

La lettre de l'Institut Pasteur

EDITION SPECIALE

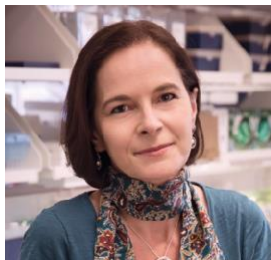
17 JUIN 2025



LES
RENDEZ-VOUS
DE LOUIS

LE CERCLE DES MÉCÈNES DE PASTEUR

ÉDITO



Retarder la survenue de maladies liées à l'âge

En 2050, en France comme dans les pays comparables, un habitant sur trois aura 60 ans ou plus. Si dans notre pays l'espérance de vie à la naissance s'allonge régulièrement, ces années supplémentaires de vie ne sont cependant pas toutes nécessairement vécues « en bonne santé ». C'est tout l'enjeu de recherches de plus en plus nombreuses visant à décrypter les mécanismes du vieillissement, à l'échelle cellulaire et moléculaire. Renforcer les connaissances dans ce domaine, comprendre comment nos cellules prennent de l'âge, apportent de nouvelles pistes pour rester, demain, plus longtemps en meilleure santé. Comme vous le découvrirez dans notre dossier, une meilleure connaissance du vieillissement peut ouvrir de nouvelles perspectives thérapeutiques et vaccinales en vue de prévenir ou du moins retarder la survenue des maladies liées à l'âge, voire de « rajeunir » certains tissus ou organes. Qu'il s'agisse du système auditif, du cœur, du muscle, du cerveau, c'est à partir de recherches très fondamentales que devrait naître à l'avenir une médecine du « bien vieillir ». Votre soutien aux travaux de nos chercheurs est plus que précieux pour accélérer leurs avancées. Je tiens à vous en remercier très chaleureusement.

Pr Yasmine Belkaid,
Directrice générale de l'Institut Pasteur

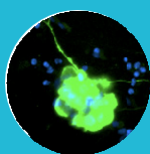
LE DOSSIER



Vieillir en bonne santé

Vieillir en bonne santé : une utopie ? Non, un véritable objectif des autorités de santé comme des nombreux chercheurs engagés dans la « gérosceience ». Nous sommes même actuellement dans la Décennie du vieillissement en bonne santé (2021-2030) proclamée par l'Assemblée générale des Nations Unies : mise en œuvre par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), elle vise à réduire les inégalités en matière de santé et à améliorer la vie des personnes âgées, ainsi que de leurs familles.

SUITE P. 2



P.08

ACTUALITÉS

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



P.09

QUESTION SCIENCE

Qu'est-ce qu'un anticorps à large spectre ?

PASTEUR ET VOUS

Les Rendez-Vous de Louis : en immersion au cœur de la science !



Le pourcentage des personnes âgées de 60 ans et plus dans le monde aura presque doublé entre 2015 et 2050, passant de 12 % à 22 % (soit 1,2 milliard de personnes).

• • •

Un vieillissement de la population de plus en plus rapide

Il faut dire que l'enjeu est considérable. « Partout dans le monde, les gens vivent plus longtemps », souligne l'OMS. « Et le vieillissement de la population est bien plus rapide que par le passé ». Le pourcentage des personnes âgées de 60 ans et plus dans le monde aura presque doublé entre 2015 et 2050, passant de 12 % à 22 % (soit 1,2 milliard de personnes). Le nombre de personnes de plus de 80 ans devrait quant à lui tripler entre 2020 et 2050 (soit 426 millions de personnes). En France, les plus de 65 ans représentent un cinquième de la population (un quart en 2040) ; et les hommes âgés de 65 ans en 2021 peuvent espérer vivre 11,3 ans sans incapacité, les femmes 12,6 ans, selon la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (DREES).

Bien sûr, ces chiffres sont des moyennes et il n'existe pas de personne âgée « type ».

« Certaines personnes de 80 ans ont des

capacités physiques et mentales similaires à celles de nombreuses personnes de 30 ans. D'autres personnes beaucoup plus jeunes connaissent une baisse importante de leurs capacités bien plus tôt. » mentionne l'OMS. « Nos caractéristiques personnelles, comme la famille dans laquelle nous sommes nés, notre sexe et notre appartenance ethnique, influent sur les rapports que nous entretenons avec notre environnement, ce qui engendre des inégalités en matière de santé. »

La quête de l'éternelle jeunesse

De Dorian Gray, le héros d'Oscar Wilde, à l'homme d'affaires américain Bryan Johnson, engagé dans un régime alimentaire, médical et sportif strict pour « rajeunir » (moyennant 2 millions de dollars par an !), qui défraya la chronique en avril 2023 après s'être fait transfuser le sang de son fils de 17 ans pour de supposées vertus régénératrices : nombreux sont ceux en quête – à tout prix ! – d'une éternelle jeunesse...

• • •

ACTION
PASTEUR

L'espoir de thérapies contre les surdités liées à l'âge

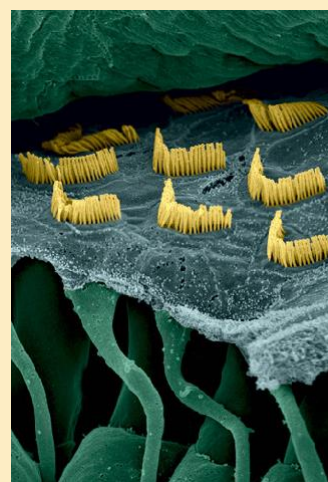


La surdité neurosensorielle liée à l'âge (presbycousie) touche une personne sur deux après 75 ans en France et un tiers de la population au-delà de 55 ans. Elle débute par une atteinte de la perception des hautes fréquences sonores, une

difficulté à entendre dans des environnements bruyants et à localiser les sources sonores dans l'espace. Avec le temps, d'autres fréquences sont touchées, les fréquences sonores élevées deviennent inaudibles et les conversations difficiles à suivre même dans des environnements paisibles. Prothèses auditives ou implants cochléaires sont très bénéfiques, mais d'efficacité limitée dans les lieux bruyants.

La Professeure **Christine Petit**, fondatrice de l'Institut de l'Audition, un centre de recherche de l'Institut Pasteur où elle dirige le laboratoire d'Innovation en thérapies de l'audition, s'intéresse depuis plusieurs années à la presbycousie : « Notre objectif est de comprendre les mécanismes qui sous-tendent la survenue de

formes de presbycousies sévères, dont le début est relativement précoce, dans l'objectif de développer des thérapies préventives ou curatives. Notons qu'il n'existe à ce jour aucun traitement curatif des atteintes auditives. Parce que nous avons montré qu'une fraction substantielle de ces formes est, comme le sont les formes de surdités congénitales, due à l'atteinte d'un seul gène (formes monogéniques) et implique souvent les mêmes gènes que ces dernières, leur traitement par thérapie génique devient un objectif réaliste. Nous poursuivons la caractérisation de l'architecture génétique de la presbycousie pour compléter l'inventaire des formes monogéniques et déchiffrer les facteurs génétiques impliqués dans les formes multifactorielles. Dans ces dernières, le rôle du stress oxydatif et de l'inflammation permet de penser que le développement de thérapies médicamenteuses pourrait être possible. ». Des recherches cruciales quand on sait que la presbycousie pourrait toucher plus d'un demi-milliard d'individus dans le monde à l'horizon 2050.



