandémies passées, celles du SRAS, de la grippe H1N1 et du MERS. Par ailleurs, la séquence génétique a été rapidement disponible. Nous avons donc pu mettre au point un test de diagnostic et le tester avec succès dès le 24 janvier 2020.

Vincent Enouf

Directeur adjoint du centre national de référence (CNR) Virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur



Lors de la pandémie de Covid, l'Institut Pasteur a constitué une Task Force Covid-19 composée d'experts pour suivre la situation en temps réel et organiser les activités de recherche. Aujourd'hui, nous souhaitons prolonger cette réflexion à travers l'Initiative Pasteur Pandemics Preparedness, pour anticiper les risques et se préparer à réagir.

Christophe d'Enfert

Directeur scientifique de l'Institut Pasteur de janvier 2020 à décembre 2024 et coordinateur du programme de préparation aux futures pandémies « Pasteur Pandemics Preparedness Initiative (P3I) »



Le grand défi de cette pandémie pour mes équipes a été de développer de nouveaux modèles en temps réel, alors que c'est un travail que nous réalisons d'ordinaire en un ou deux ans. Le tout sous pression, aussi bien politique que sociale. C'était une période scientifiquement passionnante mais aussi très stressante.

Simon Cauchemez

Responsable de l'unité de Modélisation mathématique des maladies infectieuses de l'Institut Pasteur et membre du Conseil Scientifique Covid-19 auprès du gouvernement français, membre du COVARS depuis 2022



L'épidémie de SRAS, en 2003, a été très angoissante, car nous étions devant un virus totalement inconnu. Pour la pandémie de Covid-19, nous avons déjà accumulé des informations sur ce groupe de coronavirus. Par contre, nous n'avons jamais fait face à une crise d'une telle ampleur et d'une telle durée. Cela a été un marathon à la vitesse d'un sprint.

Sylvie van Der Werf

Professeure à l'Institut Pasteur et directrice du centre national de référence (CNR) Virus des infections respiratoires et du laboratoire de référence OMS pour le SARS-COV-2 à l'Institut Pasteur pendant la pandémie



Ce qui nous a permis de stopper le SRAS et le MERS, c'est que la contagion ne débutait que cinq jours après l'apparition des premiers symptômes. Nous avons donc cinq jours pour diagnostiquer et isoler les personnes contaminées. Pour la Covid-19, le virus pouvait être transmis avant le début des symptômes, ce qui a rendu le contrôle de la diffusion du virus beaucoup plus difficile.

Arnaud Fontanet

Responsable de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur et membre du Conseil Scientifique Covid-19 auprès du gouvernement français

COVID-19

La mobilisation de l'Institut Pasteur

30 décembre

Découverte d'un nouveau pathogène responsable de pneumopathies atypiques annoncée par les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS)

11 janvier

Publication du génome complet du virus par les équipes chinoises

30 janvier

L'OMS déclare la flambée du nouveau coronavirus « *urgence de santé publique de portée internationale* »

11 mars

L'OMS annonce la pandémie de Covid-19

17 mars

Premier confinement en France

Septembre

2e vague de l'épidémie

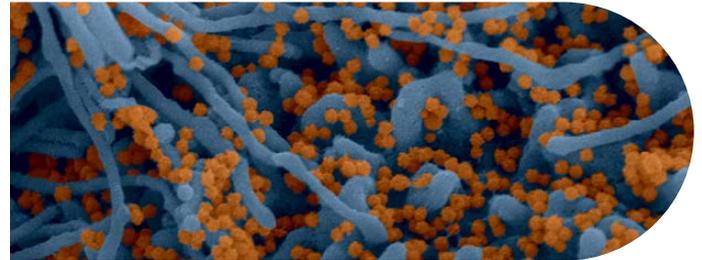
Décembre

Détection au Royaume Uni du variant alpha du SARS-CoV-2

21 décembre

Autorisation de mise sur le marché européen du premier vaccin (à ARNm) contre la Covid-19

2019
●
2020



À L'INSTITUT PASTEUR

24 janvier

Première détection du virus chez des patients en France et en Europe grâce au test de diagnostic RT-qPCR développé par l'Institut Pasteur

29 janvier

Séquençage complet du virus en France, une première en Europe

12 mars

Premier conseil scientifique en France — participation de Simon Cauchemez et Arnaud Fontanet

21 avril

Des travaux de modélisation de l'Institut Pasteur indiquent qu'entre 3 et 7 % des Français ont été infectés.

23 avril

À la suite de l'investigation épidémiologique menée à Crépy-en-Valois (Oise) début mars 2020, une enquête réalisée dans un lycée à l'aide de tests sérologiques développés par l'Institut Pasteur révèle que 25 % de la population locale a été infectée par le SARS-CoV-2 et possède des anticorps contre ce virus. Cette même population sera suivie jusqu'en novembre 2022 pour étudier la réponse immunitaire à l'infection et à la vaccination.

Mi-mai

Les premiers résultats d'une étude de séroprévalence dans la population française, pilotée par Santé publique France, montrent une fréquence de séropositifs de 5 % et une fréquence d'anticorps neutralisants de 3,5 %. Les tests de sérologie développés par les équipes de la plate-forme d'Innovation et de développement de tests diagnostiques à l'Institut Pasteur ont été utilisés dans cette étude (test LuLISA). Huit séries de 3500 à 3800 sérums issus de deux réseaux de laboratoires d'analyses médicales, représentatifs de la population en métropole et outre-mer seront analysés par la plateforme, de mars 2020 à mars 2022 soient environ 30 000 sérums.

13 octobre

Une étude montre les conséquences de l'infection par SARS-CoV-2 sur le fonctionnement de la cellule, et le rôle antiviral de l'immunité innée. Les scientifiques montrent, en utilisant notamment la vidéo-microscopie en temps réel, que les cellules infectées en culture peuvent fusionner avec les cellules avoisinantes, puis meurent. Toutefois, l'interféron contrecarre ce phénomène, en induisant des protéines cellulaires empêchant la fusion des cellules infectées.

15 décembre

Les premiers résultats de l'étude ComCor portant sur le mois d'octobre 2020 sont présentés, montrant que le risque d'infection par le SARS-CoV-2 était augmenté pour les personnes ayant des enfants en crèche ou en école, ayant participé à des réunions privées, ou ayant fréquenté certains lieux publics. En revanche, le risque était diminué pour celles en télétravail.

2021

Janvier

3e vague de l'épidémie
(variants Alpha)

Février

Détection en Inde
du variant Delta
du SARS-CoV-2

Juin

Instauration du pass
sanitaire en France

Juillet

4e vague de l'épidémie
(variant Delta)

Novembre

Émergence du variant
Omicron (Afrique)

5 mai

Découverte des mécanismes de l'anosmie à court et à long terme. Le SARS-CoV-2 infecte les neurones sensoriels et provoque une inflammation persistante de l'épithélium et du système nerveux olfactif, qui provoque une perte d'odorat. L'épithélium olfactif pourrait constituer une porte d'entrée vers le cerveau et expliquer certaines manifestations neurologiques du Covid long.

8 juillet

Une étude montre que le variant Delta est moins sensible aux anticorps neutralisants que le variant Alpha : des concentrations quatre fois plus élevées d'anticorps sont nécessaires pour le neutraliser. Trois des quatre anticorps monoclonaux thérapeutiques testés restent efficaces contre ce variant.

16 juillet

Une publication décrit comment le SARS-CoV-2 se multiplie dans les voies respiratoires. Il détruit les cils des cellules ciliées de l'épithélium pulmonaire ce qui entraîne l'inhibition de la clairance mucociliée, un mécanisme qui évacue les particules inhalées et protège les voies respiratoires des agents pathogènes.

23 décembre

Le variant Omicron est résistant à la plupart des anticorps monoclonaux mais neutralisé par la 3e dose (dose de rappel) qui augmente les taux d'anticorps à un niveau suffisant pour le neutraliser.



2022

2022

6e à 9e vague
(sous-variants
Omicron)

15 juin

Identification d'anticorps à large spectre efficaces contre tous les variants du SARS-CoV-2



5 mai
L'OMS annonce la fin
de la pandémie de
Covid-19

2023

Jun

Lancement du réseau de surveillance RELAB (REseaux de LABoratoires privés) qui permet de pérenniser les collaborations avec les laboratoires d'analyse médicale amorcées au début de la pandémie en 2020

26 juillet

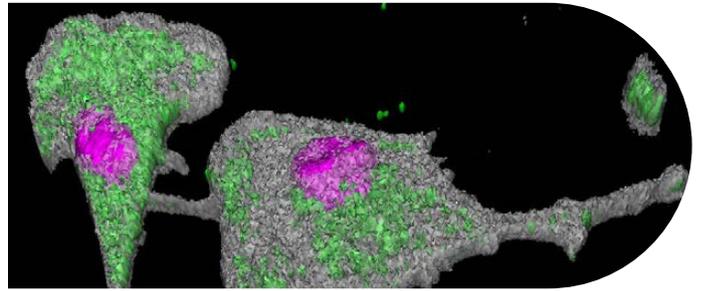
Une étude confirme que le SARS-CoV-2 est capable d'infecter des neurones humains in vitro, et de se déplacer à l'intérieur des axones. Le virus est également capable, chez le modèle animal, d'infecter le système nerveux central

Septembre

Lancement du programme de l'Institut Pasteur pour se préparer aux futures pandémies (P3i)

2 novembre

Une étude révèle un mécanisme pouvant expliquer la présence de « réservoirs viraux » du SARS-Cov-2



2024

2024

Lancement du Centre de Vaccinologie et d'Immunothérapie (CVI)



© jaq architectes

2028

2028

Ouverture du Centre de recherches sur les infections liées au climat et à l'environnement

ANATOMIE D'UNE PANDÉMIE

Les étapes clés

Retour sur les temps forts
de la crise sanitaire Covid-19
et sur les étapes clés qui ont permis
de combattre ce virus.



CHAPITRE 1
Identifier le pathogène émergent
..... 12



CHAPITRE 2
Comprendre la propagation du pathogène
..... 16



CHAPITRE 3
Développer des réponses efficaces
..... 19

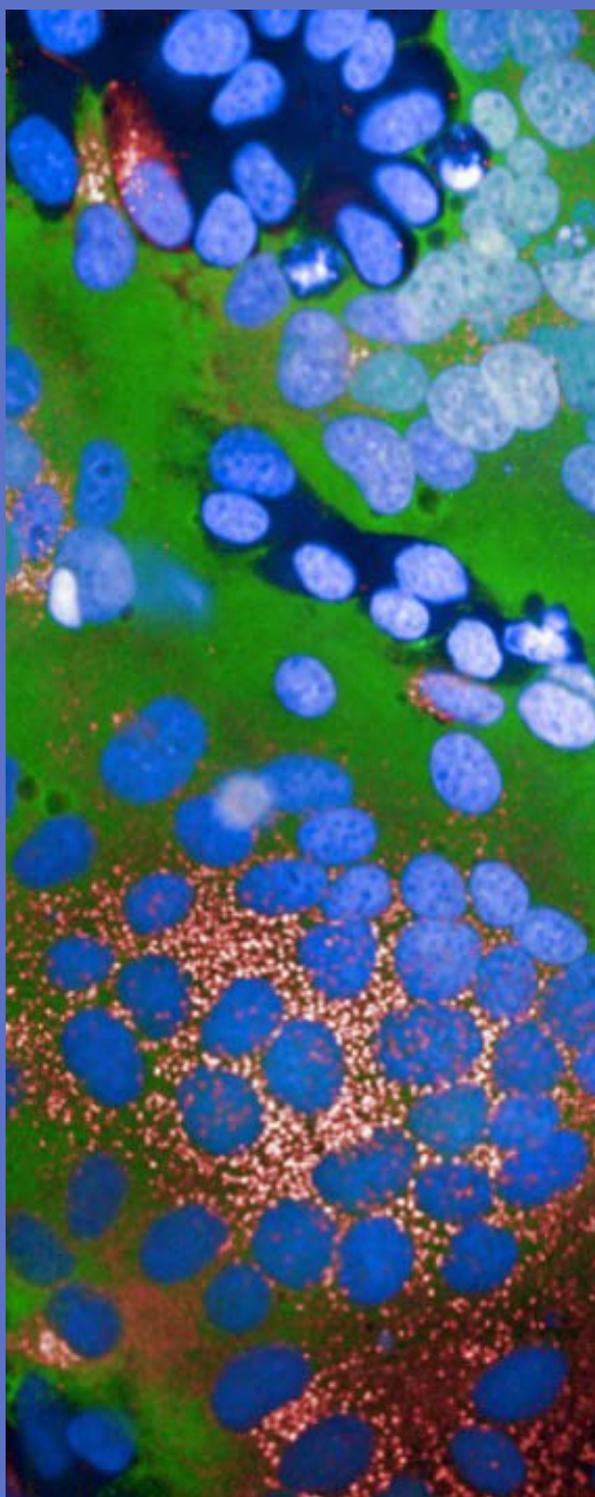


CHAPITRE 4
Maintenir une surveillance rapprochée
..... 22



CHAPITRE 5
Se préparer aux futures pandémies
..... 27

CHAPITRE 1

IDENTIFIER
LE PATHOGENE
ÉMERGENT

Un nouveau coronavirus

Lorsqu'un nouveau pathogène émerge chez l'homme, l'urgence numéro un est d'être capable de l'identifier avec certitude, afin de repérer et d'isoler les personnes contagieuses. Pour cela, il faut séquencer le génome du pathogène et mettre au point un test de diagnostic — les fameux tests PCR.

