

La mobilisation de l'Institut Pasteur pour combattre la pandémie de SARS-CoV-2



Dossier de **presse**

contacts

Service de presse de l'Institut Pasteur

AURELIE PERTHUISON 01 45 68 89 28

MYRIAM REBEYROTTE 01 46 86 81 01

NATHALIE FEUILLET 01 46 86 81 09

presse@pasteur.fr

Sommaire ---

Introduction - Les équipes de l'Institut Pasteur sont engagées dans la lutte contre le SARS-CoV-2	3
La <i>Task Force</i> Coronavirus de l'Institut Pasteur	6
Développement d'outils diagnostics	7
Recherche épidémiologique et modélisation	7
Développement d'outils pour la recherche	8
Connaissance du virus et sa pathogénèse	8
Recherche thérapeutique	9
Candidats vaccins	10
L'importance de la générosité publique pour l'Institut Pasteur	11
Liens utiles	11

LES EQUIPES DE L'INSTITUT PASTEUR SONT ENGAGEES DANS LA LUTTE CONTRE LE SARS-CoV-2

Le 30 décembre 2019, les autorités sanitaires chinoises et l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) annonçaient la découverte d'un nouveau coronavirus.

Dès cette première alerte, puis de façon rapidement croissante, l'Institut Pasteur a mobilisé toutes ses expertises et ses ressources pour lutter contre ce virus émergent et ses conséquences. L'engagement de l'Institut Pasteur s'inscrit dans l'effort national de recherche coordonné par le consortium Reacting sous l'égide d'Aviesan.

Alors que l'épidémie se développe très rapidement en France comme dans de nombreux pays sur tous les continents, 21 programmes de recherche scientifique sont en cours de réalisation à l'Institut Pasteur. Ces programmes impliquent aujourd'hui près de 300 personnes.

Ces programmes impliquent des scientifiques de la majorité des départements de recherche de l'Institut Pasteur à Paris, et également plusieurs équipes travaillant dans les plateformes technologiques (génomique, biologie structurale, imagerie, gestion de données, ...) et les fonctions support de l'Institut Pasteur.

De nombreux chercheurs dans le monde basés dans les Instituts du Réseau International des Instituts Pasteur conduisent également des programmes de surveillance et travaillent sur des projets de recherche sur le virus.

Cette mobilisation d'ampleur traduit la volonté et la détermination des chercheurs et, plus généralement, des personnels de l'Institut Pasteur de contribuer significativement à l'effort national et international pour répondre à cette nouvelle menace globale. La lutte contre les maladies émergentes et ré-émergentes est l'une des missions historiques et fondamentales de l'Institut Pasteur réaffirmée dans son Plan Stratégique 2019-2023 comme une des 3 orientations scientifiques prioritaires. La rapide montée

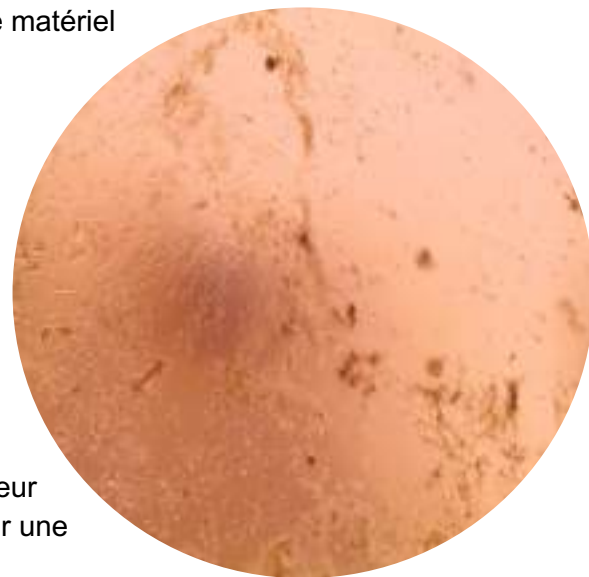


en puissance de ces programmes de recherche a également été facilitée par les expertises et les travaux développés par plusieurs unités scientifiques en 2003 et 2004 lors de l'émergence de l'épidémie de SARS-CoV-1, puis par les travaux de recherche qui ont été poursuivis sur ce coronavirus.

