

Relever les grands défis de la recherche biomédicale et du développement humain





 l'essentiel
de l'Institut Pasteur



enjeux

8 milliards d'humains en 2020

Au cœur des enjeux mondiaux de santé, la stratégie scientifique de l'Institut Pasteur repose sur le développement de nouvelles thématiques de recherche biomédicale, l'approfondissement de la pluridisciplinarité et l'amélioration du transfert des découvertes vers leurs applications. À l'avant-garde des grands sujets de recherche et soucieux de répondre au mieux aux problèmes posés par l'émergence de nouvelles maladies, l'Institut Pasteur œuvre chaque jour pour renforcer la réactivité de ses équipes.

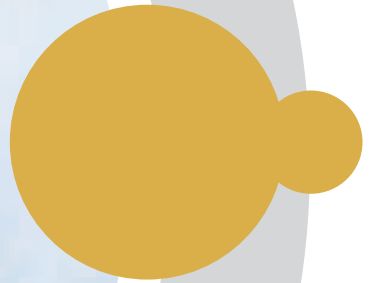
- 
- BIOLOGIE CELLULAIRE ET INFECTION
 - BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT
 - BIOLOGIE STRUCTURALE ET CHIMIE
 - GÉNOMES ET GÉNÉTIQUE
 - IMMUNOLOGIE
 - INFECTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE
 - MICROBIOLOGIE
 - NEUROSCIENCE
 - PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
 - VIROLOGIE



recherche

10 départements de recherche

Véritable référence internationale en matière de maladies infectieuses, l'Institut Pasteur lutte quotidiennement contre tous les micro-organismes qui en sont la cause, qu'il s'agisse de virus, de bactéries, de parasites ou de champignons. Au-delà, neurosciences, génétique et génomique ou encore biologie du développement enrichissent cet univers scientifique au sein duquel travaillent chaque jour ses 130 unités de recherche, souvent en collaboration avec les plus grands acteurs de la recherche internationale.



enseignement

525 élèves 55 nationalités

La qualité de son enseignement reconnue au niveau international lui permet d'accueillir chaque année des étudiants venus du monde entier pour parfaire leurs connaissances ou compléter leur cursus. Vingt-huit cours, faisant largement appel à l'enseignement pratique, sont organisés autour de trois pôles : Mécanismes du vivant, Biologie des micro-organismes et Épidémiologie et santé publique. Ces formations font partie également de masters avec les universités et d'un mastère spécialisé au sein de l'École Pasteur-CNAM de santé publique.



- Abidjan
- Alger
- Athènes
- Bangui
- Bruxelles
- Bucarest
- Casablanca
- Cayenne
- Dakar
- Hanoï
- Ho Chi Minh Ville
- Hong Kong
- Laval
- Lille
- Montevideo
- Nha Trang
- Niamey
- Nouméa
- Paris
- Phnom Penh
- Pointe-à-Pitre
- Rio de Janeiro
- Rome
- Saint-Pétersbourg
- Séoul
- Shanghai
- Sofïa
- Tananarive
- Téhéran
- Tunis
- Vientiane
- Yaoundé

international

32 Instituts sur 5 continents

L'Institut Pasteur est au cœur d'un réseau international de 32 Instituts présents sur les cinq continents. Signataires d'une charte garantissant leur attachement aux mêmes valeurs pasteurienne, ils partagent les mêmes missions de lutte contre les maladies infectieuses. Par ailleurs, l'Institut Pasteur participe à de nombreux projets avec les grandes instances scientifiques internationales comme l'Organisation mondiale de la santé et de nombreuses universités et instituts de recherche du monde entier.



santé publique

85 000 vaccinations par an

L'Institut Pasteur abrite 21 centres nationaux de référence et 7 centres collaborateurs de l'OMS, véritables observatoires de surveillance des maladies infectieuses. Le centre médical de l'Institut Pasteur, spécialisé dans la médecine des voyages, délivre plus de 85 000 vaccinations par an et apporte des conseils et des soins lors de ses consultations médicales, en particulier sur les maladies infectieuses.



mécénat

41,7 millions d'euros

Le modèle économique de l'Institut Pasteur, fondation privée reconnue d'utilité publique, repose sur trois sources de financement distinctes, où la générosité publique et les produits du patrimoine tiennent une place à part. Les subventions de l'État, les contrats de recherche et la valorisation des recherches pasteurienne viennent compléter ce budget, particulier par son origine et sa répartition. Une caractéristique qui garantit l'indépendance de la politique de recherche pasteurienne et qui donne à l'Institut une responsabilité importante vis-à-vis de ses différents partenaires.



sommaire



RAPPORT ANNUEL 2009

02

Rencontre avec François Ailleret
Président du conseil d'administration

04

Rencontre avec Alice Dautry
Directrice générale

06

Rencontres...
Au plus près de l'Institut Pasteur

12

Faits marquants 2009



16

La découverte scientifique pour une santé durable

18

Une recherche multidisciplinaire performante

- 20 BIOLOGIE CELLULAIRE ET INFECTION
- 22 BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT
- 24 BIOLOGIE STRUCTURALE ET CHIMIE
- 26 GÉNOMES ET GÉNÉTIQUE
- 28 IMMUNOLOGIE
- 30 INFECTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE
- 32 MICROBIOLOGIE
- 34 NEUROSCIENCE
- 36 PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
- 38 VIROLOGIE
- 40 PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES

44

Santé publique

- 45 RECHERCHE CLINIQUE ET SANTÉ PUBLIQUE
- 47 CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE ET CENTRES COLLABORATEURS DE L'OMS

50

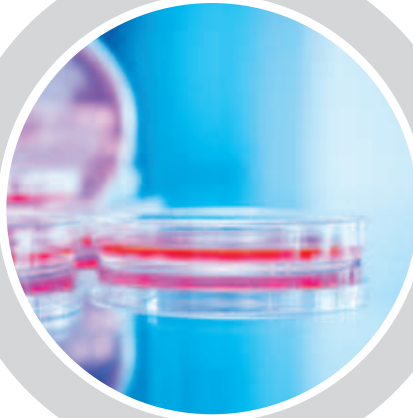
Applications de la recherche

52

La transmission des valeurs

54

La force d'un réseau



56

Expertises et ressources

58

Ressources humaines

60

Un financement diversifié

62

Situation financière

63

Dons et legs

65

Communication et mécénat



70

Organisation générale

72

Organisation générale de l'Institut Pasteur

73

Conseil d'administration

74

Comité de direction

75

Conseil scientifique



François Ailleret,
président du conseil
d'administration

« Les temps sont difficiles pour tous mais l'Institut Pasteur a été protégé par la **diversité de l'origine de ses ressources.** »

L'Institut Pasteur a-t-il été impacté par la grave crise économique mondiale qui a sévi en 2009 ?

Il l'a été, mais cependant moins que la plupart des entreprises et institutions. Les temps sont difficiles pour tous mais l'Institut Pasteur a été protégé par la diversité de l'origine de ses ressources. Le public a continué à se montrer généreux. La politique de relance de la recherche en France, associée à la qualité des dossiers présentés par les pasteuriens, a conduit à une augmentation de la contribution de l'État et de l'Union européenne. Toutefois les redevances provenant des brevets et licences évoluent lentement en sens inverse. Enfin, la gestion des dépenses a été menée avec une rigueur renforcée qui s'est traduite par une réduction de près de 7 millions d'euros des charges d'exploitation.

Pouvez-vous nous donner quelques chiffres illustrant le budget 2009 ?

Des recettes d'exploitation de 212 millions d'euros en décroissance de 3 % avec un résultat courant de 1,2 million d'euros. Et aussi un budget d'investissements qui reste

à un niveau élevé, 41 millions d'euros, notamment pour le centre de Biologie intégrative des maladies émergentes dont la construction avance selon le programme prévu. La collecte de fonds (dons du public et contribution des entreprises) s'est élevée globalement à 19,8 millions d'euros, en croissance de 10,6 % sur l'année précédente. Les legs (26,7 millions d'euros) se maintiennent.

En résumé, on peut dire que l'exercice 2009 s'est déroulé conformément aux prévisions budgétaires et donc de façon satisfaisante malgré la conjoncture. Cela étant, il a confirmé des tendances lourdes comme la baisse des redevances industrielles qui va se poursuivre plusieurs années et devra être compensée par une croissance de la contribution de l'État et de l'Union européenne et par un accroissement des dons du public et des entreprises pour éviter une réduction du volume d'activités de l'Institut.

En 2009, le conseil d'administration a approuvé un budget 2010 serré mais en équilibre, qui permettra, grâce aux efforts de tous, le maintien d'une activité élevée dans les différents domaines d'intervention de l'Institut Pasteur : recherche fondamentale et appliquée, santé publique, enseignement supérieur, coopération internationale.

L'année 2009 a aussi connu des événements exceptionnels ?

Effectivement. En milieu d'année, le conseil d'administration a décidé de confier un 2^e mandat de quatre ans à la directrice générale, Alice Dautry. Cette décision a été prise à l'issue d'une procédure de sélection rigoureuse, qui a donné lieu, comme cela avait été décidé dès 2005, à une concurrence ouverte internationalement. Ainsi, après un premier mandat positif et avec de nouvelles priorités s'inscrivant dans la stratégie de moyen et long termes approuvée par le conseil d'administration, Alice Dautry a devant elle une période de quatre ans pour mener à bien les adaptations et transformations rendues nécessaires par les évolutions rapides et profondes, en France et dans le monde, des secteurs de la recherche, de la santé publique, de l'enseignement supérieur. Et ce dans un contexte difficile sur le plan financier et de la gestion.

Il faut aussi bien sûr mentionner la contribution de l'Institut Pasteur dans la pandémie de grippe A(H1N1). Il y a tenu son rôle, remarquablement à mes yeux, mais je laisse la directrice générale évoquer ce sujet.

On vous sait très attentif à la mission et à l'activité du Réseau international des Instituts Pasteur. Quelle est votre impression sur son action ?

Ce réseau de 32 instituts, couvrant tous les continents, est unique au monde. Il constitue une richesse et une valeur, essentielles à l'Institut Pasteur. Il est bien sûr à l'image de la diversité qui caractérise les régions et pays du monde et leurs problèmes de santé publique. Il mène ses actions en relation étroite avec l'Institut Pasteur à Paris, dans l'esprit même voulu par Louis Pasteur il y a 120 ans.

J'ai eu l'occasion en 2009 de me rendre dans certains d'entre eux, en particulier à Séoul, pour la mise en service de bâtiments et équipements au plus haut niveau mondial, et à Dakar où l'institut a désormais le statut d'une fondation sénégalaise, ce qui lui offre de nouvelles possibilités. Quant à l'Institut Pasteur du Laos récemment créé, il va connaître en 2010 le démarrage des travaux de construction de son centre.

Quelles sont vos conclusions sur cette année ?

Je veux au nom du conseil d'administration remercier tous ceux qui d'une façon ou d'une autre ont apporté un concours à l'Institut Pasteur car, sans eux, il n'existerait pas. Il convient aussi de remercier tous les pasteuriens pour leur engagement et les progrès et résultats obtenus. Et souligner également leur responsabilité car c'est de leurs efforts, de leur professionnalisme, de leur excellence, de leur ouverture d'esprit, de la confiance entre eux et de leur capacité d'accepter des évolutions de méthodes de travail et d'organisation que dépend l'avenir de l'Institut Pasteur.

Enfin, je veux remercier tous les administrateurs pour leur contribution au conseil d'administration, au bureau, aux différents comités. Grâce à eux, le conseil d'administration a pu, en étant bien éclairé par leur expertise et leur sens des responsabilités, prendre dans la cohésion et la confiance les décisions lourdes qui, année après année, lui incombent.



Alice Dautry,
directrice générale

« J'aime cette formule qui caractérise l'Institut Pasteur :
“L'indépendance au travers de l'interdépendance.” »

Quelles ont été les grandes réalisations de la politique et de la stratégie scientifiques poursuivies par l'Institut Pasteur en 2009 ?

2009 a été marquée par plusieurs succès pour l'Institut Pasteur. Comme nous le faisons chaque année, nous avons lancé des appels d'offres internationaux pour la création de nouvelles équipes. Une nouvelle unité a été créée dans le domaine des neurosciences et de jeunes leaders scientifiques nous ont rejoints pour former deux nouveaux groupes à cinq ans.

Dans le même temps, la qualité et la créativité de la recherche pasteurienne ont été reconnues par l'European Research Council (ERC). Deux groupes de jeunes chercheurs et deux groupes de chercheurs expérimentés ont été lauréats du programme « Idées » du 7^e programme cadre de recherche et de développement. Enfin, une étude réalisée par l'Office des sciences et des technologies sur la qualité de la production scientifique dans le domaine des sciences de la vie révèle un positionnement national et international très élevé pour l'Institut Pasteur dans les domaines de la biologie fondamentale et de la recherche médicale.

L'année 2009 a été riche en faits marquants...

Tout d'abord, en termes de santé publique, la pandémie de grippe A(H1N1) nous a mobilisés dès les premières alertes. La réactivité des équipes a permis la mise au point en moins de 15 jours d'un test de diagnostic qui a ensuite été mis à disposition des hôpitaux en France et des laboratoires du Réseau international. Je tiens à saluer la forte mobilisation de toutes les équipes, sur le pont jour et nuit, dès l'apparition des premiers cas en France fin avril...

Dans le domaine industriel, nous avons signé un accord avec l'Institut Mérieux afin de mutualiser nos ressources dans des projets de recherche destinés à lutter contre les maladies infectieuses. Dédié aux secteurs des sciences de la vie, le Kurma Biofund, dont nous sommes partenaires avec l'Institut Curie, va permettre un nouveau modèle de financement de l'innovation. Il facilite la création d'entreprises de biotechnologies aux chercheurs qui ont envie de passer à l'application de leurs découvertes. C'est aussi l'un des résultats de la recherche... de créer des entreprises et de l'emploi.

« Nous les scientifiques, nous regardons en permanence vers le futur... Le futur, c'est aussi les jeunes et la formation des jeunes. »

Nous sommes également membre fondateur de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé aux côtés de l'INSERM, du CNRS, du CEA, de l'INRIA, de l'INRA, de l'IRD et de la Conférence des présidents d'université. L'idée est d'améliorer les synergies entre ces organismes pour renforcer la position de la recherche française.

Malgré la crise économique, nous avons continué à bénéficier de la générosité du public et des entreprises. Jamais nous n'avions atteint un tel niveau de soutien. Je remercie plus particulièrement sanofi-aventis, Total et Danone, nos fidèles partenaires depuis de nombreuses années. Leur soutien et leur confiance sont essentiels à l'existence même de la recherche de l'Institut.

Au niveau international, l'Institut Pasteur est un acteur majeur de la santé publique. Quelle est votre stratégie ?

30 % de nos scientifiques viennent de tous les pays et représentent de très nombreuses nationalités. La moitié de nos publications scientifiques sont réalisées en collabora-

tion avec des groupes européens et internationaux. Outre ces collaborations, nous avons l'avantage d'être au cœur d'un réseau international de 32 Instituts Pasteur, soit une plate-forme mondiale de surveillance d'un certain nombre de maladies qui offre une vision globale des problèmes de santé. Nos activités, comme la santé, sont internationales. Parmi nos thématiques de recherche, la moitié des efforts portent sur les maladies des pays en développement. Partout, nous pratiquons une stratégie d'ouverture de nos activités. L'accord signé avec le Center for Disease Control and Prevention en est la preuve. Il donne un cadre à des actions communes et durables au profit de la santé publique et de la sécurité sanitaire mondiale. Nous avons choisi de nous rapprocher de l'agence gouvernementale américaine afin de coordonner nos efforts pour être encore plus réactifs lors d'urgences épidémiques.

La formation est aussi une mission pasteurienne par excellence...

La formation fait partie de la culture pasteurienne ! Nous les scientifiques, nous regardons en permanence vers le futur... Le futur, c'est aussi les jeunes et la formation des jeunes. Nous n'avons pas le nom d'université, pourtant l'Institut Pasteur représente un vrai campus intégré. Chaque jour, plus de 200 jeunes préparent leur thèse et 220 finalisent leur formation postdoctorale. Sans oublier tous les étudiants venus du monde entier que nous recevons au centre d'enseignement. D'ailleurs, partout où je voyage, il est bien rare que je ne rencontre pas d'anciens élèves de l'Institut Pasteur.

Quelle est la vision pour l'Institut Pasteur dans les prochaines années ?

L'Institut Pasteur doit rester concentré sur son cœur de métier : la recherche, l'enseignement, la santé publique... J'aime cette formule qui caractérise l'Institut Pasteur : « L'indépendance au travers de l'interdépendance. » Être indépendant avec nos propres projets et nos spécificités, mais dans une interdépendance très forte avec les acteurs nationaux, internationaux, avec la société civile, avec les industriels, avec le monde politique... Aujourd'hui, la situation économique nous inquiète et, comme toutes les organisations et les entreprises, l'Institut Pasteur est fragile. Pour continuer à vivre et à faire de la recherche au meilleur niveau, nous avons besoin de plus de soutien de la part du gouvernement, de nos donateurs et de nos mécènes. C'est une question de pérennité. Dans le monde entier, tout le monde connaît Pasteur, c'est notre fierté !

Rencontres...

Au plus près de l'Institut Pasteur

Derrière l'excellence de la recherche et les projets scientifiques ambitieux menés dans ses laboratoires se cache une pléiade de personnalités qui constitue une richesse pour l'Institut Pasteur. Portraits authentiques de quelques acteurs de la vie pasteurienne.





Françoise Barré-Sinoussi,
chef d'unité,
Prix Nobel de
médecine 2008

« Je n'avais jamais vu autant de sourires et de bonheur sur tous ces visages. C'est ce sentiment de partage qui a fini par me rendre heureuse... »

● Une vie VIH

« **J'espère que je n'ai pas changé...** » Françoise Barré-Sinoussi n'a jamais aimé être sur le devant de la scène. Pourtant, en identifiant le virus du sida en 1983, elle va sortir de l'ombre et partager le prix Nobel de médecine avec Luc Montagnier, 25 ans plus tard. Aujourd'hui, elle avoue ressentir une lourde responsabilité sur ses épaules. « *Je voudrais essayer d'être le porte-parole d'une communauté, en particulier VIH/sida. J'ai l'impression qu'ils comptent un peu sur moi...* » Elle rit de bon cœur.

Le jour de l'annonce, le 6 octobre 2008, Françoise Barré-Sinoussi est en mission au Cambodge. La surprise est totale : « *Je ne m'attendais absolument pas à cette distinction. Mes premières pensées ont été pour mon mari, décédé huit mois plus tôt.* » Dès son retour à l'Institut, les Pasteuriens sont tous là pour l'accueillir : « *Je n'avais jamais vu autant de sourires et de bonheur sur tous ces visages. C'est ce sentiment de partage qui a fini par me rendre heureuse...* »

Durant ce combat planétaire contre le virus, elle n'a jamais déserté et s'est beaucoup impliquée auprès des patients : « *Je me souviens d'un malade extrêmement dépressif, qui ne voulait plus sortir de mon bureau. Je ne pouvais rien lui promettre... Au bout d'un moment, je lui dis : "Il faut que*

vous vous occupiez l'esprit... et pourquoi ne pas rejoindre la communauté des autres malades ?" Il est parti en me disant qu'il allait réfléchir. Quelques semaines après, il m'a envoyé un cadeau accompagné de ce message : "Merci de m'avoir reçu, j'ai suivi votre conseil, je suis dans une association." Mais mon plus grand plaisir a été de recevoir, vingt ans plus tard, une nouvelle lettre pour me féliciter de mon Nobel et me faire savoir qu'il travaillait toujours dans le milieu associatif ! »

Aujourd'hui, elle continue de se lever à 5 heures du matin et ne sait toujours pas ce qu'est un week-end. Pour Françoise Barré-Sinoussi, la vie d'une chercheuse commande aussi de faire des choix, comme celui de ne pas avoir d'enfants. « *C'est une décision personnelle. Je ne sais pas comment j'aurais pu vivre la frustration de faire élever mes enfants par les autres ou de faire une recherche moyennement satisfaisante. J'ai choisi la recherche, et mon mari l'avait très bien compris.* » Le soir, quand elle ouvre un livre, elle a tendance à s'endormir... « *Je suis un Prix Nobel heureux... et un peu fatigué...* » Non, elle n'a pas changé et rit toujours de bon cœur !



Loïc Chartier,
biostatisticien

« Quel que soit le pays où l'on se rend, on se "prend des claques" tellement l'aggravation de la situation sanitaire mondiale est préoccupante. »

Des chiffres et des êtres

On imagine aisément un biostatisticien derrière un ordinateur qui dresse des plans sur la comète statistique.

À l'Institut Pasteur, il en va tout autrement. Depuis sept ans, Loïc Chartier, 30 ans, exerce ce métier au sein de l'unité Recherche et expertise épidémiologie des maladies émergentes dans les pays en voie de développement. Souriant, il ne cache pas son enthousiasme : « *J'apporte une aide et un soutien techniques aux unités d'épidémiologie du Réseau international des Instituts Pasteur. Je suis donc souvent conduit à me déplacer sur le terrain où sévissent le paludisme, le sida, la tuberculose...* »

Après ses études, il s'engage sur la voie du médical simplement pour aider les autres, tout en nourrissant une curiosité vis-à-vis de la recherche. Pour trois bonnes raisons : « *Aborder certaines maladies, rencontrer des gens passionnés, faire avancer la recherche.* »

À l'Institut Pasteur, ce jeune biostatisticien a plus d'une mission dans son sac de compétences. Loïc est aussi informaticien, ce qui lui permet de créer les outils nécessaires à la récolte de données d'une étude clinique. En parallèle, l'homme participe à la mise en place de modules de cours à l'Institut, comme il assure des formations dans les pays d'Asie et

d'Afrique. « *Lors des études cliniques, il est indispensable de rencontrer les partenaires sur place. Le but est de les former pour qu'ils deviennent autonomes et puissent, à leur tour, développer leur propre outil informatique.* »

Quand il part en mission, Loïc accompagne deux ou trois membres de l'unité : un chercheur, un chef de projet... « *Quel que soit le pays où l'on se rend, on se "prend des claques" tellement l'aggravation de la situation sanitaire mondiale est préoccupante.* » Chaque année, Loïc part environ cinq fois en mission où il associe pour son plus grand bonheur les mathématiques et le contact humain. D'ailleurs, cet homme de cœur s'est marié, en juillet 2009, au nord de Porto, au Portugal. « *Ma femme est franco-portugaise et je voulais en profiter pour faire découvrir une nouvelle culture à ma famille.* »

Fidèle à ses valeurs d'ouverture d'esprit, Loïc pratique aussi la capoeira depuis quatre ans. « *Ce n'est pas uniquement un art martial, mais c'est aussi un mode d'expression artistique, on y apprend à chanter, à danser... Une occasion de rencontrer des gens, de découvrir et partager une autre culture.* » Loïc s'est même mis à prendre des cours de portugais...



Sylvie van der Werf,
responsable
du CNR Grippe

« Quand il y a des situations pandémiques, le travail m'accapare tellement que la vie de famille en pâtit. »

Toujours sur le pont

À l'Institut Pasteur, un laboratoire peut toujours en cacher un autre. Pas facile donc de trouver son hôte dans ces labyrinthes de couloirs. Sylvie van der Werf dirige l'unité Génétique moléculaire des virus à ARN et le Centre national de référence pour la grippe région Nord. Chaque jour, une vingtaine de personnes y travaillent sur les virus respiratoires, en particulier la grippe.

Depuis 2003, Sylvie van der Werf est sur le pont à traquer et disséquer les virus pour mieux les combattre : « Nous avons été très fortement impliqués avec l'épidémie de SRAS, le syndrome respiratoire aigu sévère. Puis, en 2004, nous avons été mobilisés sur la grippe aviaire H5N1. En 2006, la présence de ce virus a été observée chez des dindonneaux retrouvés morts dans l'Ain. En 2007-2008, il s'est passé un phénomène tout à fait inattendu : les virus grippaux saisonniers de sous-type H1N1 sont devenus naturellement résistants à l'un des antiviraux. Cela a engendré beaucoup de travail, certaines inquiétudes et, surtout, la volonté de comprendre. »

À l'origine du test diagnostique de la grippe A, Sylvie van der Werf et ses équipes n'en ont pourtant jamais fini avec les virus. « La vague de la grippe A est passée, mais la

vigilance reste de mise face à des virus grippaux qui ne cessent de surprendre. Car nous ne sommes toujours pas à l'abri d'une évolution du virus... »

Sylvie van der Werf consacre beaucoup de temps à la recherche, mais aussi à l'enseignement. Avec un tel rythme de travail, cette mère de quatre enfants de 14 à 23 ans éprouve beaucoup de difficulté à concilier vie de famille et recherche. « Quand il y a des situations pandémiques, le travail m'accapare tellement que la vie de famille en pâtit », déclare Sylvie van der Werf.

C'est aussi sur le pont d'un voilier qu'elle prend enfin de la distance par rapport à la réalité. Elle avoue une passion qu'elle ne pratique plus assez souvent à son goût. « La mer est probablement le seul endroit où j'arrive complètement à faire le vide. Il est important de pouvoir décompresser car aujourd'hui, avec l'internet et les mails, nous avons un fil à la patte en permanence. » Sylvie van der Werf peut enfin virer de bord et mettre les voiles pour ne plus songer à la vague grippale...



Pierre-Jean Corringer,
chef de groupe
à cinq ans

« Il faut garder l'esprit le plus ouvert possible pour trouver des choses que l'on n'attendait pas forcément... »

Le cerveau de la recherche

Il ne sait pas ce qu'il fera dans un an : la faute à la recherche ! « Je continuerai ma démarche dans le domaine des récepteurs du cerveau, mais mes projets pourraient évoluer dans l'hypothèse d'une nouvelle découverte... » Ainsi parle Pierre-Jean Corringer, chef du groupe à cinq ans Récepteur-canaux – ce groupe est la porte d'entrée pour pouvoir disposer d'une unité d'ici à cinq ans. « Je travaille avec six personnes, depuis 2008, pour faire aboutir ce challenge. Notre projet initial porte sur les récepteurs de la nicotine. » Cet ingénieur chimiste, employé par le CNRS, fait ses premiers pas à l'Institut Pasteur, en 1993 : « Il existe ici une vraie pluridisciplinarité qui en fait l'un des meilleurs endroits pour faire de la recherche. »

Il s'intéresse aux molécules. Il évoque les récepteurs, leur architecture, et pose la question incontournable « vous savez comment ça marche ? » : « C'est une macromolécule très difficile à manipuler, c'est pourquoi nous sommes allés chercher des homologues chez l'ancêtre de ces récepteurs à la nicotine. Il s'agissait de protéines bactériennes déjà présentes chez des bactéries très anciennes, vivant il y a entre un et trois milliards d'années ! La découverte de récepteurs bactériens, en 2005, ouvre beaucoup de perspectives. »

Pour lui, le rêve est indissociable de la recherche. « Bien sûr, il ne faut pas que le chercheur soit dans les nuages toute la journée... », s'empresse-t-il d'ajouter avec humour. La vraie qualité du chercheur est aussi de définir la voie la plus prometteuse, parfois de se tromper, d'aller sans relâche jusqu'à l'aboutissement. « Il faut garder l'esprit le plus ouvert possible pour trouver des choses que l'on n'attendait pas forcément... » Comme bien d'autres chercheurs, Pierre-Jean Corringer n'arrive pas à se projeter dans un autre métier. Ou peut-être celui d'ébéniste ou d'artisan : « Quand on est à la paillasse de laboratoire, on pénètre dans un autre monde, on réfléchit beaucoup comme l'artisan avec ses mains... »

Pierre-Jean Corringer avoue également sa passion pour le go, un jeu de réflexion pure d'origine chinoise. Le go fait appel à la concentration, au calcul, à la mémoire, mais aussi à une stratégie parfois proche d'une recherche esthétique... Il entend néanmoins bien initier son petit garçon de 5 ans, Raphaël, au plus ancien jeu de stratégie combinatoire abstrait connu, et, en même temps, faire de son groupe à cinq ans une unité tout de go !



