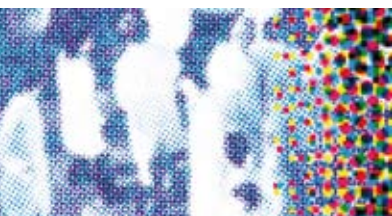
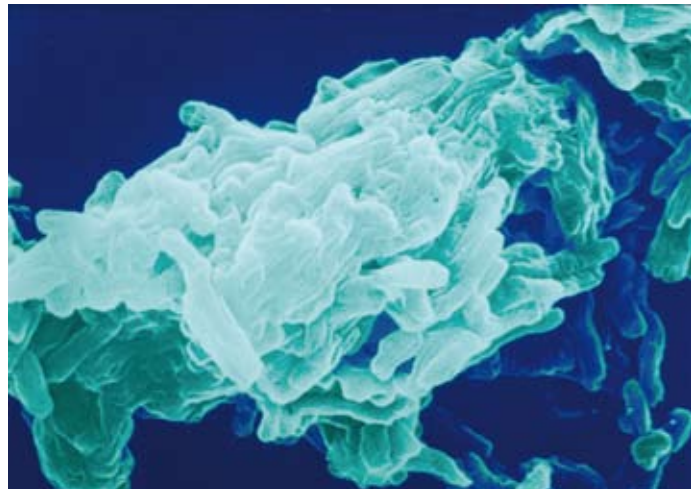




Pathologies

L'Institut Pasteur  
le Réseau International  
des Instituts Pasteur  
&  
La tuberculose

*« Le savoir est le  
patrimoine de l'humanité »*  
Louis Pasteur



# La lutte contre les maladies infectieuses



L'Institut Pasteur contribue à la prévention et au traitement des maladies, notamment infectieuses, par la recherche, la formation et des actions de santé publique.

Les maladies infectieuses provoquées par des pathogènes (**virus, bactéries, parasites** ou **champignons**) tuent chaque année 13 millions de personnes dans le monde.

## > La mobilisation des chercheurs

L'Institut Pasteur et le Réseau International consacrent une grande partie de leurs ressources à la recherche sur ces pathologies infectieuses (Sida, tuberculose, paludisme...) et émergentes (SRAS, grippe, dengue, fièvre du Nil occidental...).

## > La diffusion du savoir

Afin que les résultats de ces travaux bénéficient aux populations concernées, l'Institut Pasteur a noué des partenariats étroits avec des institutions de recherche dans ses domaines d'activité et avec de grands acteurs institutionnels nationaux et internationaux, publics ou privés. L'objectif est de contribuer à l'amélioration de la santé humaine par la recherche fondamentale, la surveillance et l'alerte ainsi que par le développement de nouveaux outils de diagnostic et la mise au point de médicaments et de vaccins.

## GLOSSAIRE

**Virus** : agent infectieux, invisible au microscope optique. Se distingue des bactéries par le fait qu'il ne possède qu'un seul type d'acide nucléique ARN ou ADN.

**Bactérie** : micro-organisme unicellulaire sans noyau, visible seulement au microscope, dont les deux principales formes sont sphériques (coques) ou allongées (bacilles).

**Parasite** : organisme animal ou végétal qui vit aux dépens de son hôte.

**Champignon** : organisme unicellulaire filamenteux qui se multiplie dans un milieu favorable et pouvant entraîner des maladies (aspergillose, mycoses...).



# La tuberculose

## À RETENIR

**Près de 2 millions de décès** et plus de **9 millions de nouvelles infections** chaque année.

**Les régions les plus touchées** comprennent l'Afrique sub saharienne et les zones peuplées d'Asie (Inde, Bangladesh, Chine, Indonésie ...).

**Une personne** est infectée chaque seconde dans le monde.

La tuberculose est la **principale cause de décès** des malades du Sida en Afrique.

## GLOSSAIRE

**Susceptibilité génétique** : disposition du patrimoine génétique d'un individu à être facilement affecté par des maladies.