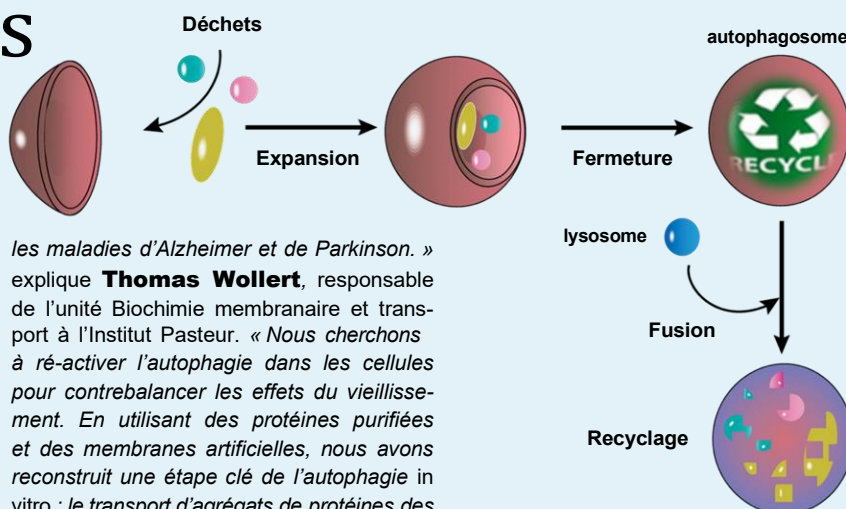
Cellules sensorielles auditives de l'oreille interne, vue en microscopie électronique à balayage. En jaune, les touffes ciliaires qui convertissent l'onde sonore en signal électrique, apte à être traité par le cerveau.

Quand nos cellules ne recyclent plus leurs déchets



Dans nos cellules, c'est comme à la maison : des déchets sont produits et envoyés au recyclage ! Un processus nommé « autophagie » permet en effet à toute cellule d'éliminer ses constituants inutiles, défectueux ou toxiques,

et de les recycler. Lorsqu'une cellule fait le ménage, les déchets qui l'encombrent sont rassemblés dans une sorte de sac poubelle (« l'autophagosome »). Ce micro-sac fusionne ensuite avec une vésicule nommée « lysosome », remplie d'enzymes capables de découper en petits morceaux tout ce qu'on leur présente. Des pièces détachées sont alors produites – à partir de protéines, de matériel génétique, de lipides, de sucres – qui serviront à fabriquer des composants neufs. Mais l'autophagie perd en efficacité lors du vieillissement, contribuant à la survenue de maladies. « C'est un des facteurs qui participe à l'apparition dans les neurones d'agrégats de protéines délétères, en cause dans



les maladies d'Alzheimer et de Parkinson. » explique **Thomas Wollert**, responsable de l'unité Biochimie membranaire et transport à l'Institut Pasteur. « Nous cherchons à ré-activer l'autophagie dans les cellules pour contrebalancer les effets du vieillissement. En utilisant des protéines purifiées et des membranes artificielles, nous avons reconstruit une étape clé de l'autophagie in vitro : le transport d'agrégats de protéines des autophagosomes vers les lysosomes. Cela nous a permis de caractériser la fonction de chaque protéine dans le processus. En combinaison avec des expériences dans les neurones humains en culture nous avons trouvé un moyen de stimuler l'autophagie, et ainsi d'inverser la neurodégénération. Ceci laisse espérer des médicaments contre les maladies

neurodégénératives. Nous travaillons aussi sur des cellules souches de cancers, à l'origine de métastases : elles « dorment » parfois des années avant de déclencher un cancer. Le signal qui les « réveille » semble être l'autophagie. C'est une raison de plus pour comprendre avec précision ce processus »

...

Il est vrai que les perspectives sont peu réjouissantes, le risque d'être atteint de certains déficits ou maladies augmentant avec l'âge : déficit auditif (lire ci-contre), cataracte, lombalgies, arthrose, broncho-pneumopathie chronique obstructive, diabète, dépression et démence mais aussi maladies cardiaques, accidents vasculaires cérébraux ou cancers.

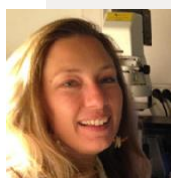
Si la recherche biomédicale s'attache à étudier ces déficits ou maladies en vue de meilleurs traitements, d'autres chercheurs, toujours plus nombreux, analysent les mécanismes fondamentaux du vieillissement, qui font le lit de toutes ces maladies chroniques, avec l'espoir de les contrer.

12 caractéristiques du vieillissement

Une équipe internationale qui fait référence sur la question comptabilisait en juin dernier dans la revue *Cell* 12 caractéristiques du vieillissement. Il s'agit de processus moléculaires ou cellulaires distincts, mais qui interagissent entre eux, complexifiant l'étude globale du vieillissement : l'instabilité croissante de notre génome, la baisse d'efficacité du recyclage des déchets par nos cellules (lire ci-dessus),

l'épuisement des stocks de cellules souches (lire p.4), l'inflammation chronique et la sénescence des cellules en font partie. **SUITE P. 4**

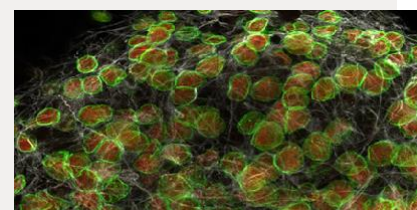
Une molécule de jouvence à l'étude



Le vieillissement est souvent lié à l'apparition de troubles cognitifs, d'états dépressifs ou encore de perte de mémoire.