Andrea Puhar,
postdoctorante

« C'est un peu voyager sans voyager. Chacun raconte la vie de tous les jours dans son pays... Malheureusement, il arrive un moment où il faut se séparer. Mais, au final, on a des amis dans le monde entier. »

● Sur la route de Pasteur

« **Depuis mon enfance, je suis étrangère. Mais, aujourd'hui, je me sens européenne...** » Andrea Puhar, 32 ans, est née à Graz, en Autriche, et s'exprime aisément dans la langue de Voltaire avec un petit accent et de grands éclats de rire. C'est à Lugano, en Suisse, qu'elle a grandi tout en faisant des sauts de puce en Autriche durant ses vacances scolaires. Au lycée, elle apprend l'histoire de la microbiologie et se passionne pour l'un de ses pionniers, Louis Pasteur. « *Juste avant mon bac, mon établissement a organisé un voyage à Paris où nous étions logés dans un hôtel... à deux pas de l'Institut Pasteur ! Quelques mois après, je me suis inscrite au cours de biologie à la faculté dans l'idée de travailler dans ce lieu mythique.* » Puis elle fait ses études universitaires à Zurich.

En 2003, elle pose ses valises à Padoue, en Italie, pour préparer son doctorat. Durant son cursus, elle se déplace plusieurs mois en Allemagne dans le cadre d'une collaboration entre universités : « *Comme on passait beaucoup de temps au laboratoire, c'est là où finalement j'ai rencontré mon compagnon mexicain !* »

Elle soutient avec succès sa thèse sur les toxines bactériennes de nature protéique et devient chercheuse postdoctorante, postdoc pour les initiés. « *On n'arrête jamais d'apprendre. Faire un postdoc implique aussi de changer de laboratoire, idéalement de thématique, et de changer aussi de pays pour acquérir une expérience internationale.* » En février 2008, Andrea Puhar rejoint la France et l'Institut Pasteur au sein de l'unité Pathogénie microbienne moléculaire. « *Je travaille sur la bactérie Shigella, responsable de la dysenterie bacillaire. Une infection qui touche chaque année dans le monde 150 millions de personnes et qui tue environ un million d'enfants. En France, on compte près de 5 000 cas par an. Cette maladie est très liée à l'hygiène, c'est pourquoi elle est beaucoup plus développée dans les pays défavorisés.* »

Rassemblés sous le même toit, les postdoctorants de nationalités différentes communiquent cette fois dans la langue de Shakespeare. « *C'est un peu voyager sans voyager. Chacun raconte la vie de tous les jours dans son pays... On se retrouve même pour cuisiner ensemble. Malheureusement, il arrive un moment où il faut se séparer. Mais, au final, on a des amis dans le monde entier.* »

A close-up photograph of several objective lenses from a microscope, showing their metallic surfaces and central apertures. The lenses are arranged in a cluster, with some in sharp focus and others blurred in the background.

2009

faits marquants

Pandémie de grippe A (H1N1), accords internationaux, mécénat... En 2009, l'Institut Pasteur a œuvré pour assurer les différentes missions qui lui étaient confiées et développer de nouvelles collaborations tout en conservant le souci permanent d'allier bonnes pratiques et recherche rigoureuse. Retour sur les épisodes phare de l'année écoulée.

Pandémie de grippe

Mobilisé dès les premières alertes en France et à l'étranger, l'Institut Pasteur a mis en œuvre toute son expertise et a sollicité l'ensemble de ses équipes pour faire face à l'épidémie de grippe A.

Dès l'apparition des premiers cas de grippe A en France et à l'étranger, les équipes de l'Institut Pasteur, à travers le Centre national de référence (CNR) pour la grippe région Nord dirigé par Sylvie van der Werf et la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) coordonnée par Jean-Claude Manuguerra, ont été mobilisées. Elles ont tout d'abord mis au point un test de diagnostic qui a permis d'identifier et de caractériser les premières souches du nouveau virus. Elles ont réalisé, par la suite, les diagnostics des premiers cas et assuré la confirmation systématique des diagnostics des laboratoires du réseau hospitalier.

Le 5 mai 2009, l'Institut Pasteur a annoncé la mise au point d'un test permettant de détecter le nouveau virus A(H1N1) en 12 heures. À la demande de la direction générale de la Santé, l'Institut, en partenariat avec l'Établissement de préparation et de réponse aux urgences sanitaires [EPRUS], a distribué les réactifs permettant la mise en œuvre de ce test aux laboratoires agréés en France métropolitaine et à l'outre-mer pour le diagnostic du nouveau virus. Une quinzaine d'instituts du Réseau international des Instituts Pasteur, dont certains sont CNR ou laboratoires nationaux de référence de la grippe (Algérie, Maroc, Tunisie, Cameroun, Côte d'Ivoire, Sénégal, Madagascar, Niger, République centrafricaine, Roumanie, Cambodge, Shanghai, Vietnam, Hong Kong), ont également bénéficié de l'envoi des réactifs et du protocole.

Des structures opérationnelles

- **Quatre structures de l'Institut Pasteur** font partie du Plan national de prévention et de lutte « Pandémie grippale ». Elles travaillent en étroite liaison avec l'Institut de veille sanitaire.
- **Le Centre national de référence (CNR) pour la grippe région Nord à l'Institut Pasteur**, habituellement chargé par le ministère de la Santé de centraliser la surveillance des cas de grippe concernant le nord de la France, a analysé tous les cas suspects de la région nord de la France. À l'origine de la mise au point du test diagnostic rapide, il a également identifié des mutations du virus survenues en décembre 2009, dont certaines sont associées à une résistance à l'oseltamivir.
- **La Cellule d'intervention biologique d'urgence de l'Institut Pasteur (CIBU)** a été conçue en 2002 pour réagir immédiatement en temps réel, en cas d'épidémie, pour détecter et identifier le plus rapidement possible le ou les agents pathogènes en cause. Elle vient en renfort pour analyser en étroite collaboration avec le CNR les suspicions de grippe A(H1N1).
- **La plate-forme Génomique des pathogènes et santé publique** est sollicitée pour le séquençage des souches virales faisant partie du processus de diagnostic. Sa principale mission est de fournir un appui scientifique et technique aux laboratoires français de surveillance ou d'expertise microbiologique dans les domaines des maladies infectieuses, particulièrement en cas d'urgence microbiologique mettant en péril la santé publique au niveau national.
- **Enfin, l'unité Immunité antivirale, biothérapie et vaccins** est impliquée, en collaboration avec le CIC Cochin-Pasteur, dans plusieurs études cliniques visant à évaluer la réponse immunitaire au virus et au vaccin pandémique dirigé contre ce nouveau virus A(H1N1) chez des femmes enceintes, des patients immunodéprimés et des personnes séropositives.

Zoom : comment détecte-t-on le nouveau virus A(H1N1) ?

La méthodologie du test de détection, développé à l'Institut Pasteur, repose sur l'utilisation d'une technique de « RT-PCR en temps réel » (amplification du matériel génétique du virus présent dans le prélèvement), ciblant deux éléments spécifiques du gène H1 du nouveau virus. Grâce à ce test, plus sensible, il est possible de confirmer la présence du nouveau virus en s'affranchissant des étapes de séquençage du génome viral, ce qui permet de rendre un résultat en 12 heures. La recherche du nouveau virus est réalisée en trois opérations simultanées : confirmation de la détection d'un virus de type A, exclusion de la présence d'un virus de la grippe saisonnière et mise en évidence de la présence du nouveau virus A(H1N1).



International

Mars 2009 – À l'occasion de la visite présidentielle au Mexique, le Pr Alice Dautry a signé des accords de partenariat avec le Conseil national de sciences et de technologie du Mexique ainsi qu'avec le ministère mexicain de la Santé. Ces accords viennent renforcer les échanges et collaborations établis depuis plusieurs années entre l'Institut Pasteur et les acteurs de recherche et de santé mexicains.

Mai 2009 – L'Institut Pasteur et l'agence gouvernementale américaine des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ont signé une déclaration d'intention, à l'occasion de l'assemblée de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), à Genève. Ce « Memorandum of Understanding » a pour but d'unir les efforts de ces deux organisations, leaders dans le domaine de la santé publique globale, en offrant un cadre pour des actions communes et durables au profit de la santé publique internationale et de la sécurité sanitaire mondiale.

Mai 2009 – L'Institut Pasteur a signé son adhésion aux recommandations proposées par la Commission européenne dans la charte européenne du chercheur et le code de conduite pour le recrutement du chercheur. Ces deux documents visent à généraliser les bonnes pratiques en termes de recrutement, de conditions d'emploi et de travail des chercheurs en Europe.

Septembre 2009 – L'Institut Pasteur de Dakar devient une fondation de droit sénégalais. Ce nouveau statut lui assurera non seulement une plus grande visibilité mais également une capacité à obtenir de nouvelles sources de financement et de nouveaux partenariats. Parmi les projets ambitieux de l'Institut Pasteur de Dakar figure notamment la construction d'une nouvelle unité de production de vaccins contre la fièvre jaune afin de répondre aux besoins du continent africain. Cette initiative est soutenue par l'UNICEF, l'Organisation mondiale de la santé et l'Agence française de développement.

Collaborations institutionnelles

Avril 2009 – En créant l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé, le CNRS, l'INSERM, le CEA, l'INRA, l'INRIA, l'IRD, l'Institut Pasteur, la Conférence des présidents d'université (CPU) franchissent un pas majeur dans la coordination des sciences du vivant et de la santé. Cette alliance s'inscrit dans la politique de réforme du système de recherche voulue par le gouvernement et visant à mieux coordonner le rôle des différents acteurs. Objectif : renforcer la position de la recherche française dans ce secteur par une programmation concertée.

Septembre 2009 – L'Assistance publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et l'Institut Pasteur ont conclu un accord-cadre pour une durée de quatre ans. Il a pour objectif de renforcer la collaboration dans les domaines du soin et de la recherche fondamentale, clinique et épidémiologique au travers, notamment, de Programmes Communs de recherche.



Des actions communes et durables pour la santé publique mondiale...



Affaires industrielles

Mai 2009 – En signant un accord pour une recherche partenariale à long terme, l'Institut Pasteur et l'Institut Mérieux (qui rassemble les sociétés bioMérieux, Transgene, Shantha Biotechnics, ABL et Silliker) souhaitent joindre leurs ressources et leurs efforts dans des projets de recherche communs et de grande envergure destinés à lutter contre les maladies infectieuses.

Novembre 2009 – Natixis Private Equity et CDC Entreprises s'associent pour lancer Kurma Biofund, un fonds dédié au financement de projets *venture* dans le secteur des sciences de la vie, né d'un partenariat stratégique avec l'Institut Pasteur et l'Institut Curie. Pour réaliser des performances financières et encourager l'innovation sur ce marché, Kurma Biofund s'appuie principalement sur des partenariats d'exception avec de grands instituts de recherche biomédicale en Europe et une économie de la connaissance et de l'innovation avec un financement d'actifs à rotation rapide.

Mécénat

Novembre 2009 – Les premières assises de la fiducie philanthropique organisées par l'Institut Pasteur ont été l'occasion de réunir des intervenants spécialisés sur des sujets majeurs de l'actualité de la philanthropie. Plus de 300 grands acteurs du secteur bancaire, conseillers financiers et gestionnaires de patrimoine indépendants, notaires, avocats fiscalistes, assureurs, grands donateurs et fondateurs s'y sont rencontrés. L'occasion pour l'Institut Pasteur de révéler la création d'un nouveau programme à destination des grands mécènes et philanthropes : Campus philanthropes lancé au premier semestre 2010.

Décembre 2009 – BNP Paribas Corporate & Investment Banking (CIB) a décidé de renouveler son partenariat avec l'Institut Pasteur et de soutenir de nouveau cette année la lutte mondiale contre les maladies infectieuses. BNP Paribas CIB apporte son soutien financier dans 26 pays à des équipes de recherche de l'Institut Pasteur, du Réseau International des Instituts Pasteur ou bien à des laboratoires travaillant en collaboration avec l'Institut Pasteur.

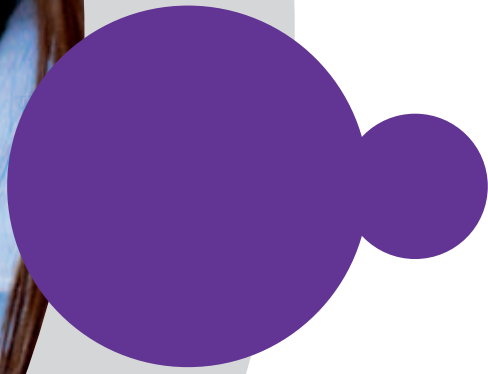
Éthique

Décembre 2009 – L'Institut Pasteur s'est doté d'une charte d'éthique, fruit du travail du comité de Vigilance éthique (CVE), dont le président est Jean-Pierre Changeux et la vice-présidente Françoise Barré-Sinoussi. Cette charte constitue un ensemble de règles et de textes de référence pour l'Institut Pasteur et toutes les personnes y travaillant, quel que soit leur statut. Elle doit être respectée par l'ensemble de ces personnes.



Un nouveau programme à destination des grands mécènes et philanthropes lancé au 1^{er} semestre 2010...





la découverte scientifique pour une santé durable

RECHERCHE

18

SANTÉ PUBLIQUE

44

VALORISATION

50

ENSEIGNEMENT

52

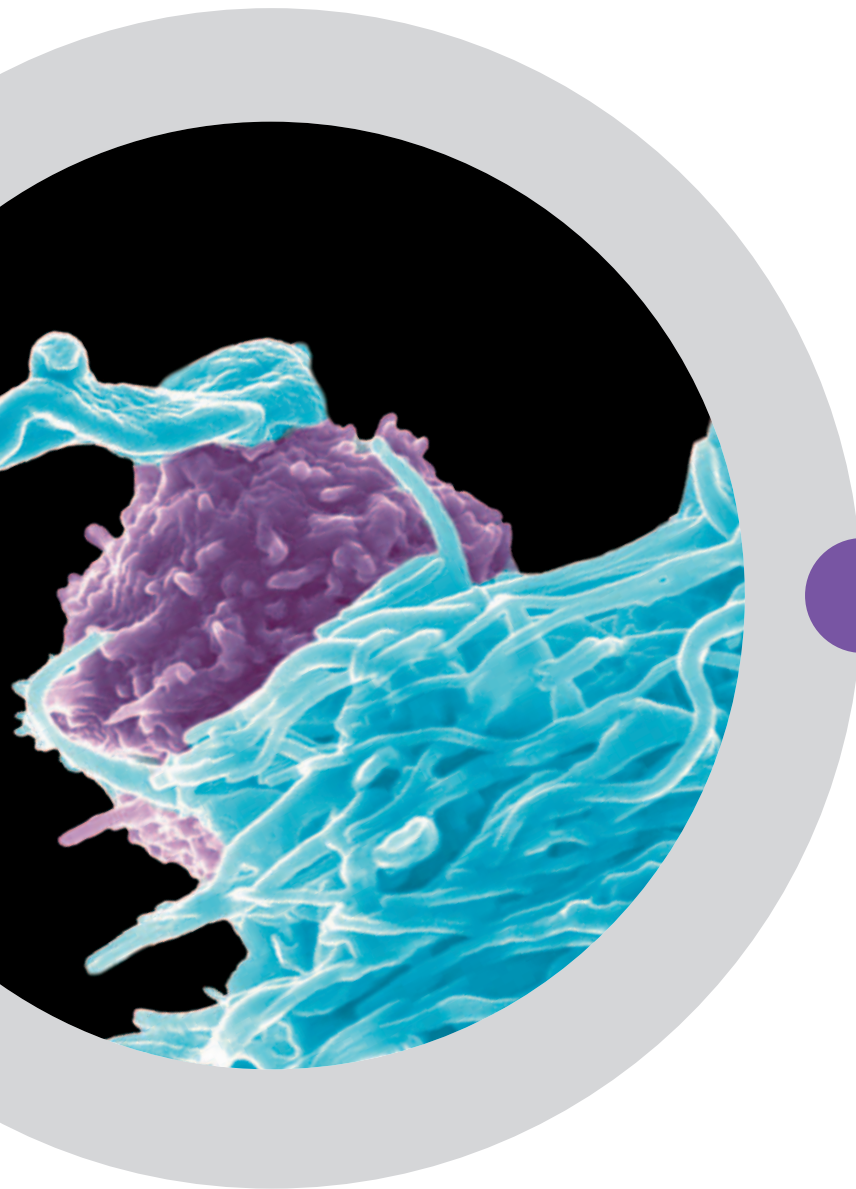
INTERNATIONAL

54



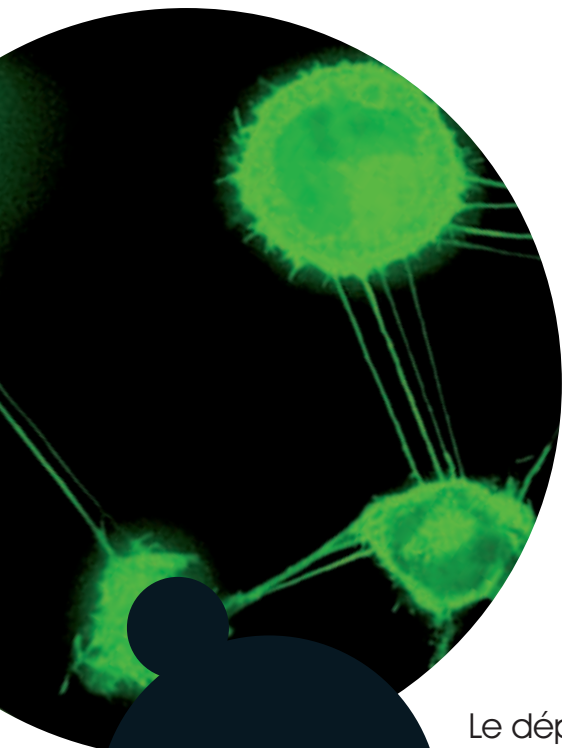
RECHERCHE

une recherche multidisciplinaire performante



- BIOLOGIE CELLULAIRE ET INFECTION **20**
 - BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT **22**
- BIOLOGIE STRUCTURALE ET CHIMIE **24**
 - GÉNOMES ET GÉNÉTIQUE **26**
 - IMMUNOLOGIE **28**
- INFECTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE **30**
 - MICROBIOLOGIE **32**
 - NEUROSCIENCE **34**
- PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE **36**
 - VIROLOGIE **38**

Dix départements scientifiques, 130 entités de recherche, 14 plates-formes technologiques pour près de 900 publications parues dans les revues scientifiques internationales en 2009. La structure souple développée par l'Institut Pasteur permet la mise en œuvre d'une recherche pluridisciplinaire, innovante et performante.



Réseau de nanotubes établi entre des cellules neuronales exprimant la protéine prion non infectieuse.

Biologie cellulaire et infection

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

Le département analyse les interactions entre les agents infectieux et leurs cibles, cellules et tissus, à toutes les étapes de l'infection. Des équipes se focalisent sur un agent infectieux particulier. D'autres s'attachent à la connaissance intime de la cellule, indépendamment de tout contexte infectieux.

La compréhension des mécanismes infectieux nécessite l'étude approfondie du fonctionnement cellulaire au cours de l'infection et dans les conditions d'équilibre entre flore commensale et hôte. L'objectif du département est de développer l'analyse de l'interface micro-organismes - cellules et tissus. Il s'est fixé pour cela trois priorités :

- renforcer l'intégration de la biologie cellulaire, de la microbiologie cellulaire, de la génomique et de l'imagerie pour une meilleure analyse des infections bactériennes, virales, parasitaires et à prions ;
- développer les compétences en microbiologie tissulaire en utilisant les performances croissantes des technologies d'imagerie *in vivo* pour une meilleure connaissance des infections à l'échelle de l'animal entier ;
- établir des interactions privilégiées avec les immunologistes et les biologistes cellulaires des autres départements.

L'orientation de ces activités est fortement liée au développement de nouvelles techniques, dont l'imagerie et l'analyse d'images ou la génomique et la postgénomique.

● LE GÉNOME DE LA BACTÉRIE *LISTERIA* REPROGRAMMÉ LORS DE L'INFECTION

La listériose est une infection bactérienne d'origine alimentaire causée par *Listeria monocytogenes*. Très répandue dans la nature (eau, sol, végétaux, animaux), cette bactérie peut contaminer de nombreux aliments et être à l'origine - chez des sujets à risque, comme les femmes enceintes, les personnes âgées et les personnes immunodéprimées - de septicémies, méningites ou encéphalites, mortelles dans 20 à 30 % des cas.

Avec de nouvelles puces à ADN, permettant d'analyser l'expression de tout le génome de la bactérie, les scientifiques de l'unité Interactions bactéries-cellules (unité INSERM 604, INRA USC2020), en collaboration avec d'autres groupes de l'Institut Pasteur* et une équipe suédoise, ont comparé l'activité de l'ensemble des gènes de la bactérie dans son état inoffensif et dans son état pathogène.

Les résultats de cette analyse ont montré que lorsque la bactérie atteint l'intérieur de l'intestin, puis la circulation sanguine, elle module massivement l'activité de son génome et active successivement différents groupes de gènes de virulence. Parmi les 50 petits ARNs identifiés, certains sont absents de l'espèce non pathogène *Listeria innocua* et au moins deux contribuent à la virulence de *L. monocytogenes*. Les chercheurs ont découvert une série de nouveaux types d'ARNs régulateurs existant sans doute dans d'autres bactéries.

Ces travaux ouvrent la voie à la compréhension complète des mécanismes d'adaptation de *Listeria* lorsqu'elle passe de l'environnement à l'hôte infecté. Ils ouvrent des perspectives dans le domaine très compétitif qu'est la régulation par les ARNs, dans toutes les espèces du monde vivant.

Philippe Sansonetti, chef de l'unité Pathogénie microbienne moléculaire, et Pascale Cossart, chef de l'unité Interactions bactéries-cellules, figurent tous deux parmi les lauréats du programme ERC (European Research Council) « Idées » du 7^e programme cadre de Recherche et de développement, dans la catégorie « chercheurs confirmés ». Ce programme finance des projets de recherche « à la frontière des connaissances » avec pour seul critère d'évaluation l'excellence scientifique. HOMEOPITH – Homéostasie et rupture de l'épithélium intestinal en présence de bactéries commensales et pathogènes – et MODELIST – Utilisation de l'infection par *Listeria* comme modèle pour découvrir de nouveaux mécanismes/concepts en biologie – sont les projets respectifs de Philippe Sansonetti et Pascale Cossart.



Pascale Cossart et Philippe Sansonetti, chefs d'unité

● UN MÉCANISME FONDAMENTAL DU CONTRÔLE DE LA MIGRATION CELLULAIRE ÉLUCIDÉ

La polarité cellulaire détermine la capacité d'une cellule à s'orienter correctement en fonction de son environnement. Cette aptitude est importante pour organiser différentes étapes de la vie cellulaire comme la division, la différenciation et la migration. La polarité cellulaire est perturbée dans les cellules cancéreuses, notamment dans les gliomes, tumeurs cérébrales dérivant de cellules du système nerveux central telles que les astrocytes. Les gliomes sont des tumeurs très invasives et difficiles à traiter. Leur important potentiel d'invasion, de migration et de division pourrait être dû à une perte de polarité des cellules.

Les chercheurs du groupe à cinq ans Polarité et migration cellulaire ont étudié le rôle des contacts intercellulaires dans le contrôle de la polarité et de la migration astrocytaires. Ils ont montré que la répartition des jonctions adhérentes impliquant les molécules cadhérines détermine l'axe de polarité des astrocytes. Or, les cellules de gliomes sont souvent dépourvues de cadhérines. En supprimant la cadhérine dans des astrocytes normaux, les astrocytes deviennent incapables de s'orienter les uns par rapport aux autres et perdent leur capacité à migrer de façon régulée et coordonnée. L'absence de cadhérines provoque donc une désorganisation cellulaire semblable à celle observée dans les cellules de gliomes et probablement responsable de leur migration exacerbée.

La prochaine étape consiste à restaurer l'expression de la cadhérine dans les cellules de gliomes et à observer leur comportement. Polarité et migration cellulaire seront-elles rétablies ? L'invasion tumorale freinée ?... Affaires à suivre.

● LA PROPAGATION DU PRION DANS L'ORGANISME EXPLIQUÉE

Une fois dans l'intestin où il est arrivé par des aliments contaminés, le prion, la protéine infectieuse responsable de la maladie de Creutzfeldt-Jakob, gagne le cerveau à travers le système lymphoïde (rate, ganglions lymphatiques, etc.). Plusieurs hypothèses ont été émises sur le moyen de transport utilisé, mais la propagation du prion de cellule en cellule restait jusque-là inconnue.

Les chercheurs de l'unité de recherche Trafic membranaire et pathogénèse** se sont intéressés à certaines cellules du système immunitaire, les cellules dendritiques dont les caractéristiques sont propices à la diffusion du prion vers le cerveau. En effet, elles ont la particularité d'être extrêmement mobiles et d'utiliser les nanotubes, ces ponts très fins entre cellules, qui se font et se défont, et qui permettent le passage de matériels cellulaires d'une cellule à une autre. Ces nanotubes sont les vecteurs privilégiés des protéines membranaires dites à ancre lipidique, catégorie de protéines à laquelle appartient le prion.

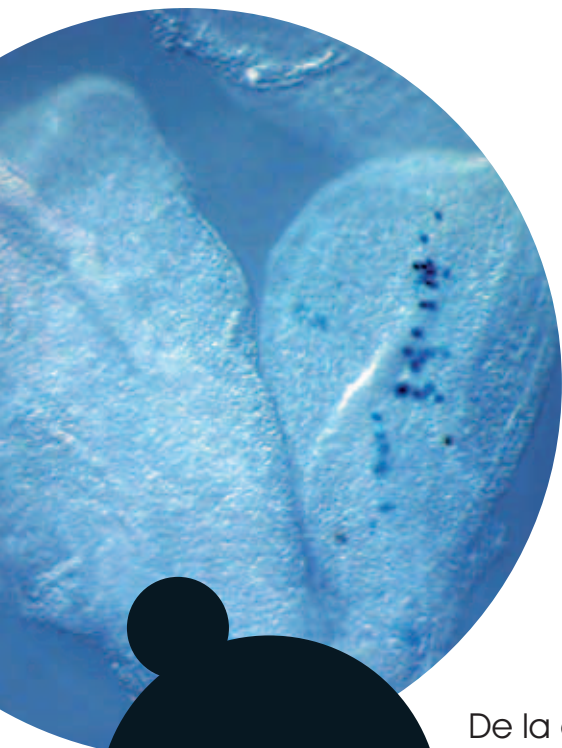
En utilisant un marqueur fluorescent, les chercheurs ont montré *in vitro* le transfert du prion des cellules dendritiques infectées vers les cellules neuronales non infectées, où il contamine alors les protéines prions normales, qui vont à leur tour se multiplier et se répandre dans les cellules voisines. À l'inverse, ils ont montré qu'en utilisant des cellules dendritiques incapables de produire des nanotubes, l'infection ne se propageait pas.

Ces travaux, dont la prochaine étape en sera la validation *in vivo*, apportent un éclairage considérable sur la compréhension de la maladie de Creutzfeldt-Jakob et sur les moyens thérapeutiques à explorer pour la combattre.

7 unités
4 groupes à 5 ans
2 plates-formes technologiques

* Groupe Micro-organismes et barrières de l'hôte, INSERM Avenir 604 ; unité postulante Génétique in silico, Genopole de l'Institut Pasteur.

** En collaboration avec l'unité Analyse d'images quantitative, l'unité Génétique mycobactérienne, le groupe Dynamique des interactions hôte-pathogène et les universités de Regensburg et Federico II degli Studi di Napoli.



En bleu, cellules dans un embryon de souris descendant d'une cellule souche bipotente.

Biologie du développement

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

De la cellule à l'organisme intégré, les travaux menés en biologie du développement couvrent un large spectre de recherches multidisciplinaires.

Le département Biologie du développement cherche à comprendre comment un organisme multicellulaire comme l'homme, ayant un fonctionnement hautement intégré, se construit à partir d'une cellule unique, l'œuf fécondé.

Les sujets de recherche des huit unités, deux unités postulantes et du groupe à cinq ans peuvent être regroupés autour de quatre problématiques centrales :

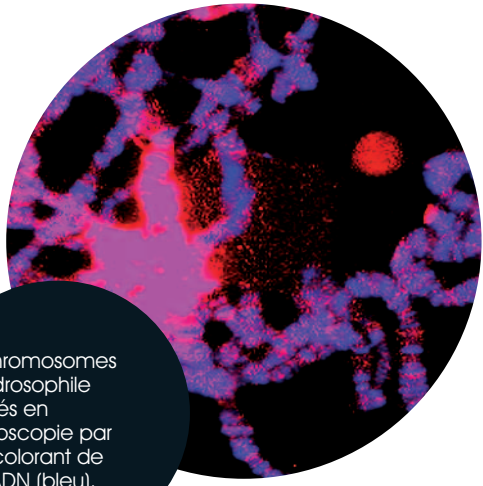
- identifier les mouvements et migrations des cellules de l'embryon nécessaires à la formation des organes et des tissus, ainsi que les échanges d'information utilisés pendant ce processus ;
- définir comment l'identité de chaque cellule est établie et maintenue à travers les mécanismes de programmation spécifiques ;
- établir le rôle des cellules souches, prépondérantes dans l'embryogenèse mais également dans les mécanismes de régulation et de maintenance des tissus adultes ;
- élucider les rôles respectifs de l'inné et des facteurs non génétiques dans le phénotype développé par l'individu et leurs contributions génétiques à la résistance de l'hôte aux maladies infectieuses et/ou aux maladies congénitales et métaboliques.

