

## Les temps forts des 130 ans de combat contre la tuberculose à l'Institut Pasteur de Lille

- **1899** : L'Institut Pasteur de Lille est inauguré - Albert Calmette est nommé Directeur
- Dès le début, les maladies infectieuses sont au cœur des préoccupations de la Fondation lilloise.
- **1900** : Calmette étudie avec Guérin, vétérinaire, les mécanismes de l'infection par le bacille et de l'immunité contre la tuberculose
- **1901** : Lancement du premier préventorium antituberculeux attaché à l'Institut Pasteur de Lille. La médecine préventive est née ! Le préventorium lillois sera un modèle pour d'autres établissements en France mais aussi à l'étranger.
- A partir de 1908 : Afin d'affaiblir la virulence du bacille Calmette et Guérin repiquent, tous les 25 jours, la souche d'origine bovine.
- **1921** : Après 230 subcultures et 13 années de recherche, le BCG ou « bacille bilité Calmette-Guérin » est reconnu efficace.  
A ce jour, plus de 3 milliards d'enfants ont reçu cette injection.  
La tuberculose continue néanmoins de tuer plus d'1 millions de personnes par an dans le monde.  
L'antibiorésistance du bacille est une des préoccupations majeures de l'OMS...  
Les chercheurs lillois sont à nouveau sur le front...
- **2001** : Une étude démontre que la protéine HBHA située sur le bacille et découverte par les Drs Franco Menozzi et Camille Lochet en 1996, permet au bacille d'adhérer aux pneumocytes.
- **2004** : Une étude démontre que l'éthionamide peut-être potentialiser en inhibant un facteur de transcription bactérien avec des petites molécules organiques par les Dr Alain Baulard et Vincent Villeret.
- **Mai 2009** : Lancement du programme « TB-Boost » par les équipes d'Alain Baulard, de Benoit Déprez, de Nicolas Willand et de Priscille Brodin. Projet de développement de molécules qui rendent les bacilles résistants, de nouveau sensibles au traitement par l'éthionamide et publication des premiers résultats dans la revue *Nature Medicine*.
- **Octobre 2010** : Arrivée de Priscille Brodin sur le campus d'IPL avec un projet ERC INTRACELLTB pour la découverte de molécules et de cibles impliqués dans le devenir du bacille tuberculeux chez les macrophages et cellule épithéliales.
- **Janvier 2011** : Obtention de l'EquipEx ImaginEx BioMed coordonné par Frank Lafont pour la mise en place de plateformes phénotypiques pour le criblage à grande échelle de chimiothèques initiée par Priscille Brodin et Benoit Déprez et financement européen pour l'équipe de Priscille Brodin dans le cadre du Programme FP7 pour le projet MM4TB coordonné par Stewart T Cole.
- **2013** : Signature d'un accord de co-développement des boosters d'éthionamide avec la société Bioversys AG.
- **2014** : Signature d'un accord de co-développement des boosters d'éthionamide avec GSK.
- **2014** : Prix Sanofi-Pasteur attribué à Priscille Brodin pour ses travaux sur *Mycobacterium tuberculosis*.
- **2014** : Lancement du programme CyclonHit, un projet européen FP7 coordonné par Ruxandra Gref et porté à l'IPL par Priscille Brodin. Ce programme visait à explorer l'utilisation de nanotransporteurs pour l'administration ciblée d'antibiotiques dans le cadre de thérapies localisées.
- **2015** : Financement européen ITN pour Cylon Hit pour l'équipe de Priscille Brodin pour le développement de nanoparticules pour vectoriser des nouveaux principes actifs contre la tuberculose.
- **2016** : Prix de l'innovation attribué à Bioversys et aux équipes de l'IPL (Alain Baulard, Benoit Déprez, Nicolas Willand).
- **2017** : Sélection du candidat préclinique BVL-GSK098, pour le traitement de la tuberculose multi-résistante et publication des résultats dans la revue Science.