Les hommes, et avec eux leurs microbes, circulent très rapidement autour de la planète — les virus font le tour du monde en 1 jour, contre 1 an au XIXe siècle. Lorsqu'un nouveau pathogène émerge, contre lequel personne n'est immunisé, c'est donc une véritable course contre la montre qui s'engage. La communauté internationale le sait et a organisé une veille rapprochée des émergences infectieuses, prête à réagir aux moindres symptômes suspects dont on ne comprend pas l'origine. Pour la Covid-19, l'histoire commence en Chine, avec des cas de « pneumonies de cause inconnue ». Personne ne connaît encore la nature du pathogène.

« La première fois que j'ai entendu parler du virus de la Covid-19, c'était le 31 décembre 2019, en lisant ProMED, un bulletin d'information sur les maladies émergentes partagé par tous les infectiologues dans le monde. Il était question de cas de pneumonies atypiques chez des personnes qui avaient fréquenté un marché de fruits de mer, à Wuhan, et pour lesquels les antibiotiques ne fonctionnaient pas. J'ai tout de suite pensé au SRAS ou à un nouveau coronavirus. Le 11 janvier, la séquence génétique publiée par les équipes chinoises a confirmé qu'il s'agissait bien d'un nouveau betacoronavirus. Dans les jours suivants, de nouveaux cas sont apparus en Thaïlande et au Japon, laissant présager une épidémie plus importante que ce que la Chine semblait dire. »

Arnaud Fontanet

Responsable de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes
Membre du Conseil Scientifique Covid-19 auprès du gouvernement français

« J'ai pris mes fonctions de directeur scientifique à l'institut Pasteur le 1er janvier 2020. Lorsqu'Arnaud Fontanet m'a alerté d'un virus suspect, apparu en Chine, tous les collègues étaient déjà sur la brèche, et nous avons organisé une première réunion le 9 janvier 2020. Chacun savait ce qu'il avait à faire : concevoir des amorces pour les tests de diagnostic, préparer les cellules en culture, commander des gènes synthétiques pour fabriquer des candidats vaccins... Ils avaient notamment l'expérience de deux autres coronavirus, le SRAS, apparu en Chine en 2002 et le MERS, apparu au Moyen-Orient en 2012. »

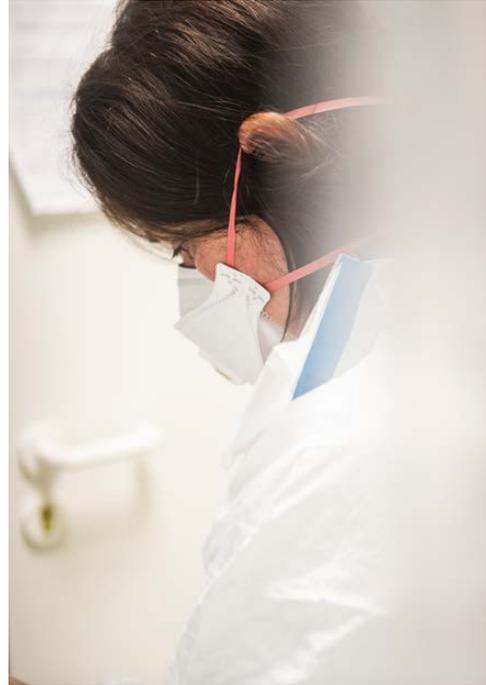
Christophe d'Enfert

Coordinateur du Programme de préparation aux futures pandémies



En alerte permanente face aux émergences

À l'Institut Pasteur, les experts se mobilisent très rapidement. Ils savent, d'expérience, que les premiers moments qui suivent l'apparition d'un nouveau pathogène sont cruciaux. Il faut l'identifier, idéalement remonter à la source pour éviter l'apparition de nouveaux cas, et isoler les premières personnes contaminées. Un groupe d'experts multidisciplinaires, qui constituera la Task Force Covid de l'Institut Pasteur, se réunit une première fois, le 9 janvier 2020, pour analyser la situation et s'organiser face au nouveau virus. Ils se réuniront tous les jours, puis toutes les semaines pendant deux ans. Immédiatement, les chercheurs du Centre national de recherche (CNR) des virus des infections respiratoires, avec l'aide de la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU), se mettent en action.



« Au Centre national de référence nous sommes tout le temps en alerte. C'est notre rôle : on se doit, à tout moment, d'être en mesure d'identifier, d'isoler et de caractériser les nouveaux virus. Dès que nous avons entendu parler des cas de pneumopathies de Wuhan, nous nous sommes mobilisés auprès des autorités sanitaires. Quand nous avons appris qu'il s'agissait d'un coronavirus et en attendant d'avoir les premiers prélèvements, nous avons immédiatement ressorti le matériel nécessaire, que nous avons déjà utilisé pendant l'épidémie de SRAS, afin d'être prêts à cultiver et à isoler le nouveau coronavirus. Nous nous sommes également mis en ordre de bataille pour développer un test diagnostique. »

Sylvie van der Werf

Directrice du CNR Virus des infections respiratoires pendant la pandémie

De la séquence génétique au test PCR

Lorsqu'un pathogène « suspect » fait son apparition quelque part sur la planète, il est urgent de connaître sa véritable identité. Sa forme, visible en microscopie électronique, donne d'ores et déjà de précieuses informations sur sa nature — les coronavirus, par exemple, arborent une « couronne » de glycoprotéines membranaires caractéristiques.

Sa séquence génétique, qui peut être réalisée en quelques jours grâce au séquençage haut débit, offre de son côté la carte d'identité du virus. Celle du SARS-CoV-2 est particulièrement longue pour un virus à ARN (environ 30 000 nucléotides). Elle a été séquencée par des équipes chinoises et mise à la disposition de la communauté internationale dès le 11 janvier 2020. Les chercheurs du CNR ont ainsi pu rapidement sélectionner les séquences génétiques ou « amorces » caractéristiques du virus, celles qui allaient aider à mettre au point un test PCR.

« La première fois que l'on a détecté le virus a été un moment marquant. Le 23 janvier, un jeudi, nous avons reçu de la part de nos fournisseurs les différentes « amorces » que nous avons choisies pour nos tests PCR. Et le vendredi 24 janvier, sans que l'on ait eu le temps de les tester, on a reçu les premiers prélèvements de patients infectés en provenance des hôpitaux de Bordeaux et de Paris. Nos tests PCR fonctionnaient très bien et à 15h, nous détectons le virus pour la première fois. Comme toujours dans ces cas-là, nous avons répété toutes les expériences une deuxième fois pour en être sûrs, et à 19h45, nous avons confirmé auprès des autorités sanitaires que nous avons bien détecté le SARS-CoV-2. Le soir, au Journal de 20h, l'annonce était faite : "Des chercheurs de l'Institut Pasteur ont confirmé les trois premiers cas recensés sur le sol français, et même européen..." »

Vincent Enouf

Directeur adjoint du CNR Virus des infections respiratoires

« Nous sommes vraiment sous tension lors de l'émergence d'un nouveau virus, en particulier parce que les tests diagnostiques ne sont pas encore disponibles à grande échelle. Cela a été particulièrement vrai pour l'épidémie de Covid-19, qui a été de grande ampleur et à laquelle nous étions confrontés directement, tous les échantillons français étaient réceptionnés à l'Institut Pasteur. La CIBU est venue en renfort des équipes du CNR et nous avons analysé ensemble, CIBU et CNR, jusqu'à 1 000 échantillons par jour. Nous nous relayions jour et nuit. Il y avait une grande solidarité et le sentiment de faire quelque chose d'utile. »

Jean-Claude Manuguerra

Responsable de la Cellule d'intervention biologique d'urgence

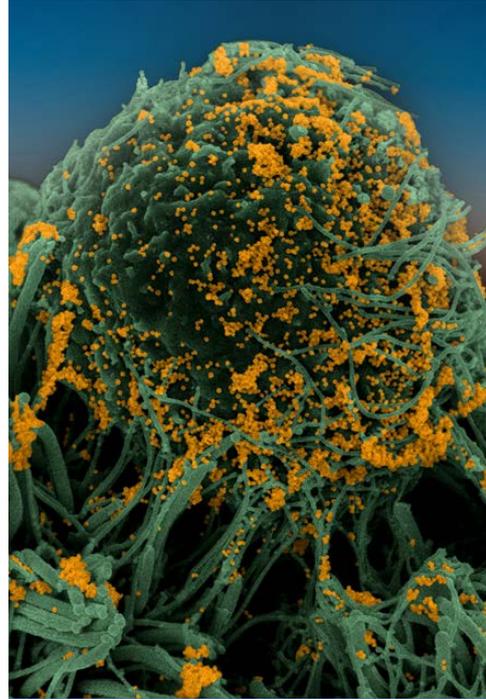


La technique de RTqPCR développée par le CNR des virus des infections respiratoires permettait la détection du virus de façon très sensible et spécifique via la réalisation de prélèvements nasopharyngés. La technique a donc été transférée en milieu hospitalier et communiquée à l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) pour garantir une meilleure diffusion dans le réseau mondial et être partagée avec la communauté scientifique. Cette communication a permis aux industriels et aux laboratoires d'analyses biomédicales de contacter l'Institut Pasteur pour bénéficier du développement de ce test RTqPCR, répondant aux critères de la Haute Autorité de Santé (HAS), afin d'accélérer leur développement, leur permettre de produire rapidement à large échelle et de distribuer au plus vite dans un contexte où le besoin de tester était primordial pour ralentir la propagation du virus.

Le virus en culture pour mieux l'étudier

Quelques semaines après son émergence, le virus SARS-CoV-2 est donc identifié — en 1983, pour le VIH, il aura fallu 2 ans entre les premiers cas de sida décrits aux Etats-Unis et l'isolement du virus, puis 2 ans supplémentaire pour publier le génome complet du virus. Le test PCR de référence doit désormais être déployé en milieu hospitalier puis industrialisé afin de traquer le virus et tenter de freiner sa course. En parallèle, le CNR des virus des infections respiratoires commence à cultiver les souches françaises du virus et à les séquencer. Il est en effet nécessaire d'avoir ces informations pour savoir si le virus a muté depuis son émergence. Le patrimoine génétique peut également livrer de précieuses informations sur sa date d'apparition, son origine géographique, sa vitesse de transmission, etc. Par chance, les premiers échantillons de patients français contiennent une quantité suffisante de virus. Le SARS-CoV-2 est séquencé le 29 janvier 2020, une première en Europe.

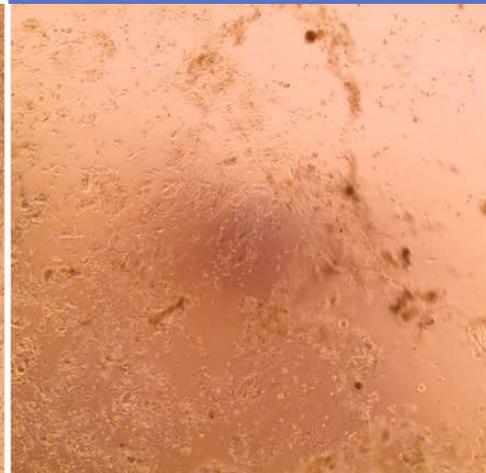
L'état de « pandémie » n'est pas encore déclaré par l'OMS, et aucun mort n'est à signaler hors de Chine, mais déjà, les experts du monde entier sont mobilisés pour comprendre le phénomène. À l'Institut Pasteur et au sein du *Pasteur Network*, des projets de recherche débutent dans tous les laboratoires : protocoles pour comprendre l'épidémiologie, modélisations mathématiques pour cerner la dynamique de l'épidémie, développement d'approches diagnostiques, recherche de pistes thérapeutiques... Près d'une centaine de projets de recherche sont ainsi lancés par les équipes pasteurienne dans les premiers mois de l'épidémie grâce, notamment, à la mobilisation exceptionnelle des donateurs.



« L'épidémie de SRAS, en 2003, a été très angoissante, car nous étions devant un virus totalement inconnu. Pour la Covid-19, nous avons déjà accumulé des informations sur ce groupe de coronavirus, ce qui a notamment facilité le développement du test PCR et la mise en culture. Par contre, nous n'avions jamais fait face à une crise d'une telle ampleur et d'une telle durée. Cela a été un marathon, à la vitesse d'un sprint. Il ne faut pas l'oublier, et ne pas oublier de se préparer à affronter la prochaine pandémie. »

Sylvie van der Werf

Directrice du CNR des virus des infections respiratoires pendant la pandémie



CHAPITRE 2

COMPRENDRE LA PROPAGATION DU VIRUS



Le virus de la Covid-19, une progression silencieuse

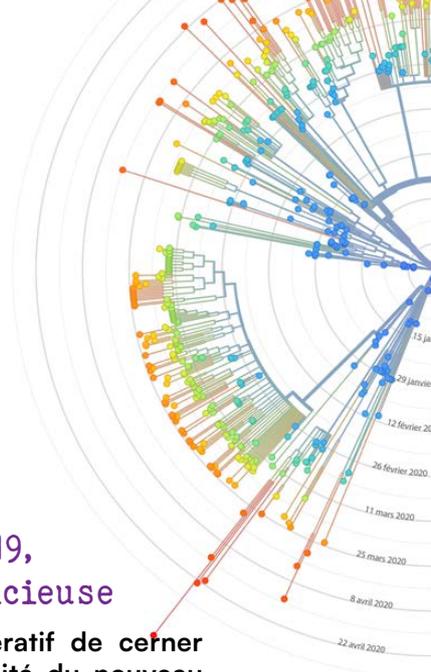
Une fois identifié, il est impératif de cerner la virulence et la transmissibilité du nouveau pathogène afin de prendre les mesures sanitaires adéquates. L'épidémiologie et la modélisation mathématique s'avèrent d'une aide précieuse pour suivre l'ampleur d'une épidémie, anticiper son évolution et son impact sur le secteur hospitalier.