● DES CELLULES SOUCHES POLYVALENTES PLUS LONGTEMPS

Une cellule, puis deux, puis quatre, puis huit... L'œuf une fois fécondé se divise de manière ininterrompue jusqu'à la formation complète d'un organisme multicellulaire. Le stade de la *gastrula*, six jours après la fécondation chez la souris, est considéré comme le point stratégique du développement embryonnaire, à partir duquel les cellules souches se spécialisent en trois lignées cellulaires distinctes. Organisées en trois feuillets superposés, ces lignées deviennent le précurseur de lignées tissulaires spécifiques.

En 2009, des travaux de l'unité Biologie moléculaire du développement, qui consistent à établir une cartographie dynamique des origines des tissus à chaque étape du développement, ont mis à mal ce dogme. L'étude, réalisée chez la souris, a montré que, si les feuillets intérieur et extérieur – appelés endoderme et ectoderme de surface – se différenciaient bien pendant la gastrulation, le feuillet central – le mésoderme – partageait des cellules communes avec l'ectoderme jusqu'à un stade beaucoup plus avancé du développement.

Ces découvertes mettent ainsi en évidence la présence de cellules souches bipotentes bien plus tard qu'on ne le pensait, remettant en cause le schéma de base de nos connaissances sur les stades précoces du développement de l'embryon. Elles ouvrent ainsi des champs d'investigation insoupçonnés et éclairent d'un nouveau jour les perspectives de contrôler un jour la différenciation de cellules souches.



Chromosomes
de drosophile
révélés en
microscopie par
un colorant de
l'ADN (bleu).

● UN NOUVEAU RÔLE POUR LES PETITS ARN

Déjà connus pour leurs propriétés antivirales, les petits ARN ont également été récemment associés aux mécanismes de régulation des processus vitaux de la cellule, comme le développement, la prolifération cellulaire et l'apoptose. Le groupe à cinq ans Génétique et épigénétique de la drosophile vient d'ajouter une nouvelle corde à leur arc, en identifiant leur rôle essentiel dans la régulation du génome.

Les chercheurs ont montré pour la première fois chez un organisme supérieur – la drosophile – l'implication de petits ARN dans la formation des gros blocs d'hétérochromatine, des parties du génome constituées d'ADN inactif et dans lesquelles l'expression des gènes est verrouillée. En contrôlant le repli de l'hétérochromatine autour du centromère – le centre des chromosomes –, ces petits ARN ferment l'accès à l'expression des gènes situés à proximité.

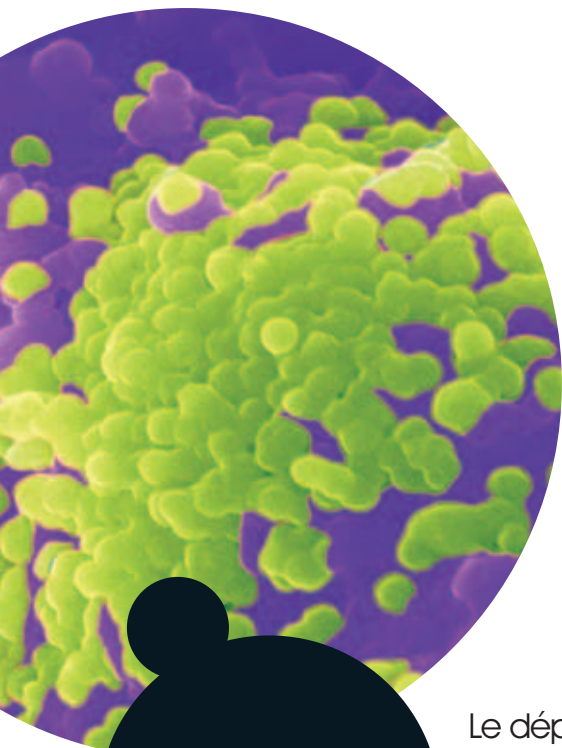
Ce mécanisme permet de rendre certains gènes totalement silencieux. S'il était transposable à l'homme, il ouvrirait de nouvelles perspectives pour la compréhension des maladies génétiques et des cancers. Les études en cours chez la souris et le poulet permettront de progresser dans cette direction.

● L'ANIMALERIE CENTRALE RÉNOVÉE

Le recours à des modèles animaux demeure une nécessité pour de nombreux travaux scientifiques menés à l'Institut Pasteur dans des domaines variés de la recherche biomédicale. Conscient de ses responsabilités, l'Institut Pasteur veille à maintenir régulièrement ses installations expérimentales qui sont pour la plupart regroupées dans la plate-forme Animalerie centrale, rattachée au département Biologie du développement. Poursuivant un programme pluriannuel, l'Animalerie centrale a ainsi procédé, entre 2007 et 2009, à la rénovation de deux animaleries. Ces installations fournissent l'environnement et la logistique nécessaires à l'élevage d'animaux de laboratoire dans le strict respect des réglementations européenne et française.

Les équipes de l'Animalerie centrale, constituées de 47 personnes dont 4 vétérinaires, un ingénieur de recherches, une assistante, 18 techniciens et 23 animaliers, veillent à bien traiter les animaux tout au long de la réalisation des expériences. Un comité d'éthique auquel l'Institut Pasteur est rattaché examine les protocoles expérimentaux et veille au respect de la démarche dite des 3R : *replace, reduce, refine*. Remplacer, c'est-à-dire privilégier les systèmes *in vitro* chaque fois que cela est possible. Réduire l'utilisation du nombre d'animaux d'expérimentation au strict minimum nécessaire. Et perfectionner les pratiques de laboratoires en vue d'une meilleure prise en compte du bien-être animal.

Ces règles de conduites ont été consignées dans la *Charte d'éthique de l'Institut Pasteur* signée en octobre 2009. Un engagement qui renforce, au-delà des obligations réglementaires, la volonté de l'Institut Pasteur de mieux guider et encadrer ses collaborateurs sur le sujet.



Particules du virus du sida à la surface d'un lymphocyte.

Biologie structurale et chimie

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

Le département étudie principalement la structure et les propriétés de molécules d'intérêt biologique, notamment dans le contexte de leur rôle en pathologie humaine. Établir les relations entre leur structure et leur fonction est essentiel pour de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Le département étudie la structure tridimensionnelle des molécules pour comprendre leurs fonctions dans la physiologie cellulaire, et leur rôle dans le développement de maladies infectieuses (tuberculose, maladie de Chagas, paludisme, etc.), génétiques ou de cancers. Il utilise et développe des technologies de pointe :

- la modélisation moléculaire joue un rôle clé dans la détermination des structures ou leur exploitation ;
- la cristallographie visualise la structure 3D d'une molécule. Elle est idéale pour engager des études de conception de médicaments sur des cibles potentielles ;
- la résonance magnétique nucléaire (RMN) permet d'accéder à la structure de molécules de plus petite taille et informe sur leurs mouvements et les interactions moléculaires étudiées.

Le département combine approches structurales et études biochimiques et biophysiques pour révéler les mécanismes moléculaires des processus pathologiques ou infectieux, et concevoir des outils chimiques qui interfèrent avec ces processus.

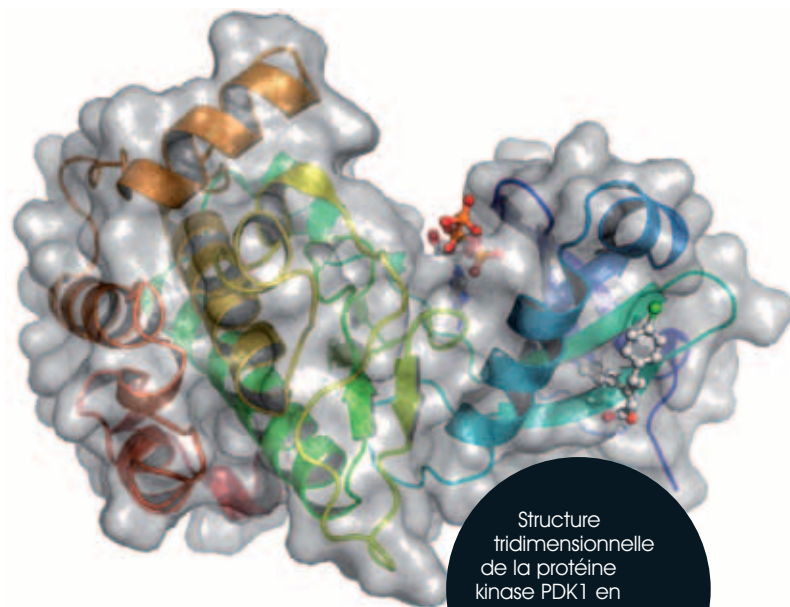
● UNE NOUVELLE MOLÉCULE CONTRE LE VIH

La mise au point de quelque 25 molécules thérapeutiques a considérablement augmenté la survie des patients atteints par le virus du sida. Si la plupart d'entre elles ciblent la réplication du virus dans la cellule, aucune ne permet son éradication.

Des chercheurs de cinq organismes*, dont l'unité Chimie des biomolécules, ont collaboré pour développer une molécule capable de bloquer l'entrée du virus dans la cellule en neutralisant la glycoprotéine gp120. Cette glycoprotéine située sur la membrane du VIH pourrait être une cible pharmacologique de choix puisqu'elle permet la reconnaissance par le virus d'un récepteur sur la cellule, la molécule CD4. La fixation de la gp120 sur le récepteur CD4 de la cellule libère un nouveau site de reconnaissance. La protéine gp120 peut alors se lier sur un des corécepteurs (CCR5 ou CXCR4), et le virus peut alors entrer dans la cellule.

Les chercheurs ont réussi à développer une nouvelle molécule appelée CD4-HS qui bloque de façon simultanée le site de liaison à la molécule CD4 et le site de liaison aux corécepteurs, une caractéristique tout à fait unique. Des tests d'activité antivirale ont permis de déterminer que cette molécule inhibait très efficacement différentes souches du VIH.

Des travaux ont été engagés pour simplifier la structure et la synthèse de cette molécule. Prochaine étape : la réalisation de tests *in vivo*.



Structure tridimensionnelle de la protéine kinase PDK1 en complexe avec un activateur (en bas à droite).

● LE MÉCANISME D'ACTIVATION DE CERTAINES ENZYMES DÉCRYPTÉ

Les protéines kinases sont des enzymes qui jouent un rôle crucial dans le contrôle de la prolifération et de la survie cellulaire. Leur dysfonctionnement est impliqué dans de nombreux cancers, d'où un développement, ces dernières années, de la recherche de molécules capables de moduler (accroître ou réduire) l'activité de ces enzymes. À ce jour, une dizaine d'inhibiteurs de kinases sont déjà utilisés dans le traitement du cancer, et plusieurs autres sont en essais cliniques pour le traitement de maladies auto-immunes et inflammatoires. Cependant, si l'identification d'inhibiteurs de kinases est relativement simple, il s'est avéré beaucoup plus difficile de trouver des petites molécules capables d'activer ces enzymes.

Les travaux de l'unité Biochimie structurale, réalisés en collaboration avec des chercheurs allemands ont permis d'identifier une nouvelle famille de composés chimiques capables d'accroître l'activité de la protéine kinase humaine PDK1 en se fixant à un site allostérique** de l'enzyme et de comprendre les bases moléculaires du mécanisme d'activation.

Ces résultats ouvrent des perspectives pour la conception rationnelle de modulateurs de kinases, qui représentent un important outil de recherche pour étudier les fonctions de ces protéines au sein de la cellule, et à plus long terme devraient également permettre la conception de nouvelles approches pour concevoir de futurs médicaments anticancer.

● LES TRANSFERTS D'ADN À L'ÉTUDE

Depuis octobre 2009, le département Biologie structurale et chimie accueille un nouveau groupe à cinq ans intitulé Biologie structurale de la sécrétion bactérienne. Spécialisée dans la cristallographie aux rayons X et dans l'utilisation de la microscopie électronique à haute résolution, cette nouvelle équipe composée de quatre personnes a pour mission d'étudier les systèmes protéiques membranaires qui permettent le passage d'ADN d'une bactérie à une autre. C'est notamment par ces phénomènes que les bactéries acquièrent de nouvelles compétences qui peuvent faciliter leur adaptation à leur environnement.

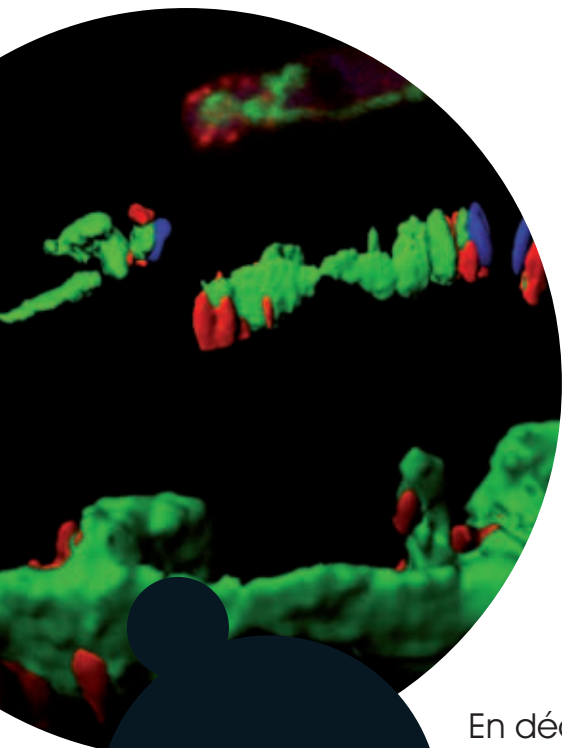
Le brassage d'ADN entre bactéries est une pratique courante. Trois moyens de véhiculer l'information génétique ont été identifiés. La transduction, qui permet à deux bactéries d'échanger de l'ADN par l'entremise d'un vecteur viral, est un mécanisme parmi les mieux connus. La conjugaison, procédé par lequel un plasmide – un morceau d'ADN circulaire – passe d'une cellule à l'autre, et la transformation, système qui permet à la bactérie d'acquérir de l'ADN nu depuis le milieu extérieur, sont des processus bien distincts dont les transporteurs membranaires n'ont pas encore été caractérisés.

Les chercheurs de ce nouveau groupe espèrent ainsi comprendre l'architecture moléculaire de ces complexes protéiques issus de bactéries modèles, telles que *Streptococcus pneumoniae* et *Bacillus subtilis*. En analysant chaque sous-unité protéique, puis en déterminant l'assemblage du complexe entier, les scientifiques cherchent à élucider le fonctionnement de ces passerelles et, par là, éclairer nos connaissances des phénomènes d'acquisition de gènes de résistance aux antibiotiques par les bactéries.

6 unités
2 unités postulantes
1 groupe à 5 ans
6 plates-formes technologiques

* CEA/CNRS/Institut Pasteur/Université Joseph-Fourier/Université Paris-Sud 11.

** Se dit d'un site sur lequel vient se fixer une molécule activatrice ou inhibitrice de l'enzyme. Située à distance du site actif, la fixation d'un activateur ou d'un inhibiteur sur ce site allostérique induit un changement conformationnel de l'enzyme, provoquant alors une accélération très nette ou un ralentissement, voire un arrêt complet de l'activité enzymatique.



Reconstruction 3D
de cellules de levure
*Schizosaccharomyces
pombe*.

Génomomes et génétique

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

En découvrant sans cesse de nouveaux gènes, mettant en lumière de nouvelles fonctions biologiques, la génétique multiplie les questions et offre un vaste champ d'investigations pour les chercheurs du département Génomomes et génétique.

Le département Génomomes et génétique explore l'information génétique de l'organisme humain et des micro-organismes tels que les levures ou les bactéries. Ici, les génomes des bacilles de la tuberculose, des streptocoques, des vibrios, des légionelles et d'autres bactéries pathogènes ou modèles font l'objet d'investigations poussées qui visent à comprendre leurs modes de vie et les déterminants de leur caractère pathogène. Les levures sont également étudiées, à la fois comme organismes à part entière et comme modèles pour mieux comprendre la génétique humaine. Le département se penche en outre sur l'évolution des agents infectieux et les pressions sélectives qu'ils ont exercées sur les gènes humains au cours du temps. L'avancée de ces programmes de recherche bénéficie fortement des progrès que connaissent actuellement les nouvelles technologies de séquençage et de génotypage.

● L'EFFICACITÉ DE LA MULTIRÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES EXPLIQUÉE

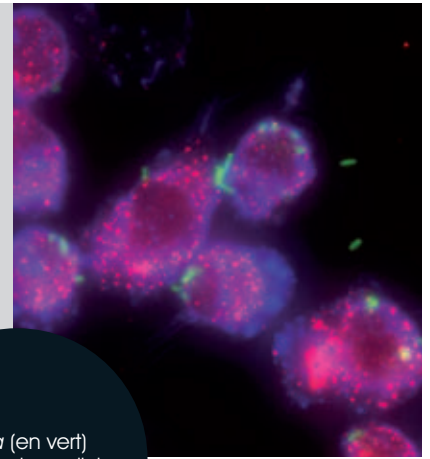
La multirésistance des bactéries aux antibiotiques est un phénomène apparu à la suite de l'utilisation de ces médicaments, dans les années 1950. On a découvert par la suite que les gènes de résistance étaient facilement capturés, disséminés et échangés d'une bactérie à l'autre par un système de « couper-coller » génétique de structures contenant ces gènes, appelées intégrons. Mais la dynamique de ces échanges, qui conditionne le développement des multirésistances chez les bactéries, restait inexpliquée.

L'unité Plasticité du génome bactérien a révélé comment les bactéries acquièrent ces propriétés de multirésistances : les antibiotiques eux-mêmes provoquent la synthèse de l'enzyme bactérienne qui capture les gènes de résistance et permet leur expression dans l'intégron. Cette enzyme favorise en outre le réagencement, au hasard, des gènes de résistance au sein de l'intégron. Lors d'un nouveau réagencement, déclenché par la prise d'un antibiotique par exemple, ils seront susceptibles de se retrouver dans les premières positions, exprimées en priorité, et d'apporter à la bactérie les résistances requises face à ce médicament. Les bactéries qui possèdent alors la bonne « combinaison » de gènes pourront survivre et assurer le maintien du potentiel de résistances au fil des générations.

Ces travaux démontrent combien les stratégies d'adaptation bactériennes face aux antibiotiques sont efficaces, aussi bien à court qu'à long terme. Des stratégies que devront contrer les mesures de santé publique à venir pour lutter contre le problème des multirésistances.

Un enjeu de santé publique

En octobre 2009, l'Institut Pasteur a accueilli la 7^e conférence internationale consacrée aux légionelles, ces bactéries responsables de la légionellose. À la tête du comité de pilotage de « *Legionella 2009* », Carmen Buchrieser, chef de l'unité postulante Biologie des bactéries intracellulaires, a réuni les plus grands spécialistes du sujet pour faire le point sur les nouvelles avancées : « *La génomique améliore sans cesse nos connaissances sur l'évolution de ces bactéries et sur la légionellose. Elle a permis des progrès notables en matière de détection et de diagnostic. Les nouvelles technologies mises au point pour faciliter le contrôle des légionelles pourraient apporter des données précieuses lors des prochaines épidémies.* »



Legionella (en vert) qui infecte des cellules.

● UNE MUTATION GÉNÉTIQUE AVANTAGEUSE CONTRE LE PALUDISME EN ASIE DU SUD-EST

Grâce à une vaste étude de génétique évolutive et épidémiologique, menée pendant huit ans en Thaïlande, les unités Pathogénie virale et Génétique évolutive humaine, en collaboration avec l'université de Mahidol en Thaïlande, ont montré qu'une mutation particulièrement répandue au sein de certaines populations d'Asie du Sud-Est conférait une résistance accrue contre le paludisme. Les résultats de ces travaux ont révélé que la mutation protectrice augmentait le taux de survie des porteurs de la mutation, et qu'elle était associée à une diminution significative de la quantité de parasites dans le sang.

Nommée *G6PD-Mahidol487A*, la mutation identifiée affecte le gène de l'enzyme G6PD. Particulièrement fréquente en Asie du Sud-Est, où elle touche 18 à 25 % de la population, la déficience de cette enzyme entraîne des troubles plus ou moins sévères, comme des jaunisses ou des anémies.

En plus de démontrer l'effet protecteur de la mutation face à *Plasmodium vivax*, agent du paludisme, l'étude a daté son apparition dans le génome humain. Celle-ci est survenue il y a 1 500 ans en Asie du Sud-Est. Cette période coïncide avec l'extension de la culture rizière qui, nécessitant une déforestation massive, a favorisé le rapprochement entre les hommes et les moustiques, vecteurs de la maladie. Devant cette « pression infectieuse » plus forte, liée à l'exposition accrue aux moustiques, les personnes porteuses de la mutation *G6PD-Mahidol487A* possédaient un avantage... et ont mieux survécu.

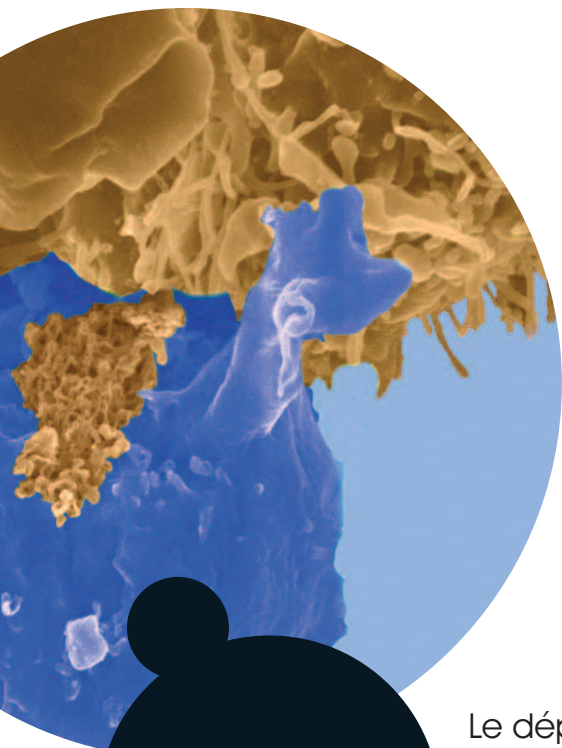
● DES OUTILS TOUJOURS PLUS INNOVANTS ET PERFORMANTS

Avec les progrès spectaculaires des nouvelles technologies, notamment en matière de séquençage, la génomique et l'étude de l'expression des gènes à l'échelle globale connaissent depuis quelques années une évolution considérable. Quand il y a à peine cinq ans, le séquençage du génome d'une bactérie nécessitait 50 000 euros et plusieurs mois de travail, les nouvelles techniques de séquençage haut débit permettent aujourd'hui de diminuer considérablement le coût à quelques milliers d'euros et le temps de l'opération à quelques jours, mais également de revoir notre façon de penser la génomique et la génétique.

Ainsi, le nouveau séquenceur NGS (New Generation Sequencing) acquis par la plate-forme de séquençage a révolutionné les techniques d'analyses et les approches en génétique. En investissant dans de lourds moyens d'expérimentation, en augmentant les capacités de calcul et de stockage, et grâce à l'implication des informaticiens du département, l'Institut Pasteur a accompagné tous ses chercheurs sur le terrain de ces nouveaux champs d'investigation. Plusieurs groupes du département ont par exemple pu séquencer le génome de certaines souches d'*Escherichia coli*, de différents *Vibrio*, et de certains de leurs variants. Pour chaque lignée, les changements génétiques ont pu être observés à la base près.

En une seule expérience de quelques jours, toute la carte du génome bactérien a été révélée et les chemins évolutifs précis ont été retracés. À la lumière de ces nouvelles possibilités, des projets encore plus ambitieux vont être mis en place dans les mois à venir, nécessitant déjà l'augmentation des capacités de séquençage. Une nouvelle machine est d'ailleurs en cours d'acquisition.

- 7 unités
- 3 unités postulantes
- 1 groupe à 5 ans
- 2 laboratoires
- 3 plates-formes
- 1 groupe Logiciels et banques de données



Biofilm formé par le virus HTLV-1 à la surface d'une cellule.

Immunologie

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

Le département Immunologie étudie le développement du système immunitaire, les réponses immunitaires, protectrices et pathologiques, et leurs régulations. Il construit aussi des souris humanisées pour étudier le système immunitaire humain *in vivo*.

Trois thèmes de recherche regroupent les travaux du département Immunologie :

- développement du système immunitaire. Plusieurs équipes travaillent sur la différenciation des cellules immunitaires, la formation des organes lymphoïdes, la dynamique des cellules au cours de la réponse immunitaire ;
- immunité innée et immunité acquise. Une immunité innée, non spécifique et immédiate, et une immunité adaptative, spécifique et acquise, contribuent aux réponses immunitaires. Des équipes étudient ces réponses, les cellules responsables et leurs interactions ;
- réponses immunitaires et pathologie. Certaines équipes étudient l'immunité protectrice, anti-infectieuse ou anticancéreuse, d'autres les désordres immunitaires comme les allergies ou les maladies auto-immunes. L'objectif est de renforcer la première et de corriger les seconds.

● LES BIOFILMS : DÉCOUVERTE D'UN NOUVEAU MODE DE PROPAGATION DES VIRUS

Le virus HTLV-1 (virus de la leucémie humaine des cellules T du type 1), qui infecte 15-20 millions de personnes dans le monde, est à l'origine de la leucémie lymphoïde T de l'adulte. On savait que la transmission de ce virus chez l'hôte infecté se faisait uniquement par contact de cellule à cellule, mais le mécanisme de cette transmission était inexpliqué.

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS, au sein de l'unité Biologie cellulaire des lymphocytes, en collaboration avec l'unité Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes, et avec l'Imagopole, viennent de mettre en évidence, pour la première fois dans le monde viral, des structures de types « biofilms », formées par le rétrovirus HTLV-1 à la surface des cellules qu'il infecte. HTLV-1 se transmet beaucoup plus efficacement dans ce biofilm, véritable manteau protecteur et adhésif, qu'à l'état libre et unitaire. En éliminant le biofilm viral de la surface des cellules infectées, les chercheurs ont réduit de 80 % le taux d'infection, soulignant ainsi l'importance de ce mode de transmission pour HTLV-1.

Les scientifiques cherchent à présent à caractériser les mécanismes de production des biofilms viraux et à déterminer si d'autres virus que HTLV-1 forment de telles structures. Pour de tels virus, on pourrait imaginer des stratégies thérapeutiques, qui viseraient non seulement le virus lui-même, mais également la formation de ces biofilms viraux.



Matthew Albert,
responsable du CIH



● CES MICROBES QUI NOUS PROTÈGENT

On estime à plusieurs milliards le nombre de bactéries qui colonisent un être humain au quotidien et en parfaite symbiose. Cette association, bénéfique pour l'homme comme pour les microbes, garantit un certain nombre de fonctions vitales comme la digestion, la détoxification de certains éléments nocifs ou encore la protection vis-à-vis d'autres micro-organismes. Elle constitue un équilibre fragile, obéissant à des règles très strictes, qui, si elles ne sont pas respectées, peuvent conduire à des pathologies très graves, telles que les maladies inflammatoires de l'intestin.

L'unité Développement des tissus lymphoïdes est spécialisée dans l'étude des processus qui régissent les interactions entre la flore bactérienne intestinale et le système immunitaire de l'hôte. Composée d'une équipe de 10 personnes, elle a récemment montré comment, dans l'intestin, les micro-organismes induisaient la formation de tissus et cellules lymphoïdes, comme les ganglions lymphatiques où prolifèrent les défenses immunitaires. Cette équipe cherche à déchiffrer le dialogue complexe entre les bactéries symbiotiques, les motifs moléculaires qu'elles produisent et le système immunitaire, et à comprendre comment une altération de ce dialogue peut mener à des pathologies inflammatoires.