Lida Katsimpardi, chercheuse dans l'unité Perception et action, a néanmoins découvert dans le sang un facteur de croissance capable de « rajeunir » le cerveau âgé : « Dans des modèles expérimentaux, cette protéine nommée GDF11 augmente la production de nouveaux neurones et remodèle la vascularisation de certaines zones du cerveau altérées par le vieillissement. »

Lida et son équipe ont montré que l'administration de GDF11 active dans le cerveau le processus naturel de nettoyage des cellules, l'autophagie (lire ci-dessus), et l'élimination des cellules sénescées. Au laboratoire, Lida a montré que GDF11 avait un rôle dans la cognition et la mémoire, mais un effet spécifique a été récemment confirmé dans la dépression chez l'humain. « À partir d'une cohorte internationale de jeunes patients atteints de troubles dépressifs, nous avons montré que leurs niveaux de GDF11 étaient très bas, et fluctuaient en fonction de leur état », indique la chercheuse. « À l'avenir, cette molécule pourrait être utilisée comme biomarqueur pour diagnostiquer des épisodes dépressifs. » Les effets de ce facteur de croissance sur la mémoire et la cognition restent à être montrés chez l'humain, avec l'espoir de pouvoir agir dans le futur sur des maladies comme la maladie d'Alzheimer. « Globalement, GDF11 pourrait être efficace pour lutter contre le vieillissement et ses conséquences, afin d'augmenter l'espérance de vie en bonne santé. »



Niche neurogénique en 3D, contenant des cellules souches neurales et des bébés-neurones qui participeront aux fonctions cognitives et de mémoire d'une souris.

L'équipe de *Cerebral Ageing* au complet, devant la fusée historique Saturn V, utilisée dans le cadre du programme Apollo, en novembre 2023 (voir l'Entretien ci-contre).



Autre effet du vieillissement : l'épuisement de nos cellules souches, chargées de régénérer nos tissus et organes. Il est bien connu qu'une personne âgée qui se coupe cicatrise beaucoup moins vite qu'un enfant.

• • •

L'instabilité de notre génome est par exemple due à l'accumulation au fil des ans de lésions de l'ADN, conséquences des agressions de l'environnement (U.V., molécules chimiques...) ou intrinsèques (erreurs de réplication, radicaux libres...). Si elles ne sont pas réparées correctement, ces lésions engendrent des mutations qui peuvent être néfastes. Nos cellules sont justement équipées de mécanismes chargés de les réparer en permanence, mais ils s'altèrent aussi avec le temps. Une des pistes pour développer des molécules « anti-âge » cible donc ce système naturel de maintenance et de réparation de l'ADN, qu'il s'agirait de renforcer.

Autre effet du vieillissement : l'épuisement de nos cellules souches, ces cellules chargées de régénérer nos tissus et organes. Il est bien connu qu'une personne âgée qui se coupe cicatrise beaucoup moins vite qu'un

et de leurs capacités à se multiplier et à se différencier en cellules de peau « spécialisées ». Les recherches en cours sur les cellules souches laissent espérer l'avènement de thérapies permettant la réparation de tissus ou d'organes : on parle de médecine « régénératrice » (lire ci-dessous).

La gérosceience, clé pour le futur du « bien vieillir »

Aujourd'hui, beaucoup reste à faire pour comprendre finement tous ces mécanismes du vieillissement. C'est en décortiquant une à une les « 12 caractéristiques » en cause et leurs interactions que les chercheurs découvriront des molécules qui pourraient retarder l'apparition de maladies liées à l'âge, voire rajeunir certaines fonctions de notre organisme. La recherche fondamentale en gérosceience est incontestablement une clé pour le

enfant. En cause notamment : la baisse du nombre des cellules souches de sa peau

futur du « bien vieillir ».

SUITE P. 6

• • •

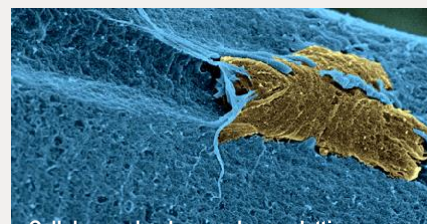
Régénérer le muscle ?



La sarcopénie est la perte progressive de la masse musculaire liée à l'âge, jusqu'à la moitié après 70 ans, conduisant à une détérioration des performances physiques souvent à l'origine de chutes graves. « Ce phénomène est également lié à une baisse des capacités régénératrices des muscles », explique **Shahragim Tajbakhsh**, responsable de l'unité Cellules souches et développement. En effet, à cause de facteurs gé-

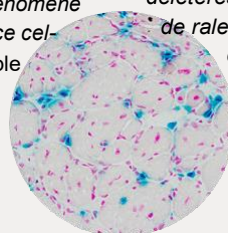
netiques et environnementaux, le nombre de cellules souches musculaires et leurs performances déclinent avec l'âge. « Mais tous les groupes musculaires ne sont pas égaux », précise le chercheur. « Les cellules souches

et fibres issues des muscles extra-oculaires sont épargnées par des pathologies comme la myopathie, et elles ont une capacité de prolifération relativement plus élevée une fois mises en culture. » Comprendre les mécanismes génétiques et moléculaires à l'origine de ces performances pourrait permettre de les reconstituer chez les cellules souches des tissus musculaires vieillissants. « Nous étudions également un phénomène encore mal compris : la sénescence cellulaire » ajoute **Han Li**, responsable de l'unité Plasticité cellulaire dans les pathologies liées à l'âge. Cet état se met en place après une accumulation de stress, lorsque la cellule ne peut ni réparer les dégâts ni se suicider. Elle perd alors notamment sa capacité



Cellule souche du muscle squelettique (en doré) sur une fibre musculaire (en bleu).

à se diviser. « Les cellules sénescences pourrait-être bénéfiques à la régénération musculaire. Mais pour une raison inconnue elles persistent avec l'âge et deviennent délétères. Les éliminer pourrait permettre de ralentir le déclin musculaire au cours du vieillissement. » En attendant, « la meilleure façon aujourd'hui de préserver ses muscles est d'entretenir sa forme », souligne Shahragim Tajbakhsh.



Cellules sénescences (en bleu) dans un muscle en régénération.





L'ENTRETIEN

Miria Ricchetti

Responsable de l'unité Mécanismes moléculaires du vieillissement pathologique et physiologique à l'Institut Pasteur.

« Nous étudions des maladies du vieillissement précoce dans l'espoir de trouver des traitements mais aussi pour comprendre le vieillissement normal. »

Vous étudiez des maladies bien particulières pour comprendre le vieillissement...

Oui, ce sont des maladies dites « progéroïdes », caractérisées par un vieillissement accéléré et précoce, et un raccourcissement de l'espérance de vie. Elles provoquent l'apparition de symptômes du vieillissement dès l'enfance (perte de poids, de cheveux, de l'audition et de la vue, déformations faciales, neurodégénérescence...). Nous étudions en particulier le syndrome de Cockayne, heureusement très rare, qui affecte une naissance sur 1 million, et recherchons, entre autres, le lien entre les défauts dans cette maladie et le vieillissement normal.

Comment travaillez-vous sur ce syndrome et pourrait-il être soigné ?