Lorsque le SARS-CoV-2 apparaît en Chine, les modélisateurs d'épidémies commencent spontanément à suivre la propagation du nouveau virus, sans réelles inquiétudes. En Chine, un confinement strict est mis en place dès le mois de janvier 2020 ; incontestablement les scientifiques ne disposent pas de toutes les informations concernant ce nouveau pathogène. Dans les semaines qui suivent, le virus se propage très vite et une flambée épidémique en Italie commence à faire prendre conscience de la gravité de la situation — le pays passe de 9 à 1 128 cas confirmés entre le 22 février et le 1er mars. Le 9 mars, l'Italie déclare un confinement national. Le 11 mars, l'OMS annonce la pandémie de Covid-19. Et le 12 mars, le Conseil scientifique se réunit une première fois. Le monde est en alerte.

« Après la première réunion du Conseil scientifique, tout a été très vite. Nous n'avions alors aucune donnée hospitalière et de très nombreuses incertitudes concernant la transmissibilité et la sévérité du virus, mais nos modèles indiquaient que la situation pouvait évoluer vers une saturation complète des services de réanimation. Le mardi 17 mars, le confinement de la population française était instauré. Le lendemain, le mercredi 18 mars, nous avons commencé à recevoir les premières données hospitalières et nous devons fournir au premier Ministre, pour le soir même, une prévision de la dynamique des hospitalisations pour les jours qui suivaient. »

Simon Cauchemez

Responsable de l'unité de Modélisation mathématique des maladies infectieuses
Membre du Conseil Scientifique Covid-19 auprès du gouvernement français



Un navire de croisière confiné à l'étude

En France, au moment du premier confinement, les données épidémiologiques sont encore très rares. Seules les données sur les hospitalisations et les décès Covid-19, qui ne concernent que les infections les plus sévères, permettent de suivre l'évolution de l'épidémie. Pour reconstruire l'évolution du nombre total d'infections en France, et savoir combien de personnes sont réellement infectées, les modélisateurs de l'Institut Pasteur vont s'appuyer sur une étude japonaise menée à bord d'un navire de croisière, le Diamond Princess.

En effet, ce bateau, mis en quarantaine suite à la contamination avérée de l'un de ses 3 700 passagers, est un espace clos qui peut aider à recueillir de précieuses informations sur la transmission du virus. Réalisant des tests de diagnostic à intervalles réguliers, les scientifiques japonais réussissent à avoir une idée de la vitesse de transmission du virus, du temps d'apparition des premiers symptômes, du taux de personnes asymptomatiques et du risque de décès. L'intégration de ces informations permet alors d'affiner les modèles de prédiction. En combinant ces informations avec les données françaises, les scientifiques de l'Institut Pasteur estiment qu'environ 5 % de la population française avait été infectée par le SARS-CoV-2 à la sortie du premier confinement, début mai 2020, bien loin de l'immunité collective. Des résultats qui seront ultérieurement confirmés par la sérologie.

« Nos résultats montraient, qu'avec seulement 5 % de personnes infectées et donc potentiellement immunisées (10 % en Ile-de-France et dans le Grand Est), l'épidémie pourrait repartir si toutes les mesures sanitaires étaient levées ; et qu'il fallait donc se préparer à une 2e vague. Malheureusement, c'est ce que nous avons observé ; dès le mois de septembre, le nombre de contamination a commencé à réaugmenter. »

Simon Cauchemez

Responsable de l'unité de Modélisation mathématique des maladies infectieuses
Membre du Conseil Scientifique Covid-19 auprès du gouvernement français

Le cluster de l'Oise, riche d'enseignements

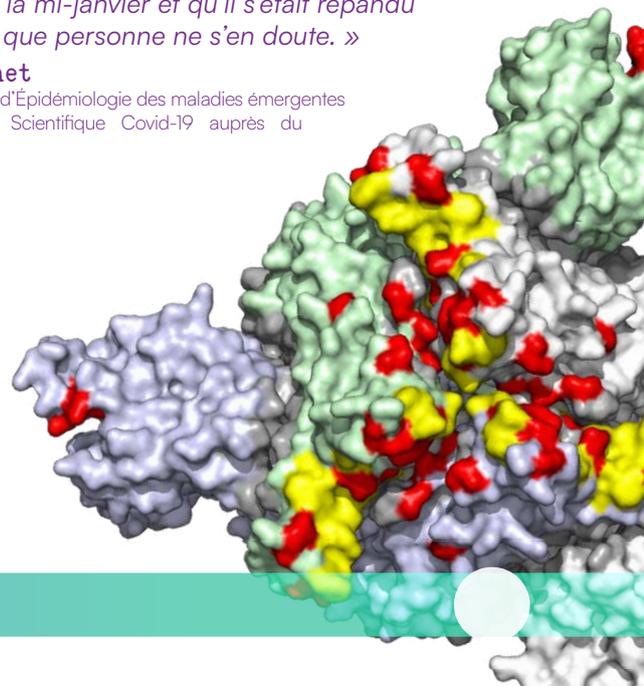
Parallèlement, au début du mois de mars, un premier foyer épidémique apparaît dans l'Oise, dans un lycée de Crépy-en-Valois. Ce « cluster » va notamment permettre aux épidémiologistes de l'Institut Pasteur de mener une première investigation sérologique et d'approfondir leurs connaissances sur la transmissibilité du virus. Au total, 661 personnes (lycéens, enseignants et personnels du lycée) vont participer à l'étude. Au-delà des tests de dépistages, des tests sérologiques sont utilisés pour détecter la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2. Autrement dit, pour savoir si les personnes ont été infectées.

Après un mois d'investigation, les premiers résultats tombent : 26 % de la population du foyer épidémique étudié a été infectée par le SARS-CoV-2 et possède des anticorps contre ce virus. Autres résultats : la perte d'odorat et celle du goût sont deux symptômes hautement prédictifs d'une infection au SARS-CoV-2, et une proportion élevée des personnes infectées n'avaient eu aucun symptôme pendant la période d'étude. L'étude révèle également que les formes sévères nécessitant une hospitalisation sont plus fréquentes chez les personnes âgées et que les vacances scolaires, tout comme le confinement de Crépy-en-Valois mis en place le 1er mars, ont entraîné une forte baisse de la circulation du virus.

« Dès le mois de février 2020, par anticipation, nous avons préparé un protocole d'enquête sérologique en population et nous l'avons fait valider par le Comité de Protection des Personnes. Et cela nous a été très utile car le 2 mars, j'ai reçu une lettre du directeur général de la santé, Jérôme Salomon, qui nous demandait d'aller en appui à Santé Publique France à Crépy-en-Valois pour le mettre en pratique. A travers cette étude, nous avons pu valider nos tests sérologiques, mais aussi montrer que le virus était arrivé à Crépy à la mi-janvier et qu'il s'était répandu à bas bruit sans que personne ne s'en doute. »

Arnaud Fontanet

Responsable de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes
Membre du Conseil Scientifique Covid-19 auprès du gouvernement français



Surveiller et agir tôt pour mieux protéger

Les modèles mathématiques de l'Institut Pasteur ont permis de suivre en temps réel l'impact des mesures de confinement sur la circulation du virus. À l'aide d'un modèle statistique appliqué aux données hospitalières de 92 départements français entre mars 2020 et mai 2021, il a ainsi été montré que les confinements avaient réduit la transmission jusqu'à 73 % et les couvre-feux jusqu'à 34 %. Ce modèle a également mis en évidence l'impact bénéfique de la vaccination, ainsi que la recrudescence de la transmission avec l'émergence de nouveaux variants et les conditions hivernales.

Leçons de la crise Covid-19 : agir tôt, identifier vite et surveiller l'impact pour mieux protéger

L'Institut Pasteur a réuni à Paris en septembre 2023 les experts de 13 pays d'Europe de l'Ouest impliqués dans la gestion de la crise Covid-19 de leur pays. Parmi les grands enseignements pour se préparer aux futures pandémies : les pays qui ont pris des mesures tôt, alors que les hôpitaux n'étaient pas encore sous tension, sont ceux qui ont eu l'excès de mortalité le plus faible, et également ceux qui ont le mieux résisté sur le plan économique. Prendre des mesures tôt permet également de calibrer la réponse de façon à la garder proportionnée par rapport à la menace sanitaire.

« Au-delà de la nécessité de mettre en place des mesures sanitaires au plus vite, la pandémie de Covid-19 nous a appris qu'il était indispensable de disposer d'un système de surveillance capable d'identifier rapidement la circulation communautaire d'un virus et son impact hospitalier. »

Arnaud Fontanet

Responsable de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes
Membre du Conseil Scientifique Covid-19 auprès du gouvernement français

« Avec la pandémie de Covid-19, nous avons renforcé le réseau national des modélisateurs en épidémiologie. Si un nouveau virus venait à émerger, nous serions plus efficaces en termes d'organisation, d'outils et de méthode. Les questions sur la transmissibilité et surtout la sévérité restent difficile à évaluer rapidement. »

Simon Cauchemez

Responsable de l'unité de Modélisation mathématique des maladies infectieuses
Membre du Conseil Scientifique Covid-19 auprès du gouvernement français

La perception et l'acceptation des risques

Depuis une vingtaine d'années, les sciences sociales s'intéressent aux questions de préparation et de réponses aux épidémies : perceptions de la maladie, des tests, des mesures de distanciation sociale, de la vaccination, impact des fausses rumeurs, etc. Ces dernières années, les épidémies d'Ebola, de peste à Madagascar en 2017, et de Covid-19, ont en effet mis en lumière l'importance des sciences sociales dans la préparation et la réponse aux dimensions sociales des épidémies, à savoir notamment l'analyse des facteurs de réussite ou d'échecs des interventions en santé publique, l'analyse des rumeurs et des recours aux soins. Etant donné l'impact que peuvent avoir les comportements en santé des individus sur la réussite des interventions en santé publique, il est nécessaire d'intégrer des recherches anthropologiques dans les activités de préparation et réponses aux épidémies, et la recherche en santé plus globalement.

Dans cette dynamique, l'Institut Pasteur en collaboration avec, les dix instituts nationaux présents sur le continent africain et membres du *Pasteur Network* (en Tunisie, Algérie, Maroc, Sénégal, Côte d'Ivoire, Guinée, Niger, République Centrafricaine, Cameroun, Madagascar) ont initié un réseau d'expertises en sciences humaines en santé en Afrique francophone et développé une composante recherche « Analyse de la compréhension de la population aux demandes relatives au contrôle de l'épidémie de Covid-19 » dans le cadre d'un programme de recherche multidisciplinaire nommé REPAIR, soutenu par le Ministère de l'Europe et des Affaires Étrangères visant à mieux comprendre l'évolution du SARS-CoV-2 sur le continent africain.

CHAPITRE 3

DÉVELOPPER DES RÉPONSES EFFICACES



Des vaccins et des anticorps à large spectre

Au-delà des gestes barrières, il est possible de limiter voire d'empêcher la transmission d'un pathogène grâce à l'action de médicaments ou de vaccins *ad hoc*. Pour cela, il est indispensable d'avoir une connaissance très fine du mode d'action du pathogène à éliminer, et des failles à cibler — comme la fameuse protéine spike pour le SARS-CoV-2.

Mettre au point un médicament ou un vaccin nécessite, au préalable, de bien connaître les étapes d'infection du pathogène. Pour les virus, le mode opératoire est toujours le même. Ils ciblent certaines cellules de l'organisme, fusionnent avec ces dernières, s'y multiplient et vont infecter les cellules voisines par l'intermédiaire de centaines de copies virales.

Chaque virus cible préférentiellement un type de cellule en particulier : par exemple le VIH infecte des cellules immunitaires et le SARS-CoV-2 des cellules de l'épithélium respiratoire.

Pour cela, les virus présentent à leur surface des protéines « clés » uniques qui vont leur permettre de s'arrimer et pénétrer dans les cellules cibles, qui possèdent les « serrures » correspondantes. Les protéines « serrures », qui sont ancrées dans la membrane des cellules, sont parfois très difficiles à identifier. Certaines sont camouflées au milieu de très nombreuses autres protéines de surface tandis que les « clés » ne cessent de muter et de se transformer au fil des transmissions.

Pour le SARS-CoV-2, la protéine spike a très vite été désignée comme étant la clé qui lui sert à entrer dans les cellules de l'épithélium respiratoire. En effet, c'est une protéine membranaire très similaire qui permettait déjà au SARS-CoV-1 de s'introduire dans nos cellules, comme c'est le cas pour tous les coronavirus. C'est également elle qui est reconnue par notre système immunitaire et va déclencher, après quelques jours, la production d'anticorps anti-SARS-CoV-2. La protéine spike est donc la cible idéale pour développer des thérapies, des médicaments antiviraux susceptibles d'empêcher le virus de pénétrer dans les cellules ou des vaccins qui vont permettre au système immunitaire de s'entraîner à reconnaître le SARS-CoV-2.