Ces travaux, qui ont confirmé ce groupe à cinq ans en tant qu'unité de recherche de l'Institut Pasteur en 2009, apportent sans cesse des informations nouvelles sur le fonctionnement du système immunitaire face aux microbes intestinaux, révélant des cibles inédites pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques.

● DES SOURIS ET DES HOMMES

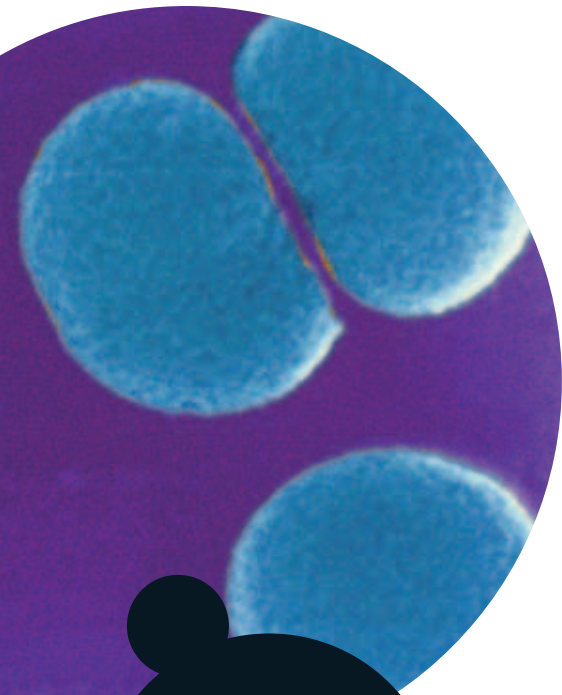
Le département Immunologie est impliqué dans la construction de souris dont tout ou partie du système immunitaire est remplacé par leur équivalent humain. Des souris possédant des molécules HLA ou des récepteurs d'anticorps humains ont été ou sont construites dans le département. Un projet particulièrement ambitieux vise à remplacer le système immunitaire de souris par un système immunitaire humain fonctionnel. Ce projet est à l'origine de la création, en 2009, d'Axenis, une start-up destinée à établir des modèles d'essais précliniques en immunologie et en vaccinologie, pour les proposer à l'industrie et à la recherche publique. Ces prouesses technologiques, qui impliquent quatre unités* du département, offrent dès aujourd'hui des modèles d'étude in vivo des réponses immunitaires de l'homme chez la souris.

11 unités
de recherche
1 laboratoire
1 plate-forme
technologique

**Le centre
d'immunologie
humaine**

Créé pour développer les projets de recherche translationnelle permettant d'appliquer à des situations cliniques des concepts développés dans des modèles expérimentaux, le centre d'Immunologie humaine (CIH) permet également d'élaborer les modèles expérimentaux permettant de répondre aux questions posées par les pathologies humaines. « *Ouvert aux chercheurs du campus et aux cliniciens, le CIH favorise la confrontation des résultats de la recherche fondamentale, observés dans des modèles, in vitro ou in vivo chez l'animal, à la réalité de la physiologie et des pathologies humaines* », commente Matthew Albert, le responsable du CIH.

* Unité Cytokines et développement lymphoïde, unité Biologie des populations lymphocytaires, unité Allergologie moléculaire et cellulaire, et l'ancienne unité Immunité cellulaire antivirale.



Neisseria meningitidis (méningocoque), capable de provoquer des infections telles que septicémies et méningites cérébrospinales surtout chez les jeunes enfants. Image colorisée.

Infection et épidémiologie

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

Au-delà de la recherche fondamentale qu'il mène sur les maladies infectieuses, le département reste très attentif aux questions de santé publique. Pour preuve, les centres d'expertise qu'il anime et sa volonté permanente de se confronter à la réalité clinique.

Multidisciplinaire, le département a recours à l'immunologie, l'épidémiologie, la bactériologie, la virologie pour étudier les maladies infectieuses : réservoirs, modes de transmission et facteurs de virulence des pathogènes, processus physiopathologiques de l'hôte, réponse immunitaire innée et place des vaccins. Grâce à des unités spécialistes des risques épidémiologiques, des neuf centres nationaux de référence et des trois centres collaborateurs de l'OMS qu'il héberge, du centre médical et du centre de recherche vaccinale et biomédicale, le département développe une importante activité de santé publique. Pour mener à bien ces investigations chez l'homme, de nombreuses études cliniques et épidémiologiques sont conduites avec des cliniciens de centres hospitaliers partenaires. La Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) qui lui est rattachée intervient sur l'émergence à potentiel épidémique. Dans le cas de la grippe A depuis avril 2009, les équipes se sont mobilisées pour caractériser et identifier, avec le Centre national de référence de la grippe région Nord et la plate-forme Génomique des pathogènes, les premières souches du virus.

● LES ANTIBIOTIQUES, CE N'EST PLUS AUTOMATIQUE !

Dans le cadre du plan national « Pour préserver l'efficacité des antibiotiques » à l'initiative du ministère de la Santé, la campagne « Les antibiotiques, c'est pas automatique » menée de 2002 à 2007 par l'assurance-maladie avait pour but de réduire de 25 % en cinq ans l'utilisation d'antibiotiques en France ; elle ciblait particulièrement les infections respiratoires virales qui affectent les jeunes enfants, chez lesquels plus de 50 % de prescriptions d'antibiotiques étaient jugées inutiles.

L'impact de la campagne nationale a été analysé dans l'unité Pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses. Ce travail s'est basé sur les données individuelles des patients, informatisées et anonymes, provenant des remboursements des frais de santé de caisses d'assurance-maladie. Au total, sur la période 2002-2007, plus de 450 millions de prescriptions individuelles d'antibiotiques ont été analysées par les chercheurs. Au final, ils ont observé durant cette période une baisse de 26,5 % de la consommation hivernale d'antibiotiques, baisse atteignant 30,1 % chez les enfants de moins de 6 ans et surtout une diminution de plus de 40 % du lien entre syndromes grippaux et prescription d'antibiotiques.

Alors que la France a été identifiée dans le passé comme étant parmi les pays ayant des taux de résistance bactérienne aux antibiotiques les plus élevés, ces résultats extrêmement prometteurs soulignent la forte mobilisation de la communauté scientifique française et des autorités sanitaires pour lutter contre un des phénomènes infectieux émergents majeurs de ces dix dernières années et mettent en évidence l'importance de l'épidémiologie.

« Notre attention se porte tout particulièrement sur l'interaction hôte-pathogène. En considérant l'hôte comme un ensemble, en ayant conscience de la réalité clinique, et en utilisant des modèles expérimentaux, des souches cliniques ou de l'environnement plutôt que des souches de collection pour étudier la biologie complexe des pathogènes et de leurs interactions avec l'hôte, nos équipes mettent en pratique les principes de la recherche translationnelle (du malade au laboratoire et du laboratoire au malade) et multidisciplinaire. »



Françoise Dromer,
directrice du
département
Infection et
épidémiologie

● LA COUVERTURE VACCINALE EFFICACE CONTRE LA COQUELUCHE

En comparant des bactéries circulant dans différentes régions du monde ayant pratiqué ou non une vaccination massive des enfants contre la coqueluche, l'équipe de l'unité Prévention et thérapie moléculaires des maladies humaines avait pu démontrer en 2008 que la vaccination contre la coqueluche permettait de contrôler les souches semblables à celles contenues dans le vaccin de première génération composé de bactéries entières... mais que d'autres circulaient encore, tout aussi virulentes.

Les chercheurs avaient en outre émis l'hypothèse que l'utilisation d'un nouveau vaccin ciblant spécifiquement la virulence de *Bordetella pertussis*, la bactérie responsable de la maladie, pourrait permettre le contrôle de toutes les souches virulentes. En 2009, grâce à une analyse génétique des isolats collectés en France, les scientifiques confirment leur hypothèse : en 2007 sont apparues pour la première fois des souches de *Bordetella pertussis* n'exprimant plus certains facteurs de virulence de la bactérie.

Ces observations encourageant ainsi à poursuivre la politique française de vaccination contre la coqueluche menée depuis 1960, et faisant appel depuis 1998 pour les enfants et les adolescents, et depuis 2004 pour les adultes, à un nouveau vaccin ciblant spécifiquement les facteurs de virulence des bactéries. La couverture vaccinale élevée pourra sans doute ainsi accélérer le contrôle de la coqueluche.

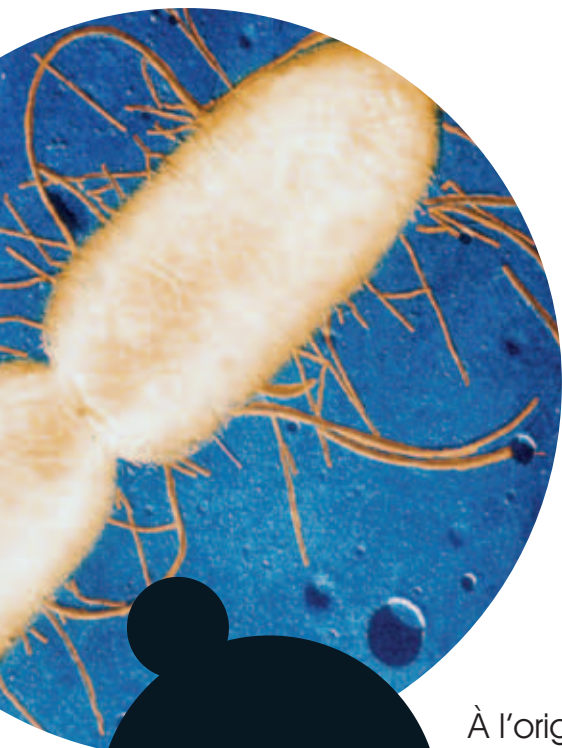
● LES GRANDES MANŒUVRES CELLULAIRES DE *NEISSERIA MENINGITIDIS*

Sept cents à 800 cas d'infections invasives à méningocoques (méningites, septicémies) sont recensés chaque année en France. À l'origine de ces infections aux conséquences souvent mortelles, la bactérie *Neisseria meningitidis*. On considère que 10 à 25 % de la population (source : OMS) est porteuse de ce méningocoque qui niche naturellement dans le pharynx de l'homme sans présenter aucun symptôme.

Une étude de l'unité postulante Infections bactériennes invasives a permis de comprendre le mécanisme responsable de cette double vie bactérienne, dite commensale – quand hôte et bactérie cohabitent de façon asymptomatique – ou invasive – quand la bactérie provoque une maladie. La présence des bactéries au niveau du pharynx est détectée par la cellule hôte. Cette détection, s'il s'agit de souches virulentes, va déclencher le signal cellulaire aboutissant à la mort programmée de la cellule, appelée l'apoptose. Les souches non virulentes, quant à elles, dévient le signal, ce qui protège leur niche écologique (le pharynx de l'homme) de l'apoptose.

Ces travaux, d'abord effectués sur des souches de laboratoire, ont ensuite été validés sur des souches isolées des patients afin de rester au plus près des préoccupations cliniques. Les scientifiques cherchent à présent à disséquer les voies de signalisation impliquées à la fois chez la bactérie et chez l'homme.

13 unités
1 groupe à 5 ans
1 plate-forme



Escherichia coli
(entérobactérie)
en division.

Microbiologie

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

À l'origine de nombreuses maladies infectieuses, les bactéries ont toujours été des modèles d'études importants à l'Institut Pasteur. Le département Microbiologie et les nombreuses entités qu'il héberge perpétuent cette tradition.

Les scientifiques du département Microbiologie étudient divers micro-organismes (bactéries et archées) et leurs virus en tant que systèmes modèles pour des études fondamentales en génomique, génétique, métabolisme, etc. Ils étudient également les mécanismes qui permettent à certains d'entre eux d'être virulents et d'échapper au système immunitaire de l'hôte et/ou de résister aux antibiotiques. Ces travaux apportent une meilleure connaissance de leur mode de vie et de leurs interactions avec l'environnement. La compréhension des mécanismes moléculaires de la virulence est indispensable pour le développement de nouveaux outils diagnostiques et de nouvelles thérapies (antibiotiques et vaccins) nécessaires aux traitements des infections bactériennes.

● UN NOUVEAU MÉCANISME DE CAPTURE DU FER CHEZ LES BACTÉRIES

Pour les microbes qui colonisent les vertébrés, l'hémoglobine apporte 80 % de leur besoin en fer. Logé au sein de l'hème contenu dans l'hémoglobine, il est récupéré par des systèmes bactériens très performants. Ce transfert se produit en général en plusieurs étapes successives comprenant la lyse des hématies, l'extraction de l'hème de l'hémoglobine, le transport de l'hème à travers l'enveloppe cellulaire et sa dégradation dans le cytoplasme de la bactérie pour libérer le fer.

L'unité Membranes bactériennes a découvert et caractérisé un nouveau mécanisme de capture de l'hème. Ce mécanisme repose sur la sécrétion de petites protéines, les hémophores, capables d'extirper efficacement l'hème de l'hémoglobine pour le transférer à des récepteurs situés à la surface des bactéries. La structure tridimensionnelle de ce complexe hémophore-hème-récepteur a été résolue et a permis de visualiser la collision moléculaire entre l'hémophore et le récepteur, qui est à l'origine du transfert de l'hème sur le récepteur.

L'équipe a également identifié à la surface des bactéries de nouvelles protéines capables d'extraire directement le fer de l'hème sans l'absorber ni le détruire.

Ce mécanisme, tout d'abord décrit chez *Escherichia coli*, a par la suite été mis en évidence chez toutes les bactéries à Gram négatif. Les systèmes d'acquisition de l'hème étant indispensables à la virulence de ces pathogènes, ce système pourrait se révéler une nouvelle cible potentielle pour des molécules antibactériennes.

- 7 unités de recherche
- 2 unités postulantes
- 2 groupes à 5 ans
- 4 collections de micro-organismes
- 5 centres nationaux de référence
- 1 centre collaborateur de l'OMS

● LA CAPSULE BACTÉRIENNE, UN COUTEAU SUISSE DE LA VIRULENCE

Bacillus anthracis est la bactérie responsable de la maladie du charbon (anthrax). Pour échapper au contrôle de l'hôte infecté, elle produit deux toxines qui paralysent le système immunitaire et une capsule qui recouvre toute la surface de la bactérie et la protège contre les défenses de l'hôte.

Les travaux de l'unité Toxines et pathogénie bactérienne ont attribué une nouvelle fonction à cette capsule. Elle permet à *B. anthracis* d'interagir spécifiquement avec la surface des vaisseaux sanguins, en particulier au niveau du foie. En adhérant à l'endothélium vasculaire, la bactérie se localise dans certains organes cibles, s'y multiplie en formant des microcolonies. Les toxines sont ainsi sécrétées dans ce microenvironnement pour y exercer localement leur activité toxique.

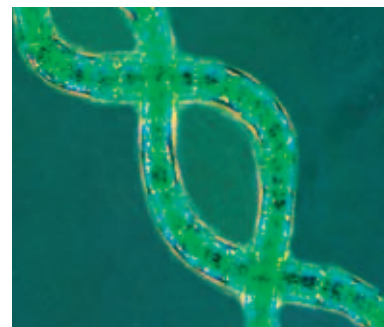
Cette observation apporte une meilleure compréhension des interactions entre *B. anthracis* et son hôte. La poursuite de ces travaux permettra de mieux appréhender les mécanismes conduisant à la dissémination de *B. anthracis* dans l'hôte infecté et d'élaborer des thérapeutiques ciblées empêchant le dysfonctionnement des organes cibles.

● LES CILS BACTÉRIENS IMPLIQUÉS DANS LA CONSTITUTION DES BIOFILMS

Streptococcus agalactiae est la principale cause d'infections (pneumonies, septicémies et méningites) chez le nouveau-né. Ce pathogène possède des pili à sa surface, structures filamenteuses qui chez d'autres bactéries comme *Escherichia coli* sont impliquées dans des processus variés comme l'adhésion, la conjugaison, la sécrétion d'effecteurs bactériens, etc.

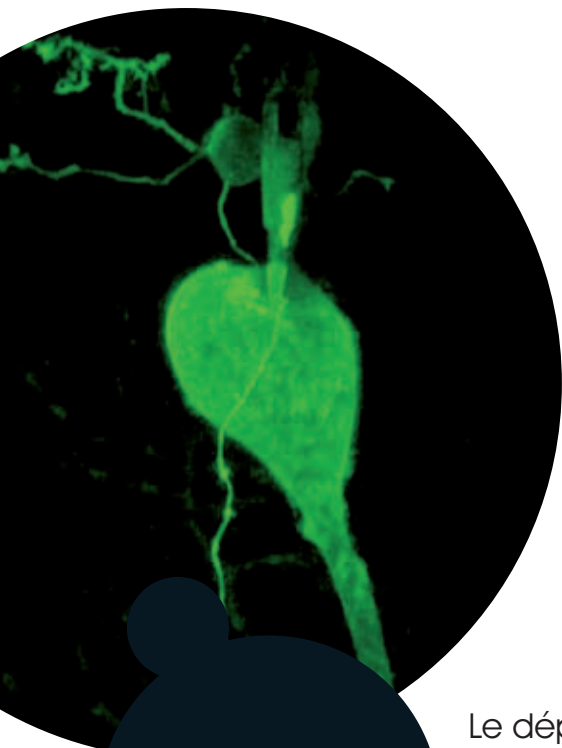
L'unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram positif a montré l'importance du pilus dans la formation de biofilms et dans l'adhérence de *S. agalactiae* aux cellules épithéliales pulmonaires. Dans cet environnement instable, les bactéries sont soumises en permanence aux flux créés par les cellules du poumon qui cherche à les évacuer. Le pilus leur sert alors d'ancre d'arrimage en permettant l'exposition optimale de l'adhésine, protéine du pilus responsable de la fixation de la bactérie aux cellules pulmonaires. L'étude a révélé qu'en l'absence du pilus, l'adhésine, située d'ordinaire à son extrémité, se retrouve coincée à la surface bactérienne, où elle est masquée par la capsule de la bactérie. Celle-ci perd alors tout moyen d'ancrage dans le poumon.

Dans le cadre du développement de nouvelles stratégies de lutte contre ce pathogène, les pili semblent constituer une cible vaccinale de choix, tant par leur capacité à induire une réponse immunitaire que par leur localisation très exposée.



Cyanobactéries

La collection des cyanobactéries héberge la Pasteur Culture Collection of Cyanobacteria (PCC) et assure des activités de services (acquisition et préservation de ces micro-organismes ; distribution de souches et conseil). Cette ressource biologique est également un apport pour les programmes de recherche relatifs à la biodiversité des cyanobactéries et à la diversité des métabolites secondaires produits par ces micro-organismes, en particulier les cyanotoxines.



Neurones du cervelet marqués par une molécule fluorescente, qui permet l'enregistrement optique du signal électrique du neurone.

Neuroscience

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

Le département Neuroscience s'attache à décrire les mécanismes du système nerveux à différents niveaux : moléculaire, cellulaire, dialogue synaptique et circuits neuronaux. Des recherches fondamentales souvent à l'origine d'avancées thérapeutiques considérables.

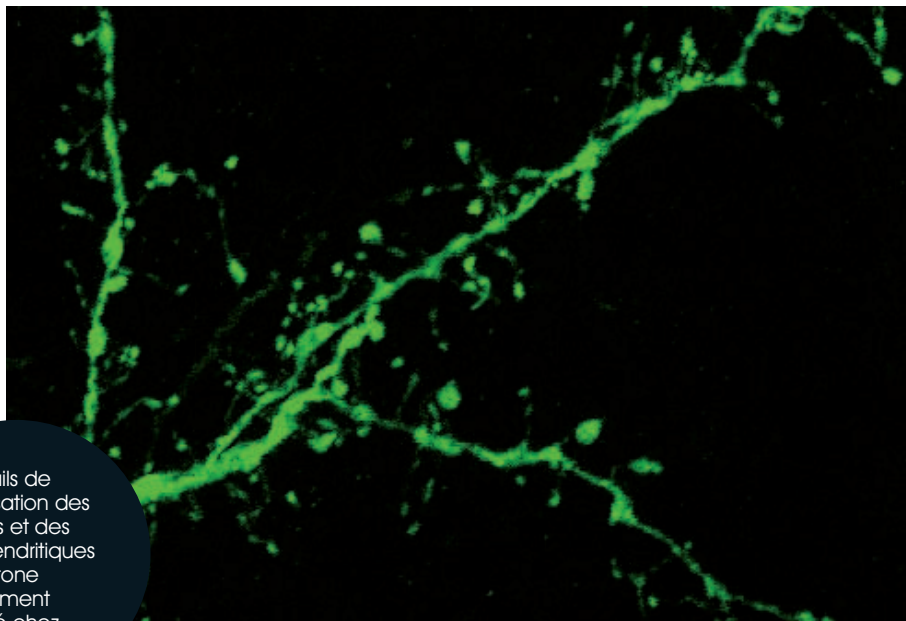
Plusieurs équipes du département ont défini leurs champs d'investigation au cours d'études génétiques menées dans des pathologies humaines mal comprises, comme les surdités, l'autisme ou les addictions. Les molécules identifiées servent aujourd'hui de point d'entrée pour le décryptage fin des assemblages moléculaires assurant des fonctions complexes des cellules nerveuses ou sensorielles et de leur évolution au cours du temps afin d'assurer la plasticité et l'adaptation du système nerveux à l'environnement. La compréhension de l'adaptabilité, qu'elle soit celle de la forme d'un récepteur chimique, du squelette cellulaire, d'une synapse, d'un réseau de neurones, d'une population neuronale nouvellement formée, ou du comportement d'un enfant vis-à-vis de son environnement, constitue le point focal vers lequel se dirigent les différentes équipes du département.

● L'ADAPTATION EN IMAGES

Le cerveau contient des milliards de neurones qui communiquent entre eux par des contacts spécialisés, appelés synapses. Les défauts de fonctionnement de ces synapses sont responsables de multiples désordres neurologiques, dont les troubles mnésiques de la maladie d'Alzheimer. Leurs propriétés, et en particulier leur capacité à moduler la force des communications qu'elles ont établies avec les neurones d'un même réseau, sont essentielles pour l'apprentissage et la mémorisation. Ces phénomènes sont traditionnellement explorés par des méthodes d'électrophysiologie.

Une nouvelle équipe, constituée cette année, l'unité Imagerie dynamique du neurone, s'est engagée dans l'ambitieuse entreprise de développer et d'appliquer des outils optiques pour étudier le fonctionnement des neurones dans le cerveau, et notamment le comportement synaptique dans des compartiments neuronaux inaccessibles par d'autres méthodes. L'analyse de la transmission synaptique par ces nouveaux moyens d'observation permet de s'affranchir de nombreux obstacles spatio-temporels et de visualiser et manipuler l'activité synaptique au plus près de la synapse.

Les chercheurs espèrent ainsi pouvoir identifier des mécanismes cellulaires nouveaux impliqués dans le transfert de l'information et mieux comprendre les capacités des neurones à les intégrer.



Détails de l'arborisation des dendrites et des épines dendritiques d'un neurone nouvellement généré chez l'adulte.

● L'AVANTAGE D'ÊTRE JEUNE !

Contrairement au dogme central qui voulait qu'un neurone perdu ne se retrouve plus, l'équipe Perception et mémoire a montré que le cerveau adulte était capable de produire de nouvelles cellules nerveuses tout au long de sa vie. En 2009, les mêmes neurobiologistes ont mis en évidence une propriété inattendue de ces nouveaux neurones : pendant les 12 premières semaines de leur vie, période cruciale pour leur intégration dans les circuits nerveux, ces jeunes cellules sont particulièrement réactives aux excitations et présentent des capacités d'apprentissage accrues. Cette hypersensibilité disparaît ensuite, et les nouvelles cellules nerveuses retrouvent des propriétés similaires à celles des autres cellules. Par ailleurs, deux semaines après leur formation, seulement 50 % d'entre elles ont réussi leur intégration dans les circuits neuronaux, condition indispensable à leur survie.

Ainsi, seuls certains néo-neurones – peut-être les plus actifs – parviendraient à établir de nouvelles connexions. Les autres étant éliminés pour assurer un renouvellement constant et progressif des cellules nerveuses au sein du bulbe olfactif.

La découverte, si elle se vérifiait pour d'autres structures cérébrales, permettrait de comprendre les difficultés rencontrées aujourd'hui lors de tentatives de greffes pour le traitement des maladies neurodégénératives. Si les nouveaux neurones ne montrent des propriétés importantes que durant quelques semaines, tenter de récupérer certaines fonctions cérébrales à l'aide d'un unique apport cellulaire est alors illusoire. À la lumière de ces résultats, stimuler les capacités naturelles du cerveau à produire des neurones de façon continue semble être la piste à privilégier.

● VERS UN TRAITEMENT DES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES DE L'ENFANT

Bien qu'elles concernent le plus souvent des sujets âgés, les maladies neurodégénératives existent chez l'enfant, où elles sont le plus souvent provoquées par un désordre métabolique d'origine génétique. La maladie de Sanfilippo est l'une des plus dramatiques, elle conduit à l'installation progressive d'un retard mental profond en quelques années, sans possibilité de rémission.

Les chercheurs de l'unité Rétrovirus et transfert génétique ont montré qu'il était possible de contrer le processus dégénératif à l'aide de la thérapie génique. Une injection intracérébrale de vecteurs viraux adéquats est capable de corriger le déficit génétique à l'origine de cette maladie. L'efficacité et l'innocuité de ce traitement, appliqué chez une trentaine de chiens présentant la même pathologie que les enfants atteints, ont été prouvées. Ce programme a été soutenu par l'Association française contre les myopathies.

Au vu des résultats encourageants obtenus chez les animaux malades, il s'agit maintenant de développer un essai clinique chez l'homme. En raison du lourd contexte réglementaire entourant la préparation d'essais de thérapie génique, la mise en place de cette étude bénéficie du savoir-faire du Pole Intégré de Recherche clinique, acquis depuis de nombreuses années dans le domaine des maladies infectieuses. Les conclusions de cette étude clinique ne seront connues qu'après le suivi pendant plusieurs années des enfants inclus dans les essais de tolérance, puis d'efficacité. L'administration de ce traitement pourrait stopper le processus dégénératif en cours, voire contrecarrer la maladie avant l'apparition des premiers symptômes.

4 unités
1 unité postulante
2 groupes à 5 ans

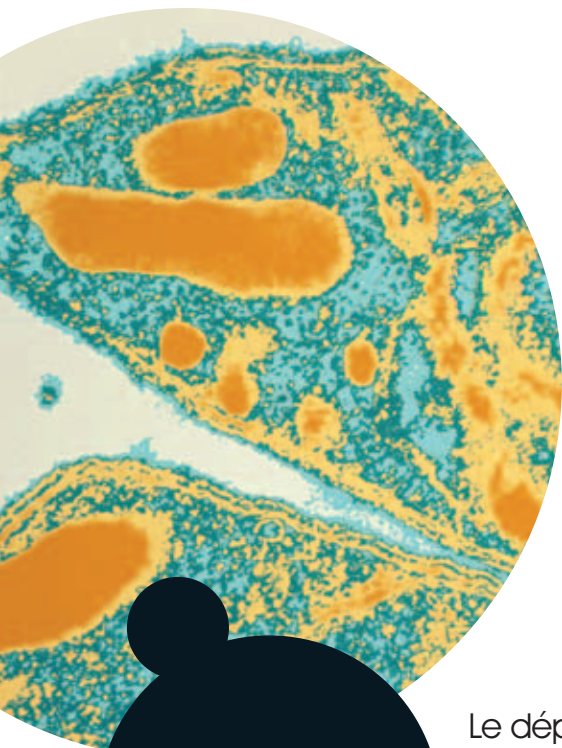


Image colorisée de *Plasmodium falciparum*, agent responsable des formes graves du paludisme (Grossissement x 75 000).

Parasitologie et mycologie

●●● ZOOM SUR 4 FAITS MARQUANTS

Le département étudie le mode de vie des parasites, de leurs vecteurs et les stratégies de survie de champignons. Des recherches au cœur des enjeux mondiaux de santé publique, où prévention, contrôle et traitement restent des préoccupations permanentes.

Le département étudie trois parasites eucaryotes majeurs responsables de maladies graves et aux répercussions sanitaires et économiques importantes dans les pays en développement : *Plasmodium spp*, agents du paludisme, *Leishmania spp*, agents de la leishmaniose, *Trypanosoma brucei*, responsable de la maladie du sommeil. Le moustique *Anopheles*, vecteur des *Plasmodium*, est étudié. Les recherches en mycologie portent sur *Aspergillus fumigatus*, responsable de mycoses de pronostic souvent fatal chez les personnes immunodéprimées, et *Cryptococcus neoformans*, responsable d'infections respiratoires graves.