Dans le cadre de leur mission de santé publique et de surveillance des virus grippaux et respiratoires, les équipes du **Centre National de Référence (CNR)** des virus des infections respiratoires et de la **Cellule d'Intervention Biologique**

d'Urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur ont été sollicitées dès le mois de janvier pour proposer un diagnostic moléculaire suite aux premières suspicions d'infections respiratoires aiguës liées à ce nouveau coronavirus. Dès la mi-janvier, les équipes du CNR ont réussi à concevoir et à valider un test moléculaire spécifique du SARS-CoV-2

et à confirmer ces premiers cas. Le travail concerté de ces deux équipes permet à l'Institut Pasteur de répondre 24h sur 24 et 7 jours sur 7 à la demande des autorités sanitaires. Ce test diagnostique a par la suite été partagé avec tous les laboratoires de biologie susceptibles de le mettre en œuvre au niveau national. Dans le prolongement de ces premiers travaux, le CNR a préparé le matériel pour séquencer les souches virales en collaboration avec la plateforme de microbiologie mutualisée de l'Institut Pasteur (P2M). Le 29 janvier 2020, l'Institut Pasteur a annoncé et publié la séquence du génome du coronavirus SARS-CoV-2 présent en France, puis le 31 janvier l'isolement de cette souche, une première en Europe.



Dans l'objectif de promouvoir et coordonner ses programmes de recherche, l'Institut Pasteur a constitué dans le courant du mois de janvier une **Task Force réunissant un petit groupe multidisciplinaire de scientifiques** et les responsables des services supports concernés. Cette *Task Force* est coordonnée par le Professeur Christophe d'Enfert, directeur scientifique, et le Professeur Bruno Hoen, directeur de la recherche médicale de l'Institut Pasteur. Sa première mission a été de formaliser plusieurs axes de recherche en ligne avec les différentes disciplines et expertises de l'Institut puis de faciliter la mise en œuvre des projets de recherche décrits ci-dessous pour lutter contre le COVID-19.

La *Task Force* coordonne aujourd'hui l'engagement des nombreuses équipes de l'Institut Pasteur selon les orientations scientifiques suivantes :

- 1. Développement de tests diagnostics** (diagnostic direct, test sérologique), **séquençage, isolement**
- 2. Recherche épidémiologique**
Analyser l'épidémie, ses développements et les moyens d'y répondre.
- 3. Modélisation**
Construire des modèles mathématiques d'évolution de l'épidémie, proposer et analyser l'impact des différentes stratégies de contrôle de l'épidémie.
- 4. Connaissance du virus et de sa pathogénèse**
Décrire le plus finement possible les caractéristiques microbiologiques de ce nouveau virus, identifier des cibles thérapeutiques et les molécules qui permettront de les atteindre.
- 5. Recherche d'anticorps à potentiel thérapeutique**
Les personnes infectées puis guéries présentent dans leur sang des anticorps spécifiques produits par leur système immunitaire pour se défendre de cette infection. Certains de ces anticorps ont une activité neutralisante de l'infection. Les identifier et les caractériser permettraient de proposer le développement d'anticorps

monoclonaux spécifiques à usage thérapeutique notamment pour traiter les personnes atteintes d'une forme sévère de l'infection. Ces anticorps peuvent aussi avoir un intérêt diagnostique.

6. Recherche et développement de candidats vaccins

Concevoir des prototypes de vaccins basés sur des plateformes vaccinales déjà développées au sein de l'Institut Pasteur (plateforme vaccin rougeole, plateforme vaccin lentivirus) et utilisées auparavant pour d'autres maladies infectieuses. Ces candidats vaccins feront ensuite l'objet des tests de sécurité sur des modèles animaux puis d'un développement clinique accéléré.