Un développement de vaccin extrêmement rapide

Très rapidement après le début de la pandémie de Covid-19, des dizaines de projets de vaccins sont initiés à travers le monde. Mais si la protéine à reproduire pour stimuler la production d'anticorps chez l'humain est clairement identifiée, la façon dont celle-ci va être délivrée sans induire d'effets secondaires majeurs et en stimulant efficacement le système immunitaire est loin d'être simple. Les vecteurs à la disposition sont multiples. Les travaux scientifiques se bousculent et, le 26 janvier 2021, l'OMS comptabilise, à l'échelon mondial, 173 candidats vaccins en évaluation préclinique et 63 candidats vaccins au stade de développement clinique.

Dès le mois de janvier 2020, l'Institut Pasteur travaille sur trois projets de vaccins : le premier utilise un vecteur lentiviral administré par voie nasale, le second une molécule ADN capable de pénétrer dans nos cellules pour les amener à produire la protéine spike, et un dernier qui dérive du vaccin contre la rougeole. Les deux premiers vaccins arriveront en phase pré-clinique, le troisième, en phase d'essai clinique de phase I, correspondant aux premiers tests sur l'humain. Mais des réponses immunitaires inférieures à celles observées chez des personnes guéries d'une infection naturelle ainsi qu'à celles observées avec les vaccins autorisés vont conduire l'Institut Pasteur à arrêter ce dernier essai.

« Le développement de vaccins et le passage en phase clinique est loin d'être simple, il y a des déconvenues à toutes les étapes de validation. Le fait de conclure qu'un candidat-vaccin n'est pas efficace est un résultat scientifique en soi. Suivant le pathogène, une piste se révèle toujours plus efficace qu'une autre, sans pouvoir le prédire précisément. Il est important de pouvoir tester plusieurs stratégies vaccinales pour aboutir à un résultat à l'échelle globale. Pour le SARS-CoV-2, il y a eu plus d'une centaine de vaccins testés à travers le monde, et au final, seulement trois types de vaccins ont été retenus pour vacciner la population : les vaccins à ARN messenger, les vaccins 'vectorisés' et les vaccins à virus inactivé. »

James Di Santo

Directeur de l'unité Physiopathologie du système immunitaire et directeur du Centre de vaccinologie et d'immunothérapie à l'Institut Pasteur



Les vaccins à ARN, une alternative prometteuse

Les vaccins à ARN messenger sortent du lot. Ce type de vaccin — alors inconnu du grand public mais expérimenté dans les laboratoires du monde entier depuis plusieurs décennies — injecte dans l'organisme une portion d'ARN qui renferme les plans de construction de la protéine spike. L'existence préalable de cette technologie explique, là encore, les raisons qui ont conduit au développement d'un vaccin efficace en un temps record. Flexibles, rapides à modifier et faciles à produire, les vaccins à ARN pourraient, dans les années à venir, offrir de nouvelles solutions préventive ou thérapeutique pour le cancer, les maladies inflammatoires et les maladies rares notamment.

« La pandémie de Covid-19, qui était une véritable course contre la montre, a permis de recourir à des technologies alternatives, comme les vaccins à ARNm, qui étaient à l'étude depuis longtemps. Cela a impulsé de nombreux échanges entre les vaccinologues du monde entier. Les vaccins à ARNm ont permis de combattre le SARS-CoV-2 mais ont également ouvert la porte à de nouveaux traitements. »

Guillemette Masse-Ranson

Directrice adjointe du Centre de vaccinologie et d'immunothérapie à l'Institut Pasteur

Des anticorps monoclonaux pour les personnes fragiles

La vaccination contre la Covid-19 va permettre de sauver des millions de vies, près de 20 millions, rien qu'en 2021, selon l'OMS. Néanmoins, pour de nombreuses personnes, la vaccination ne va pas suffisamment stimuler le système immunitaire. Ceci est plus particulièrement vrai pour les personnes immunodéprimées (malades du sida, personnes atteintes d'un cancer, personnes greffées ou souffrantes de pathologies chroniques, etc.). Au-delà de suivre avec encore plus de précautions les gestes barrières, une solution thérapeutique alternative existe néanmoins, à savoir l'administration d'anticorps monoclonaux. Développés en quelques mois et autorisés dans certains pays à partir de fin 2020 et début 2021, plusieurs de ces médicaments antiviraux montrent une bonne efficacité protectrice contre le SARS-CoV-2.

Dans le cas de la Covid-19, les anticorps monoclonaux ont été conçus pour aller se fixer sur la protéine spike et empêcher ainsi les virus SARS-CoV-2 de pénétrer dans les cellules de notre organisme. Ainsi, ces médicaments neutralisent le virus et évitent l'infection. Toutefois, l'arrivée de nouveaux variants va mettre à mal l'efficacité de ces traitements. Avec Omicron, qui porte plus d'une trentaine de mutations sur la protéine spike, une nouvelle dose de vaccin devient nécessaire pour immuniser la population et deux-tiers des anticorps utilisés en cliniques deviennent caduques. Des scientifiques de l'Institut Pasteur identifient alors, chez des patients en convalescence, des anticorps très performants, capables d'être actifs sur un large spectre de variants du SARS-CoV-2.



« Parmi la centaine d'anticorps monoclonaux humains contre le SARS-CoV-2 que nous avons produits et caractérisés, nous avons identifié deux anticorps neutralisants puissants et à large spectre, c'est-à-dire actifs sur l'ensemble des variants préoccupants du SARS-CoV-2 y compris les sous-variants Omicron circulants à cette période. L'activité prophylactique (prévention) et thérapeutique *in vivo* de ces deux anticorps, SPK001 et SPK002, a été confirmée dans des modèles animaux. Des versions à longue durée d'action de SPK001 et SPK002 ont été développées par la biotech SpikImm pour la prévention de la Covid-19 chez les personnes immunodéprimées, et ont été évaluées dans des essais cliniques de phase I. »

Hugo Mouquet

Directeur de l'unité Immunologie humorale à l'Institut Pasteur

« Lors de la pandémie de Covid-19, nous avons décidé de consacrer entièrement nos recherches au SARS-CoV-2. L'expertise acquise avec des virus tels que le VIH, la dengue ou Zika, nous a permis de mettre au point un test qui permettait de visualiser, en temps réel, les cellules en fusion avec le virus et donc de quantifier, très rapidement, la quantité de cellules infectées par le coronavirus. Ce test nous a servi à évaluer la transmissibilité des variants du SARS-CoV-2 au fil du temps, mais également d'évaluer l'efficacité des vaccins et des anticorps face aux différents variants. Les données récoltées ont permis d'orienter les stratégies vaccinales et thérapeutiques tout au long de la pandémie. »

Olivier Schwartz

Directeur de l'unité Virus et immunité de l'Institut Pasteur

CHAPITRE 4

MAINTENIR UNE SURVEILLANCE RAPPROCHÉE



« L'arrivée d'Omicron a été pour nous comme le début d'une nouvelle épidémie. Tout était nouveau, et nous avons été à nouveau en tension. Les PCR n'arrivaient plus à faire la différence entre les différents variants qui s'accumulaient, donc nous avons dû faire un séquençage d'urgence d'Omicron afin de pouvoir développer un nouveau test diagnostique qui permette de distinguer Omicron des autres variants. Pendant 2 semaines, nous nous sommes mobilisés jour et nuit. Les nouveaux tests nous ont permis de suivre l'arrivée de ce variant sur le territoire français, et d'étudier son comportement. »

Jean-Claude Manuguerra
Responsable de la Cellule d'intervention
biologique d'urgence

Des répercussions au long cours

Les virus se transforment au fur et à mesure des infections. C'est le cas pour le virus de la Covid-19, qui a notamment donné naissance aux variants Alpha, Delta et Omicron. Une surveillance des souches en circulation est donc indispensable pour anticiper toute évolution inquiétante.

Par nature, des erreurs s'introduisent dans le génome des virus quasiment à chaque fois qu'ils se répliquent. Ce mécanisme de mutation, simplement lié à l'incroyable vitesse de multiplication des virus, en particulier des virus à ARN, a une conséquence majeure : leur conférer une très grande capacité d'adaptation qui leur permet d'échapper au système immunitaire de leur hôte et de continuer à se multiplier. C'est aussi la raison qui rend le combat contre certaines maladies si difficile, nous exposant chaque année à de nouvelles contaminations de grippe ou de Covid-19 par exemple. Parfois, lorsque les mutations s'accumulent et donnent naissance à un virus très différent et plus contagieux, on parle de variant — Omicron avait, lors de son apparition, plus de 32 mutations au niveau de la protéine Spike comparé au variant originel. Les variants Alpha, Bêta, Gamma et Delta, ainsi que la lignée parentale d'Omicron, sont aujourd'hui considérés par l'OMS comme « anciennement préoccupants », tandis que les variants Omicron JN, demeurent « à suivre ».

« La pandémie de Covid-19 a été marquée par l'apparition surprenante de variants présentant de nombreuses mutations par rapports aux variants précédents, à la différence de l'accumulation progressive et régulière de mutations généralement observée lors de la circulation des virus. Ces émergences imprévisibles ont eu des conséquences difficiles pour les systèmes de santé à cause de l'ampleur des vagues de cas à gérer sur une même période, mais aussi car ces variants échappaient à certains traitements (comme les anticorps monoclonaux), réduisant l'arsenal d'outils disponibles pour protéger ou traiter les personnes immunodéprimées. Il est crucial de maintenir une surveillance en temps réel pour aider à anticiper de nouvelles vagues, choisir les traitements les plus adaptés et les mettre à jour le plus rapidement possible. »

Etienne Simon-Lorière
Responsable de l'unité Génomique Evolutive des Virus à ARN

Un séquençage en continu pour éviter les rebonds

La seule façon de suivre l'évolution des mutations chez les virus en circulation dans le monde est de faire appel au séquençage génétique. Les séquences, couplées à la modélisation, aident ainsi à voir l'émergence de nouveaux variants plus transmissibles ou virulents que les autres, à évaluer leur capacité à remplacer des variants antérieurs, à provoquer de nouvelles vagues d'infections et à ajuster les mesures de santé publique. La comparaison d'un grand nombre de souches virales, à une période donnée, aide également à voir si elles évoluent sous la contrainte d'antiviraux ou de l'immunité des populations.

Le SARS-CoV-2 a vu apparaître de très nombreux variants, dès la première année de la pandémie — aujourd'hui, ce sont essentiellement des sous-lignées d'Omicron, susceptibles d'échapper à l'immunité existante de la population, qui circulent à travers le monde. Les demandes en séquençage ont donc été très vite importantes ; entre 2020 et 2021, quelques 4,6 millions de séquences ont été partagées sur l'outil public et gratuit GISAID au niveau mondial. De son côté, le CNR des virus des infections respiratoires de l'Institut Pasteur s'est réorganisé afin de pouvoir suivre la cadence.



« Entre le début de l'épidémie de Covid-19 et aujourd'hui, le Centre national de référence des virus respiratoires a pris une autre dimension : les outils et les méthodes ont évolué, certaines se sont automatisées, nos effectifs ont doublé avec notamment l'arrivée de quatre bio-informaticiens dédiés au traitement des données génétiques. Et désormais, nous effectuons une veille permanente de trois virus : le virus de la Covid-19, celui de la grippe et le VRS, virus responsable de la bronchiolite. »

Vincent Enouf

Directeur adjoint du CNR Virus des infections respiratoires

« En croisant les informations génomiques sur ces variants avec les données épidémiologiques ou cliniques il est possible de comprendre, aujourd'hui assisté par des modèles d'intelligence artificielle, si certaines mutations sont associées à une transmissibilité plus élevée ou à des symptômes plus sévères. »

Etienne Simon-Lorière

Responsable de l'unité Génomique Evolutive des Virus à ARN

Un réseau de surveillance qui quadrille la France

Les virus de la grippe, de la bronchiolite et de la Covid-19 sont surveillés en permanence sur le territoire français grâce à trois réseaux de surveillance complémentaires. Leurs données permettent de savoir, chaque semaine et durant toute l'année, quelles sont les régions et les personnes les plus exposées à ces virus respiratoires, offrant la possibilité d'informer les autorités de santé sur les situations épidémiques et d'anticiper l'engorgement des hôpitaux. Le réseau Sentinelles collecte ainsi des données issues de l'activité de médecins généralistes et de pédiatres. Le réseau RENAL, de son côté, fait remonter les informations issues du secteur hospitalier tandis que le réseau RELAB, créé sous l'impulsion de la pandémie de Covid-19, exploite les données récoltées par les laboratoires de biologie médicale de ville.

Toutes ces informations anonymisées sont relayées auprès du CNR des virus des infections respiratoires, qui les regroupe dans une base de données dédiée, et produit chaque semaine un bulletin d'informations regroupant les données hospitalières et communautaires. Parallèlement, les équipes du CNR séquent des centaines de virus chaque semaine pour connaître les variants en circulation, mais également contribuer à élaborer les vaccins de la prochaine saison hivernale.

Une surveillance renforcée en Afrique

L'OMS a souligné l'importance de mettre en place, à l'échelle mondiale, un système de surveillance génomique des pathogènes émergents afin de comprendre leur transmission et de les éradiquer à l'échelle mondiale. Le projet AFROSCREEN, financé par l'Agence française de développement et coordonné par l'ANRS | Maladies infectieuses émergentes, en partenariat avec l'IRD et l'Institut Pasteur, a ainsi été initié lors de la pandémie de Covid-19 pour renforcer les capacités de séquençage génomique de 25 laboratoires et centres de référence de 13 pays d'Afrique sub-saharienne, parmi lesquels 7 membres du *Pasteur Network* de la région Afrique.