Les travaux du département associent à la recherche fondamentale – sur des modèles *in vitro* et *in vivo* – des recherches biomédicales, des travaux de terrain et des essais cliniques de vaccins. De nouveaux modèles et outils expérimentaux sont développés pour mieux comprendre les interactions dynamiques micro-organismes/hôte, décoder les bases fondamentales du parasitisme et de la transmission par les vecteurs, élucider les mécanismes d'invasion de l'hôte par le champignon et cerner les facteurs de virulence, la pathologie et les stratégies de survie de ces organismes.

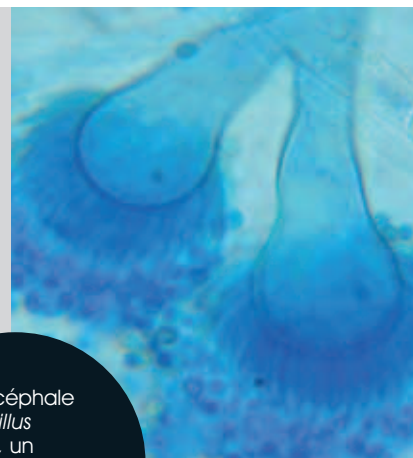
● UN BOUCLIER DE PROTECTION CONTRE LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Aspergillus fumigatus est un champignon à l'origine de pathologies respiratoires graves, les aspergilloses, souvent mortelles chez les patients immunodéprimés. Ses spores sont présentes dans l'atmosphère et continuellement inhalées par l'homme où elles se retrouvent dans les poumons.

Intéressés par l'établissement de l'aspergillose dans les poumons et les interactions d'*Aspergillus* avec l'hôte, les chercheurs de l'unité *Aspergillus* se sont demandé pourquoi les spores d'*Aspergillus*, qui sont de vraies bombes remplies d'antigènes et d'allergènes, ne déclenchaient pas de réponse immunitaire innée immédiate. Les travaux dans cette unité ont montré que la couche d'hydrophobines amyloïdes RodAp – présentes à la surface de la conidie en structure organisée connue sous le nom de « rodlets » –, est responsable de cette absence de reconnaissance immunitaire. Des tests effectués *in vitro* sur des cellules dendritiques humaines et *in vivo* chez la souris montrent en effet que, contrairement aux spores dormantes, des spores dépourvues de RodA – soit par mutation, soit au moyen d'un traitement chimique – ou encore des spores germées exemptes naturellement de RodA induisent une réponse immunitaire forte, confirmant le rôle de cette protéine dans l'absence de réponse immédiate de l'hôte.

Outre les avancées dans la compréhension des mécanismes de virulence d'*A. fumigatus* chez l'homme, ces travaux ouvrent des perspectives pharmacologiques intéressantes : dans le cadre de traitements thérapeutiques, la protéine RodA pourrait être utilisée pour encapsuler des médicaments et éviter une réponse négative du système immunitaire vis-à-vis de ces molécules thérapeutiques.

L'Institut Carnot-Pasteur Maladies infectieuses soutient deux projets à visée d'applications industrielles dans lesquels des équipes du département Parasitologie et mycologie collaborent avec des équipes du campus et du réseau international des Instituts Pasteur. Le projet « Optimisation de composés antipaludiques : approche rationnelle visant plusieurs cibles parasitaires de nouvelle génération » est coordonné par Jean-Christophe Barale, de l'unité Immunologie moléculaire des parasites. Le second, « Identification de nouvelles combinaisons médicamenteuses pour le traitement d'infections fongiques systémiques », implique l'unité *Aspergillus*, dirigée par Jean-Paul Latgé.



Tête bicéphale d'*Aspergillus fumigatus*, un champignon à l'origine de pathologies respiratoires graves.

● LE MÉCANISME D'INVASION DES APICOMPLEXES DÉMASQUÉS

Les apicomplexes sont des parasites capables de pénétrer en quelques secondes leur cellule hôte. *Plasmodium*, l'agent du paludisme, et *Toxoplasma*, qui infecte plus d'un tiers de la population mondiale, en sont des représentants majeurs. Des travaux collaboratifs entre l'Institut Cochin et l'unité Biologie et génétique du paludisme de l'Institut Pasteur ont montré que ces parasites, qui disposent d'un système de mobilité propre, ont également besoin de l'aide de la cellule hôte pour pénétrer la cellule.

En effet, le parasite induit la polymérisation *de novo* de l'actine de la cellule hôte, ce qui stabilise la jonction parasite-cellule sur laquelle le parasite s'ancre pour se propulser à l'intérieur de la cellule. Les équipes cherchent à présent à identifier les voies de régulation cellulaires mises en œuvre lors de la pénétration par les apicomplexes.

● RÉSISTANCE DES ANOPHÈLES À PLASMODIUM

Le moustique *Anopheles gambiae* est le principal vecteur de *Plasmodium falciparum*, responsable des formes graves du paludisme et d'environ 1 million de décès par an. Dans les populations naturelles d'*An. gambiae*, une proportion non négligeable des individus est résistante au parasite et donc ne le transmet pas à l'homme. La collaboration entre l'unité de recherche Génétique et génomique des insectes vecteurs, la plate-forme CEPIA* et une équipe IRD (Cameroun) a permis d'établir la contribution essentielle du gène APL1A à la résistance des moustiques au parasite humain et celle d'un gène apparenté, APL1C, à la résistance à des parasites

de rongeurs. Cette étude a permis d'identifier le premier gène impliqué dans la résistance spécifique de l'anophèle au parasite humain et de révéler l'ajustement fin de la réponse du moustique vis-à-vis de parasites infectant soit l'homme, soit les rongeurs.

● UNE NOUVELLE UNITÉ POUR MIEUX COMBATTRE LA MALADIE DU SOMMEIL

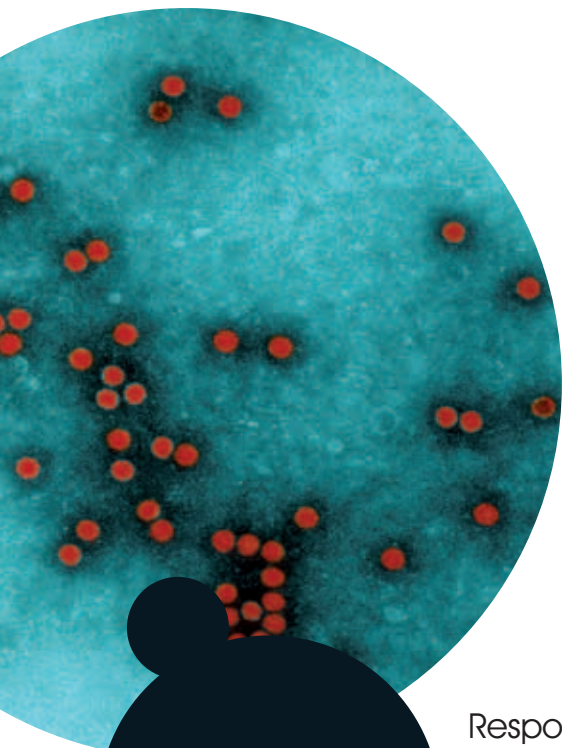
Trypanosoma brucei est le parasite responsable de la maladie du sommeil contre lequel aucun vaccin n'est aujourd'hui disponible. Le trypanosome est aussi un organisme modèle de premier choix pour l'étude des cils et flagelles. Dans ce contexte, l'unité Biologie cellulaire des trypanosomes développe deux axes de recherche.

Le premier axe consiste à étudier le cycle du trypanosome et la dynamique de l'infection, notamment durant les trois premières semaines de la contamination où le parasite est indétectable chez l'homme. Le second axe de recherche est tourné vers l'étude approfondie de leur flagelle. Certaines cellules humaines étant elles-mêmes dotées de flagelles ou de cils dont la structure et la composition moléculaire sont très bien conservées chez les eucaryotes. Les chercheurs ont donc eu l'idée d'utiliser *T. brucei* comme modèle d'étude pour les gènes suspectés dans les maladies génétiques (comme les polykystoses rénales qui touchent près d'une personne sur mille) impliquant un défaut dans le fonctionnement ou la structure de ces systèmes complexes.

En 2009, l'ensemble de ces travaux a confirmé l'unité postulante Biologie cellulaire des trypanosomes en tant qu'unité de recherche de l'Institut Pasteur.

8 unités
1 groupe à 5 ans
1 plate-forme technologique

* Centre de production et infection des anophèles de l'Institut Pasteur.



Poliovirus, agent de la poliomyélite dont l'homme est le seul hôte naturel (grossissement x 160 000). Image colorisée.

Virologie

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

Responsables d'infections chroniques, ponctuelles, plus ou moins sévères, voire mortelles, les virus pathogènes pour l'homme sont légions. Le département Virologie s'attache à les étudier sous toutes les coutures pour mieux les combattre.

Le département se consacre à l'étude des virus : leur organisation moléculaire, les interactions avec leur hôte et les déterminants de pathogénicité. Parmi les virus étudiés, on trouve des virus à l'origine de cancers comme les papillomavirus ou les virus des hépatites B et C, les rétrovirus tels que le VIH ou le HTLV, les arbovirus, transmis par les insectes et responsables de maladies sévères comme la dengue (grippe des tropiques), la fièvre jaune, la fièvre de la vallée du Rift et des virus respiratoires.

Pour mieux comprendre leurs mécanismes d'infections par ces virus et leurs modes de propagation dans un organisme, les virologistes développent de nombreuses collaborations au sein de l'Institut Pasteur et avec le Réseau international des Instituts Pasteur. Abrisant 4 des 21 Centres nationaux de référence (CNR), le département joue un rôle prépondérant dans la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses. Le CNR pour la grippe région Nord, à l'origine du premier test de détection rapide du virus A(H1N1) en France, a occupé une place centrale dans le dispositif national de prévention et de lutte contre cette pandémie. (Voir « Faits marquants » p. 15)

● LE VACCIN CONTRE LA POLIOMYÉLITE DÉVOYÉ PAR UN VIRUS INOFFENSIF

Le vaccin contre la poliomyélite, administré à l'occasion des grandes campagnes de vaccination orchestrées par l'Organisation mondiale de la santé depuis 1988, a permis de pratiquement éradiquer les virus sauvages responsables de cette maladie, diminuant de plus de 99 % les cas de poliomyélite dans le monde (source : OMS). Pourtant, de récentes épidémies de poliomyélite, dues à la circulation de souches virulentes dérivées du vaccin, ont été rapportées dans les pays où la couverture vaccinale faiblissait.

Les équipes de l'unité Biologie des virus entériques, en collaboration avec celles de l'unité Virologie médicale de l'Institut Pasteur de Madagascar, ont montré que ces nouvelles souches virulentes étaient issues de la recombinaison génétique du virus atténué du vaccin antipoliomyélite avec certains entérovirus phylogénétiquement proches, les virus coxsackie A. L'analyse de prélèvements de terrain a par ailleurs confirmé la présence fréquente de ces virus chez l'enfant, et donc leur circulation. En plus des mutations qu'elles engendrent, cette recombinaison entre le poliovirus vaccinal et un virus coxsackie, virus a priori peu ou pas pathogène chez l'homme, contribue à faire du virus recombinant un pathogène virulent.

Outre l'importance de conduire des politiques de vaccination soutenues dans toutes les régions du globe, ces travaux mettent en évidence les innombrables échanges génétiques auxquels se livrent les virus locaux d'un même milieu. Un exemple de coévolution virale et d'émergence à prendre en compte pour prévenir de futures épidémies de poliomyélite.

Dans la catégorie « jeunes chercheurs », Marco Vignuzzi, chef du groupe à cinq ans Populations virales et pathogenèse, et Carla Saleh, chef du groupe à cinq ans Virus et interférence ARN, ont vu leurs projets de recherche primés par le programme « Idées » du 7^e programme cadre de Recherche et de développement, mis en œuvre par le Conseil européen de la Recherche. Ce programme a pour objectif de financer des projets de recherche « à la frontière des connaissances » avec pour seul critère d'évaluation l'excellence scientifique. Deux financements, répartis sur cinq ans, sont donc attribués au projet Diversité génétique des virus à ARN, atténuation et développement vaccinal de Marco Vignuzzi, et au projet Interférence par l'ARN et immunité virale chez les insectes de Carla Saleh.



Carla Saleh et Marco Vignuzzi, chefs de groupes à cinq ans

● UNE STRUCTURE CLÉ DU VIRUS DE LA BRONCHIOLITE ÉLUCIDÉE

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est responsable de plus de 70 % des bronchiolites hivernales chez les jeunes enfants. Malgré les efforts de la communauté scientifique depuis une cinquantaine d'années, aucun vaccin n'est disponible pour ce virus. Et les traitements disponibles sont peu efficaces. Le VRS, dit « à ARN », stocke son matériel génétique sur une molécule d'ARN simple brin qui est enveloppé par une protéine, la nucléoprotéine. Lorsque le virus pénètre dans les cellules pulmonaires, le rôle de la nucléoprotéine est à la fois de protéger l'ARN viral des défenses immunitaires de l'hôte durant son parcours au sein de la cellule et de participer à sa multiplication en présentant l'ARN à l'enzyme virale qui le copie.

Pour étudier le fonctionnement de la nucléoprotéine, les chercheurs l'ont cristallisée et ont reconstitué, grâce à la diffraction de rayons X, une image détaillée à haute résolution de sa structure tridimensionnelle. La nucléoprotéine est constituée de deux domaines qui se referment autour de l'ARN comme une pince. Les scientifiques ont émis l'hypothèse que lors de la réplication virale, la pince s'ouvre lors du contact avec la polymérase, lui permettant l'accès à la lecture de l'information génétique de la séquence d'ARN. L'ARN viral serait toujours protégé au sein de la nucléocapside. L'image détaillée de cette structure 3D, qui a fait l'objet d'un dépôt de brevet, devrait permettre le développement d'agents thérapeutiques efficaces, en créant « sur mesure » des molécules capables de bloquer l'ouverture de la nucléoprotéine et donc d'inhiber la réplication virale.

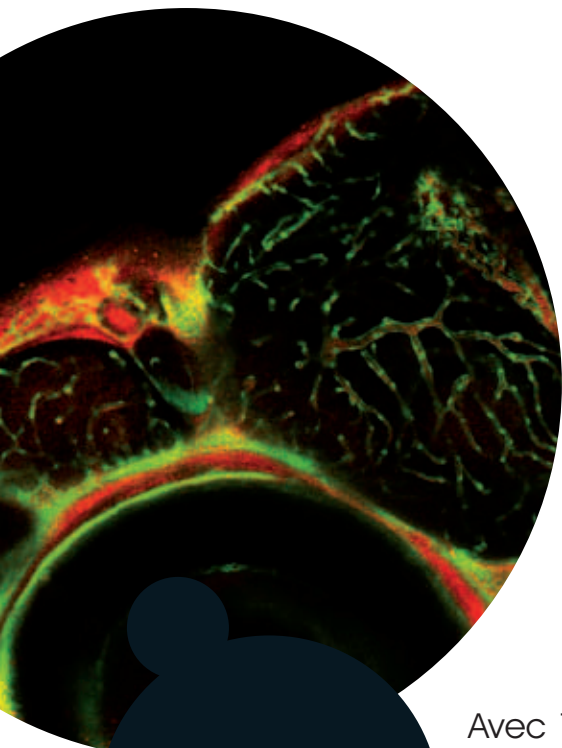
● QUAND LE VIRUS DE LA RAGE S'INSTALLE DANS LES NEURONES

Lorsque le virus de la rage infecte un neurone, il stocke ses protéines et son matériel génétique sous forme d'agrégats sphériques de grande taille, appelés corps de Negri. Les corps de Negri se forment dans une zone proche du noyau où est drainé l'ensemble de la machinerie cellulaire nécessaire à la multiplication de ce virus et à son assemblage. Le virus s'aménage ainsi une « usine à virus » en détournant à son profit les ressources et la machinerie du neurone qu'il infecte.

Les chercheurs de l'unité Neuro-immunologie virale viennent de mettre en évidence que les corps de Negri séquestrent en leur centre une des protéines du neurone, la protéine TLR3, et que celle-ci était essentielle à la formation des corps de Negri.

Dans un neurone, la protéine TLR3 aurait deux fonctions, celle d'assurer la défense de la cellule contre une infection virale et celle de limiter la croissance des axones. Il se pourrait donc que la séquestration de TLR3 dans les corps de Negri favorise non seulement la multiplication du virus de la rage en lui permettant de construire des corps de Negri, mais puisse aussi contribuer à maintenir en vie le neurone infecté : d'une part en le soustrayant aux mécanismes de défense déployés par la cellule, et d'autre part en favorisant la régénération axonale.

15 unités
2 unités postulantes
2 groupes à 5 ans
3 laboratoires



Embryon de poisson zébrain (MO).

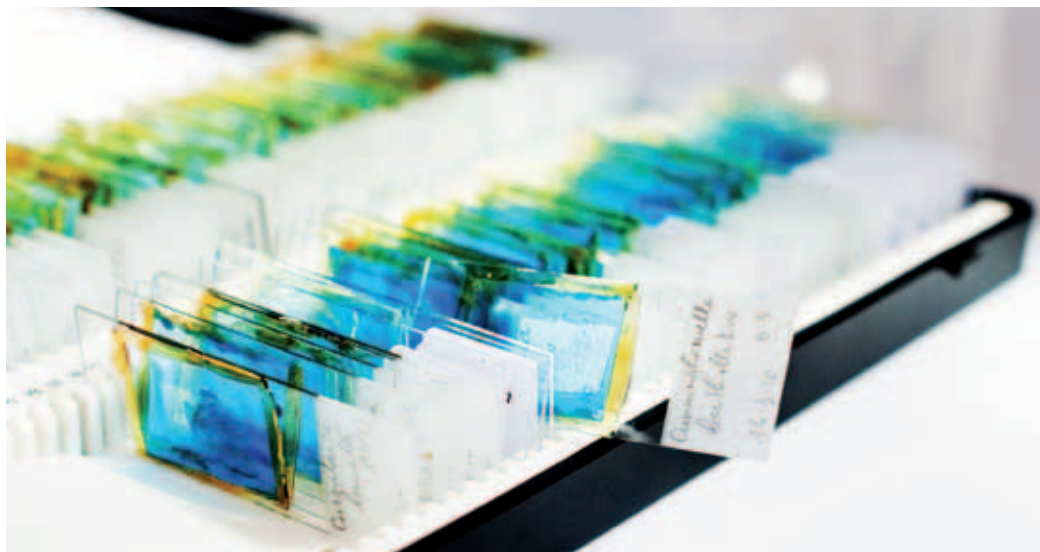
Plates-formes technologiques

Avec 14 plates-formes technologiques, un centre de production d'anophèles, un groupe Logiciels et banques de données et des collections de micro-organismes regroupées au sein du centre de Ressources biologiques, l'Institut Pasteur investit en permanence dans les équipements de pointe nécessaires à la réalisation de projets de recherche, notamment dans le domaine des maladies infectieuses.

● GENOPOLE INSTITUT PASTEUR

Le développement rapide de nouvelles technologies d'analyses moléculaire et génomique a transformé la recherche biomédicale. La Genopole de l'Institut Pasteur regroupe dix plates-formes technologiques permettant de mutualiser l'accès à ces technologies et à l'expertise nécessaire à leur application, du séquençage des génomes à l'étude de leur fonctionnement et à la caractérisation physico-chimique des protéines qui en dérivent. Quatre-vingts chercheurs, ingénieurs et techniciens, aux compétences très diverses, participent à des projets relevant de la recherche fondamentale ou du secteur de la santé et ont cosigné plus de 65 publications en 2009. Les plates-formes de la Genopole, organisées en deux pôles, Physico-chimie des macromolécules et Génomique, ont reçu le label du GIS-IBiSA respectivement en 2008 et 2009.

Les nouvelles techniques de séquençage, mille fois plus rapides, ont bouleversé l'analyse de l'information génétique. Elles permettent le séquençage de centaines de génomes et la caractérisation des polymorphismes à très grande échelle. L'analyse ciblée de gènes candidats ou l'étude du polymorphisme à l'échelle du génome complet ont permis la découverte de gènes de prédisposition à différentes maladies chez l'homme ou dans des organismes modèles. L'étude de la transcription à grande échelle en combinant le séquençage et les puces à ADN permet de comprendre la physiologie des micro-organismes et la réponse de l'hôte à une infection. Ces méthodes sont aussi appliquées à des questions plus fondamentales comme l'identification de petits ARN régulateurs ou l'étude du développement de l'embryon et permettent d'étudier les processus



80 chercheurs, ingénieurs et techniciens de la Genopole, aux compétences très diverses, participent à des projets relevant de la recherche fondamentale ou du secteur de la santé et ont cosigné plus de 65 publications en 2009.

épigénétiques à l'échelle du génome dans des conditions normales ou pathologiques.

Pour l'analyse des macromolécules, la Genopole propose un panel complet de technologies allant de la production de protéines recombinantes dans des systèmes procaryotes ou eucaryotes à leur caractérisation par des méthodes physico-chimiques. Différentes technologies de protéomique et de biochimie analytique permettent d'aborder des problématiques très diverses sur les modifications post-traductionnelles des protéines, les régulations cellulaires, le trafic intracellulaire ou l'organisation des complexes macromoléculaires. L'automatisation complète de la cristallogénèse des macromolécules biologiques contribue au développement de la biologie structurale à l'Institut Pasteur. L'énergétique et la dynamique des macromolécules biologiques, leur assemblage en complexes et l'interaction avec des ligands peuvent être abordés au moyen de 15 instruments de biophysique.

L'équipe Intégration et analyse génomiques met en œuvre les méthodes informatiques pour l'analyse et la gestion des données génomiques et postgénomiques produites par les approches haut débit, afin de faciliter leur analyse par des algorithmes multiples. L'application du séquençage nouvelle génération nécessite des développements informatiques réalisés dans le cadre d'une étroite collaboration avec les équipes de recherche du campus.

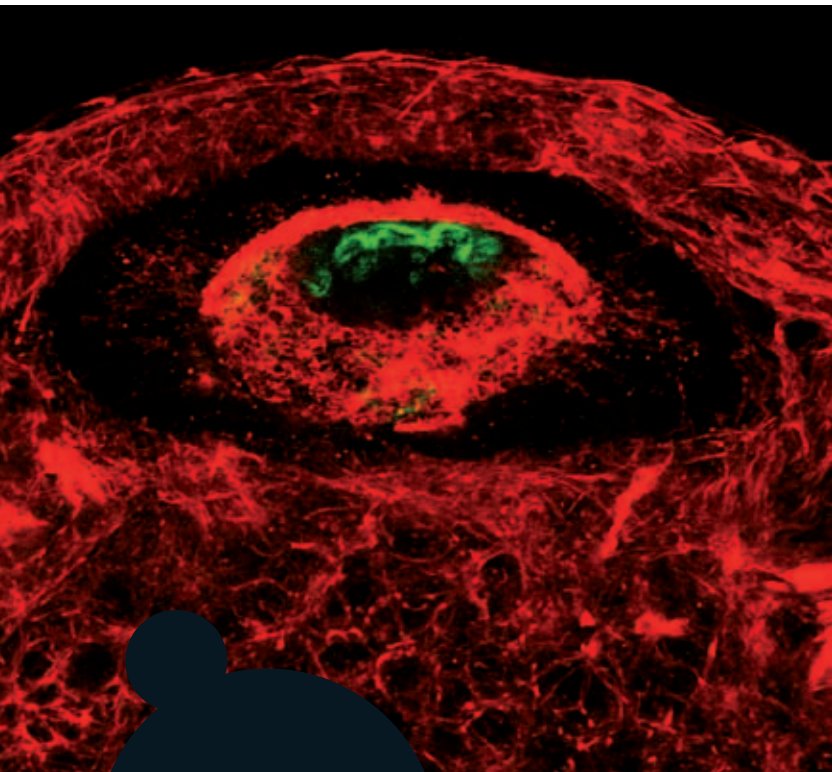
La Genopole coordonne avec un support financier de la région Île-de-France l'étude protéomique des maladies parasitaires et un réseau visant à appliquer le séquençage de nouvelle génération en microbiologie clinique.

● L'IMAGOPOLE

L'Imagopole ou pôle de Dynamique moléculaire et fonctionnelle regroupe quatre plates-formes technologiques : l'Imagerie dynamique, la Microscopie ultrastructurale, la Cytométrie en flux et plus récemment le centre d'Immunologie humaine. Avec ses 35 ingénieurs-techniciens, l'Imagopole est engagée dans des projets de recherche scientifique nécessitant des techniques conventionnelles ou élaborées d'imagerie au niveau moléculaire et/ou cellulaire. L'Imagopole propose à la communauté scientifique son expertise dans des techniques de pointe en imagerie optique, électronique et en cytométrie pour l'étude des maladies infectieuses.

Ce pôle a pour but de fournir aux chercheurs :

- l'accès aux technologies et expertises de pointe ;
- une contribution originale en termes de développement technologique pour les projets de recherche qui l'exigent ;
- des locaux labellisés « laboratoires biologiques » de niveaux P2 à P3, spécialement adaptés aux analyses de matériels biologiques



Surface d'un ovocyte de souris (MO).

La certification ISO 9001-2000 valide l'engagement de l'Imagopole à améliorer en permanence la qualité de ses prestations et les relations avec ses utilisateurs.

permettant de réaliser des expériences sur cellules vivantes et sur des agents infectieux.

L'Imagopole a obtenu fin 2007 la certification ISO 9001-2000 pour la réalisation de prestations en microscopie photonique, électronique et en cytométrie. Cette certification valide l'engagement de l'Imagopole à améliorer en permanence la qualité de ses prestations et les relations avec ses utilisateurs.

IMAGERIE DE L'INFECTION

À l'heure actuelle, les principaux exemples de pathogènes ciblés par les technologies d'imagerie via l'Imagopole incluent des parasites comme *Plasmodium* (responsable du paludisme) et *Leishmania* (responsable de la leishmaniose viscérale). L'infection par des virus comme le virus du sida (VIH), le virus de l'hépatite C et les papillomavirus humains est également traitée. Sont également étudiées les infections par les bactéries comme *Listeria* et *Shigella* ou les mycobactéries responsables de la tuberculose. De plus, les technologies d'imagerie sont également utilisées dans les recherches sur les maladies émergentes comme le SRAS, la grippe aviaire, et le chikungunya. L'examen de matériels infectieux nécessitera l'installation de plus d'équipements dans des laboratoires sécurisés

mais également l'acquisition de méthodes d'imagerie automatisée en cytométrie et en imagerie photonique permettant ainsi l'imagerie de cellule vivante à haut débit.

QUELQUES EXEMPLES DE PROJETS

Développement d'une approche de microscopie corrélative

Les ingénieurs de l'Imagopole travaillent à la mise en place d'une approche corrélative qui permet de combiner les données obtenues par la (cryo-)microscopie à fluorescence avec l'information structurale obtenue en 2D par la (cryo-)MET et en 3D par (cryo-)tomographie électronique. La localisation de structures marquées en fluorescence sur l'échantillon congelé s'effectue par une nouvelle technique, la cryo-microscopie à fluorescence, implantée dans l'Imagopole. Cette nouvelle approche sera appliquée à différentes problématiques de l'Institut Pasteur, comme l'étude des bactéries pathogènes isolées ou les relations hôtes-pathogènes.