Les seules cellules de malades auxquelles nous avons accès sont des cellules de peau, dont on peut disposer car elles sont utilisées pour le diagnostic. Nous avons trouvé en 2015 une molécule qui éliminait les défauts dans ces cellules de malades

et rétablissait une situation presque normale. Pour la première fois, on entre- voyait un traitement possible. Mais le coût de développement de cette molécule en médicament, évalué par un projet soumis à l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), s'établissait à 7 millions d'euros ! Pour cette maladie très rare, nous n'avons pas trouvé les financements. Si on pouvait montrer que cette molécule avait aussi un effet sur le vieillissement normal, ça changerait la donne... Nous avons néanmoins l'espoir d'utiliser d'autres molécules déjà en essais cliniques pour d'autres indications, ce qui réduirait considérablement les coûts.

C'est dans ce contexte que vous avez développé des « organoïdes cérébraux » ?

Absolument, c'était au départ pour mener des études précliniques sur ce syndrome, qui a aussi un volet neurodégénératif. Bien entendu, on ne peut pas obtenir de neurones de malades, ni de personnes saines d'ailleurs ! Nous avons donc travaillé quatre ans sur ce projet, avec SupBiotech : des cellules de peau de patients ou de personnes saines sont reconverties en cellules souches pluripotentes. Avant d'être différenciées en cellules neuronales, ces cellules souches sont mises en culture en présence d'un « échafaudage » qui permet la formation de plusieurs couches successives jusqu'à ce qu'une masse en trois dimensions, de 2 à 4 millimètres de diamètre, se forme : c'est l'organoïde, qui rappelle la composition d'un cerveau humain en début de développement. Ces organoïdes ne sont bien sûr pas équivalents à des cerveaux humains, mais c'est aujourd'hui ce qui leur ressemble le plus in vitro.

Ces organoïdes cérébraux ont fait récemment un séjour dans l'espace. Quel était l'objectif ?

Le Centre national d'études spatiales (CNES) a coordonné cette mission scientifique européenne appelée « Cerebral Ageing* », en collaboration avec la NASA: 84 organoïdes cérébraux, issus de cellules de patients ou de personnes saines, ont été envoyés pour un mois en novembre dernier depuis Cap Canaveral vers la Station Spatiale internationale (ISS). Les astronautes étaient chargés de changer le milieu des dispositifs de culture spéciaux une fois par semaine et parfois de les congeler. C'est une prouesse, en apesanteur ! Les organoïdes ont ensuite été ramenés sur Terre, et seront bientôt acheminés vers Paris, au laboratoire, pour être analysés. C'est la première fois qu'on met en culture dans l'espace des structures cellulaires humaines si complexes. Cette mission visait à démontrer que nous pourrions les cultiver à l'avenir dans l'espace sur des périodes bien plus longues.

Cette avancée technologique servira l'étude du vieillissement du cerveau ?

Oui, c'est notre objectif. Mais il s'agit aussi, alors que des projets de voyages sur Mars sont planifiés, impliquant pour les astronautes des mois et des mois de vie dans l'espace, d'en évaluer les effets sur leur organisme, comme ceux des radiations cosmiques que l'on ne peut pas reproduire complètement sur terre, ou la micropesanteur. Si des organoïdes peuvent être étudiés dans l'espace sur de longues durées, ils fourniront des informations uniques, à l'échelle moléculaire et cellulaire, sur ce qui se peut se passer là-haut au niveau cérébral.

“

Nos organoïdes ne sont bien sûr pas équivalents à des cerveaux humains, mais c'est aujourd'hui ce qui leur ressemble le plus *in vitro*. »

* « Vieillissement cérébral » : ce programme scientifique de la mission SpaceX-29 est porté par le Centre national d'études spatiales (CNES) et soutenu par l'Agence spatiale européenne (ESA).



Lorsque le cœur se répare mal

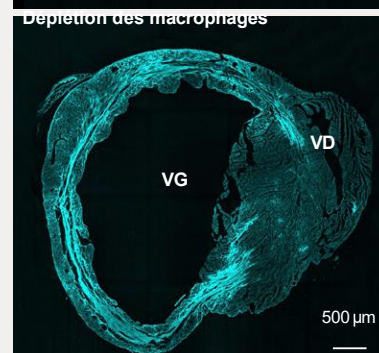
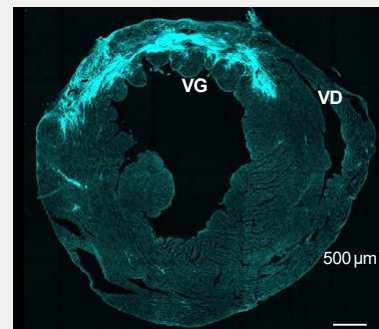


L'insuffisance cardiaque est une maladie chronique qui touche près de 10 % des personnes âgées de 70 ans ou plus en France, impactant fortement leur qualité de vie. Elle apparaît le plus souvent après un infarctus du myocarde lorsque la fibrose, matrice cicatricielle qui se forme sur les zones endommagées, s'étend jusqu'à altérer la capacité du cœur à battre. « *Les mécanismes naturels de réparation tissulaire perdent en efficacité avec l'âge* », souligne **Elisa Gomez Perdiguero**, responsable de l'unité Macrophages et cellules endothéliales. « *La fibrose est régulée par un dialogue encore mal compris entre une grande diversité de cellules au sein du tissu, notamment les macrophages, des cellules immunitaires chargées « d'avalier » des débris*

ou des pathogènes et de « cracher » des signaux qui guident la réponse des autres cellules. » Elisa et son équipe ont montré qu'après un infarctus, des macrophages issus de la moelle osseuse sont recrutés en masse dans plusieurs endroits du cœur, où ils peuvent adopter différentes fonctions. « *En l'absence de cet apport, la fibrose s'étend de manière incontrôlée* » précise-t-elle. « *Nous avons également identifié une population de macrophages persistante dans la cicatrice fibreuse et qui porte le marqueur de l'ostéopontine, molécule connue pour son importance dans la réparation tissulaire. Cette population semble nécessaire et suffisante pour contrôler la taille de la cicatrice fibreuse.* »

L'influence négative du vieillissement sur la fibrose pourrait être due aux changements de la fonction ou du nombre de macrophages suite à des modifications de leur source, les cellules souches dans la moelle osseuse, ou encore à l'inflammation chronique empêchant la bonne

différenciation des macrophages. L'importance de ces cellules dans le bon déroulé de la fibrose est néanmoins certaine. « *Comprendre leur fonctionnement pourrait ouvrir la voie à une médecine personnalisée permettant d'estimer le niveau de fibrose de chaque personne après un infarctus du myocarde, et ainsi d'anticiper le développement d'une insuffisance cardiaque.* »



Imagerie de la cicatrice fibreuse 30 jours après l'infarctus chez la souris montrant la différence de fibrose selon la présence et l'absence de macrophage. VD, ventricule droit ; VG, ventricule gauche.

Il existe d'ores et déjà un remède accessible à tous contre le vieillissement : agir sur son mode de vie. Avoir une alimentation saine, faire de l'exercice physique quand cela est possible (au moins une demi-heure par jour), ne pas fumer, avoir des activités cognitives régulières (lecture, jeux...), mener une vie sociale riche...