Mobilisation du Réseau International des Instituts Pasteur

Dans le même temps, le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) est également mobilisé. Le Pôle de Recherche Université de Hong Kong-Pasteur, Centre Collaborateur OMS, a mis au point et diffusé très rapidement dans l'ensemble du réseau des Instituts Pasteur l'un des deux premiers tests de détection du virus SARS-CoV2. L'Institut Pasteur de Shanghai - Académie chinoise des Sciences, créé en 2004 pour répondre aux émergences infectieuses, a proposé dès les premiers cas déclarés son expertise aux autorités chinoises lui permettant d'accéder à une plateforme hospitalo-universitaire à Hefei et aux patients hospitalisés. La structure tridimensionnelle de l'une des protéines majeures de la surface du virus a ainsi pu être modélisée très rapidement, mi-janvier 2020. Ces deux instituts chinois, ainsi que l'Institut Pasteur de Corée, qui dispose de plateformes de criblage de pointe, sont appelés à jouer un rôle pivot dans la recherche fondamentale avec plusieurs projets de recherche s'intéressant à la fois à l'origine du virus et à ses mécanismes de transmission, au diagnostic et au repositionnement de médicaments pour le traitement du COVID-19. Ces trois instituts sont par ailleurs en contact étroit avec les autres instituts asiatiques, notamment ceux du Laos et du Cambodge, qui sont en première ligne pour le diagnostic. L'Institut Pasteur du Cambodge, qui a été désigné par son ministère de tutelle pour effectuer le diagnostic systématique de tous les passagers du Westerdam, a bénéficié d'un soutien exceptionnel de l'Alliance Pasteur-Mérieux. Une coordination et une solidarité régionale actives permettent à ces instituts de bénéficier de l'appui et des bonnes pratiques des uns et des autres. Des missions d'appui ponctuel et des actions de solidarité sont organisées à l'échelle de la région. De nombreux programmes de surveillance et de recherche sont également déployés dans l'ensemble des Instituts du Réseau et notamment en Afrique.



LA TASK FORCE CORONAVIRUS DE L'INSTITUT PASTEUR

Près de **300** chercheurs mobilisés

21 projets scientifiques

Une *Task Force* lancée à l'Institut Pasteur en janvier 2020

6 thématiques prioritaires :

outils diagnostics, recherche épidémiologique et modélisation,
outils pour la recherche, connaissance du virus,
recherche thérapeutique, recherche de candidats vaccins

La liste des projets de recherche menés à l'Institut Pasteur dans le cadre de la lutte contre le coronavirus est accessible ici :

<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/task-force-coronavirus-institut-pasteur>



RECHERCHE DANS LE DOMAINE DES OUTILS DIAGNOSTICS

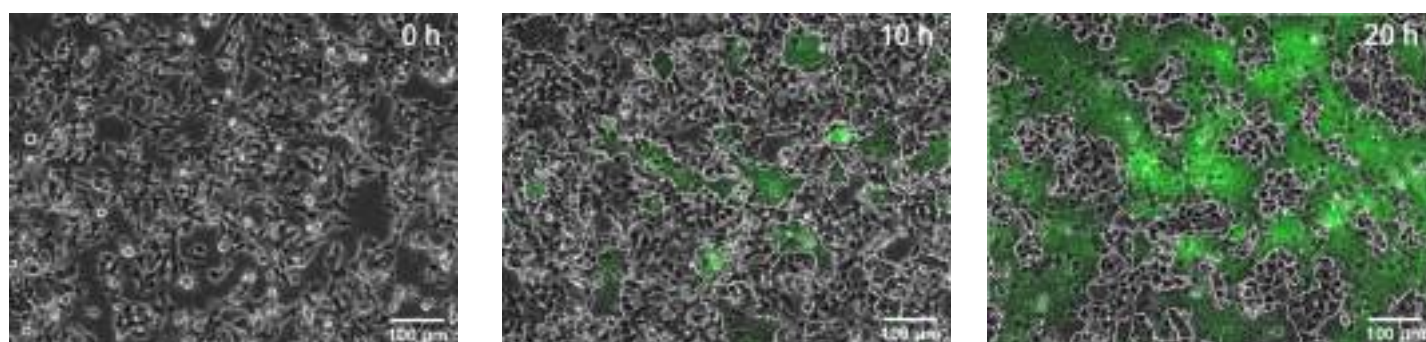
L'épidémie actuelle de COVID-19 nécessite de renforcer la **recherche en matière de tests diagnostics** rapides et fiables de l'infection par le SARS-CoV-2.

Idéalement, ces tests doivent pouvoir faire ensuite l'objet d'un développement industriel et être mis en œuvre en quelques minutes à tout moment et en tout lieu, en dehors des laboratoires spécialisés de recherche.

L'objectif est, en particulier, de mettre au point des technologies de tests sérologiques spécifiques et sensibles pour surveiller la propagation de l'épidémie et accompagner la mise en œuvre des mesures d'atténuation. Plusieurs équipes de l'Institut Pasteur travaillent sur ce type d'outils diagnostics selon des approches différentes.