Acquisition de systèmes d'imagerie pour le criblage

L'étude des processus des maladies infectieuses nécessite l'analyse de la dynamique d'interaction hôte-pathogène aussi bien au niveau moléculaire que cellulaire. La localisation de ces événements au sein de cellules vivantes, leur mesure et leur quantification sont essentiellement basées sur l'utilisation des techniques d'imagerie. Ces techniques apportent des informations majeures et nouvelles pour comprendre les mécanismes à un niveau moléculaire, fonctionnel et structural. Entre

14 plates-formes technologiques

1 centre de production d'anophèles

1 groupe Logiciels et banques de données

Des collections de micro-organismes regroupées au sein du centre de Ressources biologiques

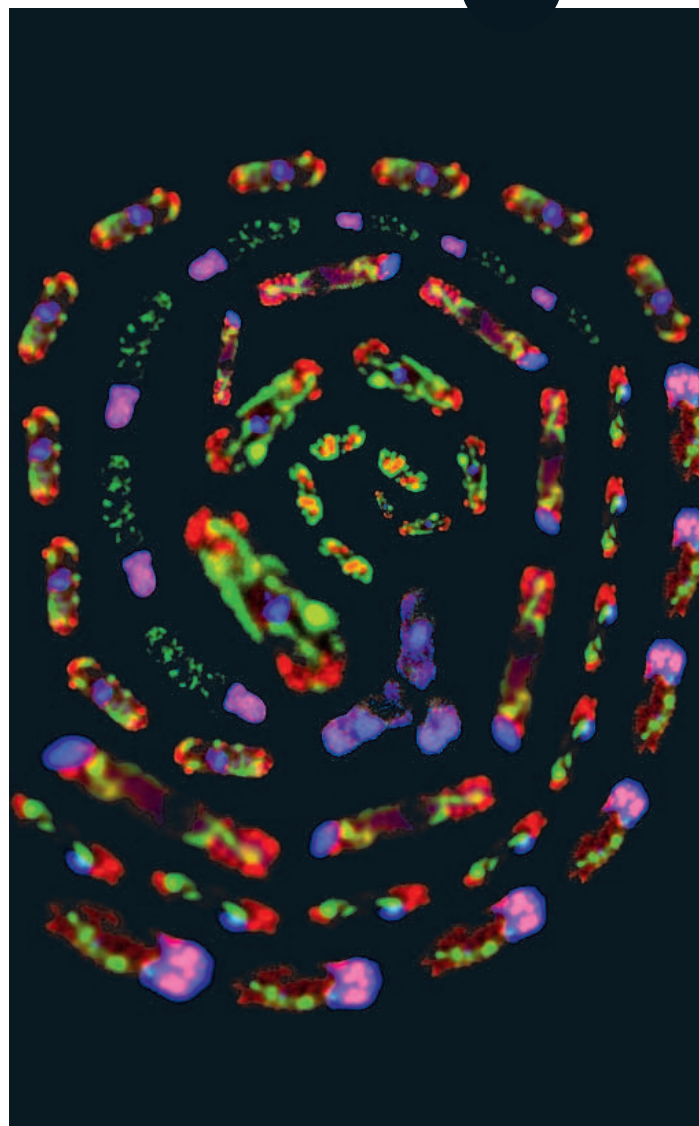
Levures
Schizosaccharomyces pombe (MO).

autres, elles nécessitent l'analyse quantitative d'images à haute résolution en deux et trois dimensions, couplées à un échantillonnage statistiquement significatif. Depuis 2009, de nouveaux systèmes d'imagerie à haut débit et à haute résolution pour le criblage de cellules adhérentes et non adhérentes sont mis à la disposition des scientifiques pour permettre d'avoir une information quantitative hautement résolue au sein d'une cellule unique associée à un échantillonnage élevé. Ces systèmes de criblage sont également reliés à une base de données qui permettra la visualisation, l'analyse et le partage des images biologiques au sein de l'Institut Pasteur. Ce projet est financé par la région Île-de-France (projet SESAME 2007).

Développement d'un système pour l'étude de la distribution de l'oxygène dans les cellules

La bactérie *Shigella flexneri* infecte l'épithélium du côlon humain en envahissant les cellules épithéliales de faible pH et de faible teneur en oxygène. La bactérie provoque alors la phagocytose de la cellule et induit son apoptose, ce qui provoque une dysenterie bacillaire chez l'homme.

La recherche se concentre sur le développement d'un système permettant l'identification d'une corrélation entre la virulence bactérienne et la distribution d'oxygène dans les cellules et les tissus. Par l'utilisation de capteurs fluorescents sensibles à l'oxygène, les chercheurs étudieront la distribution d'oxygène de cellules et de tissus, avant et pendant l'infection bactérienne. *Shigella flexneri* sera utilisée comme modèle bactérien, les variations de fluorescence seront suivies par la modulation du temps de vie du marqueur fluorescent.





2009

santé publique

Entre renforcement de la recherche clinique et collaborations avec le monde hospitalier, l'Institut Pasteur a mis en place les meilleures conditions pour faciliter et accélérer le passage de la recherche dite académique à ses applications. Grâce à ses structures spécialisées, il est un acteur indispensable et reconnu pour la surveillance et la caractérisation des maladies infectieuses.

Recherche clinique et santé publique

L'Institut Pasteur a toujours contribué à assurer le plus rapidement possible le passage de ses découvertes à leurs applications dans le domaine de la santé humaine.

La pandémie de grippe A(H1N1) d'avril 2009 illustre à cet égard la réactivité de l'Institut Pasteur tant pour la mise au point en quelques jours du test diagnostique et sa transmission à la communauté médicale que pour le lancement de programmes de recherche sur cette thématique par le département Virologie.

En 2009, l'Institut Pasteur a notamment (i) poursuivi les projets de recherche dans les domaines du vaccin et de la thérapie génique, (ii) contribué au développement d'une recherche éthique sur le campus et dans le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP), (iii) renforcé ses liens institutionnels avec l'AP-HP.

UNE RECHERCHE CLINIQUE DIVERSIFIÉE ET ÉTHIQUE

En 2009, le comité de Recherche clinique, placé sous la responsabilité de la direction médicale, a examiné la conformité réglementaire, juridique et éthique de 52 projets de recherche sur la personne ou sur les produits qui en sont issus, émanant d'équipes pasteuriennes et d'organismes extérieurs avec lesquels elles collaborent (35 projets instruits en 2008). L'Institut Pasteur s'est porté promoteur-responsable légal de 19 projets. Vingt pour cent des dossiers soumis émanent du RIIP.

Ce comité s'est doté d'un Institutional Review Board (IRB) qui permet aux chercheurs d'obtenir un avis IRB indispensable pour accéder à certains fonds américains et exigé pour publier dans certaines revues internationales.

Le pôle intégré de Recherche clinique (PIRC) a poursuivi l'accompagnement de projets d'envergure promus par l'Institut Pasteur :

- développement de candidats vaccins contre le VIH (F. Tangy), le cancer du sein (MagTn3 : C. Leclerc), le charbon (M. Mock en lien avec la DGA), les shigelloses (Ph. Sansonetti, L. Mulard) ;
- projet de thérapie génique dans la maladie de Sanfilippo (J.-M. Heard).

Soucieux de mener ses recherches dans un cadre éthique irréprochable, l'Institut Pasteur, avec l'appui du comité de Vigilance éthique, s'est doté d'une charte d'éthique destinée aux chercheurs du campus et du RIIP. Dans cette même perspective, un diplôme universitaire « Recherche sur la personne et éthique appliquée », coordonné par le conseiller pour l'éthique de la recherche et le PIRC, est désormais proposé aux pasteuriens et chercheurs extérieurs.

La plate-forme d'Investigation clinique et accès aux ressources biologiques (ICAReB), au travers de ses cohortes de volontaires sains et malades et de ses activités de biobanque, a su répondre à la sollicitation croissante du campus dans un contexte contraint : 26 équipes de recherche utilisatrices (10 en 2007), participation à 2 PTR, 11 500 échantillons générés en 2009 (contre 2 500 en 2007 et 7 500 en 2008), gestion de la biobanque de l'OMS sur les trypanosomiasés africaines... Cette plate-forme a en outre engagé une activité de recherche sur les bioressources dans le but d'optimiser la qualité de traitement et de conservation des échantillons biologiques. Enfin,



85 449 actes vaccinaux

15 299 consultations en pathologies infectieuses et tropicales et en médecine des voyages

7 908 consultations d'allergologie

2 249 consultations pour la rage

elle a clos en 2009 la première vague de déclaration des collections d'échantillons biologiques humains, soit l'ensemble des collections détenues par une vingtaine d'unités pasteuriennees déclarées au ministère de la Recherche.

UN DIALOGUE DIRECT AVEC LE MONDE HOSPITALIER AU TRAVERS DE DEUX TASKFORCES

La signature d'un accord-cadre entre l'Institut Pasteur et l'AP-HP en août 2009 est venue officialiser le lien déjà fort mais perfectible entre l'Institut Pasteur et le monde hospitalier. Cet accord prévoit notamment des dispositions sur les flux de personnels (postes d'accueil, contrats d'interface et des programmes communs de recherche). C'est dans ce contexte que la direction médicale a mis en place deux taskforces en lien avec des cliniciens et des pasteuriens :

- le programme PATHODISC, coordonné depuis janvier 2009 par M. Eloit et suivi par un comité médical, portant sur l'identification par pyroséquençage et méthodes complémentaires de pathogènes susceptibles d'être impliqués dans des situations pathologiques particulières ;
- le groupe Sepsis, coordonné depuis octobre 2009 par J.-M. Cavaillon portant dans un premier temps sur « Génétique et sepsis » et « Virus et sepsis ».

LE CENTRE MÉDICAL

Le centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP) est la seule entité de l'Institut en contact direct avec le public (centre de vaccinations internationales, consultations de maladies infectieuses et tropicales, de médecine des voyages et d'allergologie, laboratoire d'analyses médicales).

L'extension de l'activité du CMIP à la pédiatrie

Une consultation dédiée aux enfants voyageurs a été mise en place, visant à assurer leur prise en charge avant le départ et au retour de voyage (notamment en cas d'expatriation). Cette démarche s'inscrit dans un suivi familial intégré.

La démarche de certification

L'année 2009 a vu progresser la démarche de certification du CMIP, grâce aux groupes de travail impliquant toutes les catégories de personnel du CMIP. L'année 2010 devrait concrétiser cette démarche par l'obtention de cette certification. L'implication effective de la Haute Autorité de santé (HAS), en tant qu'observateur, a été officialisée.

Formation médicale continue

Quatre sessions de formation médicale continue ont été organisées en 2009 par les médecins du CMIP et du service des maladies infectieuses de l'hôpital Necker, au travers du centre d'infectiologie Necker Pasteur : « conduite à tenir en postexposition au VIH », « conduite à tenir devant une fièvre au retour de pays tropical », « parasitoses autochtones : clinique, diagnostic, traitement » et « infections et grossesse ».

Recherche clinique

Le centre médical poursuit une activité de recherche clinique sur plusieurs thématiques : infection à VIH (en lien avec l'ANRS), recherche d'agents infectieux dans des troubles de l'olfaction, paludisme...

Centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS

Les centres nationaux de référence (CNR) et les centres collaborateurs de l'Organisation mondiale de la santé (CCOMS) contribuent aux missions de santé publique de l'Institut Pasteur, en tant qu'observatoires microbiologiques des maladies transmissibles.

Vingt-trois unités de recherche de l'Institut Pasteur ont été désignées par le ministère de la Santé, pour cinq ans (mandat 2006-2010) ; 21 comme CNR et deux comme laboratoires associés. Ils sont les partenaires de la direction générale de la Santé (DGS) et de l'Institut de veille sanitaire. Sept centres collaborateurs de l'Organisation mondiale de la santé (CCOMS) exercent un rôle similaire pour l'OMS au sein d'un réseau international de laboratoires experts. L'activité des CNR et CCOMS bénéficie de l'environnement scientifique des unités qui les hébergent et des structures d'appui, notamment la plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique et la Cellule d'intervention biologique d'urgence, pour développer des outils et des recherches utiles aux missions qui leur sont confiées.

CNR DU VIRUS INFLUENZAE (RÉGION NORD)

Il participe à l'effort national et international de surveillance épidémiologique des virus grippaux et assure le suivi des virus grippaux circulants en termes d'adéquation avec les souches vaccinales et de sensibilité aux antiviraux.

Après une épidémie de grippe d'ampleur modérée liée à des virus A(H3N2), l'année 2009 a été marquée par l'émergence fin avril du virus pandémique A(H1N1) 2009. Dans ce cadre, le CNR a été très fortement sollicité tout au long de l'année tant en termes d'activités de conseil auprès des différentes instances nationales et internationales que pour les analyses virologiques pour le nord de la France mais aussi pour les collectivités et régions d'outre-mer ou certains pays étrangers.

Des tests de détection ont été très rapidement développés et transférés au réseau des laboratoires « grippe A » mis en place par la DGS ainsi qu'aux laboratoires du Réseau international des Instituts Pasteur. La caractérisation des virus pandémiques tant pour les formes graves que dans le cadre de la surveillance en population par le réseau des groupes régionaux d'observation de la grippe a permis de mettre en évidence des virus résistants à l'oseltamivir, principalement chez des sujets traités immunodéficients mais également pour un cas non traité en population générale.

Un virus porteur d'une mutation dans l'hémagglutinine (*D222G*) susceptible de favoriser la multiplication virale au niveau pulmonaire a également été identifié. Les analyses par séquençage en collaboration avec la plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique et les caractérisations antigéniques ont permis de confirmer l'absence de variations majeures pour les virus circulant en France.

CNR DES LISTERIA (ET CCOMS)

Depuis 2006, une augmentation du nombre de cas de listériose humaine a été constatée. Cette tendance s'est maintenue en 2009, avec plus de 300 cas déclarés. Cette augmentation a également été observée dans d'autres pays européens.



Cellule infectée par *Listeria monocytogenes*. Les protéines de surface (en bleu) de *Listeria* permettent de visualiser les bactéries. En rouge et vert, l'actine, une protéine constitutive des cellules.



Le CNR de la Mycologie et des antifongiques a contribué à l'expertise de l'Infectious Diseases Society of America pour mettre à jour les recommandations de prise en charge des patients atteints de cryptococcose.

étude phylogénétique par Multilocus Sequence Typing (MLST) avec des souches originaires des cinq continents, ce qui permettra une connaissance approfondie de la biodiversité et de l'évolution de l'espèce *Listeria monocytogenes*.

CNR DE LA MYCOLOGIE ET DES ANTIFONGIQUES

Le CNR a contribué à l'expertise de l'Infectious Diseases Society of America pour mettre à jour les recommandations de prise en charge des patients atteints de cryptococcose. Par ailleurs, une collaboration avec l'InVS a permis d'établir, pour la première fois à l'échelle d'un pays, une augmentation de l'incidence des mucormycoses chez les patients atteints d'hémopathies malignes ou de diabète insulino-dépendant. Cette étude devrait permettre de renforcer les études taxonomiques, physiopathologiques et thérapeutiques sur cette mycose invasive encore très méconnue et pourtant létale dans plus de 50 % des cas et sur les agents qui en sont responsables.

CNR DES MÉNINGOCOQUES

En 2009, le CNR a pu alerter les autorités de santé publique de l'émergence d'un nouveau clone du séro-groupe C présentant une gravité clinique particulière. Cette émergence a été l'un des facteurs principaux dans la révision de la stratégie vaccinale contre le méningocoque en France. Un autre élément contribuant à cette révision a été l'association spatio-temporelle entre grippe et infections invasives à méningocoque.

Le CNR a analysé cette association et proposé que la neuraminidase virale favorise l'adhésion (et donc la colonisation) des cellules épithéliales par le méningocoque. Ainsi, le Haut conseil de santé publique en France (HCSP) a recommandé

Le taux de mortalité de 25 à 30 %, souligne l'importance de la surveillance de cette pathologie. Le CNR est mobilisé auprès des autorités sanitaires nationales et internationales pour tenter de comprendre les raisons de cette récente augmentation. En lien avec l'AFSSA et l'InVS, le CNR a ainsi participé à la rédaction d'un rapport sur ce sujet (<http://www.afssa.fr/Documents/MIC-Ra-ListerioseAliments.pdf>).

Dans ce contexte, le CNR a été sollicité par les autorités sanitaires françaises pour la gestion d'alertes sur des produits contaminés en France et dans des pays tiers, ainsi que par les autorités sanitaires autrichiennes dans le cadre d'une épidémie. Il a également apporté son aide pour la mise en place de systèmes de surveillance au Portugal et en Algérie.

Le CNR a optimisé les modalités diagnostiques des gastro-entérites à *Listeria monocytogenes* et approfondi la compréhension de cette forme clinique particulière. Le CNR a également mis en évidence l'implication de *Listeria ivanovii*, dans des cas de listériose humaine, et décrit une nouvelle espèce, *Listeria rocourtiae*. En collaboration avec la plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique, le CNR a finalisé un schéma de caractérisation des souches selon la méthode MLVA (Multi Locus Variable Number Tandem Repeat Analysis). Il a également conduit une

21 centres nationaux de référence
2 laboratoires associés
7 centres collaborateurs de l'OMS

en 2009 la généralisation de la vaccination contre le méningocoque en France pour les nourrissons entre l'âge de 12 et 24 mois avec une seule dose de vaccin méningococcique conjugué de sérotype C. De plus, le HCSP recommande l'extension de cette vaccination (rattrapage) jusqu'à l'âge de 24 ans révolus selon le même schéma à une dose.

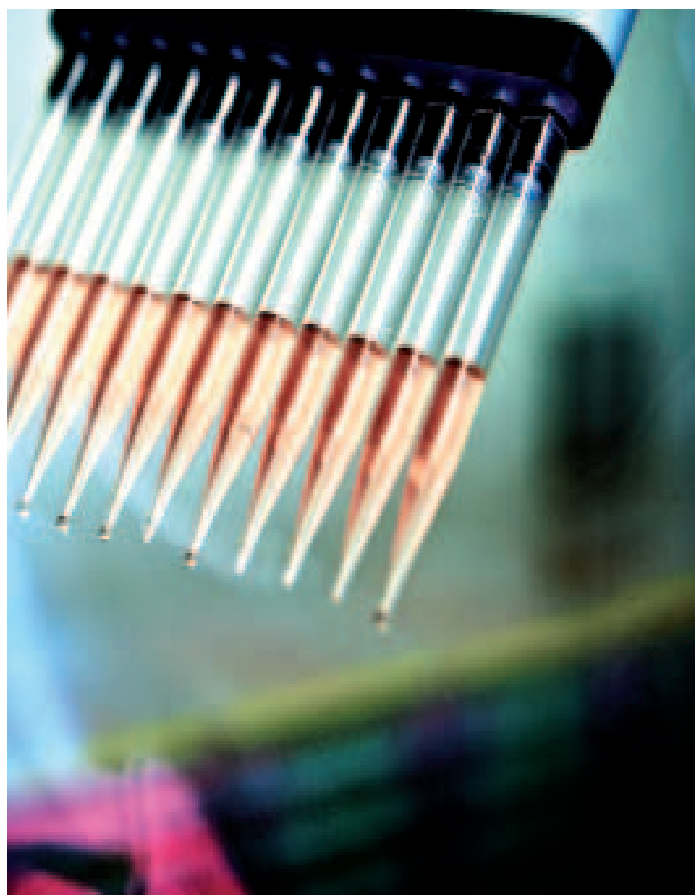
CNR DES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (PVH)

Le CNR a centré ses activités sur les méthodes de détection des infections par PVH et la mise en place de programmes destinés à déterminer la distribution des PVH avant l'introduction de la vaccination contre les PVH 16 et 18 responsables de 70 % des cancers du col utérin.

Le CNR a réalisé une enquête sur les méthodes de génotypage et les milieux de conservation des cellules utilisées par 35 laboratoires de virologie hospitaliers et privés. Il a évalué les performances de cinq trousse commerciales de génotypage des PVH couramment utilisées dans les laboratoires de virologie. Le CNR élabore pour ces laboratoires un support comportant un panel de PVH destiné à évaluer les performances des méthodes de génotypage. Il travaille également en collaboration avec l'OMS à la mise en place de recommandations pour l'utilisation de méthodes de biologie moléculaire et de sérologie pour la détection des infections par les PVH.

Le CNR a entrepris une étude de la distribution des PVH dans des frottis cervico-utérins à cytologie normale dans la population générale ou infectée par le VIH. Enfin, le CNR-PVH a mis en place un site internet destiné au grand public et a participé à l'élaboration de l'exposition « Planète vaccination » organisée par l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé.

En 2009, le CNR des méningocoques a alerté les autorités de santé publique de l'émergence d'un nouveau clone du sérotype C présentant une gravité clinique particulière. Cette émergence a été l'un des facteurs principaux dans la révision de la stratégie vaccinale contre le méningocoque en France.



VALORISATION

applications de la recherche

L'Institut Pasteur a depuis toujours l'ambition d'une recherche d'excellence permettant la mise au point de nouveaux moyens de diagnostic, de prévention ou de traitement des maladies. La direction des Applications de la recherche et des relations industrielles (DARRI) contribue à la protection et à la valorisation de ces avancées scientifiques pour en faire bénéficier rapidement la société.

● UNE INTERFACE ACTIVE AVEC LES PARTENAIRES INDUSTRIELS

La richesse des échanges avec différents partenaires industriels est la meilleure garantie de transférer les innovations scientifiques de l'Institut Pasteur là où le besoin médical est majeur. Cette année, la DARRI a assuré l'accompagnement de 171 contrats industriels, dont 71 contrats de licence. Les contrats signés en 2009 ont concerné en particulier 31 accords de recherche-développement ou d'expertises et 27 accords sur du matériel biologique.

Afin d'optimiser et de pérenniser les relations industrielles, la DARRI cherche en permanence à entretenir un cercle de partenaires privilégiés.

En 2009 un nouveau partenariat stratégique avec Mérieux Alliance, devenu plus récemment l'Institut Mérieux a été signé. L'ambition de ce nouvel accord est de mettre en synergie les talents respectifs de l'Institut Pasteur et de l'Institut Mérieux pour créer les outils de diagnostic du futur.

● UNE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE FORTE

La qualité et la diversité de la recherche scientifique sont des sources d'innovations précieuses. Celles-ci doivent être protégées sous forme de demandes de brevets avant d'être transférées



4 150 brevets actifs dont
535 brevets prioritaires
31 accords de R&D ou d'expertises signés en 2009
171 contrats industriels dont
71 contrats de licence

vers un partenaire industriel. Ce transfert est encadré par un contrat de licence de brevet. En 2009, 40 nouvelles demandes de brevets ont été déposées et 79 brevets ont été délivrés. Soixante-dix dépôts de matériel biologique auprès de la Collection nationale de cultures de micro-organismes (CNCM) ont également complété cette activité. Au 31 décembre 2009, l'Institut Pasteur avait un portefeuille de 535 brevets prioritaires et au total 4 150 brevets actifs. À la même date, le nombre total de dépôts de matériel biologique auprès des collections reconnues autorité internationale de dépôt en matière de brevet s'élevait à 1 602.

La richesse et la complexité de l'ensemble de ce portefeuille nécessitent une réévaluation régulière de ses performances au regard du progrès scientifique. L'optimisation de ce portefeuille a été entreprise au second semestre 2009 et se prolongera sur 2010.

● LES PROGRAMMES CARNOT DE PASTEUR MI

Cette année, l'Institut Carnot Pasteur Maladies infectieuses (Pasteur MI) a souhaité prendre un engagement extrêmement fort pour créer ce précieux trait d'union entre la haute qualité scientifique d'un programme de recherche et le transfert vers un partenaire industriel. Cet engagement s'est matérialisé en 2009 par la mise en place d'un appel d'offres doté de 2 millions d'euros destiné à soutenir d'ambitieux programmes d'innovation d'une durée de quatre ans. Pasteur MI assure le financement des deux premières années et, dès la troisième année, celui-ci doit être apporté par un partenariat industriel. Innovants dans leur conception, ces programmes Carnot reposent sur la responsabilisation des

acteurs pour le transfert de la recherche vers les applications médicales. Quatre programmes Carnot ont débuté en 2009 dans le domaine de l'innovation thérapeutique appliquée aux infections virales, fongiques, parasitaires, ainsi qu'au développement de modèles intégrés capables de reconstituer une réponse immunitaire humaine. Par ailleurs, il est à noter que d'autres unités pasteurienne sont impliquées dans le réseau des Instituts Carnot. C'est notamment le cas de l'unité Génétique des déficits sensoriels, rattachée à l'Institut Carnot Voir et Entendre qui regroupe les laboratoires leaders mondiaux dans les domaines de la vision et de l'audition. Les activités de ce label sont centrées sur la neuroprotection, la réhabilitation sensorielle, l'innovation en outils d'investigation et la gestion du handicap.

● UNE NOUVELLE DYNAMIQUE DANS LA CRÉATION D'ENTREPRISES

La création d'entreprise est l'une des voies de valorisation de la recherche que l'Institut Pasteur favorise depuis quinze ans. Si les belles réussites de l'Institut sont aujourd'hui bien visibles, les phases en amont du processus de création devaient être redynamisées. 2009 a ainsi vu naître le fonds d'investissement Kurma Biofund doté de 50 millions d'euros et dédié, dans un premier temps, à l'Institut Pasteur et à l'Institut Curie. La grande originalité de ce fonds est de permettre le financement des innovations scientifiques au sein des unités de recherche et ainsi d'aboutir, après une période de trois à cinq ans, à un haut niveau de « preuve de concept ». Le relais pourra alors être pris, soit par une jeune entreprise créée à l'Institut Pasteur, soit par un partenaire industriel.



ENSEIGNEMENT

la transmission des valeurs

Depuis la création en 1889 du cours « Microbie technique », premier cours de microbiologie au monde, l'enseignement est l'une des priorités de l'Institut Pasteur. En 2009, 525 élèves ont suivi des cours dispensés sur le campus. À la fois théoriques et pratiques, les enseignements sont organisés et assurés par des chercheurs de l'Institut et par des scientifiques extérieurs, français et étrangers.

L'année 2009 a été notamment marquée par l'arrivée des premiers doctorants du programme doctoral international Pasteur-Paris Université et la soutenance des mémoires de la première promotion du mastère spécialisé en santé publique. Pour répondre aux attentes des jeunes chercheurs en biologie et des professionnels de la santé, l'Institut Pasteur fait évoluer en permanence les cours qu'il propose ; ainsi, un enseignement « recherche sur la personne et éthique appliquée » a été créé cette année.

● UN ENVIRONNEMENT DÉDIÉ ET DES COURS DIVERSIFIÉS

Le nouveau centre d'enseignement, installé dans l'ancien hôpital Pasteur dont les façades d'origine ont été préservées, permet de dispen-

ser aussi bien des cours pratiques de biologie que des enseignements théoriques. Vingt-huit cours ont eu lieu durant l'année universitaire 2008-2009. Ces cours sont organisés en trois grands pôles, Épidémiologie et santé publique, Mécanismes du vivant et Biologie des micro-organismes. Ils couvrent un large spectre de disciplines, dont la microbiologie, la génomique, l'immunologie, la vaccinologie, les neurosciences, l'épidémiologie, la biologie cellulaire et les disciplines relevant de la santé publique. Ils sont destinés à des étudiants, diplômés des universités françaises et étrangères, des centres hospitaliers universitaires et des grandes écoles, ainsi qu'à des professionnels en activité qui souhaitent compléter leur formation. De nombreux enseignements sont accrédités dans des cursus diplômants, soit de deuxième

28 cours

3 grands pôles :

- Épidémiologie et santé publique
- Mécanismes du vivant
- Biologie des micro-organismes

année de master des universités Paris-Des-cartes, Pierre-et-Marie-Curie, Paris-Diderot, Paris-Sud 11 et Versailles - Saint-Quentin, soit dans le parcours du mastère spécialisé de santé publique « risque infectieux » de l'École Pasteur-CNAM de Santé publique. Hors cursus, ils peuvent conduire à la délivrance, par les universités partenaires, d'un diplôme universitaire. La plupart peuvent être suivis comme modules d'école doctorale par des étudiants en thèse.

● UN ENSEIGNEMENT OUVERT SUR LE MONDE

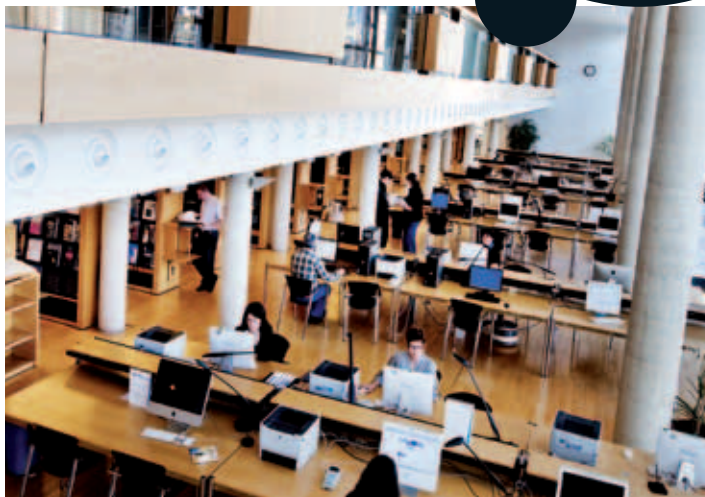
Le centre d'enseignement accueille scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs, vétérinaires venant du monde entier. Ainsi, en 2009, 200 élèves sur 525 étaient d'origine étrangère, avec 55 nationalités représentées. Les cours sont généralement donnés en français, mais, dans le cadre de l'ouverture internationale qui concerne aussi bien les élèves que les intervenants, certains enseignements sont dispensés exclusivement en anglais et d'autres, d'une année sur l'autre, alternativement en français et en anglais.