Si beaucoup de travaux sont en cours dans des modèles animaux, d'autres ont lieu sur des cellules humaines, comme dans le cas des maladies « progéroïdes », ces pathologies terribles heureusement rares dues à un vieillissement prématuré, qui donnent à des enfants des visages de vieillards, et sont aussi des modèles pour l'étude du vieillissement normal (lire l'Entretien p.5). Récemment, des « organoïdes de cerveau » dérivés de cellules de ces patients ou de personnes saines ont même été envoyés dans l'espace en vue d'étudier le vieillissement accéléré.

Des candidats médicaments dits « géoprotecteurs », ouvrant des perspectives prometteuses pour le développement de traitements préventifs des maladies associées au vieillissement, commencent à émerger. Une étude pionnière a été initiée en 2016, pour tester chez les non diabétiques les effets positifs sur le vieillissement et la prévention des maladies liées à l'âge de la metformine, un médicament déjà existant, initialement utilisé pour traiter le diabète de type 2. Quelques autres médicaments – mais à ce stade pas de nouvelles molécules – tel un anti-rejet de greffe ou encore un dérivé de la vitamine B3, sont actuellement évalués pour leurs potentiels effets anti-âge.

Un remède efficace existe déjà contre le vieillissement !

Si les essais cliniques en sont à leurs balbutiements, nul ne doute aujourd'hui que des molécules anti-âge inédites vont être découvertes au fil d'une meilleure compréhension des processus du vieillissement par les chercheurs.

Mais il existe d'ores et déjà un remède accessible à tous contre le vieillissement : agir sur son mode de vie. Avoir une alimentation saine, faire de l'exercice physique quand cela est possible (au moins une demi-heure par jour), ne pas fumer, avoir des activités cognitives régulières (lecture, jeux...), mener une vie sociale riche... tous ces facteurs contribuent à réduire le risque de maladies chroniques. Quand tous ces indicateurs sont au vert, le risque de démence est par exemple diminué de 70 % d'après une récente étude de l'Institut national de la recherche médicale (Inserm). En attendant l'avènement de médicaments anti-âge, à chacun d'entre nous, donc, de préserver au mieux son espérance de vie en bonne santé.

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION



Le parasite du paludisme
Plasmodium falciparum.

Sebastian Baumgarten, de l'océan à la cellule

« C'est en plongeant dans l'inconnu qu'on fait avancer la science. »

Responsable du groupe Biologie des ARN des parasites, Sebastian est fasciné par l'étude des relations entre les êtres vivants à l'échelle de la cellule. Sa curiosité l'a emmené du fond de l'Arctique à l'informatique, et il apporte aujourd'hui son expertise à l'étude du parasite responsable du paludisme.

L'histoire de Sebastian commence entre deux sud, de l'Allemagne où il est né en 1988, à celui de la France où il découvre sa première vocation : « *Nous partions tous les étés en camping-car à l'ouest de Toulon et mon père, professeur de biologie, me faisait découvrir les oiseaux et les poissons. J'avais le sentiment qu'être un biologiste marin serait comme des vacances sans fin.* »

Après ses études, le jeune chercheur préfère néanmoins les eaux du Nord, entrant comme plongeur scientifique à l'Institut Alfred Wegener pour la recherche polaire et marine. Les expéditions s'enchaînent, de la Patagonie aux îles Svalbard de l'Arctique, mais les réalités du terrain entravent



D'un bateau sur l'Arctique ou d'une paillasse de laboratoire, Sebastian est toujours prêt à se lancer dans de nouvelles aventures.

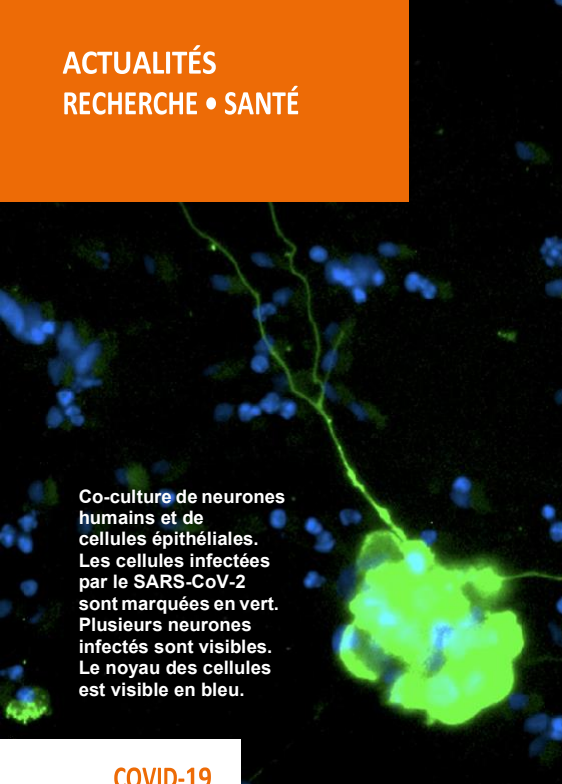


la curiosité du chercheur : « *entre l'iceberg qui emporte l'expérience et l'ours polaire qui dévore la population d'ois à étudier, trop de choses échappent au contrôle du scientifique. J'ai aussi réalisé que j'avais un mal de mer terrible !* » En 2013, pour son doctorat, Sebastian sort donc de l'eau pour se plonger dans la biologie « sèche », sur ordinateur, au bord de la mer Rouge saoudienne. Il se passionne pour la génétique, et plus particulièrement son influence sur la symbiose entre les coraux et les algues dont ils tirent leur énergie. C'est ainsi, en s'intéressant aux cellules vivant à l'intérieur d'autres cellules, que Sebastian découvre la parasitologie, et sa curiosité reprend le dessus. Seul problème : « *entre le terrain et l'ordinateur, je n'avais finalement jamais tenu une pipette !* »

Un ami lui recommande de contacter Artur Scherf, responsable de l'unité Biologie des interactions hôte-parasite à l'Institut Pasteur et spécialiste du paludisme. « *Il se trouve qu'Artur avait besoin d'un bio-informatique, et qu'il était d'accord pour me former à la biologie moléculaire.* » À partir de 2016, Sebastian va s'immerger dans cette discipline de laboratoire qui étudie en détail le fonctionnement de la cellule. « *La transition a été difficile, mais j'ai pu m'en sortir grâce au soutien d'une autre post-doctorante du labo, qui est aujourd'hui mon épouse.* » Fort de son expérience en génomique, Sebastian publie un article sur les mécanismes de transcription des gènes chez *Plasmodium falciparum*, un des parasites responsable du paludisme. Ce sujet est nouveau en parasitologie, et Artur Scherf le convainc de poursuivre son

projet, jusqu'à fonder son propre groupe à l'Institut Pasteur en 2021 afin d'étudier le passage de *Plasmodium falciparum* de son hôte humain au moustique vecteur. Lors de cette transition, les mécanismes de transcription subissent d'importantes modifications, permettant au parasite de passer en quelques secondes d'un stade dormant à un cycle de développement rapide.