Différentes approches sont mises en œuvre qui permettront de détecter la présence chez les personnes testées de différentes formes d'anticorps, indicatifs pour certains du développement d'une immunité. Plusieurs formats sont utilisés : un test ELISA (méthode immuno-enzymatique), un test IFA (basé sur l'immunofluorescence) et des immuno-dosages multiplexes dits « MIA » (capables de détecter plusieurs cibles).

Ces tests sont actuellement évalués dans le cadre d'une première enquête sur la prévalence des anticorps parmi les personnes qui ont été exposées au coronavirus SARS-CoV-2.



Capture en direct de cellules produisant la spicule de coronavirus et fusionnant entre elles à 0h, 10h et 20h

RECHERCHE EPIDEMIOLOGIQUE ET MODELISATION

Quand et comment s'est effectué le passage du virus SARS-CoV-2 de l'animal à l'homme ? Quand la circulation virale chez l'homme a-t-elle commencée ? Quelle est la période de contagiosité ? Quel est le pourcentage de formes asymptomatiques ou peu symptomatiques ? Répondre à ces questions est essentiel pour lutter contre la propagation de l'épidémie. Pour cela, et en parallèle de la mise au moins de tests sérologiques, les chercheurs proposent de réaliser des enquêtes épidémiologiques associées à la constitution de collections d'échantillons prélevés chez différents sujets.

L'analyse de ces échantillons permettra notamment :



- une **mesure objective du taux de séroprévalence** vis-à-vis de SARS-CoV-2 avant la détection des premiers cas cliniques d'infection due à ce virus sur le territoire français ;
- d'avoir une estimation du pourcentage des formes asymptomatiques ;
- de préciser la cinétique de séroconversion ;
- **d'établir des modèles de propagation de l'épidémie** permettant d'informer les stratégies de confinement et de dé-confinement.

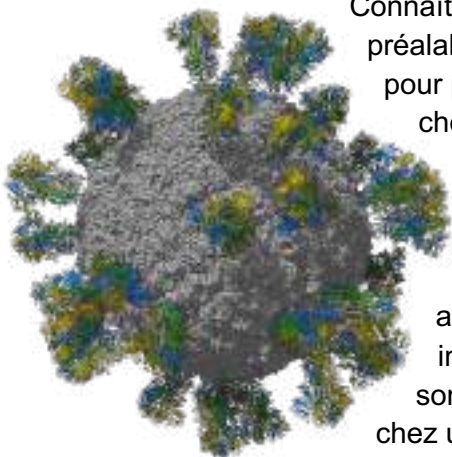
DEVELOPPEMENT D'OUTILS POUR LA RECHERCHE

Mettre au point des **outils pratiques et accessibles** pour les chercheurs afin qu'ils puissent mener leurs travaux de recherche est essentiel pour que l'on puisse par la suite disposer de **connaissances fiables sur le virus SARS-CoV-2**.

Plusieurs projets en cours ont pour ambition de répondre à cet objectif. Il s'agit par exemple de :

- mettre en œuvre et optimiser une approche permettant d'obtenir la séquence du génome viral à partir d'échantillons cliniques même s'ils sont de faible qualité et à faible charge virale ;
- générer des lignées cellulaires utiles pour faciliter l'isolement d'échantillons cliniques de coronavirus, ainsi que pour effectuer des criblages à haut débit permettant d'identifier des antiviraux ou des fonctions cellulaires nécessaires à la propagation du virus ;
- Mettre au point différents modèles animaux qui permettront d'évaluer des stratégies vaccinales et antivirales. Ces modèles peuvent être obtenus grâce à la transgénèse ou en tirant parti de la diversité génétique naturelle de la souris.

CONNAISSANCE DU VIRUS ET DE SA PATHOGENESE

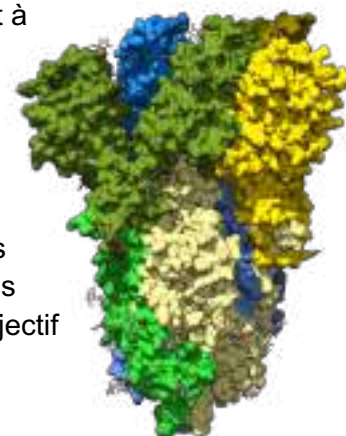


Connaître **le virus et ses mécanismes de fonctionnement** est un préalable pour **comprendre et prévenir sa propagation** mais aussi pour pouvoir par la suite proposer des **pistes thérapeutiques**. Les chercheurs de l'Institut Pasteur ont entrepris différentes recherches qui vont dans ce sens.