L'année 2009 a vu l'arrivée des premiers doctorants du programme doctoral international Pasteur-Paris Université. Ce programme, qui a fait l'objet d'accords avec les universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie et Paris-Diderot, est ouvert à des étudiants ayant effectué leurs études dans une université étrangère ; il s'agit d'une formation de trois ans menant à une thèse de doctorat d'université. La promotion 2009 « Louis Pasteur » accueille cinq étudiants venant d'Allemagne, du Brésil, d'Italie et du Mexique. En 2010, la promotion « Jacques Monod » accueillera six ou sept doctorants.

Le mastère spécialisé en santé publique, accrédité par la Conférence des grandes écoles, est réalisé en collaboration avec le Conservatoire national des arts et métiers (CNAM) dans le cadre de l'École Pasteur-CNAM de Santé publique.

Après une formation théorique de plusieurs mois, les étudiants effectuent un stage de six mois. En 2009, les 13 étudiants de la première promotion ont soutenu leur mémoire ; certains d'entre eux avaient effectué leur stage dans des instituts ou des centres associés au Réseau international des Instituts Pasteur, dont l'Institut Pasteur de Madagascar, l'Institut Pasteur de Dakar, l'Institut Pasteur de la Guadeloupe, le Centre Pasteur du Cameroun, le Centre de recherche médicale et sanitaire de Niamey et l'Institut national d'hygiène et d'épidémiologie de Hanoi. Cet enseignement permet ainsi de développer les collaborations avec les instituts du Réseau international des Instituts Pasteur sur des projets d'étude du risque infectieux.

La médiathèque de l'Institut Pasteur est spécialisée dans les domaines de la microbiologie, virologie, immunologie, biologie moléculaire et biochimie. Depuis 1996, elle est pôle associé à la Bibliothèque nationale de France pour la biologie et la microbiologie et dépositaire des publications de l'Organisation mondiale de la santé depuis 2000.



la force d'un réseau

Qu'il s'agisse de développer de grands projets en partenariat avec des organismes internationaux publics ou privés, de créer des interfaces dans un certain nombre de pays ou de promouvoir le développement de pôles régionaux partout autour du globe, l'Institut Pasteur est reconnu comme le partenaire incontournable de ces grands programmes scientifiques.

L'Institut Pasteur développe plusieurs approches de collaborations internationales à travers ses relations avec la communauté des chercheurs sur des thématiques scientifiques et médicales. En 2009, plusieurs conventions ont été signées, dont une déclaration d'intention avec les Centers for Disease Control and Prevention (CDC), deux accords de partenariat avec le Mexique et un nouvel accord bilatéral de collaboration avec la Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz) au Brésil. Un colloque scientifique « Défis de la science biomédicale au début du XXI^e siècle » a été organisé conjointement fin octobre par la Fiocruz et l'Institut Pasteur à Rio de Janeiro (année de la France au Brésil).

Le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) constitue un partenariat d'instituts de recherche et de santé publique répartis sur les

cinq continents. Né de la volonté de Louis Pasteur de lutter contre les maladies infectieuses, le RIIP participe à cet effort au travers d'une activité de recherche et de santé publique internationale de qualité. Les instituts du Réseau sont aujourd'hui pour la plupart des instituts indépendants ancrés dans leurs contextes nationaux. La formation des chercheurs locaux sert à en assurer la pérennité.

Les activités du Réseau se déclinent au travers des trois missions pasteurienne – la recherche scientifique, la santé publique, et la formation – avec un accent sur :

- les grandes maladies pandémiques ;
- la recherche en amont pour les nouveaux vaccins et thérapies ;
- les maladies émergentes ;
- les activités de sécurité sanitaire ;

80 bourses délivrées à l'international (42 études et 38 stages)

8 bourses du RIIP (5 thèses et 3 congrès)

10 bourses AmSud-Pasteur

9 bourses financées conjointement avec la Fondation Pierre Ledoux-Jeunesse internationale

- la surveillance et la recherche sur les résistances aux traitements anti-infectieux ;
- les maladies négligées.

Pour chacune de ces thématiques, l'Institut Pasteur et le RIIP sont reconnus comme des partenaires incontournables par les ministères de la Santé en France et à l'étranger, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et l'Union européenne, les fondations privées et les principaux instituts de recherche et de santé publique, nationaux et internationaux (IRD, INSERM, CNRS, CIRAD, InVS).

Parmi les exemples de grands projets en partenariat développés au sein du RIIP :

- un programme sur les méningites bactériennes en Afrique et un programme sur la grippe en Asie et en Afrique sont soutenus respectivement par les ministères français des Affaires étrangères et de la Santé ;
- le département de la Santé américain et l'Institut Pasteur ont signé un accord de coopération pour l'appui, le renforcement des capacités et la formation dans le cadre de la surveillance de la grippe en Asie du Sud-est et en Afrique ;
- l'Agence française de développement finance le projet régional SISEA : Surveillance et investigation des situations épidémiques en Asie du Sud-Est ;
- la Fondation Total finance des projets sur les diarrhées infantiles à Madagascar et en République centrafricaine.

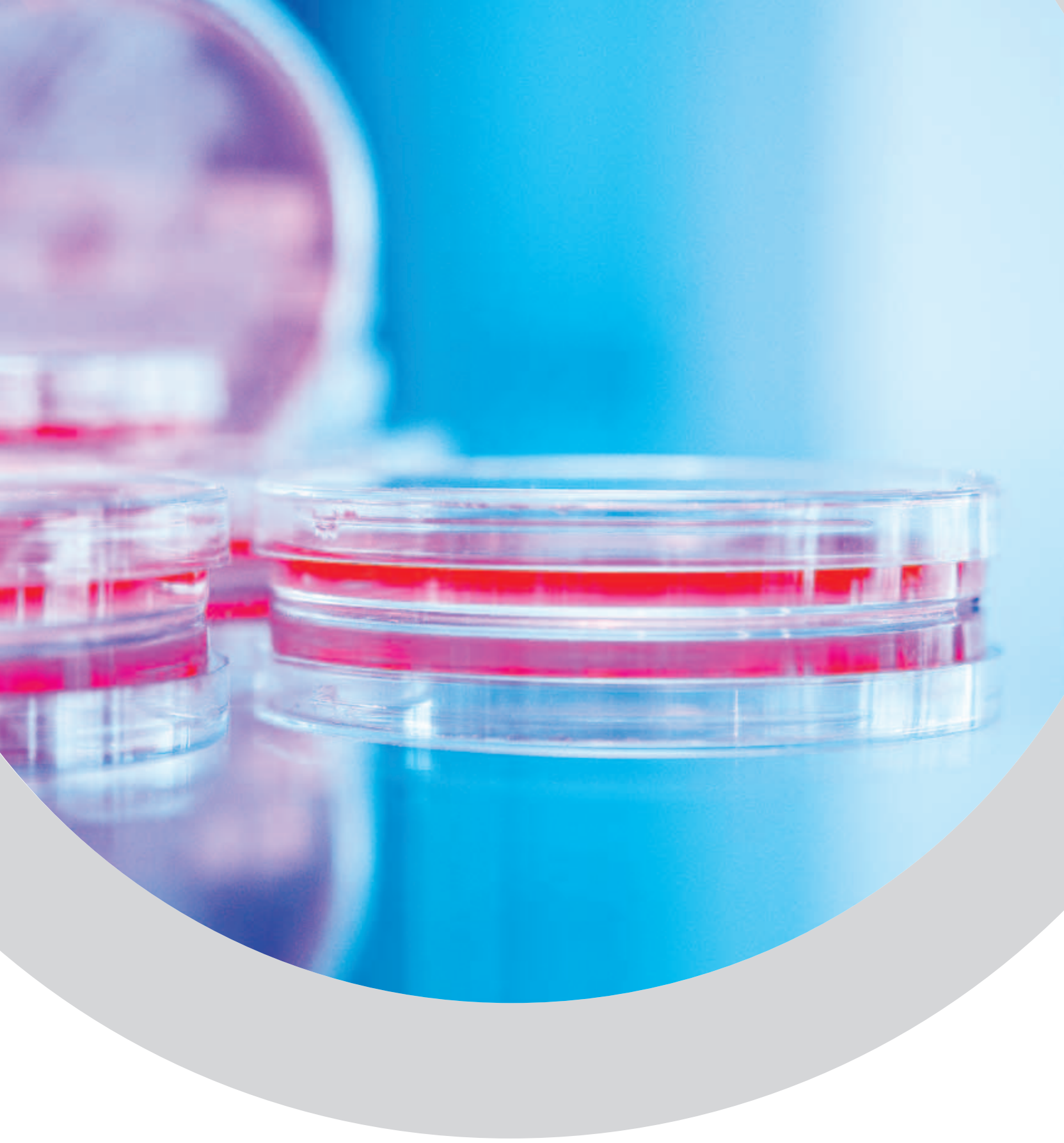
Un laboratoire de biosécurité P3 a été inauguré à l'Institut Pasteur de Madagascar début février 2009. L'Institut Pasteur de Corée s'est installé dans ses nouveaux locaux inaugurés le 8 mai 2009. Depuis septembre 2009, l'unité Tuberculose et mycobactéries de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe appartient au réseau des Laboratoires supranationaux de référence sur la tuber-

culose de l'OMS. L'Institut Pasteur de Dakar a changé de statut et est devenu une fondation de droit sénégalais. Les réunions régionales du RIIP de la région Maghreb-Iran et de la région Amériques ont été organisées. Elles ont permis de dresser la liste de grands projets scientifiques. Le premier rapport scientifique du RIIP en français et en anglais est paru.

Fort d'une présence sur les cinq continents, l'Institut Pasteur est un allié stratégique de l'Organisation mondiale de la santé dans le domaine des maladies infectieuses. En plus des sept centres collaborateurs OMS (CCOMS) hébergés par l'Institut Pasteur à Paris et des 11 CCOMS abrités par le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP), l'Institut Pasteur a été sollicité pour présenter sa candidature à la création d'un CCOMS monde pour la grippe. Par ailleurs, le RIIP abrite 30 centres nationaux de référence reconnus par l'OMS.

Les enseignements internationaux

Plus de 100 scientifiques du RIIP viennent chaque année compléter leur formation en suivant des cours ou en effectuant un stage à Paris. En 2009, 13 cours financés par le RIIP ont été dispensés dans neuf pays, dont quatre en Afrique, cinq en Asie, deux en Amérique latine, un en Europe et un au Moyen-Orient. D'autres enseignements soutenus par l'Institut Pasteur sont organisés dans le monde comme les cours AmSud-Pasteur, les cours sur la surveillance des salmonelloses coorganisés avec l'OMS et le cours sur les tiques organisé au Centre de recherche de veille sur les maladies émergentes dans l'océan Indien à la Réunion.





expertises et ressources

RESSOURCES
HUMAINES

58

UN FINANCEMENT
DIVERSIFIÉ

60

SITUATION
FINANCIÈRE

62

DONS
ET LEGS

63

COMMUNICATION
ET MÉCÉNAT

65

ressources humaines

Évolution des effectifs, relations sociales, prévoyance... la politique salariale de l'Institut Pasteur en 2009 s'est attachée à améliorer l'accueil des jeunes chercheurs et a porté un regard attentif sur l'emploi et l'évolution professionnelle de ses seniors.

● ÉVOLUTION DES EFFECTIFS

Globalement, si l'effectif de l'Institut Pasteur est resté stable, à environ 1 900 salariés, la part des salariés sous CDI s'est inscrite en légère diminution (- 31 fin 2009) alors que celle des CDD était à la hausse (+ 25).

Cette augmentation des CDD s'explique par l'accueil, sous statut salarié, de jeunes chercheurs, doctorants et postdoctorants auparavant accueillis en qualité de stagiaire.

Ceux-ci, au nombre de 281 au 31 décembre (contre 249 en janvier), sont principalement accueillis dans le cadre d'une aide financière individuelle à la formation par la recherche ainsi que dans le cadre d'une convention internationale ou de jeune chercheur étranger résidant temporairement en France.

L'année 2009 a été marquée par une politique de maîtrise des effectifs reposant sur un remplacement non systématique des départs de salariés sous CDI, principalement à la retraite. Cette politique sera reconduite en 2010.

● RELATIONS SOCIALES

En matière salariale, l'année 2009 a été marquée par une augmentation générale des salaires de 1,3 % intervenue le 1^{er} mars ainsi que par l'attribution d'une majoration indiciaire pour les salaires les moins élevés. À ces mesures d'ordre général, est venue s'ajouter une enveloppe pour les augmentations individuelles représentant 2 % de la masse indiciaire de l'ensemble des salariés. Il est à noter qu'en moyenne, chaque année, un pasteurien sur deux bénéficie d'une augmentation individuelle.

En matière de relations sociales, plusieurs grands chantiers, pour certains ouverts en 2008, ont abouti cette année. C'est le cas de l'accord sur l'emploi des seniors signé par l'ensemble des organisations syndicales de l'Institut Pasteur. Compte tenu de la situation démographique de l'Institut Pasteur qui présente une pyramide des âges équilibrée, cet accord vise à maintenir la part des salariés de 55 ans et plus à, au moins, 20 % de l'effectif d'ici au 31 décembre 2012.

L'accord s'articule autour de quatre domaines visant à anticiper l'évolution des carrières professionnelles, développer les compétences, aménager les fins de carrière et assurer la transmission du savoir. Le volet formation professionnelle est particulièrement mis en avant, à travers les différentes actions recensées.

En matière d'organisation du travail, l'Institut Pasteur s'est engagé à promouvoir le télétravail. Conclu à titre expérimental pour deux années, cet accord sera « testé » auprès de secteurs recourant massivement à l'usage des ressources informatiques, tels que les secteurs des ressources informatiques ou de biologie sèche. Une centaine de pasteuriens sont potentiellement éligibles à ce dispositif.

Enfin, l'Institut Pasteur s'est doté par voie d'accord de la possibilité de recourir au contrat à durée déterminée à objet défini. Cet accord, pris en application de la loi de 2008, portant modernisation du marché du travail, va permettre à l'Institut, indépendamment de sa politique de recrutement sous CDI, de proposer, quand cela est justifié, des contrats dont la durée, comprise entre 18 et 36 mois, est adaptée aux projets de recherche.

Chaque année,
plus de **60** nationalités
sont présentes sur le campus

● PRÉVOYANCE

L'année 2009 a vu le réexamen, comme tous les cinq ans, du choix de l'organisme du régime de prévoyance de l'Institut Pasteur. Ce réexamen, conduit avec les représentants du personnel, a également porté sur un audit des garanties proposées et des tarifications appliquées. Un nouvel organisme assureur ainsi qu'un nouveau gestionnaire de contrat ont été retenus après appel d'offres.

Plusieurs garanties ont été améliorées et d'autres ont été proposées ou renforcées dans le cadre d'une option supportée entièrement par le salarié, c'est-à-dire sur la base du volontariat.

Par ailleurs, l'Institut Pasteur et l'ensemble des organisations syndicales ont souhaité appliquer dès à présent l'accord national interprofessionnel permettant le maintien des garanties, au maximum pendant neuf mois, aux pasteuriens qui quittent l'Institut Pasteur.

L'effectif de l'Institut Pasteur au 31 décembre 2009 était de
2 526 collaborateurs

1 909 salariés de l'Institut Pasteur (dont 81 % en CDI)
514 salariés d'organismes extérieurs de recherche dont
87% de chercheurs
103 stagiaires

1 909 salariés de l'Institut Pasteur se répartissent en :

1 178 femmes, soit 61,7 %
731 hommes, soit 38,3 %

Les femmes représentent **53,4%** des emplois
cadres dont :

55,2% sont des cadres administratifs et techniques/médecins
48,3% sont des scientifiques
68,3% sont des ingénieurs



un financement diversifié

ressources courantes en 2009 **232,6 M€**

88,4 M€

revenus des activités propres

41,4 %⁽¹⁾



Les redevances industrielles (31,4 M€ et 14,7 % des ressources) constituent un enjeu essentiel pour l'Institut Pasteur. Elles résultent directement des travaux de recherche menés sur le campus. Elles sont en diminution compte tenu de la tombée dans le domaine public de certains brevets.

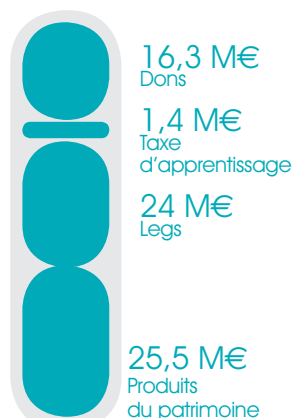
Les ventes et prestations (17,8 M€ et 8,3 % des ressources) comprennent des activités liées à la valorisation (expertises, conseils pour industriels...), des activités de santé publique menées au sein du centre médical et des activités de services rendus notamment aux Instituts du réseau. Ces revenus sont stables dans le temps.

Les contrats de recherche (39,3 M€ et 18,3 % des ressources) sont cette année encore en progression, aussi bien pour les contrats publics, avec la montée en puissance de l'Agence nationale de recherche (ANR), les grands programmes destinés aux Instituts du réseau que pour les financements européens et étrangers.

67,2 M€

mécénat et produits du patrimoine

31,4 %



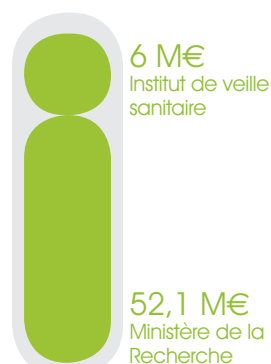
Les produits du patrimoine (25,5 M€) regroupent les produits financiers courants, les loyers des immeubles de rapport et les produits agricoles de propriétés inscrits au patrimoine de l'Institut.

Le mécénat (41,7 M€) recouvre l'ensemble des dons et legs ainsi que la taxe d'apprentissage. La collecte des dons en 2009, incluant ceux destinés aux investissements, s'élève à 19,8M€ (+10,6 % par rapport à 2008) ; elle résulte à la fois du développement des campagnes de collecte auprès des particuliers et des efforts de communication engagés maintenant depuis plusieurs années. La taxe d'apprentissage s'élève à 1,4 M€ (en progrès de 13 % par rapport à 2008). Les legs (24 M€), pour la part affectée aux produits courants, apparaissent en légère augmentation. Les montants comptabilisés en 2009 correspondent à des legs terminés, pour la plupart ouverts au cours des années précédentes.

58,1 M€

subventions de l'État

27,2 %



Elles sont constituées pour l'essentiel par la subvention du ministère chargé de la Recherche (52,1 M€), en augmentation de 4,7 M€ en 2009 (+ 9,8 %).

Elles comprennent également la **subvention annuelle de l'Institut de veille sanitaire (InVS),** qui couvre une partie du coût des activités des centres nationaux de référence (6 M€).

18,9 M€

non répartis



Il s'agit des reports de ressources non utilisées des années antérieures et des reprises de provisions.

(1) Pourcentages calculés hors reports des ressources non utilisées des années antérieures et hors reprises de provisions.

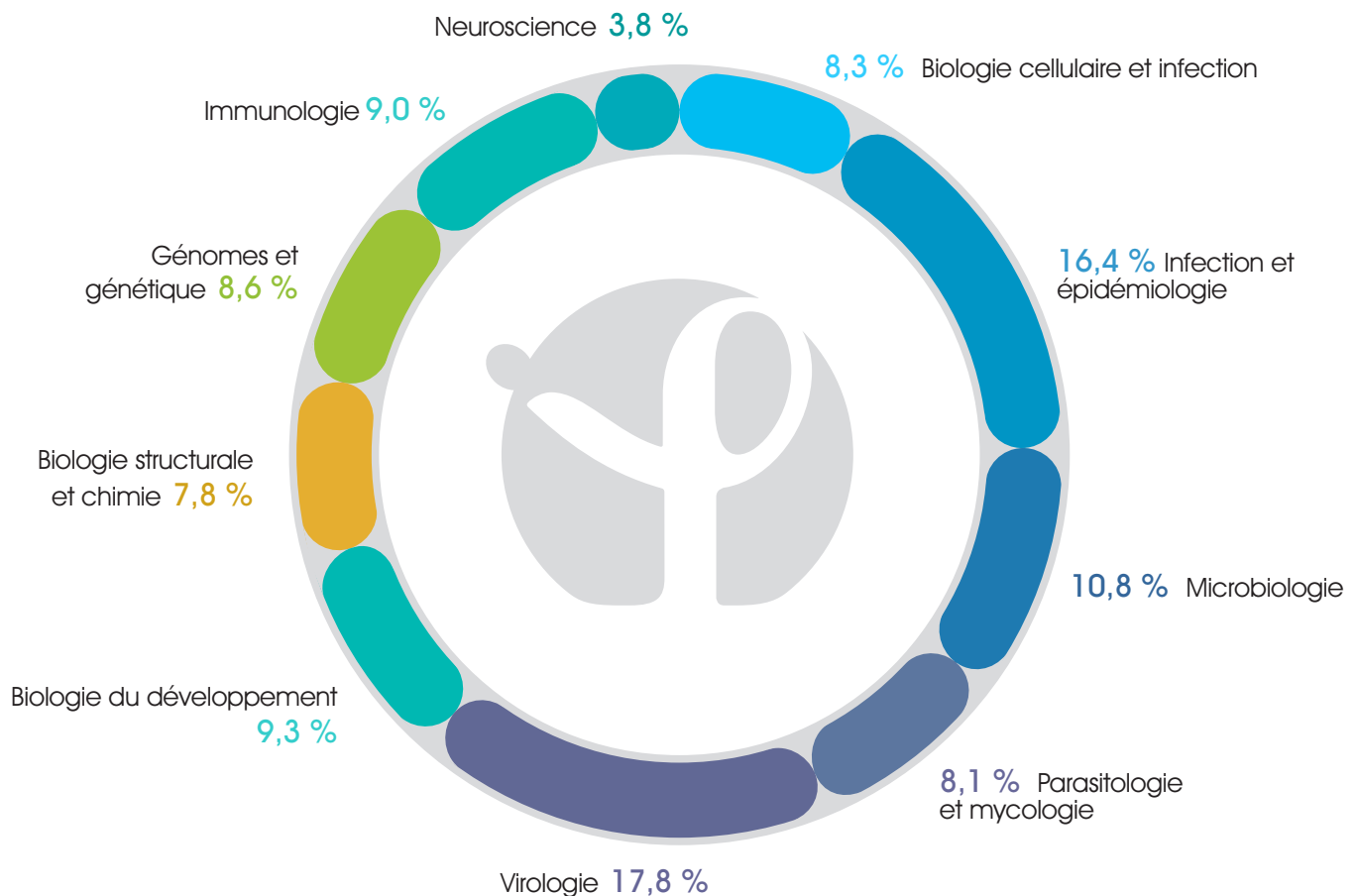
charges courantes en 2009 **230,6 M€**

• **111 M€**
• Frais de personnel

• **80,7 M€**
• Fonctionnement

• **11,3 M€**
• Amortissement

• **27,6 M€**
• Provisions et engagements à réaliser



La structure des dépenses de recherche montre que plus de 60 % de l'activité est consacrée aux travaux sur les maladies infectieuses (virales, bactériennes ou parasitaires).

situation financière

En 2009, le résultat courant s'élève à 1,2 M€, en léger retrait de 0,6 M€ par rapport à l'exercice précédent. Il est composé des produits courants pour 232,6 M€ (subventions publiques, mécénat et produits du patrimoine, revenus des activités propres) et des charges courantes pour 230,6 M€ (charges de fonctionnement et de personnel).

● LES OPÉRATIONS COURANTES

Les produits courants progressent en moyenne de 1,4 % par rapport à 2008 avec des évolutions contrastées selon les postes : les subventions de l'État et les contrats de recherche sont en progression, les redevances industrielles sont en nette diminution et les revenus du mécénat sont similaires à ceux constatés en 2008. Ces évolutions mettent clairement en évidence la fragilité des ressources financières de l'Institut Pasteur.

Les dépenses courantes augmentent de 0,9 % par rapport à 2008. Les frais de personnels sont globalement stables par rapport à 2008 et les frais de fonctionnement en diminution, en raison de la baisse de ressources affectées et d'opérations exceptionnelles qui s'étaient déroulées l'an passé.

Parmi les missions de l'Institut Pasteur, les activités de recherche concentrent la majeure partie de ces dépenses, le reste concernant les activités de santé publique et l'enseignement.

● LES OPÉRATIONS EXCEPTIONNELLES

Elles se soldent en 2009 par un excédent de 75,4 M€ (contre un déficit de - 112,8 M€ en 2008). Les deux principales composantes qui concourent à ce résultat sont les libéralités, d'une part, et la gestion des titres de placement, d'autre part.

La part de chaque libéralité (dons ou legs) inférieure à 300 000 euros est comptabilisée en ressource courante. La part qui excède ce montant est portée en ressource exceptionnelle (hormis le montant transféré en exploitation en applica-

tion de l'article 19 des statuts, soit 6 M€ en 2009). En 2009, le montant ainsi comptabilisé en produits exceptionnels s'élève à 16,6 M€ (contre 18,5 M€ en 2008).

Au total, les legs comptabilisés en 2009, en ressources courantes et en ressources exceptionnelles, atteignent 40,5 M€ contre 41,7 M€ en 2008. Les fonds patrimoniaux de l'Institut Pasteur sont gérés par plusieurs établissements financiers spécialisés, dans le cadre de conventions de gestion. L'allocation d'actifs retenue, dans une perspective à long terme, correspond à un équilibre entre les actions et les obligations. En 2009, l'évolution de l'ensemble des marchés financiers mondiaux a permis de constater des produits exceptionnels sur le portefeuille de placement à long terme de 58,9 M€. La performance globale de notre portefeuille pour 2009 est de 17,9 %.

L'excédent net s'élève cette année à 76,6 M€. Il est essentiellement imputable aux produits exceptionnels constatés sur nos placements à long terme et aux legs enregistrés en produits exceptionnels.

Ces résultats mettent en évidence que le financement des opérations courantes de l'Institut Pasteur reste fragile et que les conditions du développement souhaitable des activités de la Fondation restent attachées au maintien d'un niveau élevé de produits d'origine industrielle, à un élargissement de la base des collectes de fonds et à la poursuite du soutien de l'État.

dons et legs

La générosité des particuliers et des entreprises, qui s'exprime par les dons, les legs et le mécénat, est une ressource essentielle de l'Institut Pasteur, garantissant depuis l'origine son indépendance, et permettant une très grande réactivité dans le déploiement d'équipes de recherche, notamment lors d'émergences de maladies. L'année 2009 a marqué une nouvelle étape dans le développement des soutiens. Avec 19,8 millions d'euros de dons, c'est la meilleure année de l'histoire de l'Institut Pasteur.

● DONS

En forte évolution, la collecte des particuliers représente 11,5 millions d'euros, contre 9,15 en 2008, soit plus de 25 % d'augmentation, notamment grâce aux généreux donateurs qui ont accepté un prélèvement automatique : ce nombre a presque doublé en un an.

Parmi les dons importants affectés, il faut noter le large soutien au programme de développement d'un candidat vaccin contre le cancer, le MAG-Tn3, dont les phases cliniques sont intégralement financées grâce à la générosité des donateurs.

Comme chaque année, 2009 a été l'occasion de rencontres entre les donateurs et les chercheurs de l'Institut Pasteur, notamment lors des nombreuses conférences et soirées organisées à leur attention, ainsi que lors des événements du Pasteurdon, qui ont permis à un large public, dans près d'une dizaine de villes de France, de découvrir les recherches de l'Institut.

● MÉCÉNAT DES ENTREPRISES

Le soutien des entreprises joue également un rôle essentiel. Il représente 8,3 millions d'euros en 2009, dont plus de 85 % ont été affectés par les entreprises à un programme de recherche particulier. En matière de mécénat, 2009 est

surtout marquée par l'engagement de nouveaux mécènes, tels OdysseyRe ou Idéal, qui choisissent de s'engager aux côtés de l'Institut Pasteur.