- **Octobre 2018** : Deeplex Myc-TB - Un nouveau diagnostic moléculaire de tuberculose multi/ultrarésistante aux antibiotiques est développé par Philip Supply et Genoscreen.
- **2018** : Démarrage du projet SMART-TB (recherche de potentialisateurs des nitroimidazolés) financé dans le cadre d'un projet ANR sous la coordination du Nicolas Willand et en collaboration avec les équipes du Alain Baulard.
- **2019** : Démarrage de l'équipe mixte Laboratoire entreprise SMART-Lab sous la coordination de Nicolas Willand entre les unités de recherche M2SV (Benoit Déprez et Nicolas Willand) et CIIL (Alain Baulard et Ruben Hartkoorn) et la société Bioversys SAS dont la filiale française s'est installée sur le campus Pasteur Lille.
- **2019** : Démarrage du projet NL4TB (New lead for TB) financé dans le cadre d'un projet ANR sous la coordination du Dr Baptiste Villemagne et en collaboration avec les équipes du Dr Ruben Hartkoorn.
- **2020** : L'IPL intègre le consortium du projet européen Era-4-Tb afin de développer et faire progresser vers la clinique les nouveaux antituberculeux en cours de développement en Europe.
- **2020** : Obtention du label Qualified Infectious Disease Product (QIDP) pour BVL-GSK098.
- **2021** : Démarrage des essais cliniques de Phase 1 avec le candidat clinique BVL-GSK098.
- **2021** : Nouvelle reconnaissance pour les équipes de Priscille Brodin, Ruben Hartkoorn, Nicolas Willand et Benoit Déprez et Nathalie Mielcarek qui décrochent un financement dans le cadre du Programme Investissement d'Avenir 2021 pour le projet MUSTART, sous la coordination scientifique d'Alain Baulard.
- **2022** : Début du programme ANR CycloTub, porté par Arnaud Machelart, visant à développer un nanotransporteur innovant pour une approche thérapeutique par aérosol contre la tuberculose.
- **Déc. 2022** : Identification d'une nouvelle famille de médicaments contre la tuberculose. Une collaboration entre l'équipe du Dr Ruben Hartkoorn et celle du Dr Baptiste Villemagne, le Pr Nicolas Willand et Pr Benoit Déprez permet l'identification et l'optimisation d'une nouvelle famille d'antituberculeux, les Tricyclic-spirolactams qui cible la chaîne respiratoire de la bactérie.
- **Septembre 2022** : Le premier prix Galapagos pour la Drug Discovery a été attribué, à l'occasion du symposium international de Chimie Médicinale organisé à Nice par l'EFMC, au projet interdisciplinaire porté par BioVersys (Olivier Defert et Michel Pieren), par l'Université de Lille, l'Institut Pasteur de Lille et l'Inserm (Nicolas Willand, Alain Baulard, Benoit Déprez), et par GSK (Modesto Remuinan).
- L'équipe du Dr Camille Locht travaille à la mise au point d'un vaccin de rappel qui permettrait de prolonger l'efficacité de la primo-vaccination avec le BCG.
- **Juillet 2023** : Après des essais de diagnostic clinique conduits avec succès en Europe, en Asie et en Afrique, le test Deeplex Myc-TB, développé par Philip Supply et Genoscreen, est recommandé par l'OMS comme diagnostic rapide le plus performant pour la détection de tuberculose multi/ultrarésistante aux antibiotiques.
- **Octobre 2023** : Invitation de Priscille Brodin et Nicolas Willand au Nobel Symposium "Tuberculosis and Antibiotic Resistance – From Basic Drug Discovery to Clinic".
- **Décembre 2023** : Désignation du statut de médicament orphelin pour BVL-GSK098, désigné sous la dénomination commune internationale (DCI) Alpibectir.
- **2024** : Lancement du projet ANRS E-NanoTub, dirigé par Arnaud Machelart en collaboration avec Ruxandra Gref, avec pour objectif d'optimiser le développement de nanotransporteurs intelligents d'antibiotiques afin d'améliorer les stratégies de lutte contre la tuberculose par voie pulmonaire.
- **2024** : Déroulement avec succès de la phase clinique 2a avec Alpibectir (BVL-GSK098).
- **2025** : Démarrage d'une nouvelle étude de phase 2 avec Alpibectir 45mg et l'ethionamide.