**Souches « W Beijing »** : une famille de souches de *M. tuberculosis* particulièrement contagieuse, qui est aussi associée avec une virulence élevée et la multirésistance aux antibiotiques.

La tuberculose est une maladie infectieuse contagieuse dont la forme pulmonaire, la plus répandue, provoque la fièvre, un amaigrissement et une toux parfois accompagnée de crachats de sang. En l'absence d'un traitement le décès survient en quelques mois.

Si, à la fin du XX<sup>e</sup> siècle, on a cru la maladie sous contrôle dans les pays du Nord, l'épidémie de Sida et l'augmentation du nombre de bacilles résistants aux antibiotiques ont contribué à l'aggravation actuelle de la situation épidémiologique mondiale.

### > Un fléau mondial

Deux milliards d'êtres humains sont porteurs du bacille de la tuberculose (le bacille de Koch) mais seulement 5 à 10% développeront la maladie au cours de leur vie. La tuberculose touche principalement les habitants des pays en développement, dans lesquels surviennent 98% des décès.

De nouvelles formes de la maladie résistantes aux traitements, responsables de 500 000 nouveaux cas par an, inquiètent la communauté médicale et font craindre une épidémie insensible aux médicaments disponibles.

### > Des recherches de pointe et une collaboration internationale

Les scientifiques de l'Institut Pasteur et du Réseau International mènent des travaux de recherches pour améliorer le diagnostic, découvrir des antibiotiques plus efficaces et mettre au point des vaccins plus performants.

Une dizaine d'instituts du Réseau International participent aux programmes nationaux de lutte contre cette maladie. Certains sont partie prenante dans la « Global Laboratory Initiative » (GLI) de l'OMS dont l'objectif est de renforcer les laboratoires nationaux notamment en matière de tuberculose.

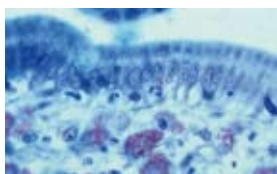
### > Des avancées significatives

Le dernier médicament antituberculeux a été synthétisé dans les années 1970 mais les récentes découvertes en génétique et génomique ouvrent de nouvelles perspectives de traitement. Ces molécules devront agir sur les souches résistantes aux antibiotiques et permettre d'élaborer des combinaisons médicamenteuses qui diminuent le temps de traitement. Les autorités sanitaires devront par ailleurs améliorer la surveillance et la prévention au sein des populations.

Chaque année, surviennent environ 500 000 cas de tuberculose « multirésistante », soit 5 % de l'ensemble des cas.

Si la localisation pulmonaire reste la plus fréquente, il existe aussi des tuberculoses osseuses, rénales, intestinales, génitales, méningées, cutanées...

### **Tuberculose & VIH/Sida : une co-infection très dangereuse**

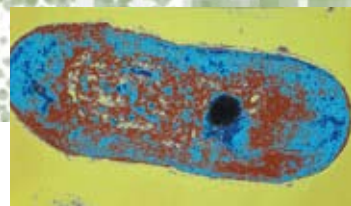


*Tuberculose intestinale associée à une microsporidiose chez une personne VIH-positif.*

Les deux agents infectieux, le VIH et le bacille de Koch, sont extrêmement virulents lorsqu'ils coexistent.

La tuberculose est responsable du décès d'un tiers des malades du Sida dans le monde. Dans les pays où l'épidémie est généralisée, les personnes VIH-positives ont 20 fois plus de risques de développer une tuberculose que leurs congénères.

Entre 1993 et 2003, on estime que cette co-infection a provoqué 230 000 décès dans plus d'une centaine de pays faisant l'objet d'une surveillance épidémiologique, notamment en Afrique sub-saharienne.



## **La pathologie**

La tuberculose est une maladie contagieuse, provoquée par une bactérie, *Mycobacterium tuberculosis*, autrement appelé bacille de Koch, qui se propage par voie aérienne.

Autrefois très redoutée sous le nom de « phthisie », la tuberculose pourrait redevenir une maladie insensible aux médicaments existants si les formes résistantes nouvellement apparues diffusent dans la population. L'apparition du VIH/Sida et les migrations internationales de populations ont aggravé l'épidémie mondiale.