En capitalisant sur les plateformes et expertises techniques mises en place dans les différents pays, AFROSCREEN, au-delà de l'identification des variants du SARS-CoV-2, s'est étendu à la détection et à une meilleure compréhension des virus à potentiel épidémique. L'objectif sur le long terme, à travers d'autres financements (dont un déjà octroyé par le Ministère de l'Europe et des Affaires Etrangères) est de pérenniser ce réseau de surveillance des pathogènes émergents à potentiel épidémique en Afrique francophone et d'y intégrer une approche Une Seule Santé.

Un observatoire des eaux usées

La surveillance du virus SARS-CoV-2 dans les eaux usées, via la recherche de son ARN, a démarré dès le début de la pandémie de façon exploratoire dans de nombreux pays dont la France. En effet, si le virus se multiplie dans les voies respiratoires, il est aussi excrété en quantités importantes dans les selles chez une vaste proportion de sujets symptomatiques et asymptomatiques. Ainsi la recherche du SARS-CoV-2 dans les eaux usées françaises, réalisée par le GIS Obépine, a démontré qu'elle pouvait générer des données complémentaires et des signaux d'alerte en amont des pics d'hospitalisation. Dans le cadre du projet « Atlantes (Alliance pour l'extension de la surveillance de pathogènes dans les eaux usées) », soutenu par l'Agence française de Développement, et coordonné par l'Institut Pasteur en partenariat avec le GIS Obépine, l'Institut Pasteur de Guinée a ainsi transposé cette méthodologie dans le pays. Ce projet est également implanté dans deux autres pays pilotes : le Maroc et la Tunisie. La surveillance des eaux usées est un outil qui pourrait venir utilement compléter les autres dispositifs nationaux de surveillance sanitaires, notamment dans les pays dont les capacités de séquençage et de modélisation en routine font encore défaut.



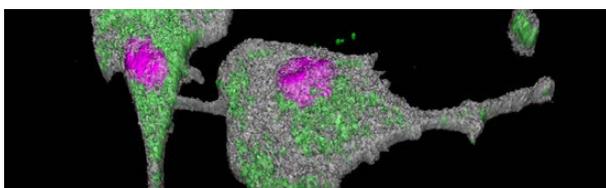
Le « Covid long » à l'étude

Chaque pandémie a des répercussions à long terme sur les sociétés, qu'elles soient psychologiques ou biologiques. Pour la Covid-19, la persistance de certains symptômes plusieurs semaines voire plusieurs mois après l'infection s'est manifestée dès 2020, suite à la première vague épidémique. Ce phénomène, aujourd'hui appelé « Covid long » (ou Syndrome Post-Covid-19), concerne la persistance de symptômes au-delà de 3 mois après l'infection aiguë et touchait 4 % de la population adulte française fin 2022 d'après les estimations de Santé publique France.

Les réponses immunitaires peuvent laisser des cicatrices indélébiles, et peuvent accentuer plus globalement la susceptibilité aux pathologies inflammatoires et à leurs complications, telles que le cancer ou les maladies neurodégénératives. Comprendre comment des facteurs nutritionnels, inflammatoires ou infectieux spécifiques peuvent perturber durablement l'homéostasie tissulaire et la physiologie de l'hôte est une question que soulèvera l'Institut Pasteur dans son plan stratégique "Pasteur 2030".

Les symptômes chroniques et invalidants les plus fréquents du Covid long sont : une fatigue profonde, des troubles neurologiques (« brouillard cérébral »), des difficultés respiratoires (essoufflement, tachycardie) ou des maux de tête. Mais comment expliquer ce phénomène ?

Un dysfonctionnement du système immunitaire pourrait être à l'origine de la persistance des symptômes. Deux grandes hypothèses sont communément avancées : une réponse immunitaire excessive qui entraîne des dommages inflammatoires ou, au contraire, une réponse immunitaire insuffisante qui empêche l'organisme d'éliminer complètement le virus. Le SARS-CoV-2 pourrait en effet, tout comme le VIH, subsister en latence dans des « réservoirs viraux » et se réactiver à tout moment. Une étude menée par l'unité VIH, inflammation et persistance à l'Institut Pasteur a mis en évidence, chez l'animal, que le SARS-CoV-2 persiste dans certaines cellules immunitaires des poumons jusqu'à 18 mois ou plus après l'infection chez quelques individus, et aussi que sa persistance semble liée à une défaillance de l'immunité innée.



« Nous allons entamer une étude sur une cohorte de personnes ayant été infectées par SARS-CoV-2 au début de l'épidémie afin de savoir si les réservoirs viraux et les mécanismes identifiés sont en lien avec les cas de covid long. Mais ces résultats sont déjà une étape importante dans la compréhension de la nature des réservoirs viraux et des mécanismes qui régulent la persistance virale. »

Michaela Müller-Trutwin

Responsable de l'unité VIH, inflammation et persistance

Une autre étude menée par l'unité Perception et mémoire sur l'anosmie (perte d'odorat) a montré que le virus SARS-CoV-2 pouvait être détecté au sein de l'épithélium olfactif pendant plusieurs mois. L'épithélium olfactif pourrait constituer une porte d'entrée vers le cerveau et expliquer certaines manifestations neurologiques du Covid long. D'autres recherches menées par l'unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie ont par ailleurs mis en évidence, dans un modèle animal, la capacité de certains variants du SARS-CoV-2 à infecter le système nerveux central et confirmé leur capacité à se déplacer à l'intérieur des axones, les prolongements de la cellule nerveuse qui conduisent l'information.

« La prochaine étape sera de comprendre, chez le modèle animal, si le virus est capable de persister dans le cerveau au-delà de la phase aiguë de l'infection et si la présence du virus peut perturber le métabolisme du cerveau et occasionner les symptômes persistants décrits dans les cas de Covid long, comme l'anxiété, la dépression et le brouillard cérébral. »

Hervé Bourhy

Responsable de l'unité Lyssavirus, épidémiologie et neuropathologie



Identifier les sources d'émergence

S'il est essentiel de suivre l'évolution des virus au sein de la population humaine, il l'est tout autant de pister ces pathogènes dans leur milieu naturel afin de mieux comprendre comment se passe la transmission inter-espèce mais aussi de mieux comprendre les facteurs qui conduisent à leur émergence. Des équipes du *Pasteur Network*, à Paris et au Laos, sont ainsi parties sur les traces du virus SARS-CoV-2. Grâce à des prélèvements réalisés chez des chauves-souris, au Laos, ils ont pu identifier un coronavirus dont la zone d'attache aux cellules humaines (au niveau de la protéine Spike) est quasi-identique à celle du SARS-CoV-2. La chauve-souris serait donc le réservoir de ce virus tandis que l'hôte intermédiaire entre la chauve-souris et l'homme n'a toujours pas été identifié, même si le pangolin a un temps été suspecté.

« Plus nous identifions la source précocement, c'est-à-dire l'animal intermédiaire qui a transmis le virus à l'homme, plus on a de chances d'arrêter l'épidémie. Et même si on arrive trop tard, il est important de déterminer au plus vite les conditions qui ont présidé à l'émergence du virus afin qu'elles ne se reproduisent pas. En effet, il y a généralement plusieurs introductions du virus chez l'homme, au même moment et dans la même localité, mais seules certaines d'entre elles déclenchent une chaîne épidémique. »

Jean-Claude Manuguerra

Responsable de la Cellule d'intervention biologique d'urgence

Les équipes de l'Institut Pasteur poursuivront leurs travaux pour mieux comprendre l'impact des changements climatiques et des transitions écologiques sur la santé et les maladies, une thématique de recherche faisant partie intégrante du plan stratégique "Pasteur 2030" lancé le 21 janvier 2025.

CHAPITRE 5

SE PRÉPARER AUX FUTURES PANDÉMIES



« Les personnes ressources volontaires, susceptibles d'être mobilisées en cas de situation épidémique, permettront à l'institut de se reconfigurer face à une crise : de passer d'un mode « travail », où il serait organisé en unités de recherche, à un mode « projet », où les chercheurs se réuniraient autour d'objectifs clairs — développer un candidat-vaccin par exemple — pour y parvenir le plus rapidement possible. »

Christophe d'Enfert

Coordinateur du Programme de préparation aux futures pandémies

Les grands axes de l'Institut Pasteur

Face au risque pandémique, l'Institut Pasteur a décidé de lancer un programme intitulé *Pasteur Pandemics Preparedness Initiative* ou P3I, adossé à la création de deux centres : le centre de Vaccinologie et d'Immunothérapie et le Centre de recherche sur les infections liées au climat et à l'environnement.

Premier objectif : renforcer la veille et les connaissances scientifiques de pathogènes à risque pandémique. Second objectif : se préparer à être encore plus réactifs et efficaces face à de nouvelles émergences.

« Lors de la pandémie de Covid-19, l'Institut Pasteur a constitué une Task Force Covid composée d'experts pour suivre la situation en temps réel et organiser les activités de recherche de l'Institut. Aujourd'hui, cette équipe de coordination très transversale continue à se réunir régulièrement pour faire en sorte que l'Institut Pasteur se prépare à réagir au plus vite en cas de nouvelle pandémie. »

Christophe d'Enfert

Coordinateur du Programme de préparation aux futures pandémies

La réflexion du programme P3I s'organise autour de quatre piliers, à commencer par une meilleure connaissance des pathogènes à potentiel pandémique. Pour ce faire, à la lumière des enjeux actuels, un Centre de recherche sur les infections liées au climat et à l'environnement sortira de terre à l'horizon 2028 ; il étudiera des maladies infectieuses transmises par les insectes vecteurs telles que zika, la dengue ou le paludisme, favorisées par le réchauffement climatique, la déforestation et l'urbanisation galopante. Ce nouveau bâtiment sera notamment équipé de laboratoires de niveau de biosécurité P3, indispensables pour étudier des agents biologiques hautement pathogènes, mais également d'un microscope électronique cryogénique qui permettra de faire progresser les connaissances sur leur structure. Les trois autres piliers du programme P3I seront dédiés aux solutions thérapeutiques et aux vaccins, grâce notamment au centre de Vaccinologie et d'Immunothérapie lancé en 2024, à la surveillance des pathogènes ainsi qu'à l'organisation des ressources humaines à travers notamment la constitution d'une réserve sanitaire de l'Institut Pasteur en capacité de contribuer à la réponse locale, nationale ou internationale aux pandémies.

PORTRAIT-ROBOT D'UN AGENT PATHOGÈNE PANDÉMIQUE

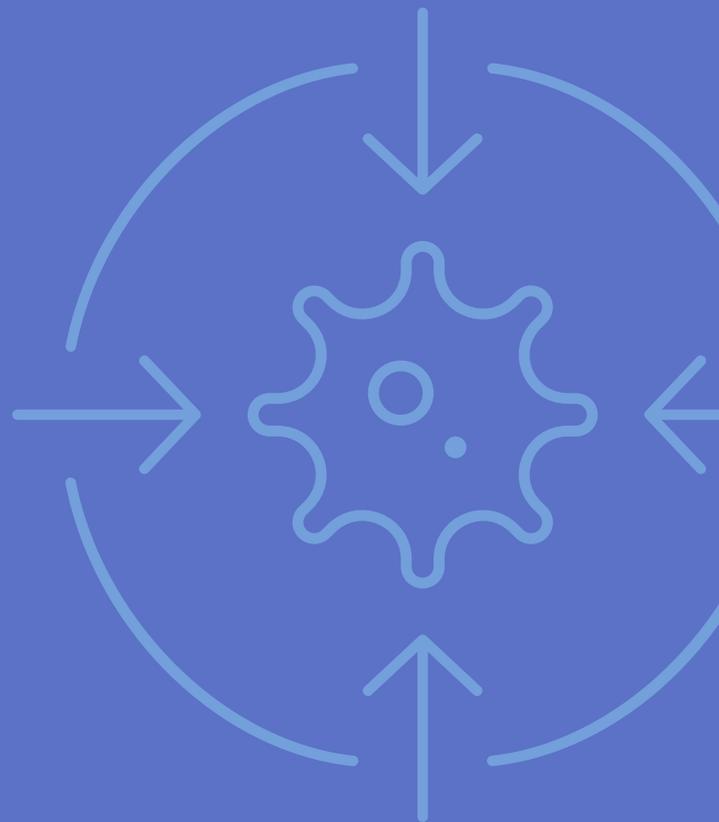
À quoi ressemblera le prochain agent pathogène pandémique ?

La question est délicate car il est impossible d'anticiper les caractéristiques et le mode de diffusion du prochain pathogène provenant d'un réservoir animal qui réussira à se frayer un chemin jusqu'à l'homme, à s'y développer et à devenir transmissible d'homme à homme.

Si l'on regarde les virus SARS-CoV-1 (SRAS) et SARS-CoV-2 (Covid-19), ils sont très proches ; ils sont de la même famille et partagent 80 % de leur génome. Pourtant, si le premier a pu être rapidement maîtrisé (l'épidémie de SRAS a débuté en 2002 et s'est éteinte en juillet 2003), le second a donné lieu à la pandémie de Covid-19 que nous connaissons, en raison notamment de cas de transmission pré- ou asymptomatique.

Quelques pistes, toutefois, au regard des dernières épidémies : le plus redouté serait un nouveau virus transmis par voie respiratoire et contre lequel l'humain n'aurait pas d'immunité — toute la population mondiale serait à risque, associé à un risque élevé de formes graves (à la différence du virus influenza de la grippe A de 2009 (H1N1) qui était heureusement peu létal), et transmissible avant le début des symptômes, voire par des personnes asymptomatiques. Les mesures d'isolement des cas ne suffiraient alors pas à contrôler sa diffusion.