« *Nous essayons de cerner l'étonnante diversité de ces mécanismes, qui sont autant de cibles thérapeutiques. Une hypothèse est qu'ils fonctionnent différemment selon la température, et donc selon les hôtes.* » Dans son bureau, entouré de coquillages, Sebastian continue sa plongée au cœur des cellules. « *J'ai l'espoir que mes travaux bénéficient à ceux qui sont le plus touchés par le paludisme.* »



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

COVID-19

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

Identifiée dès le début de la pandémie comme l'un des symptômes caractéristiques de la Covid-19, l'anosmie s'est avérée moins fréquente avec les variants successifs.

Pour comprendre l'origine de cette variabilité, les chercheurs ont étudié chez un modèle expérimental la capacité de la souche de Wuhan du SARS-CoV-2 et de certains variants préoccupants à se propager dans le système nerveux central pendant la phase aiguë de l'infection.

Ils ont montré que ces virus envahissent systématiquement les bulbes olfactifs, qui hébergent les neurones transmettant l'information olfactive au cerveau, et sont capables de se déplacer dans les deux directions de

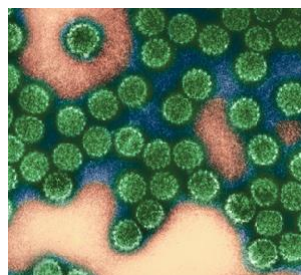
l'axone, ces prolongements des cellules nerveuses qui conduisent l'information, en exploitant les mécanismes physiologiques des neurones. Les chercheurs ont également identifié une séquence génétique spécifiquement liée à l'anosmie mais sans influence sur l'infection, ce qui tend à prouver que les deux phénomènes sont décorrélés.

La prochaine étape sera de comprendre si le SARS-CoV-2 est capable de persister dans le cerveau au-delà de la phase aiguë de l'infection, et d'occasionner les symptômes persistants décrits dans les cas de Covid long, comme l'anxiété, la dépression et le brouillard cérébral.

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

PAPILLOMAVIRUS HUMAIN (HPV)

Un vaccin en développement contre les cancers induits par le papillomavirus humain (HPV)



La biotech TheraVectys, en collaboration avec l'Institut Pasteur, vient de démontrer l'efficacité préclinique de son candidat vaccin onco-thérapeutique « Lenti-HPV-07 » contre des cancers du col de l'utérus et des cancers oropharyngés induits par le papillomavirus humain (HPV). Basé sur un vecteur lentiviral, il induit une immunité forte et durable.

Cette nouvelle technologie vaccinale offre des perspectives très prometteuses pour le traitement des cancers induits par le HPV, soit la quasi-totalité des cancers du col de l'utérus, et de nombreux cancers oropharyngés et anogénitaux. Une éradication complète de 100 % des tumeurs a été montrée dans l'étude préclinique*, ainsi qu'une réponse immunitaire mémoire à long terme permettant de prévenir le risque de rechute tumorale. Alors que les vaccins HPV actuellement disponibles préviennent l'infection mais sont sans effet sur les tumeurs déjà établies, la nouvelle oncothérapie par « Lenti-HPV-07 » cible quant à elle directement les tumeurs, et peut de plus agir en synergie avec d'autres immunothérapies. L'efficacité démontrée dans le modèle préclinique a conduit TheraVectys à mettre en place un essai clinique de phase I/II chez l'humain qui sera lancé début 2024** chez des patients atteints de cancers du col de l'utérus ou oropharyngés.

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

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

LISTÉRIOSE NÉONATALE

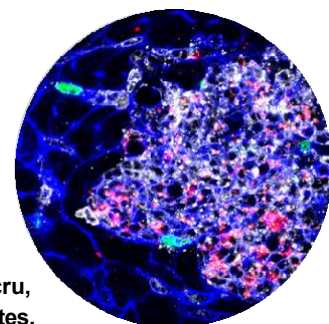
Quelles conséquences sur la santé des enfants ?

D'origine alimentaire, la listériose est bien connue des femmes enceintes à qui l'on recommande d'éviter pendant leur grossesse les fromages au lait cru, les charcuteries et les préparations de traiteur non recuites.

La bactérie *Listeria monocytogenes* peut en effet provoquer chez elles une fausse couche, un accouchement prématuré ou une infection grave pour le fœtus ou le nouveau-né (septicémie, infection pulmonaire...). En France, environ 40 nouveau-nés sont touchés chaque année. Mais comment les enfants atteints de listériose néonatale, et guéris grâce aux antibiotiques, grandissent et se développent ? Pour la première fois, une équipe de scientifiques et de médecins* a suivi le développement jusqu'à l'âge de 5 ans d'une cinquantaine d'enfants infectés à différents stades de la grossesse par *Listeria monocytogenes*, et l'a comparé à celui d'enfants non-infectés nés au même terme.

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

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



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

SYSTÈME IMMUNITAIRE

Qu'est-ce qu'un anticorps à large spectre ?

Acteurs populaires de notre système immunitaire, les anticorps n'ont toutefois pas tous la même efficacité, notamment face aux virus. Tandis que certains ne neutralisent qu'un seul variant d'un virus donné, d'autres sont actifs contre une multitude de variants viraux. On appelle ces derniers des anticorps neutralisants à large spectre, ou bNAbs (*broadly neutralizing antibodies*).

Les premiers bNAbs contre le VIH ont été découverts dans les années 90 chez des individus vivant avec le virus et ont immédiatement suscité l'intérêt des chercheurs. Certains étaient en effet capables de neutraliser plus de 95 % des centaines de variants du VIH testés en laboratoire, mais

leurs effets sont bien plus larges : ils peuvent également éliminer les cellules infectées et stimuler les réponses immunitaires en formant des complexes avec les virus.

Toutes les connaissances accumulées grâce aux travaux sur le VIH ont été transposées à d'autres infections virales (grippe, hépatite B, Ebola, rage...) et ont par exemple permis de générer très rapidement des centaines d'anticorps monoclonaux neutralisants le SARS-CoV-2. Puissants, efficaces à faible dose et généralement polyfonctionnels, les anticorps neutralisants à large spectre sont des outils cruciaux pour explorer de nouvelles approches thérapeutiques mais aussi préventives. De nombreux essais cliniques, notamment contre le VIH-1 et le SARS-CoV-2, sont en cours afin d'évaluer l'efficacité de ces anticorps monoclonaux neutralisants pour prévenir ou traiter des infections chez l'homme.

Fragments de l'anticorps à large spectre EPCT112 découvert à l'Institut Pasteur par l'équipe d'Hugo Mouquet (bleu), formant ici un complexe avec la protéine d'enveloppe du VIH-1 (en jaune et orange).