### **> Transmission et propagation**

Le bacille de Koch se niche dans les fines gouttelettes projetées par un éternuement, une toux ou un crachat. Un individu atteint d'une forme « infectieuse et active » peut ainsi contaminer plusieurs dizaines de personnes au cours d'une même année.

### **> Une maladie fréquente dans les zones défavorisées**

La tuberculose est parfois qualifiée de « maladie sociale » car elle se propage dans les communautés défavorisées (conditions de vie précaires, mauvaise hygiène, absence de structures sanitaires de prévention et d'éducation à la santé). Les pays en développement et les populations défavorisées des pays du Nord sont donc les plus touchés par l'épidémie.

### **> Des souches mutantes**

Deux évolutions préoccupent particulièrement les autorités sanitaires.

D'une part, la tuberculose « multirésistante », présente partout dans le monde, qui est réfractaire aux antibiotiques de référence. Les pays de l'ex-URSS, la Chine, l'Inde, et le continent africain concentreraient la moitié des cas mondiaux, dont le nombre total est estimé à 500 000. Ces souches mutantes sont extrêmement difficiles à combattre, avec un coût en antibiotiques cent fois plus élevé que celui d'une tuberculose à bacilles sensibles.

D'autre part, la tuberculose dite « ultrarésistante » qui résiste aux antibiotiques de seconde intention, les fluoroquinolones et aux antituberculeux injectables. Cette forme de tuberculose a été à l'origine d'une cinquantaine de morts en Afrique du Sud en 2006 ; d'autres cas ont été signalés dans toutes les régions du monde. L'OMS, pour répondre à cette « menace importante pour la santé publique », a créé en 2006 un groupe d'étude sur la tuberculose « ultrarésistante ».



Centre de Recherche HKU-Pasteur

En 2009, avec **plus de 11 000 citations d'articles** sur la tuberculose, l'Institut Pasteur est au premier rang parmi les 20 meilleures institutions de recherche scientifique.  
[www.sciencewatch.com](http://www.sciencewatch.com)

## La recherche

Le séquençage du génome du *Mycobacterium tuberculosis* et l'identification de la fonction des gènes ont ouvert de nouvelles perspectives de lutte contre la tuberculose.

### > Le génome mis à jour

En 1998, l'Institut Pasteur et le Sanger Centre au Royaume-Uni réalisaient le séquençage du génome du bacille de Koch. Le « déchiffrement » de ses 4 000 gènes a ouvert la voie à des explorations menées actuellement partout dans le monde. L'Institut Pasteur continue de mettre au point des outils génétiques permettant d'identifier la fonction des gènes du bacille, en particulier ceux qui sont responsables de sa virulence. Par ailleurs, les équipes de l'Institut Pasteur ont récemment entamé de nouvelles recherches dans le domaine des prédispositions (susceptibilités) génétiques.

### > La détection du bacille « dormant »

Une équipe de l'Institut Pasteur a récemment montré que le bacille de la tuberculose pouvait être présent à l'état « dormant » dans les cellules graisseuses des organismes. Il est ainsi capable de rester à l'abri des attaques de puissants antibiotiques et du système immunitaire en gardant la faculté de se réveiller de nombreuses années après la contamination initiale.

Cette découverte ouvre la voie à de nouvelles recherches thérapeutiques ciblées.

### Les Unités travaillant sur la tuberculose à l'Institut Pasteur à Paris

- Génétique mycobactérienne
- Unité postulante Pathogénomique mycobactérienne intégrée
- Régulation immunitaire et vaccinologie
- Unité de Biochimie structurale
- Unité de Régulation immunitaire et vaccinologie

### La recherche fondamentale : interaction du bacille avec les cellules humaines

Une équipe de chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris étudie la diversité génétique des souches de bacilles de la tuberculose et son impact sur leur évolution. Les études de la réponse à l'infection ont montré une grande faculté d'adaptation réciproque du bacille et de son hôte humain. Des travaux sont également menés sur les capacités de réarrangement du génome, de recombinaison, de réparation et de renouvellement de l'ADN de la bactérie, révélant les nombreux « visages » du bacille.