Les virus grippaux, tels que le virus H5N1 que l'on a retrouvé récemment dans du lait de bovins aux Etats-Unis, font aujourd'hui partie de ceux qui inquiètent le plus les scientifiques. D'autres virus comme celui de la dengue, véhiculée par les moustiques, et le mpox, transmis au contact des lésions cutanées des malades, figurent également en haut de la liste, établie par l'OMS, des agents pathogènes susceptibles de provoquer une nouvelle pandémie. Ces virus seront ainsi scrutés de près dans le cadre du programme de préparation aux futures pandémies à l'Institut Pasteur.



« Les épidémies qui ont eu lieu ces dernières décennies nous donnent des indications. Mais il faut être prêt à faire face à l'inconnu, ne pas avoir trop d'idées reçues, et garder l'esprit ouvert. »

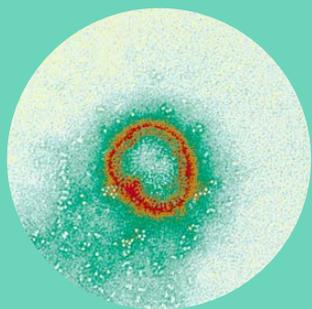
Jean-Claude Manuguerra

Responsable de la Cellule d'intervention biologique d'urgence

« Nous nous souvenons tous de l'irruption du SIDA dans les années 80, nous nous souviendrons tous de l'arrivée de la Covid-19 en 2020. Ebola, le SRAS, Zika, mpox... L'ensemble de ces émergences nous rappelle que les maladies infectieuses sont toujours parmi nous et capables de bouleverser nos quotidiens par leur impact sociétal. »

Arnaud Fontanet

Responsable de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes



FOCUS SUR LA GRIPPE AVIAIRE, H5N1

Identité :

Virus appartenant à la famille des Orthomyxoviridae et au genre Influenzavirus A

Réservoir :

Oiseaux aquatiques sauvages

Circulation :

La circulation dans l'avifaune sauvage est très importante. Le nombre de cas d'infections chez les mammifères, ainsi que la variété des espèces touchées sont importants.

Evolution du virus :

Les virus influenza ont une grande plasticité génétique, et en particulier les virus de la grippe A dont fait partie le virus de la grippe aviaire H5N1. Ces virus accumulent des mutations et échangent des segments génomiques en permanence. La co-infection d'un hôte avec différents virus grippaux et l'échange de segments génomiques peuvent conduire à des virus avec une virulence différente.

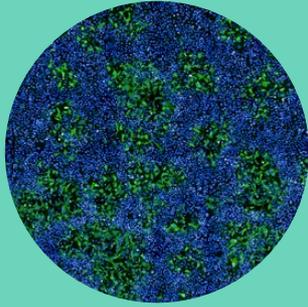
Potentiel pandémique :

Les virus influenza ont été la cause de 4 pandémies au cours du siècle dernier et une en 2009 (H1N1 en 1918, H2N2 en 1957, H3N2 en 1968, H1N1 en 1977 et H1N1 en 2009).

« Pour le moment, le virus H5 n'a pas acquis la capacité d'entrer dans les cellules humaines, de s'y reproduire et d'échapper aux défenses immunitaires cellulaires. A chaque infection d'un mammifère, c'est une opportunité pour le virus d'évoluer. La transmission interhumaine est scrutée de près puisqu'elle indiquerait un signal fort de début de circulation d'un virus à potentiel pandémique. »

Marie-Anne Rameix-Welti

Responsable du CNR des virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur



FOCUS SUR MPOX

Identité :

Virus appartenant à la famille des Poxviridae, dont fait partie le virus de la variole, et au genre Orthopoxvirus

Réservoir :

Rongeurs et autres petits mammifères, notamment les écureuils et les rats de Gambie. Toutefois, le réservoir animal n'a pas encore été formellement identifié.

Circulation :

La circulation du virus mpox est principalement observée dans les régions forestières tropicales d'Afrique centrale et de l'Ouest. Le nombre de cas humains a augmenté ces dernières années dans les zones urbaines, avec des épidémies sporadiques dans plusieurs pays. Un premier cas d'importation de mpox de clade 1b a été détecté en Suède le 15 août 2024, puis d'autres cas en Allemagne, au Royaume-Uni, et en Belgique. Un premier cas humain de mpox de clade 1b a été détecté en France en janvier 2025.

Evolution du virus :

Il existe deux clades principaux du virus : le clade 1, présent dans le Bassin du Congo en Afrique centrale et le clade 2 présent en Afrique de l'Ouest. Le virus qui circule actuellement en Europe, le clade 2b, provient du clade 2 impliqué dans l'épidémie du Nigéria. Les souches varient en termes de virulence et de transmission.

Potentiel pandémique :

La transmission interhumaine est possible, principalement par contact avec les lésions cutanées contenant des particules virales ou les muqueuses de personnes infectées, ou dans de très rares cas par gouttelettes respiratoires.

En juillet 2022, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) déclare une première fois que l'épidémie de mpox est une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) suite à sa propagation « extraordinaire » dans plus de 75 pays non endémiques. Le 14 août 2024, devant la recrudescence du mpox en République Démocratique du Congo et dans plusieurs pays voisins, ainsi que l'apparition d'une nouvelle souche virale possiblement plus transmissible (clade 1b), l'OMS déclare une deuxième USPPI. Le 27 janvier 2025, l'OMS annonce que la recrudescence du mpox continue de répondre aux critères d'urgence de santé publique de portée internationale et déclare une troisième USPPI.



© jaq architectes

Un Centre de recherche sur les infections liées au climat et à l'environnement

Les transitions environnementales, en particulier le changement climatique et les bouleversements écologiques, influencent de manière significative l'émergence, la transmission et la propagation des maladies infectieuses, avec des effets majeurs sur la santé humaine. L'Institut Pasteur se dotera en 2028 d'un Centre de recherche sur les infections liées au climat et à l'environnement. Plus de 100 millions d'euros seront investis pour la construction d'un bâtiment dédié, comptant des laboratoires et des équipements de très haute technologie. Ce centre étudiera en particulier les maladies dues aux virus, bactéries ou aux parasites transmis par des vecteurs comme les tiques ou les moustiques.

« Le moustique tigre est aussi présent dans les régions tempérées telles que le continent nord américain, l'Asie tempérée et près de 28 pays d'Europe, dont la France depuis 2004. Nous avons montré récemment que le moustique tigre est capable de transmettre le virus du chikungunya, avec la même efficacité à 20°C qu'à 28°C. L'expansion du moustique tigre dans les régions à climat tempéré pourrait donc s'accompagner de l'expansion du virus du chikungunya dans ces mêmes zones. »

Anna-Bella Failloux

Responsable de l'unité Arbovirus et insectes vecteurs à l'Institut Pasteur

Ce centre offrira un environnement technologique unique de haute sécurité, avec des laboratoires de biosécurité de niveau 3, pour étudier les pathogènes les plus critiques. Des plateformes d'imagerie de pointe telles que l'imagerie photonique et la cryomicroscopie électronique y seront installées. Les scientifiques pourront y mener des études expérimentales innovantes sur les interactions pathogène-vecteur-hôte et sur des pathogènes émergents non transmis par des vecteurs.

« Ce centre nous donnera la capacité d'étudier une multitude d'espèces de moustiques en un seul et même lieu. Par exemple, il est intéressant de noter que le moustique vecteur du paludisme, *Anopheles gambiae*, est capable de transmettre le virus o'nyong nyong, mais pas un virus apparenté, le virus chikungunya, alors que ces deux virus infectent l'homme. Quelles sont les bases moléculaires de cette spécificité entre virus et vecteur ? C'est ce que nous pourrions étudier dans ce nouveau centre. »

« L'installation et l'opération de microscopes électroniques cryogéniques en laboratoire de biosécurité de niveau 3 pour l'étude d'un large panel d'échantillons infectés sera une première au monde. Cela nous permettra, par exemple, de mieux comprendre comment le virus infecte le moustique et se dissémine jusqu'à ses glandes salivaires, qui constituent la voie de contamination de l'humain. »

Anna-Bella Failloux

Responsable de l'unité Arbovirus et insectes vecteurs à l'Institut Pasteur

« Nous avons lancé un projet de R&D à l'Institut Pasteur afin de concevoir le premier système couvrant l'ensemble de la chaîne de travail de microscopie électronique cryogénique utilisant le broyage par faisceau plasma (cryo-CLEM) sur tissus infectés. En cas de succès, il s'agira de la première installation de ce type au monde. »

Matthijn Vos

Responsable de la plateforme technologique de nanoimagerie

Cap sur une fabrication à « haut débit » de tests diagnostiques

Pendant la pandémie de Covid-19, dès le mois de mars 2020, Santé publique France affiche la volonté de suivre la proportion de la population française ayant été en contact avec le virus SARS-CoV-2 et susceptible d'être immunisée. L'Établissement se tourne alors vers le CNR des Virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur afin d'identifier un laboratoire capable de produire des tests sérologiques en grande quantité. En effet, si les tests PCR détectent la présence du virus et les personnes infectées, les tests sérologiques détectent la présence dans le sang d'anticorps dirigés contre le SARS-CoV-2, et donc les personnes immunisées.

« À cette époque, la plate-forme d'Innovation et de développement de tests diagnostiques n'existait pas encore — elle sera créée le 1er mai 2021 — mais nous avons déjà l'expertise et les outils pour réaliser des tests sérologiques de façon efficace, rapide et économique. Nous savons produire des réactifs sur place, en grande quantité, et nous avons à disposition une technique de détection des anticorps par bioluminescence, sensible et très rapide que Sophie Goyard, chargée de recherche dans notre équipe, avait développé pour les sérologies des allergies dès 2018. Cette technique appelée LuLISA (Luciferase-Linked ImmunoSorbent Assay) repose sur la combinaison d'un fragment d'anticorps d'alpaga comme sonde, avec une luciférase de crevette comme rapporteur. Les performances remarquables du LuLISA permettent de réduire à moins d'un microlitre le volume de sérum sanguin nécessaire pour détecter les anticorps spécifiques d'antigènes avec une grande sensibilité et une quantification du picogramme au microgramme par millilitre. Grâce à cela, nous avons été en mesure de réaliser 2 300 tests sérologiques par heure et pu aider Santé publique France à retracer l'historique des contaminations au sein de la population française en métropole et outre-mer. »

Thierry Rose

Responsable de la Plate-forme d'innovation et de développement de tests diagnostiques



Au-delà du suivi de la progression de l'épidémie qui durera jusqu'en mars 2022, ces tests sérologiques réalisés sur 30 000 sérums ont aidé à connaître la durée de vie des anticorps et à définir la stratégie vaccinale à adopter. En collaboration avec l'ANSES, Santé publique France et l'Institut Curie, l'utilisation de programmes d'intelligence artificielle pour analyser les données acquises a permis de différencier infection et vaccination et donc de suivre en parallèle des infections, la progression de la vaccination par région de 2021 à 2022.

Aujourd'hui, la plateforme de diagnostic à haut-débit poursuit sa mission et se prépare à faire face à d'autres épidémies. Les équipes développent notamment des tests de diagnostic dans le cadre des deux groupes de travail pasteurien dédiés à la grippe aviaire et au virus Mpxv.

« Nous nous sommes entraînés à produire, en temps réels des tests pour la grippe saisonnière afin de nous assurer que la chaîne de traitement des échantillons soit fluide et efficace. Nous avons également développé des prototypes de tests sérologiques H5N1 et mpxv en une quinzaine de jours, et les tests antigéniques sont en cours de développement pour une utilisation dans les laboratoires mais aussi sur le terrain. Nous élargissons aussi leurs utilisations pour une réponse de santé globale, aux tests sur les animaux d'élevage : poules, canards, bovins et porcins. La co-fondation par l'Institut Pasteur de la startup Biocellis en 2024, va permettre de produire, certifier et commercialiser des kits LuLISA d'abord sérologiques puis progressivement antigéniques pour diffuser cette technologie performante et abordable et permettre de réaliser des tests à très hauts débits dans les laboratoires pour faire face aux prochaines pandémies. »

Thierry Rose

Responsable de la Plate-forme d'innovation et de développement de tests diagnostiques

« Pour le H5N1, les tests sérologiques pourraient d'ores et déjà permettre d'identifier les personnes qui ont été infectées sans le savoir. Aux États-Unis, une étude de séroprévalence a en effet révélé que près de 8 % des éleveurs exposés à des bovins infectés, avaient été eux-mêmes infectés et que certains d'entre eux n'avaient pas développé de symptômes. Cela sous-entend que le virus circule à bas bruit et plus le virus circule, plus il a de chances de s'adapter et d'acquérir la capacité de se transmettre entre humains. »

Marie-Anne Rameix-Welti

Responsable du CNR des virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur

Un nouveau Centre de Vaccinologie et d'Immunothérapie

La création d'un Centre de vaccinologie et d'Immunothérapie (CVI) à l'Institut Pasteur est une volonté de longue date, devenue réalité à la suite de la pandémie de Covid-19. Son objectif est de fédérer l'expertise d'une cinquantaine d'équipes de l'Institut Pasteur qui travaillent sur des thématiques de recherche liées aux vaccins et aux immunothérapies, de soutenir d'un côté les collaborations avec le monde médical et, de l'autre, les partenariats industriels. Cette approche transversale a comme ambition de favoriser le développement de candidats vaccins ou d'immunothérapies destinés à combattre les infections pour lesquelles les approches actuelles ont jusqu'à présent échoué, mais aussi les maladies négligées ou émergentes et les infections résistantes aux antibiotiques.