FOCUS

La bronchiolite : est-ce grave ?



Hantise des parents de tout-petits, cette maladie respiratoire très contagieuse touche chaque hiver près de 30 % des nourrissons de moins de 2 ans. Chez ces derniers, les symptômes peuvent s'avérer impressionnants : respiration rapide et sifflante, toux, fièvre, difficultés à s'alimenter. Sauf forme grave dans 2 à 3 % des cas, un épisode de bronchiolite dure environ une semaine, mais la toux peut persister pendant 2 à 4 semaines. Lors

de l'hiver 2022-2023, elle fut à l'origine de 26 000 hospitalisations, et les difficultés respiratoires qu'elle engendre peuvent laisser des séquelles, voire conduire au décès dans moins de 1 % des cas. Si un traitement préventif par injection d'un anticorps monoclonal a récemment été développé, il n'existe pas aujourd'hui de thérapie spécifique de la bronchiolite ; seuls les symptômes (fièvre et obstruction nasale) peuvent être traités.

La bronchiolite est le plus souvent due au virus respiratoire syncytial (VRS), capable d'infecter toutes les tranches d'âge et la quasi-totalité des enfants. Se transmettant facilement d'une personne à une autre par la salive, la toux et les éternuements, le virus peut rester sur les mains et les objets (comme sur les jouets, les tétines, les "doudous"). Chez les adultes sains et les grands enfants, les symptômes de l'infection par le VRS peuvent être inexistantes ou se limiter à un simple rhume. Chez les personnes âgées en revanche, elle peut être à l'origine d'une pneumonie, et aggraver des affections chroniques telles que l'asthme, le diabète, ou des maladies du cœur et des poumons. En Europe, 20 000 décès de patients âgés de 60 ans et plus seraient ainsi liés au VRS chaque année.

PALUDISME

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

'émergence et la diffusion de parasites

Lrésistants aux traitements et échappant à la détection par les tests de diagnostic rapide viennent d'être décrites en Érythrée, menaçant la lutte contre le paludisme dans la Corne de l'Afrique.

Celle-ci associe la prévention grâce à des moustiquaires imprégnées d'insecticide, le diagnostic rapide, et le traitement des cas positifs présentant un accès palustre à *Plasmodium falciparum* (alternant fièvre, tremblements avec sueurs froides et transpiration intense), avec des combinaisons thérapeutiques incluant des dérivés de l'artémisinine.

Les premiers cas de parasites résistants à l'artémisinine ont été détectés en Asie du Sud-Est en 2008, puis en Afrique centrale (Rwanda, 2020) et orientale (Ouganda, 2021), et aujourd'hui en Érythrée : les scientifiques* ont prouvé l'émergence et la propagation d'un nouveau variant du parasite résistant à l'artémisinine, qui présente aussi dans 17 % des cas des modifications génétiques le rendant indétectable par les tests de diagnostic rapide. La surveillance de l'émergence et de la propagation de la résistance aux médicaments antipaludéens doit selon eux être une priorité dans la Corne de l'Afrique. Rappelons qu'en Afrique sub-saharienne, un enfant meurt du paludisme toutes les deux minutes.

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



SANTÉ GLOBALE

Vers un Institut Pasteur du Japon



Professeur Teruo Fujii, Professeur Stewart Cole et Son Excellence Philippe Setton à l'occasion de la signature de la lettre d'intention permettant de marquer la première étape vers la future création de l'Institut Pasteur du Japon.

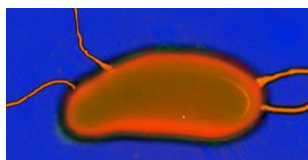
Lors d'une cérémonie à Tokyo le mardi 3 octobre 2023, en présence de Son Excellence Philippe Setton, l'Ambassadeur de France au Japon, le Professeur Stewart Cole, alors directeur général de l'Institut Pasteur, et le Professeur Teruo Fujii, Président et Recteur de l'Université de Tokyo, ont signé une lettre d'intention pour créer le « Centre d'innovation en santé planétaire » ("Planetary Health Innovation Center").

Ce centre d'innovation transversal sera axé sur la recherche de solutions aux impacts des perturbations causées par l'être humain sur les écosystèmes, et jouera un rôle central dans le rapprochement des acteurs français et japonais de l'innovation pour la santé. Une deuxième lettre d'intention a été signée entre l'Institut Pasteur et l'université de Kyoto en novembre 2023 pour la création d'un « Centre Pasteur de recherche sur le vieillissement » au Japon. Ces projets sont une première étape vers la création en 2024 de l'Institut Pasteur du Japon, association privée à but non lucratif, qui accueillera, outre ces centres, différentes équipes scientifiques spécialisées dans la recherche en santé humaine à l'échelle mondiale.

CHOLÉRA

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

Une étude internationale* a permis d'identifier les gènes de résistance aux antibiotiques apparus chez les bactéries responsables de l'épidémie de choléra qui sévit actuellement au Yémen, la plus sévère de l'Histoire moderne avec plus de 2,5 millions de cas et au moins 4 000 décès depuis 2016.



Une classe d'antibiotiques, les « macrolides », y a été largement prescrite, mais les professionnels de santé ont observé à partir de fin 2018 que les patients ne répondaient plus à ces traitements de première ligne.

En analysant 260 échantillons d'ADN de la bactérie *Vibrio cholerae* (photo) collectés au Yémen entre 2016 et 2019, les chercheurs ont montré qu'un vibron cholérique multirésistant aux antibiotiques s'est imposé à cette époque, et qu'un nouveau plasmide (petite molécule d'ADN circulaire contenue dans la bactérie) était présent de façon stable chez tous les vibriens cholériques isolés à partir de 2019, leur apportant des gènes de résistance à plusieurs antibiotiques à usage clinique, dont les macrolides.

« Nous devons comprendre ce phénomène pour élaborer des stratégies efficaces de contrôle. » alertent les auteurs. « La propagation mondiale de cette souche de vibron cholérique est extrêmement préoccupante. »

* Collaboration entre le Wellcome Sanger Institute, l'Université de Toronto, l'Institut Pasteur (François-Xavier Weill, Marie-Laure Quilici, unité des Bactéries Pathogènes Entériques, superviseurs de l'étude pour l'Institut Pasteur) et l'Université de Sanaa.



TITAN KRIOS™



Le super microscope de l'Institut Pasteur fait avancer la science

Certains d'entre vous se souviennent peut-être d'une campagne d'appel à dons lancée par l'Institut Pasteur pour acquérir le « microscope le plus puissant du monde ». Où en est aujourd'hui l'utilisation de ce super microscope ?