Ils souhaitent comprendre l'évolution de la population virale du SARS-CoV-2 chez l'hôte au cours de la maladie, en relation avec l'infectiosité du virus et l'établissement de la réponse immunitaire humorale (réponse anticorps). Ces connaissances sont importantes pour comprendre la progression de la maladie chez une personne donnée et disposer d'indications pour mieux gérer la prise en charge des patients et leur suivi.

Les chercheurs utilisent la technologie « CRISPR / Cas9 » pour identifier les facteurs cellulaires impliqués dans l'infection par le SARS-CoV-2 et les protéines antivirales inhibant sa réplication. Ces approches mèneront à l'identification de facteurs cellulaires clés qui peuvent être des déterminants de la virulence et peuvent potentiellement constituer des cibles thérapeutiques. Par ailleurs, les chercheurs travaillent à identifier les interactions protéiques qui sont essentielles pour le développement de l'infection, pour révéler des mécanismes moléculaires impliqués dans la pathogenèse, et identifier les points faibles du virus qui pourraient être ciblés dans un objectif thérapeutique.

Enfin, il est crucial pour les chercheurs de l'Institut Pasteur d'avoir une meilleure compréhension de l'origine, de l'histoire naturelle et de la dissémination du SARS-CoV-2 et des coronavirus apparentés (« SARS-like ») dans leur environnement naturel. Il s'agit en particulier de mieux comprendre la transmission inter-espèces (entre chauves-souris, entre chauves-souris et animal, entre animal et humain), primordiale pour lutter contre de futures émergences.



RECHERCHE THERAPEUTIQUE

Dans la lutte contre le COVID-19 et alors que des milliers de personnes sont touchées à travers le monde, **la recherche de pistes thérapeutiques** permettant de soigner cette maladie virale est cruciale. Un des objectifs des chercheurs est



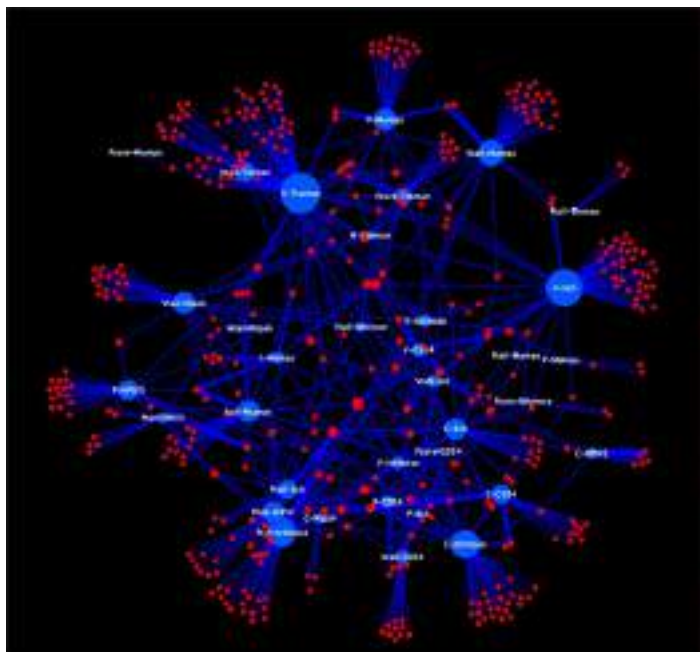
ainsi de tester rapidement l'efficacité de molécules antivirales sélectionnées mais aussi de mettre en œuvre des criblages à moyen débit ciblant différentes étapes du cycle viral. Les chercheurs de l'Institut Pasteur utilisent une méthode permettant d'identifier des molécules connues pour inhiber les populations virales. Ils ont déjà développé une approche expérimentale et informatique pour identifier les molécules inhibant de nombreuses espèces virales (Chikungunya, Zika, fièvre jaune, Nil

occidental, encéphalite japonaise, grippe, Ebola, fièvre de Lassa, entérovirus A71, rhinovirus types A, B et C, et pour les coronavirus MHV et MERS) et proposent de faire de même avec le SARS-CoV-2. Ils espèrent définir ces candidats médicament contre le SARS-CoV-2 et ouvrir ainsi la voie à un développement industriel.