« L'un des points clés dans la mise au point d'un vaccin est l'identification d'un ou de plusieurs immunogènes qui permettront d'induire une réponse immunitaire afin de neutraliser le pathogène. Ce choix est loin d'être évident, notamment pour des pathogènes qui ont un grand génome, comme le parasite responsable de la malaria ou la bactérie à l'origine de la tuberculose, mais aussi pour des virus qui ont de grande capacité de camouflage comme le VIH. En réunissant tous les spécialistes du domaine tels que des immunologistes, microbiologistes, virologistes, biologistes structuraux, et en utilisant une plateforme de précision qui caractérise les réponses immunes aux vaccins à partir d'échantillons de sujets vaccinés ou infectés, nous optimiserons nos chances de trouver des solutions. »

Guillemette Masse-Ranson, Directrice adjointe du Centre de vaccinologie et d'immunothérapie à l'Institut Pasteur

De plus, de nombreux formats de vaccins seront étudiés pour leur capacité à promouvoir des réponses efficaces contre les pathogènes : vaccins protéiques (injection d'une protéine purifiée), vaccins à ARNm, vaccins viraux recombinants, virus vivants atténués, utilisation ou non d'adjuvant. L'un des axes majeurs du Centre de Vaccinologie et d'immunothérapie sera de déterminer quels formats de candidats vaccins peuvent promouvoir de meilleures réponses immunitaires muco-sales. Ces réponses sont essentielles pour parfaire la protection vaccinale et pour limiter les transmissions de pathogène.

Une réflexion sera menée pour optimiser le processus de développement des vaccins, qui prend en moyenne entre 10 à 15 ans. Pour la Covid-19, il ne s'est écoulé que 11 mois entre l'obtention de la séquence génétique du SARS-CoV-2 et la commercialisation des premiers vaccins, ce qui est un record dans l'histoire de la vaccinologie. Et pour cause, les vaccinologues avaient déjà eu l'occasion de tester des candidats-vaccins contre le SARS-CoV-1, qui présente de nombreuses similarités avec le SARS-CoV-2. Les scientifiques aimeraient pouvoir réitérer cet exploit avec n'importe quel pathogène, voire même réduire les délais de production vaccinale à 3 mois. Pour y parvenir, et se préparer au mieux à la survenue inévitable de nouvelles pandémies, le CVI va être impliqué à l'initiative européenne en cours de structuration.

Un autre objectif du CVI est de soutenir la recherche fondamentale et d'étudier, en détail, la façon dont les pathogènes interagissent avec le système immunitaire de leurs hôtes,

et notamment avec leurs hôtes humains. En effet, une grande diversité de mécanismes immunitaires sont à l'œuvre pour défendre un organisme contre la survenue d'un microbe. Non seulement ces mécanismes varient dans le temps — immunité innée au début de l'infection et adaptative par la suite — mais ils sont également différents d'un tissu à l'autre, et d'un individu à l'autre. Une complexité d'informations qu'il n'est pas possible d'obtenir grâce aux modèles animaux.

« Les modèles murins humanisés nous apportent de nombreuses connaissances sur les interactions entre les pathogènes et le système immunitaire, mais ces modèles ne reproduisent pas certaines spécificités de l'infection chez l'homme. Nous envisageons donc de nous rapprocher des cliniciens et de faire appel à des personnes volontaires pour étudier les mécanismes fins de l'immunologie, qui ne sont pas les mêmes entre le début et la fin de l'infection, et pour évaluer précisément l'efficacité des vaccins. »

James Di Santo

Directeur de l'unité Physiopathologie du système immunitaire et directeur du Centre de vaccinologie et d'immunothérapie à l'Institut Pasteur

« Une meilleure compréhension du mode d'action des pathogènes et de la réponse immunitaire dans son ensemble va nous aider à mettre au point des vaccins plus efficaces mais aussi des immunothérapies, comme des anticorps monoclonaux à large spectre, plus performants. C'est là que le Centre de Vaccinologie et d'Immunothérapie veut intervenir. »

Guillemette Masse-Ranson

Directrice adjointe du Centre de vaccinologie et d'immunothérapie à l'Institut Pasteur

Surveillance et découverte de nouveaux pathogènes

Les épidémies récentes montrent l'importance de disposer d'un outil capable de détecter tant des pathogènes nouveaux ou inattendus que ceux dont les génomes évoluent rapidement. Le Laboratoire de découverte des pathogènes de l'Institut Pasteur fait appel à la métagénomique par séquençage de nouvelle génération afin d'identifier un large éventail d'agents pathogènes.

Les activités des centres nationaux de référence et de la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) participent également activement à la surveillance des agents pathogènes émergents.

L'intelligence artificielle pour renforcer les systèmes de surveillance et les prédictions

Dans un article de perspective de la revue Nature, publié le 26 février 2025, des chercheurs d'Afrique, d'Amérique, d'Asie, d'Australie et d'Europe décrivent pour la première fois comment l'intelligence artificielle (IA) peut révolutionner la recherche sur les maladies infectieuses et améliorer la préparation aux pandémies.

Ces travaux montrent que les récentes avancées des méthodologies de l'IA la rendent de plus en plus efficace, y compris en présence de données limitées, ce qui constituait un frein jusqu'ici. Les performances accrues de l'IA dans le traitement des données bruitées et limitées offrent de nouvelles opportunités, pour les outils dédiés, d'améliorer la santé dans les pays à revenu élevé comme faible.

Les téraoctets de données climatiques et socio-économiques régulièrement collectées pourraient permettre de mieux prédire le lieu de déclenchement des épidémies et leur trajectoire.

Le groupe de chercheurs internationaux en appelle à une meilleure collaboration entre les sphères académique, gouvernementale et industrielle afin de garantir l'utilisation sûre, responsable et éthique de l'IA dans la recherche sur les maladies infectieuses.



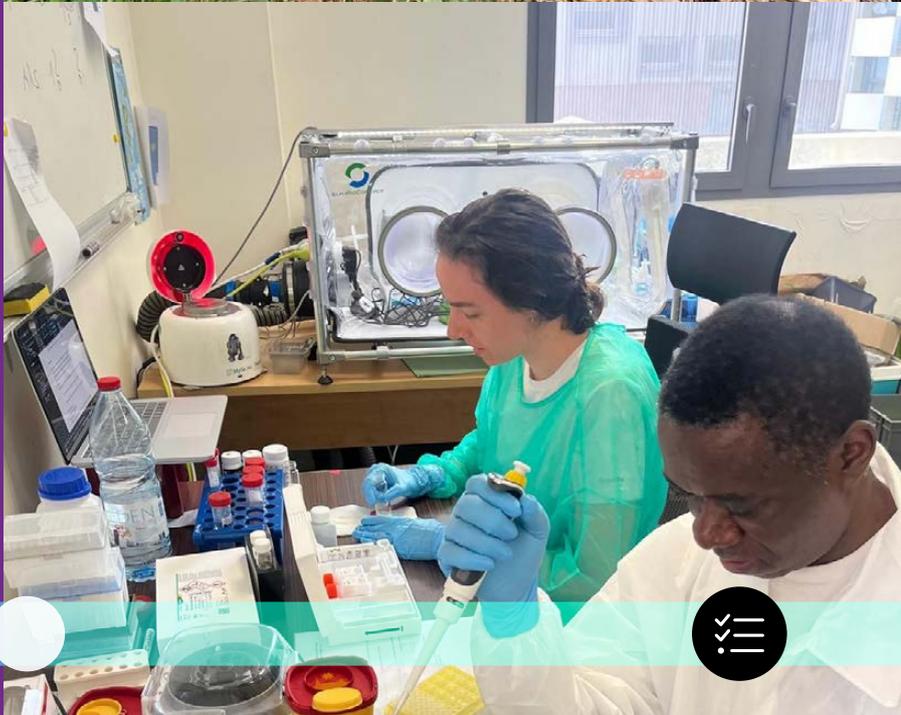
La mobilisation sur le terrain : l'exemple du cyclone Chido

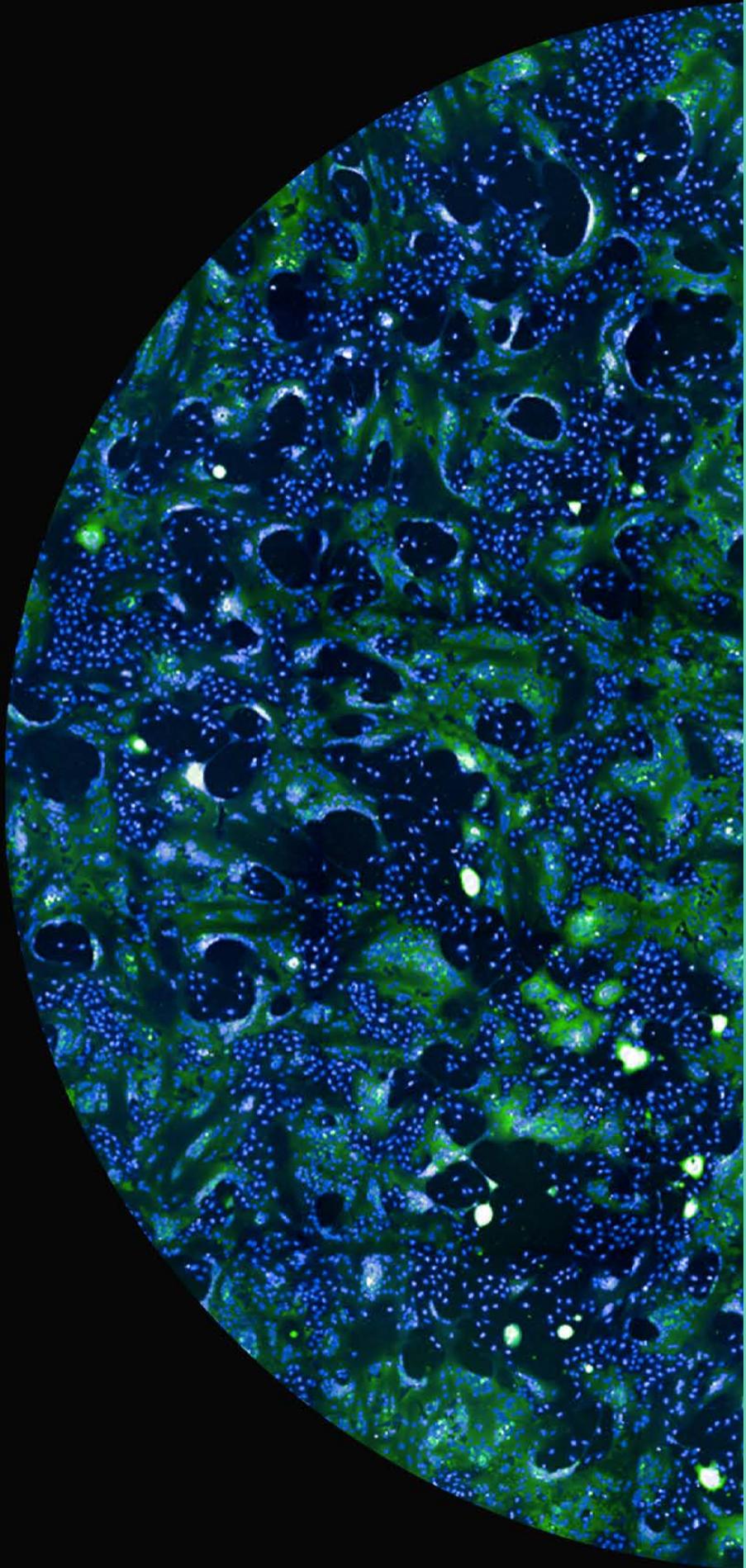
Le 14 décembre 2024, le cyclone Chido dévaste l'île de Mayotte. Dans le cadre de la grave crise de l'eau que traverse Mayotte, la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) à l'Institut Pasteur s'engage auprès de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) impliquant le Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN), et du Centre de crises sanitaires du ministère chargé de la Santé et de l'Accès aux soins pour apporter son expertise scientifique. Les membres de la CIBU ont ainsi déployé sur place leur laboratoire mobile. Aux côtés de ses partenaires et en collaboration avec les autorités françaises, la CIBU a mis en place des tests microbiologiques et chimiques pour assurer la surveillance de la qualité de l'eau. L'objectif est notamment de tester les micro-organismes susceptibles de provoquer des épidémies de maladies graves ainsi que la qualité physico-chimique de l'eau. Cette collaboration souligne l'importance de la solidarité internationale et la nécessité d'une réponse rapide et coordonnée aux urgences sanitaires.

« C'est la première fois que nous déployons en urgence notre laboratoire mobile en réponse à une crise sanitaire, avec une équipe internationale d'experts. C'est grâce à cette expertise multidisciplinaire que nous avons pu nous attaquer à différents fronts dès notre arrivée, pour réaliser le diagnostic d'urgence mais également des analyses environnementales. L'expérience de cette mission nous permettra d'être encore mieux armés lors des prochains déploiements, qui risquent malheureusement de se renouveler face aux bouleversements climatiques actuels. »

Jessica Vanhomwegen

Chercheuse au sein de la Cellule d'intervention biologique d'urgence





Comment se préparer à un événement rare telle qu'une pandémie ? C'est comme se préparer à un tsunami. Il est nécessaire d'investir dans des infrastructures avant l'arrivée de l'évènement et ce n'est pas forcément le cas. Il y aura une pandémie dans les 15 prochaines années, mais on ne connaît pas encore la date.