« Rien n'échappe à l'œil du Titan, faites avancer la recherche à pas de géant. » Lancée en décembre 2015, la campagne de l'Institut Pasteur avait suscité un immense élan de générosité : 1,3 million d'euros de dons avaient été collectés pour participer à l'achat d'un Titan Krios™, le microscope le plus puissant du monde.

Ce n'était alors que le début de l'aventure ! Car ce « cryo-microscope électronique » high tech devait être installé dans un bâtiment dédié conçu pour être hermétique aux vibrations et radiations électromagnétiques : un « écrin » pour Titan Krios™ fut donc construit sur le campus de l'Institut Pasteur, où le microscope fut livré en 2017, ainsi qu'un microscope plus petit pour préparer les échantillons. L'inauguration eut lieu l'année suivante.

« Tout ce qu'on voit avec le Titan est nouveau »

« L'utilisation du Titan Krios™, qu'on peut imaginer comme l'inverse du télescope Hubble, est extrêmement complexe », explique Matthijn Vos, responsable de la plateforme

technologique de Nanoimagerie à l'Institut Pasteur. « Ce microscope est sensible, malgré le bâtiment qui le protège, à n'importe quelle vibration, comme un métro qui passe. Il a fallu adopter une méthodologie tenant compte de ces aléas. » Mais le pouvoir du Titan est exceptionnel. « Nous sommes aveugles sans Titan. Grâce à lui, on peut « ouvrir » une cellule pour voir ce qu'il y a dedans, à l'échelle atomique. Il permet d'accéder à la structure du vivant comme nul autre : tout ce qu'on voit avec Titan est nouveau. »

Plus d'une centaine de projets en cours

Titan Krios™ a ainsi permis des avancées majeures dans l'étude de nanotubes entre les neurones ou encore des récepteurs Notch à la surface des cellules, très étudiés et désormais visibles avec leurs 200 nanomètres, quand les autres microscopes sont limités à une résolution de 400 nm.

« L'utilisation du Titan est aujourd'hui en plein essor » précise Matthijn Vos. « En 2022, 120 personnes l'ont utilisé : 70 % travaillaient à l'Institut Pasteur et 30 % venaient d'autres structures de recherche en France (Institut Curie, Paris-Saclay, Université Paris Cité et des centres de recherche à Grenoble, Marseille, Bordeaux ou Strasbourg). Actuellement, plus d'une centaine de projets sont en cours et nous avons une liste d'attente de deux mois. »



1



2

TITAN KRIOS™, COMMENT ÇA MARCHE ?

Il s'agit d'un cryo-microscope électronique à très haute résolution mesurant 4 mètres de haut et installé dans une pièce à 0°C. Le Titan Krios™ permet une vision à l'échelle atomique : les chercheurs peuvent observer des protéines et des enzymes infiniment petits, invisibles jusqu'ici avec des microscopes électroniques classiques, à partir desquelles on peut espérer mettre au point de nouvelles molécules thérapeutiques. Les échantillons sont congelés à -180 degrés, par « cryogénisation », et sont donc figés dans leur état d'origine. Cela permet aussi d'étudier directement les molécules dans leur environnement cellulaire, ce qui peut par exemple aider les chercheurs à identifier des facteurs à l'origine des dysfonctionnements responsables des maladies. Entièrement numérique et automatisé, Titan Krios™ peut traiter d'immenses quantités de données en un temps record.

- 1 Préparation d'échantillons à l'aide de techniques cryogéniques avant observation et analyse avec le microscope Titan Krios™ à l'Institut Pasteur.
- 2 Titan Krios™ (Thermo Scientific™ Krios™ Cryo-TEM) : ce « cryo-microscope » à très haute résolution ressemble à une grande armoire de plus de 4 mètres de haut, reliée à des ordinateurs analysant et restituant les images. Ici, à l'Institut Pasteur, dans le nouveau bâtiment Nocard.



Centre de recherche biomédicale de renommée internationale, l'Institut Pasteur est au cœur des progrès futurs de la science, de la médecine et de la santé publique. Fondation à but non lucratif reconnue d'utilité publique, près d'un tiers de nos ressources sont issues de la générosité des donateurs individuels et des entreprises mécènes.

3 000 collaborateurs, l'Institut Pasteur accomplit quatre grandes missions d'intérêt général :

- **La recherche** avec rigueur et persévérance pour comprendre le vivant
- **La santé** de tous par la surveillance, l'anticipation et l'action
- **L'enseignement** pour diffuser le savoir auprès de chercheurs et médecins engagés
- **L'innovation** grâce à une recherche multidisciplinaire et transversale



LES RENDEZ-VOUS DE LOUIS

LE CERCLE DES MÉCÈNES DE PASTEUR

Un temps de rencontres privilégié entre les acteurs de la vie économique et les chercheurs de l'Institut Pasteur



Scannez ce QR Code pour recevoir l'invitation à la prochaine édition :

<https://soutenir.pasteur.fr/lesrendezvousdelouis/>



“Entreprises et fondations, c'est avec vous que nous ferons avancer la recherche pour la santé humaine. Rejoignez-nous dans cette grande aventure en offrant aux chercheurs de l'Institut Pasteur les capacités d'agir.” **Antoine Bogaerts**, directeur de la Philanthropie

Pourquoi rejoindre le Cercle des Mécènes ?

Intégrer le cercle privilégié des mécènes de l'Institut Pasteur, c'est s'engager aux côtés des entreprises et fondations qui ont la conviction que faire avancer la recherche, c'est faire avancer la santé de tous.



Voici les 4 bonnes raisons de devenir mécènes :

- 1. Vous contribuez directement aux progrès de la recherche, sans intermédiaire**
- 2. Vous participez à la lutte contre un grand nombre de maladies :** cancers, maladies liées au changement climatique, infections liées à la grossesse, maladies liées au vieillissement, autisme...
- 3. Vous pouvez choisir de cibler votre soutien**
- 4. Vous entretenez une relation unique avec nos équipes de recherche**



VOS CONTACTS

Caroline BAILLERGEAU, Adeline FOUGERE,
Pauline MORIN et Charlotte LEON-PELLISSARD
mecenat@pasteur.fr

Un cadre fiscal avantageux

Si vous êtes une entreprise, votre réduction d'impôt est égale à 60 % du montant de votre don (financier ou en nature), dans la limite de 20 000 € ou de 5 % de votre chiffre d'affaires hors taxes.

En cas de dépassement de la limite de 5 %, les dons excédentaires peuvent être reportés sur les cinq années suivantes (après les versements intervenus ces années-là, le

cas échéant), et ouvrir droit à une réduction d'impôt dans les mêmes conditions et limites. Par ailleurs, le taux de la réduction d'impôt passe de 60 % à 40 % pour la fraction des dons consentis à compter de 2020 qui dépasse 2 millions d'euros. Ce régime fiscal attractif encadre également le niveau des contreparties dont la valeur ne doit pas excéder 25 % du montant du don.