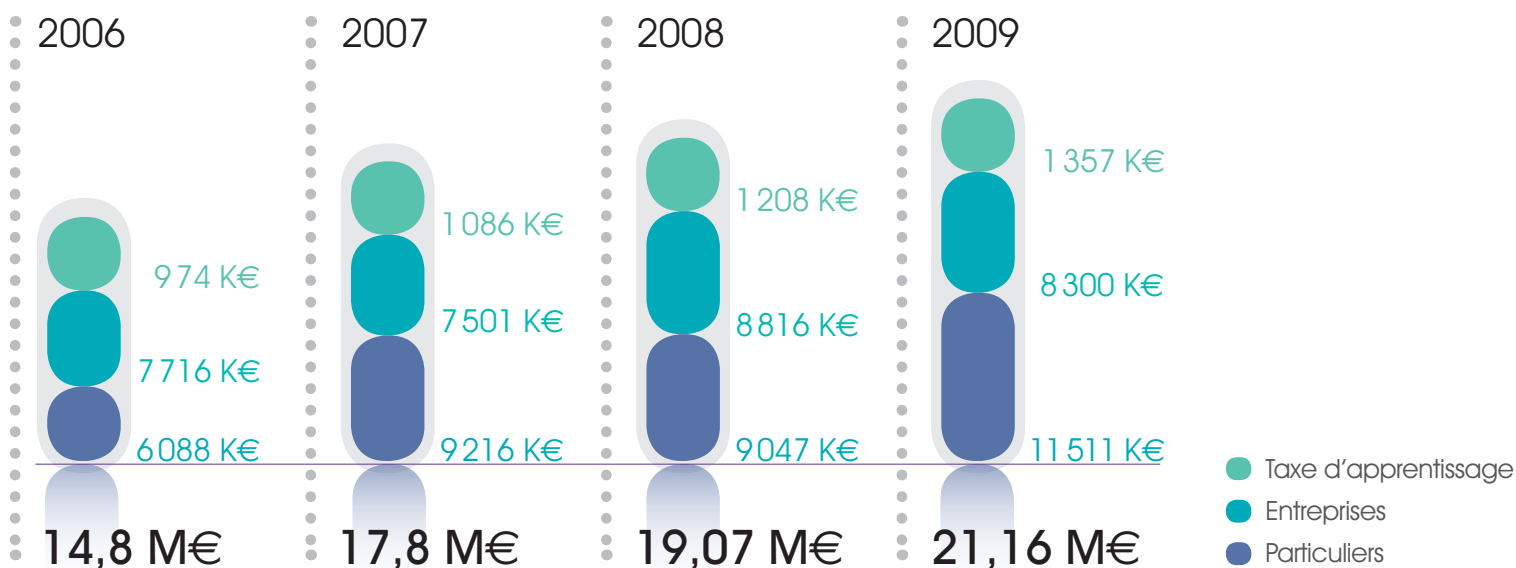
● TAXE D'APPRENTISSAGE

Les entreprises peuvent également contribuer à la mission d'enseignement de l'Institut Pasteur en versant une partie de leur taxe d'apprentissage, finançant ainsi la formation des futurs chercheurs. Avec 1,35 million d'euros, la collecte de la taxe d'apprentissage est en progression de plus de 12 % au bénéfice du centre d'enseignement.

Le Variétés Club de France face à une équipe composée de personnalités, une rencontre amicale de football au profit de l'Institut Pasteur organisée le 3 juin 2009 au stade Jean Bouin.



Évolution de la collecte en M€



● ÉTHIQUE

L'Institut Pasteur attache une importance toute particulière au respect d'une totale transparence dans sa collecte de fonds. Les comptes, publiés chaque année et diffusés à chaque donateur, sont validés par un commissaire aux comptes indépendant avant d'être soumis à l'approbation du Conseil d'administration de l'Institut Pasteur. L'Institut Pasteur se soumet en outre au contrôle du comité de la Charte, qui valide la rigueur et la transparence de notre gestion.

● LEGS

Malgré une conjoncture économique difficile en 2009, le nombre de legs a augmenté (114 contre 106 en 2008) avec un accroissement des legs particuliers par rapport aux legs universels. Cette tendance s'explique par la volonté des testateurs de partager leur patrimoine entre une pluralité d'associations afin d'aider des causes diverses. Toutefois, le montant moyen a légèrement baissé en 2009. L'Institut Pasteur a bénéficié de legs exceptionnels tel le legs universel de M^{lle} Anita Semail (3,5 millions d'euros), héritière de trois générations d'antiquaires et spécialiste des œuvres de Compigné, qui a donné lieu à la vente aux enchères à Drouot en mars 2009 de sa prestigieuse collection de

tableaux, gouaches, sculptures, objets d'art et mobiliers du XVIII^e siècle.

Les montants collectés au titre des assurances-vie, bien qu'en baisse par rapport à 2008, représentent plus de 3 millions d'euros en 2009.

Déjà membre du comité de la Charte et doté d'un code de déontologie, l'Institut Pasteur a mis en place un référentiel de procédures certifié par le service qualité afin d'optimiser la gestion des legs.

Pour les projets de fonds de dotation ayant pour objet de soutenir financièrement les recherches de l'Institut Pasteur, des directions de l'Institut Pasteur, regroupant plusieurs compétences complémentaires sur le sujet, ont constitué une « cellule fonds de dotation » de façon à répondre à une demande d'informations ou de création.

Cette cellule aura pour objet d'accompagner le projet pour la partie administrative : rédaction des statuts, rassembler les pièces constitutives sous réserve de dispositions réglementaires à paraître (statuts, identité du ou des fondateurs), et dépôt et suivi de la déclaration de création à la préfecture.

D'une façon générale, cette cellule a pour mission d'apporter son assistance personnalisée et son expertise pour mener à bien la création du fonds de dotation, avec la même rigueur et les mêmes cadres de contrôle que pour l'Institut Pasteur lui-même.

communication et mécénat

Comment après l'année de célébration des 120 ans continuer à entretenir la confiance, la notoriété et la réputation de l'Institut Pasteur en 2009 ? Comment poursuivre et entretenir les liens avec des publics clés ? Telles étaient les questions centrales à résoudre, le tout en appui au développement de la générosité.

Pour contribuer à la notoriété et l'image de l'Institut Pasteur tout en créant les conditions de la générosité, il fallait que la communication soit concentrée sous un mot d'ordre unique qui décrit l'activité de l'Institut et assume l'appel au don. Ce mot d'ordre alimente toutes les prises de parole et dote l'Institut d'une modernité indispensable à l'efficacité de sa communication. Chercheurs, donateurs, partenaires, avec l'Institut Pasteur... « Rendons malades les maladies ». Un principe d'expression qui offre un potentiel de déclinaison très important, autorise une variété de tons, et permet de créer un style spécifique. Dans ce cadre, une campagne au printemps 2009 a été lancée sur quatre recherches majeures en presse quotidienne et en affichage en Île-de-France. Cette prise de parole a été appréciée par les professionnels qui lui ont décerné le prix Empreintes 2009 catégorie Corporate santé. Pour la seconde année consécutive, la communication de l'Institut Pasteur est ainsi primée. Cette campagne a également été appréciée à la fois par les donateurs et les non-donateurs selon une étude d'opinion menée en septembre 2009. La nouvelle signature « Rendons malades les maladies » valorise l'image en la rendant plus accessible. Elle crée également de la curiosité. Le déploiement de la signature se poursuit logiquement en 2010.

● LE POIDS MÉDIATIQUE DU PASTEURDON

Soutenu par de grandes entreprises françaises et relayé pour la première fois de leur histoire par toutes les chaînes de la TNT, ce qui est une grande première, le Pasteurdon, pour sa troisième édition, a connu d'importantes retombées médiatiques. Outre les 12 chaînes de la TNT qui ont diffusé gracieusement des programmes courts, cette édition a reçu le soutien de deux radios nationales partenaires historiques. Pour la première fois, l'Institut Pasteur s'est installé sur la place de l'Hôtel de Ville à Paris pour une fête populaire sans précédent.

Tous chercheurs sur
la place de l'Hôtel de Ville
de Paris, le dimanche
11 octobre 2009, dans
le cadre du Pasteurdon.



Autant d'occasions de sensibiliser le public à la science, à la recherche biomédicale... et aux besoins de soutiens pour l'Institut Pasteur. La prochaine édition du Pasteurdon aura lieu en octobre 2010.

● DE NOUVEAUX PARTENARIATS PÉRENNES

Les entreprises partenaires et les donateurs institutionnels sont toujours plus nombreux à s'engager auprès de l'Institut Pasteur, reconnu comme un acteur de référence dans ses domaines d'expertise. Aux côtés de soutiens fidèles comme sanofi-aventis, Danone, la Fondation Total ou la Fondation Areva, en 2009 de nouveaux soutiens ont rejoint ces combats comme la MGEN ou OdysseyRe par exemple.

● LES PREMIÈRES ASSISES DE LA FIDUCIE PHILANTHROPIQUE

Pour conforter et renforcer sa place dans l'univers de la générosité, dans la droite ligne de la straté-

gie déployée depuis quatre ans, en 2009, l'Institut Pasteur a lancé en son sein un événement qui a réuni 350 personnes : les premières assises de la fiducie philanthropique. C'est en présence de Christine Lagarde, ministre de l'Économie et des Finances, et animé par François de Witt, président de Finansol et journaliste connu de tous les spécialistes, que les assises de la fiducie philanthropique ont réuni, le 18 novembre, les meilleurs acteurs professionnels et experts de ce nouveau secteur en voie de professionnalisation : notaires, gestionnaires de patrimoines, services spécialisés des établissements bancaires, avocats fiscalistes, universitaires et chercheurs, représentants des pouvoirs publics et des grandes institutions, dirigeants d'associations et fondations positionnés sur les nouveaux produits récemment développés grâce aux innovations législatives, réglementaires et fiscales. Et, bien entendu aussi, grands donateurs et fondateurs, qu'ils soient traditionnels ou « nouveaux philanthropes ».

● UNE PLATE-FORME WEB EN APPUI D'UNE COMMUNICATION VERS LE PLUS GRAND NOMBRE

Avec plus de 10 500 visites quotidiennes, les sites de l'Institut Pasteur agrègent de nombreux publics internautes. Du site institutionnel pasteur.fr aux sites événementiels et grand public, aiderpasteur.fr, une large palette d'informations est disponible sur l'Institut Pasteur, soit plus de 42 000 pages !

En 2009, le site dédié au Pasteurdon (pasteurdon.fr) a été complètement revu tant graphiquement que techniquement. Les internautes ont eu à disposition de nombreux moyens (liens sociaux, flux RSS, vidéos, compteurs embarqués pour les blogs, pages de collectes personnelles, pasteurmail...) de relayer très simplement et de manière conviviale l'opération sur la toile.

Sur le site aiderpasteur.fr, les donateurs ont maintenant la possibilité d'avoir leur historique de dons et de pouvoir gérer en ligne leurs généreuses contributions.

● UNE MISSION D'INFORMATION SCIENTIFIQUE

L'Institut Pasteur a continué de valoriser et d'expliquer ses recherches auprès du public. Sur les 35 communiqués de presse diffusés cette année, 24 ont présenté les avancées des travaux des chercheurs. Il a également organisé de nombreuses conférences à destination du plus grand nombre à Paris ou en régions. Les conférences « Mystères de la science » ou « Du côté de chez M. Pasteur » ont rencontré beaucoup de succès.

La campagne de communication
« Rendons malades les maladies » a
remporté le prix Empreintes
Corporate santé





Sylvain Coudon,
directeur de la
communication
et du mécénat

« Je suis toujours admiratif face à la générosité du grand public et des mécènes qui ont permis aux dons de progresser de 127 % en cinq ans ! »

• La science de la communication

Il possède une fibre pour l'intérêt général. Il a choisi la communication, pour se sentir utile, et l'Institut Pasteur, pour défendre ses idées et sa vision humaniste du monde. Il est aussi chercheur... de dons. Il pourrait aussi reprendre à son compte la citation du célèbre généticien Albert Jacquard : *« Communiquer, c'est mettre en commun ; et mettre en commun, c'est l'acte qui nous constitue. »* Sylvain Coudon a choisi de mêler son art de la communication à son engagement pour l'intérêt général, qu'il suit sans faillir depuis plus de vingt ans : l'Union nationale des enfants inadaptés, l'Association française contre les myopathies, l'Institut de veille sanitaire, l'Agence verte et le groupe MFP.

Ce professionnel de la communication grand public est fier de participer au développement de la notoriété de la maison Pasteur : *« Je suis toujours admiratif face à la générosité du grand public et des mécènes qui ont permis aux dons de progresser de 127 % en cinq ans ! »* Et, fidèle à sa stratégie, il mène campagne pour faire évoluer les comportements. Mais lui, chaque jeudi soir, ne modifie en rien son habitude de lire les grands hebdomadaires nationaux. *« J'ai longtemps hésité entre la communication d'intérêt général et le journalisme sportif... »* À croire que la com-

munication, c'est aussi du sport ! Sylvain Coudon se souvient aussi pourquoi la science ne l'a pas laissé indifférent. Il raconte l'histoire de son grand-père, originaire du Berry, qui, atteint d'un cancer de l'estomac, faisait confiance à son pendule ! *« Il est mort dans d'atroces souffrances. Je me suis toujours demandé comment on pouvait être aussi borné et fidèle à de telles croyances. Ça m'a interrogé sur le rapport des hommes à la médecine et à la science. »*

Il enchaîne sur Clara, sa fille, qui souhaite devenir conférencière et préfère la grande histoire au monde virtuel : *« À 15 ans, elle connaît tout de la vie d'Anne Boleyn, la deuxième femme d'Henry VIII, qui a été décapitée sur des accusations d'adultère, d'inceste et de haute trahison... »* Il cumule les passions comme d'autres les mandats. Il évoque tour à tour les Indiens d'Amérique du Nord, et en particulier les Sioux, mais aussi Björn Borg et les tennismen suédois... *« Car même si les moyens de communication de masse nous envahissent, il est vital de trouver le temps de communiquer avec nous-mêmes... »*

● Des mécènes toujours plus généreux

À travers les différents programmes et actions qu'ils soutiennent, les mécènes de l'Institut Pasteur montrent constamment l'attachement porté à ses équipes de recherche et aux combats qu'elles mènent contre les maladies.

● TOTAL, UN ENGAGEMENT RENOUVELÉ

Le 13 octobre 2005, Total et l'Institut Pasteur ont signé une convention de mécénat pour cinq ans ayant pour objet un soutien, à hauteur de 500 000 euros par an, de programmes de recherche conduits par les équipes pluridisciplinaires et internationales de l'Institut à Paris :

l'hépatite C, le diagnostic d'urgence des diarrhées, un candidat vaccin contre la dengue, l'apoptose (ou la mort cellulaire programmée) en réponse aux infections, la détection d'agents viraux émergents, la transmission du paludisme par le moustique vecteur et le rôle de la variabilité génétique des quasi-espèces virales dans la pathogenèse et les implications pour la vaccinologie.

Ce partenariat comprenait également l'apport de l'expertise scientifique de Pasteur dans le choix et l'accompagnement de programmes de lutte contre les grandes pandémies (HIV, hépatites, paludisme, diarrhées des nourrissons) financés par Total dans les pays du Réseau international des Instituts Pasteur ainsi que des opérations encadrées par l'Institut Pasteur dans d'autres régions du monde.

Afin de renforcer encore les moyens scientifiques et humains mis au service de la lutte contre les maladies infectieuses, la Fondation Total a décidé de renouveler son engagement sur la période 2010-2014. La nouvelle convention doit permettre la création d'une chaire de recherche et de formation dirigée par le Pr Françoise Barré-Sinoussi, Prix Nobel de médecine 2008, pour développer la recherche et la formation par la recherche sur les mécanismes de protection contre le VIH/sida. Un deuxième volet portera sur la poursuite du financement de programmes de terrain dans des pays du Sud.

● DEUX QUESTIONS À CHRISTOPHER A. VIEHBACHER, DIRECTEUR GÉNÉRAL DE SANOFI-AVENTIS

Au-delà des accords industriels classiques, quel a été votre soutien à l'Institut Pasteur en matière de mécénat ?

L'Institut Pasteur est un partenaire historique du Groupe, notamment au travers de sa division vaccin Sanofi Pasteur. En 2009, notre soutien s'est concentré sur deux axes principaux : les travaux de recherche de l'Institut Pasteur sur les maladies parasitaires et le partage des connaissances avec le cours de vaccinologie dont nous sommes partenaires.

Comment envisagez-vous l'avenir aux côtés de l'Institut Pasteur ?

Nous sommes près de 7 milliards de personnes dans le monde qui ont, toutes, potentiellement besoin de notre aide pour mener une vie meilleure. Pour répondre à cet enjeu, l'innovation en recherche et développement est essentielle. Aujourd'hui, une approche unique ne suffit plus ; il faut envisager une large palette de solutions et traiter la maladie sous tous ses aspects pour le bénéfice du patient. Dans cette démarche holistique, s'ouvrir aux innovations extérieures est fondamental. C'est un axe majeur de la stratégie du Groupe sanofi-aventis dans lequel notre partenariat avec l'Institut Pasteur trouve tout son sens.

● ACTIMEL, FIDÈLE AU POSTE

Partenaire du Pasteurdon depuis la première édition en 2007, Actimel a une nouvelle fois soutenu l'opération d'appel à dons de l'Institut Pasteur. En plus du soutien au Pasteurdon sur tous les packs d'Actimel, la célèbre marque du groupe Danone a relayé l'opération dans des spots publicitaires diffusés sur les chaînes hertziennes et de la TNT ainsi que sur plusieurs sites Web. Fort du succès remporté par le Pasteurdon 2009, Actimel a déjà annoncé sa participation à l'édition 2010.

Par ailleurs, l'Institut Pasteur et Actimel travaillent au déploiement d'une campagne qui vise à sensibiliser d'autres pays européens aux recherches menées par l'Institut et dont le coup d'envoi a été donné en Espagne en mai 2010.



Gilles Pélisson,
président-directeur
général du groupe
ACCOR

« J'ai été frappé par le partage des connaissances de tous ces réseaux de chercheurs mondiaux, par la passion et le respect mutuel de ces hommes et femmes... »

En ACCOR avec ses valeurs...

Tout de verre et de verdure, le nouveau siège international d'ACCOR, l'immeuble Odyssey, à Paris 13^e, est l'œuvre du célèbre architecte britannique Norman Foster. La lumière naturelle emplit le bureau de Gilles Pélisson, le P-DG du groupe. « *D'un point de vue sociologique, notre métier d'hôtelier va bien au-delà du simple accueil de nos clients en quête d'une chambre. Car l'hôtel est aussi un lieu de vie, d'animation, de rencontres ou d'échanges dans la ville qui s'inscrit aussi dans la durée. C'est pourquoi nous avons lancé le programme Earth Guest, en 2006, afin notamment de lutter contre les épidémies, et en particulier la propagation des virus du sida et du paludisme, et d'apporter une réponse en matière de prévention et de protection pour nos clients et, naturellement, nos collaborateurs.* »

D'Abidjan à Dakar ou de Phuket à Bangkok, l'engagement sociétal et environnemental des 4 000 hôtels et des 150 000 collaborateurs du groupe se décline aussi à travers ce slogan : « *La Terre nous accueille, accueillons le monde.* » « *Nous nous sommes facilement retrouvés dans les valeurs humanistes incarnées par l'Institut Pasteur. D'où l'idée d'un accord de partenariat pour faciliter les travaux de recherche de l'Institut. Dans la série "les tout petits ruis-*

seaux feront un jour des très grands fleuves", nos clients ont désormais la possibilité de convertir les points acquis dans le cadre du programme de fidélisation en dons au profit de l'Institut Pasteur. En parallèle, le groupe renforce son implication dans la prévention de toutes les maladies émergentes via le financement d'un site Web, pasteurtravel.com, pour l'information et la prévention des voyageurs. »

En visite à l'Institut Pasteur, il est enthousiasmé par la forte réactivité des équipes face à l'urgence sanitaire : « *J'ai été frappé par le partage des connaissances de tous ces réseaux de chercheurs mondiaux, par la passion et le respect mutuel de ces hommes et femmes... Comme je suis un grand amateur de romans policiers, où la diffusion des virus se glisse parfois dans l'histoire, j'ai pu aborder la question essentielle de la sécurité dans les laboratoires.* »

À 53 ans, Gilles Pélisson est un patron engagé, qui a choisi aussi d'être un donateur investi et un moteur de l'action des chercheurs de l'Institut Pasteur : « *Nous sommes heureux de pouvoir aider l'Institut Pasteur à avoir un temps d'avance dans la recherche et ainsi protéger toujours plus et mieux nos clients et nos collaborateurs aux quatre coins du monde.* »





organisation générale

ORGANISATION GÉNÉRALE
DE L'INSTITUT PASTEUR

72

CONSEIL
D'ADMINISTRATION

73

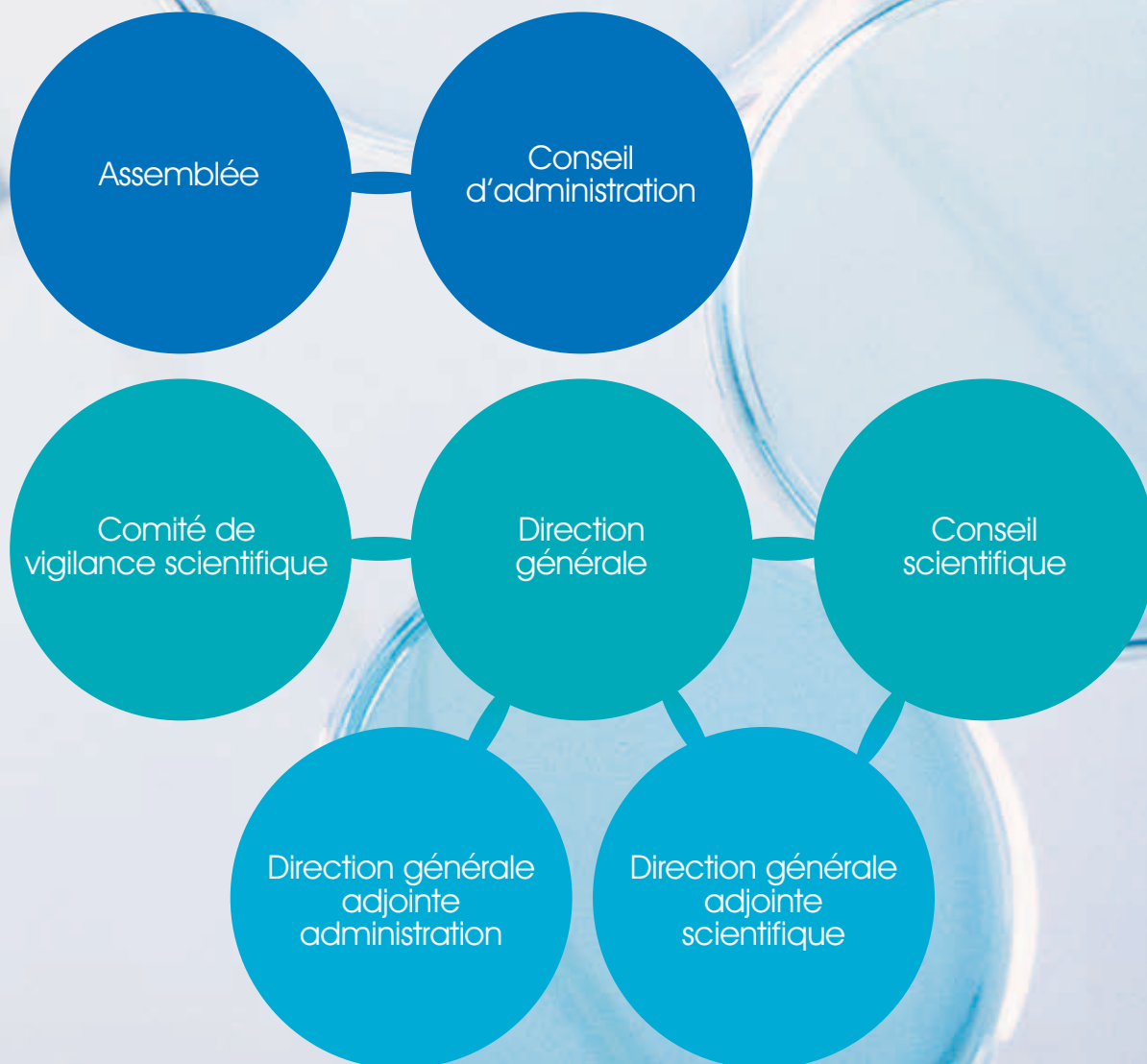
COMITÉ DE
DIRECTION

74

CONSEIL
SCIENTIFIQUE

75

organisation générale de l'Institut Pasteur





conseil d'administration

Mai 2010

Bureau du conseil d'administration

Président

François Ailleret

Directeur général honoraire EDF

Vice-président

Alain Fischer

Unité Immunologie et hématologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades

Vice-président

Bernard Guirkinger

Directeur général adjoint, Suez environnement

Trésorier

Vincent Berjot

Chef de service à la direction du Budget, ministère du Budget, des Comptes publics et de la Réforme de l'État

Secrétaire

Claude Leclerc

Chef de l'unité Régulation immunitaire et vaccinologie, Institut Pasteur

Membre du bureau

Bruno Rémond

Conseiller maître à la Cour des comptes

Autres membres du conseil d'administration

Dominique Deville de Périère

SPFCO - B4, Direction générale de la Recherche et de l'Innovation, ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur

Yves Farge

Président du comité des travaux, Académie des technologies

Alain Fuchs

Président du CNRS

Antoine Gessain

Chef de l'unité Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes, Institut Pasteur

Didier Houssin

Directeur général de la Santé, ministère de la Santé et des Sports

Bruno Latour

Directeur scientifique, Sciences-Po

Benoît Lesaffre

Chef de la mission « stratégie et recherche » auprès du ministre de la Santé et des Sports

Jean-Bernard Levy

Président du directoire, Vivendi

Daniel Louvard

Directeur de la section de Recherche, Institut Curie

Isabelle Pelletier-Doucement

Ingénieur dans l'unité postulante Biologie des virus entériques, Institut Pasteur

Christine Petit

Chef de l'unité Génétique et physiologie de l'audition, Institut Pasteur

Didier Sicard

Président du comité d'experts de l'Institut des données de santé, ancien chef du service de médecine interne de l'hôpital Cochin

André Syrota

Directeur général de l'INSERM

Patricia Tortevoye

Ingénieur dans l'unité Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes, Institut Pasteur

Lionel Zinsou

Directeur général, PAI Partners



comité de direction de l'Institut Pasteur



Anthony Pugsley
Directeur général adjoint
scientifique

Sylvain Coudon
Directeur de la communication
et du mécénat

Alice Dautry
Directrice générale

Armelle Delécluse
Directeur des ressources
humaines

Muriel Delepierre
Directeur de l'évaluation
et du développement
des carrières des cadres
de recherche



Muriel Eliazewicz
Directeur médical

Christophe Mauriet
Directeur général
adjoint administration

Valérie Gadaud
Directeur financier

Marie Glomet
Directeur juridique

Alain Israel
Directeur
de l'évaluation scientifique



conseil scientifique

Membres pasteurien élus

Pedro Alzari

Responsable de l'unité Biochimie structurale

Nancy Guillen

Responsable de l'unité Biologie cellulaire du parasitisme

Frédéric Tangy, secrétaire

Responsable du laboratoire Génomique virale et vaccination

Membres pasteurien nommés

Ana Cumano

Responsable de l'unité Développement des lymphocytes

Arnaud Fontanet

Responsable de l'unité de recherche et d'expertise Épidémiologie des maladies émergentes

Pierre-Marie Lledo, vice-président

Responsable de l'unité Perception et mémoire

Olivier Schwartz, président

Responsable de l'unité Virus et immunité

Membres extérieurs

Lynn W. Enquist

Professeur
Département Biologie moléculaire,
université de Princeton

Jörg Hacker

Professeur
Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

Gabriel Waksman

Professeur
École de cristallographie,
Birbeck College, Londres
Département Biochimie et biologie
moléculaire, University College,
Londres

Per Brandtzaeg

Professeur
Département Pathologie,
université d'Oslo

Soren Brunak

Professeur
Directeur du Center for Biological
Sequence Analysis,
Technical University of Denmark,
Lyngby

Richard Moxon

Professeur
Weatherall Institute
of Molecular Medicine
John Radcliffe Hospital,
Headington, Oxford

David Sibley

Professeur
Washington University School
of Medicine
Department of Molecular
Microbiology, Saint Louis, USA

Michel C. Nussenzweig

Professeur
Laboratory of Molecular
Immunology The Rockefeller
University, Howard Hughes
Medical Institute,
New York, USA





Institut Pasteur
Direction de la communication et du mécénat
25-28, rue du Docteur-Roux
75724 Paris Cedex 15
www.pasteur.fr