Marie-Anne Rameix-Welti

Responsable du CNR des virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur

En cas de nouvelle pandémie, il y aura une première vague, en attendant le développement, l'évaluation et la production d'un traitement ou d'un vaccin efficace. Il est donc indispensable de retenir les leçons de la pandémie Covid-19 pour la bonne gestion de cette première vague.

Le contrôle des épidémies passera d'abord par un renforcement des capacités de surveillance et de réponse des pays où les émergences infectieuses ont lieu.

Arnaud Fontanet

Responsable de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes à l'Institut Pasteur et membre du Conseil Scientifique Covid-19 auprès du gouvernement français

Le prochain pathogène à potentiel pandémique ne viendra pas forcément de notre planète. Les explorations spatiales à venir, notamment les voyages sur Mars, feront l'objet de beaucoup de précautions pour prévenir tout risque d'introduction de pathogènes inconnus sur notre sol.

Jessica Vanhomwegen

Chercheuse au sein de la Cellule d'intervention biologique d'urgence, membre du comité scientifique Mars Sample Return Campaign Science Group (MCSG) piloté conjointement par la NASA et l'ESA

LÉGENDES & CRÉDITS PHOTO

PAGE DE COUVERTURE

Gauche/Cellules humaines infectées par SARS-CoV-2. En vert les cellules ayant fusionné et formé des syncytia, en rouge, production de la Spike, en bleu les noyaux cellulaires. © Institut Pasteur • **Droite**/© Adobe Stock

SOMMAIRE

Cellules infectées par le variant Omicron du SARS-CoV-2. Les cellules infectées fusionnent avec des cellules voisines et forment un syncytia (en vert). © Institut Pasteur. Image par Nell Saunders, Delphine Planas, Timothée Bruel, Olivier Schwartz

EDITO

Page de gauche/© Adobe Stock • **Page de droite**/Yasmine Belkaïd © Institut Pasteur - François Gardy

PAGE 6

© Adobe Stock-Peia

PAGE 8

Cellules bronchiques humaines infectées par SARS-CoV-2. © Institut Pasteur. Image par Rémy Robinot, Mathieu Hubert, Vincent Michel, Olivier Schwartz et Lisa Chakrabarti, et colorisée par Jean Marc Panaud

PAGE 9

Reportage dans l'unité Virus et Immunité © Institut Pasteur, François Gardy

PAGE 10

Haut/Transmission du virus SARS-CoV-2 d'un macrophage à l'autre par l'intermédiaire d'extensions cellulaires, des sortes de passerelles qui lui permettent de se disséminer. Le noyau cellulaire est marqué en rose, tandis que la protéine virale NSP3 est mise en évidence en vert. © Marie Lazzarini, Nicolas Huot, Institut Pasteur • **Bas**/Futur Centre de recherches sur les infections liées au climat et à l'environnement. © jaq architectes

PAGE 11

Image par microscopie électronique à balayage d'une cellule ciliée (en vert) infectée par le SARS-CoV-2, avec quelques cils restants et des particules virales (colorisées en bleu) dispersées au niveau de la membrane plasmique. © Institut Pasteur. Image par Rémy Robinot, Mathieu Hubert, Vincent Michel, Olivier Schwartz et Lisa Chakrabarti, et colorisée par Jean Marc Panaud

PAGE 12

Cellules humaines infectées par SARS-CoV-2. En vert les cellules ayant fusionné et formé des syncytia, en rouge, production de la Spike, en bleu les noyaux cellulaires. © Institut Pasteur

PAGE 13

Reportage au Centre Nationale de Référence des virus des infections respiratoires © Institut Pasteur, François Gardy. **Fond**/Cellule ciliée infectée par le SARS-CoV-2. © Institut Pasteur. Image par Rémy Robinot, Mathieu Hubert, Vincent Michel, Olivier Schwartz et Lisa Chakrabarti, et colorisée par Jean Marc Panaud

PAGE 14

Fond/© Institut Pasteur. Image par Rémy Robinot, Mathieu Hubert, Vincent Michel, Olivier Schwartz et Lisa Chakrabarti, et colorisée par Jean Marc Panaud. **Photos**/Séquence complète du coronavirus 2019-nCoV, chez un des premiers cas français, réalisée à l'Institut Pasteur, à l'aide de la Plateforme de microbiologie mutualisée (P2M), ouverte à tous les Centres nationaux de référence (CNR). © Institut Pasteur / CNR des virus des infections respiratoires.

PAGE 15

Haut/Cellules bronchiques humaines (en bleu) infectées par SARS-CoV-2 (orange). Image obtenue par microscopie électronique à balayage puis colorisée. © Institut Pasteur. Image par Rémy Robinot, Mathieu Hubert, Vincent Michel, Olivier Schwartz et Lisa Chakrabarti. Colorisation Jean Marc Panaud • **Bas**/Effet cytopathogène du Coronavirus 2019-nCoV (SARS-CoV-2) sur cellules Vero E6. A gauche, tapis cellulaire non abimé par les virus. A droite, tapis cellulaire avec effet cytopathogène (ECP) visible, les cellules infectées par le virus sont détruites. © Institut Pasteur/CNR des virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur

PAGE 16

Gauche/© Institut Pasteur - François Gardy • **Droite**/Arbre phylogénétique de 950 génomes du SARS-CoV-2 © Institut Pasteur/Etienne Simon-Lorière - Génomique évolutive des virus à ARN

PAGE 17

Visualisation en 3D des mutations de la Spike du variant Omicron. © Institut Pasteur/Olivier Schwartz et Félix Rey

PAGE 19

Reportage au Centre Médical de l'Institut Pasteur. © Institut Pasteur - François Gardy

PAGE 20

Fond/Cellules T (en bleu) dans le bulbe olfactif d'un modèle animal vacciné par voie nasale avec le candidat-vaccin Lenti-S et protégé de l'infection cérébrale par le SARS-CoV-2. © aboratoire Commun Institut Pasteur - TheraVectys • **Photo**/Reportage au Centre Médical de l'Institut Pasteur. © Institut Pasteur - François Gardy

PAGE 21

Haut/Reportage dans l'unité Virus et Immunité © Institut Pasteur - François Gardy • **Bas**/Reportage au Centre Médical de l'Institut Pasteur © Institut Pasteur - François Gardy

PAGE 22

Reportage dans l'Unité de Génétique Moléculaire des Virus ARN © William Beaucardet

PAGE 23

Reportage au Centre Médical de l'Institut Pasteur © Institut Pasteur - François Gardy

PAGE 25

Bas/ Transmission du virus SARS-CoV-2 d'un macrophage à l'autre par l'intermédiaire d'extensions cellulaires, des sortes de passerelles qui lui permettent de se disséminer. Le noyau cellulaire est marqué en rose, tandis que la protéine virale NSP3 est mise en évidence en vert. © Marie Lazzarini, Nicolas Huot, Institut Pasteur • **Haut**/Françoise Pétrovitch, 2017, Courtesy Galerie Keza, Production Organoïde/Institut Pasteur

PAGE 26

Françoise Pétrovitch, 2017, Courtesy Galerie Keza, Production Organoïde/Institut Pasteur

PAGE 27

Membres de la CIBU en exercice à l'Institut Pasteur en Avril 2023. © CIBU, Institut Pasteur

PAGE 29

Virus de la grippe type A. Particules sphériques irrégulières de taille variable (80 à 120 nanomètres de diamètre). (Grossissement X 117000). Image colorisée. © Institut Pasteur/ Charles Daugey et Claude Hannoun

PAGE 30

Cellules humaines infectées par MPXV (en vert) parmi des cellules non infectées (noyaux en bleu). Image prise au microscope confocal. © Institut Pasteur/Mathieu Hubert et Olivier Schwartz

PAGE 31

Gauche/Moustique Aedes aegypti femelle © Institut Pasteur Nouvelle-Calédonie/Arnaud Tarantola. **Droite**/Futur Centre de recherches sur les infections liées au climat et à l'environnement. © jaq architectes

PAGE 32

Fond/Cellules infectées par le variant Omicron du SARS-CoV-2. Les cellules infectées fusionnent avec des cellules voisines et forment un syncytia (en vert). © Institut Pasteur. Image par Nell Saunders, Delphine Planas, Timothée Bruel, Olivier Schwartz • **Photo**/Test LuLISA, plaque 384 avec des puits lumineux. © Institut Pasteur / Sophie Goyard

PAGE 34

Membres de la CIBU en exercice à l'Institut Pasteur en Avril 2023. © CIBU, Institut Pasteur

PAGE 35

Mission de terrain de la CIBU à Mayotte, décembre 2024. © Institut Pasteur - Jessica Vanhomwegen

PAGE 36

Cellules infectées par le variant Omicron du SARS-CoV-2. Les cellules infectées fusionnent avec des cellules voisines et forment un syncytia (en vert). © Institut Pasteur. Image par Nell Saunders, Delphine Planas, Timothée Bruel, Olivier Schwartz

PAGE 39

Interviews de Olivier Schwartz, Vincent Enouf en 2020. © Institut Pasteur - François Gardy, Aurélie Perthuisson, Nathalie Feuillet



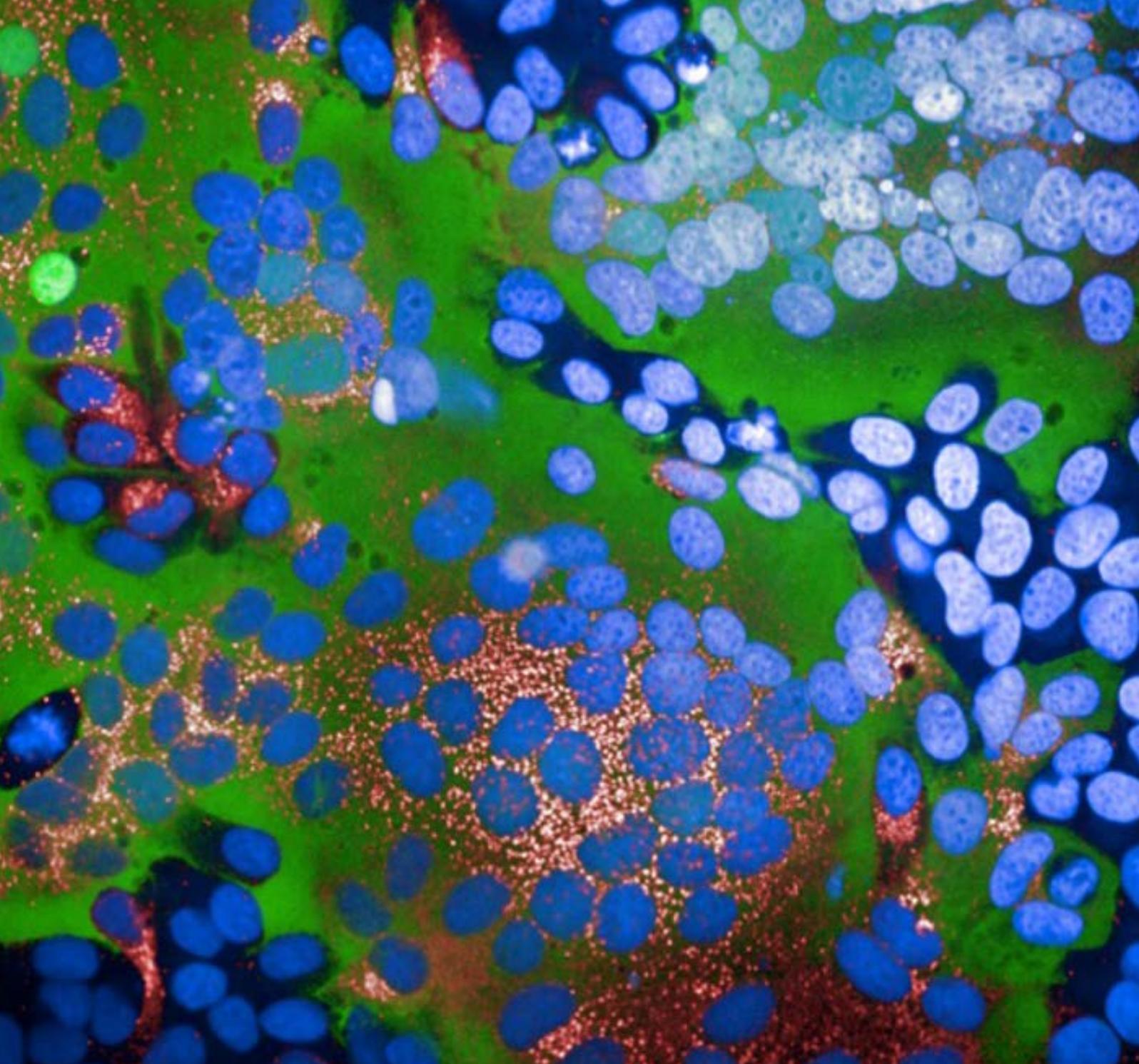
CONTACTS PRESSE

Institut
Pasteur

Anne Burlet-Parendel
Myriam Rebeyrotte
Nathalie Feuillet
Aurélie Perthuison

presse@pasteur.fr





@pasteur.fr



Institut Pasteur



Institut Pasteur



institutpasteur



institutpasteur