### Un outil puissant en Guadeloupe

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe disposent d'une base de données de plus de 71 000 souches provenant de 160 pays. Ils analysent les variations génétiques de la bactérie de la tuberculose et cherchent à établir des liens avec les migrations de populations. Le laboratoire de la tuberculose de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe vient d'intégrer le réseau des laboratoires supra-nationaux de l'OMS.

### > Les nouveaux outils de diagnostic

L'examen des crachats au microscope reste la méthode de référence pour détecter la tuberculose. Bien que rapide à réaliser, cette méthode est peu sensible.

Les scientifiques de l'Institut Pasteur élaborent des tests destinés à détecter des molécules sécrétées par le bacille très tôt après l'infection ou émises du fait de la réponse immunitaire du malade. Par ailleurs, des méthodes d'amplification permettent de détecter la présence des gènes de la bactérie et d'identifier les résistances aux antibiotiques.

## > Vigilance et recherche

Le Réseau International des Instituts Pasteur a mis en place des instruments de surveillance épidémiologique et microbiologique de la tuberculose.

Au Cameroun, en Algérie, à Madagascar, ou encore en République Centrafricaine, le Réseau assure les enquêtes sur la résistance aux antituberculeux. En relation avec l'Institut Pasteur à Paris, il mène des recherches sur les mécanismes d'acquisition de ces résistances, dans les domaines de la susceptibilité génétique. Les Instituts Pasteur à Paris et en Corée étudient conjointement les réponses immunitaires des cellules infectées et l'impact de la diversité génétique des bacilles sur ces phénomènes.



*Des étudiants assistent à un cours sur la tuberculose organisé par le Réseau International des Instituts Pasteurs à Shanghai.*

## > Les transferts de savoir

À Paris et à Shanghai, le Réseau International dispense des enseignements sur les nouvelles technologies moléculaires de diagnostic, de détection de résistances aux antibiotiques et d'étude de la transmission interhumaine. Ces formations, ouvertes aux chercheurs venant des cinq continents, sont organisées avec le CDC et l'Université Fudan de Shanghai.

Par ailleurs, l'Institut Pasteur d'Algérie assure la formation des techniciens et des responsables de laboratoires des pays d'Afrique francophones dans le domaine de la mycobactériologie médicale.

Enfin, l'Institut Pasteur a mis en place un groupe d'expertise pour le diagnostic de la tuberculose qui accueille et forme des stagiaires intéressés par cette thématique.

### **Diversité génétique de la tuberculose**

Une équipe de l'Institut Pasteur travaille en partenariat avec le CNRS, le CDC en Chine et l'Université Fudan à Shanghai sur la diversité génétique de *Mycobacterium tuberculosis* et son lien avec la réponse immunitaire de l'hôte en utilisant une approche de génomique fonctionnelle.

### **Une coopération internationale**

La recherche sur la tuberculose implique plusieurs instituts du Réseau International des Instituts Pasteur :

- Centre Pasteur du Cameroun
- Institut Pasteur d'Algérie
- Institut Pasteur de Bangui, République centrafricaine
- Institut Pasteur du Cambodge
- Institut Pasteur de Côte d'Ivoire
- Institut Pasteur de Corée
- Institut Pasteur de Dakar, Sénégal
- Institut Pasteur de la Guadeloupe
- Institut Pasteur d'Ho Chi Minh Ville, Vietnam
- Institut Pasteur de Lille
- Institut Pasteur de Madagascar
- Institut Pasteur du Maroc
- Institut Pasteur de Saint-Petersbourg
- Institut Pasteur de Tunis, Tunisie

## Perspectives : un vaccin plus efficace, des antibiotiques plus nombreux

### Les moyens de la lutte

Le vaccin « BCG » (bacille Calmette Guérin) a été utilisé pour la première fois en 1921 par les médecins pasteurien Albert Calmette et Camille Guérin. Indispensable pour prévenir les formes graves de la maladie chez les jeunes enfants, il ne protège l'adulte de la tuberculose pulmonaire que dans un cas sur deux. Sa configuration actuelle n'est plus suffisante pour empêcher la transmission de la maladie et enrayer l'épidémie mondiale.