Un autre projet a pour objectif de caractériser les anticorps anti-SARS-CoV-2 et d'évaluer dans quelle mesure ils contribuent à l'élimination du virus chez les personnes infectées. Les connaissances issues de ces recherches pourraient conduire à évaluer une nouvelle voie thérapeutique reposant sur l'utilisation d'anticorps neutralisants.

RECHERCHE DE CANDIDATS VACCINS

Fort de son **expertise historique en vaccinologie**, l'Institut Pasteur mène actuellement trois projets pour **proposer des candidats vaccins contre le COVID-19**.



Le premier projet, qui a reçu un financement de la part de CEPI (*Coalition for Epidemic Preparedness Innovations*) repose sur l'utilisation du vaccin de la rougeole comme vecteur d'un nouveau candidat vaccin contre le SARS-CoV-2. En utilisant le vaccin contre la rougeole comme vecteur, des vaccins recombinants ont pu être conçus pour exprimer des antigènes d'autres agents pathogènes (fragments du virus du sida, de la dengue, du Nil occidental, de la fièvre jaune, de la fièvre de Lassa, ou d'autres maladies émergentes...) et leur potentiel vaccinal chez l'homme a pu être démontré dans le cas du Chikungunya (essai de phase III en cours). Cette stratégie très prometteuse est donc appliquée au SARS-CoV-2 avec la possibilité d'aboutir à une application chez l'homme à l'automne 2021.

Le deuxième projet vise à développer un candidat-vaccin contre le SARS-CoV-2, basé sur des vecteurs vaccinaux lentiviraux. L'intérêt des vecteurs lentiviraux vaccinaux réside dans leur grand potentiel d'induction de réponses immunitaires adaptatives durables. Les chercheurs ont déjà établi la remarquable efficacité protectrice de ces vecteurs chez la souris dans plusieurs situations (contre des infections à papillomavirus ou à certains flavivirus par exemple) et un vecteur à base de lentivirus a également été étudié avec succès dans un essai de phase 1 sur un vaccin contre le VIH, qui a établi son innocuité chez l'homme.

Le troisième projet consiste à évaluer l'immunogénicité (capacité à induire une réaction immunitaire spécifique) et l'efficacité (capacité de protection) de candidats vaccins à base d'ADN. La vaccination par ADN est une technique de protection contre les maladies par injection d'ADN codant pour un antigène d'intérêt. L'ADN injecté entraîne une réponse immunologique protectrice, par exemple par la production d'anticorps contre l'antigène.



L'IMPORTANCE DE LA GENEROSITE PUBLIQUE POUR L'INSTITUT PASTEUR « URGENCE NOUVEAU CORONAVIRUS »

L'Institut Pasteur est une fondation privée reconnue d'utilité publique dont 33% du budget repose sur la générosité du public. Grâce à cette générosité, l'Institut Pasteur pourra intensifier sa forte mobilisation et permettre à la *Task Force* Coronavirus de développer ses recherches dont les objectifs sont de proposer le plus rapidement possible des nouveaux moyens de dépistage, de prévention et de traitement pour lutter contre cette nouvelle maladie.

Pour faire un don : <https://don.pasteur.fr/coronavirus>



POUR PLUS D'INFORMATIONS

Tous les projets de recherche menés par la *Task Force* Coronavirus de l'Institut Pasteur
<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/task-force-coronavirus-institut-pasteur>

Toute l'actualité de l'Institut Pasteur sur le COVID-19
<https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/coronavirus-toute-actualite-institut-pasteur-covid-19>

Crédits et légendes photos

Page 4 : Effet cytopathogène du SARS-CoV-2 sur des cellules

Page 8 : Modélisation du SARS-CoV-2 en 3D (membrane en gris et spicules en couleur)

Page 9 : Modélisation du trimère de la spicule du SARS-CoV-2 en 3D.

Page 10 : Interactome du vaccin rougeole utilisé comme vecteur pour la vaccination contre le SARS-CoV-2

Toutes les photographies de laboratoire ont été prises au sein du Centre National de Référence des virus des infections respiratoires en février 2020.

Toutes les photos ont pour crédit : © Institut Pasteur