### Les thérapeutiques médicamenteuses

Pour être efficace, le traitement par antibiotiques doit être suivi pendant 6 à 24 mois, selon la sensibilité des souches aux antituberculeux. La longueur du traitement est un obstacle fréquent à la bonne observance des patients ; il est donc impératif de trouver des traitements plus courts.

### Des pistes prometteuses

À la suite des tests *in vitro*, les chercheurs réalisent des tests de toxicité de nouveaux produits inhibiteurs pour s'assurer qu'ils pourraient être associés aux antibiotiques habituels. Les premières données recueillies tendent à confirmer les espoirs mis dans une nouvelle molécule qui pourrait permettre d'élaborer des antituberculeux 100 fois plus puissants que ceux actuellement disponibles.

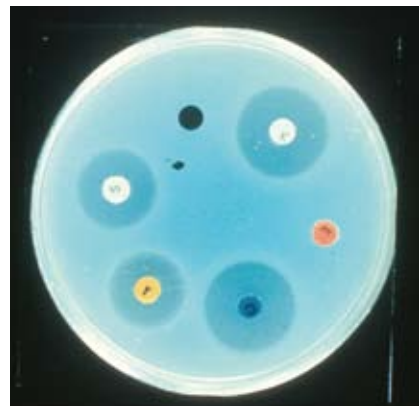
### Les fruits de la collaboration

Dans le cadre du projet européen « TB-VIR », les Instituts Pasteur en Corée et à Paris travaillent en partenariat avec plusieurs instituts de recherche (CNRS, Institut Pasteur, GATC, Institut Max Planck, Université de Saragosse) sur la tuberculose à bacilles de la famille « W-Beijing », une famille de bacilles responsables de plusieurs épidémies de tuberculose multirésistantes. Ces recherches devront faciliter la modélisation des épidémies potentielles et la planification d'une réponse appropriée.

Précédemment, un autre projet européen, le « TB Vaccine Cluster », avait associé 36 laboratoires européens sous la coordination de l'Institut Pasteur. Les scientifiques de l'Institut Pasteur et de l'Université de Saragosse ont découvert que l'inactivation d'un gène unique du bacille donne naissance à une souche plus atténuée que celle du BCG. Ce travail a mené à la mise au point d'un nouveau candidat vaccin contre la tuberculose. Ces travaux sont poursuivis dans le cadre des projets « TB - VAC » et « NEW TB - VAC ».



L'Institut Pasteur à Dakar.



Les antibiogrammes testent la sensibilité des bacilles aux différents antibiotiques.

# L'Institut Pasteur : une présence mondiale



Un chercheur de l'Institut Pasteur est détaché auprès de l'OMS dans le cadre d'un programme sur le renforcement des laboratoires vis-à-vis de la tuberculose.

Fondation privée reconnue d'utilité publique, l'Institut Pasteur exerce trois missions au service de l'intérêt général depuis sa création, en 1887 : recherche, santé publique et formation.

À la source de plusieurs disciplines – microbiologie, immunologie, biologie moléculaire – il est l'un des centres de recherche biomédicale les plus reconnus au monde.

## CONTACTS :

25 - 28, rue de Docteur Roux  
75724 Paris Cedex 15  
Tél : +33 (0)1 40 61 36 92  
Fax : +33 (0)1 45 68 89 52  
E-mail : [dai@pasteur.fr](mailto:dai@pasteur.fr)

Site Internet :  
[www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)  
[www.pasteur-international.org](http://www.pasteur-international.org)

Il est au cœur d'un Réseau International d'une trentaine d'Instituts sur les cinq continents qui, pour la plupart, sont des entités indépendantes relevant chacune des autorités de leur pays.

Ces Instituts associés dans des partenariats et des collaborations en matière de recherche scientifique, de formation et de missions de santé publique partagent les mêmes valeurs et objectifs.

