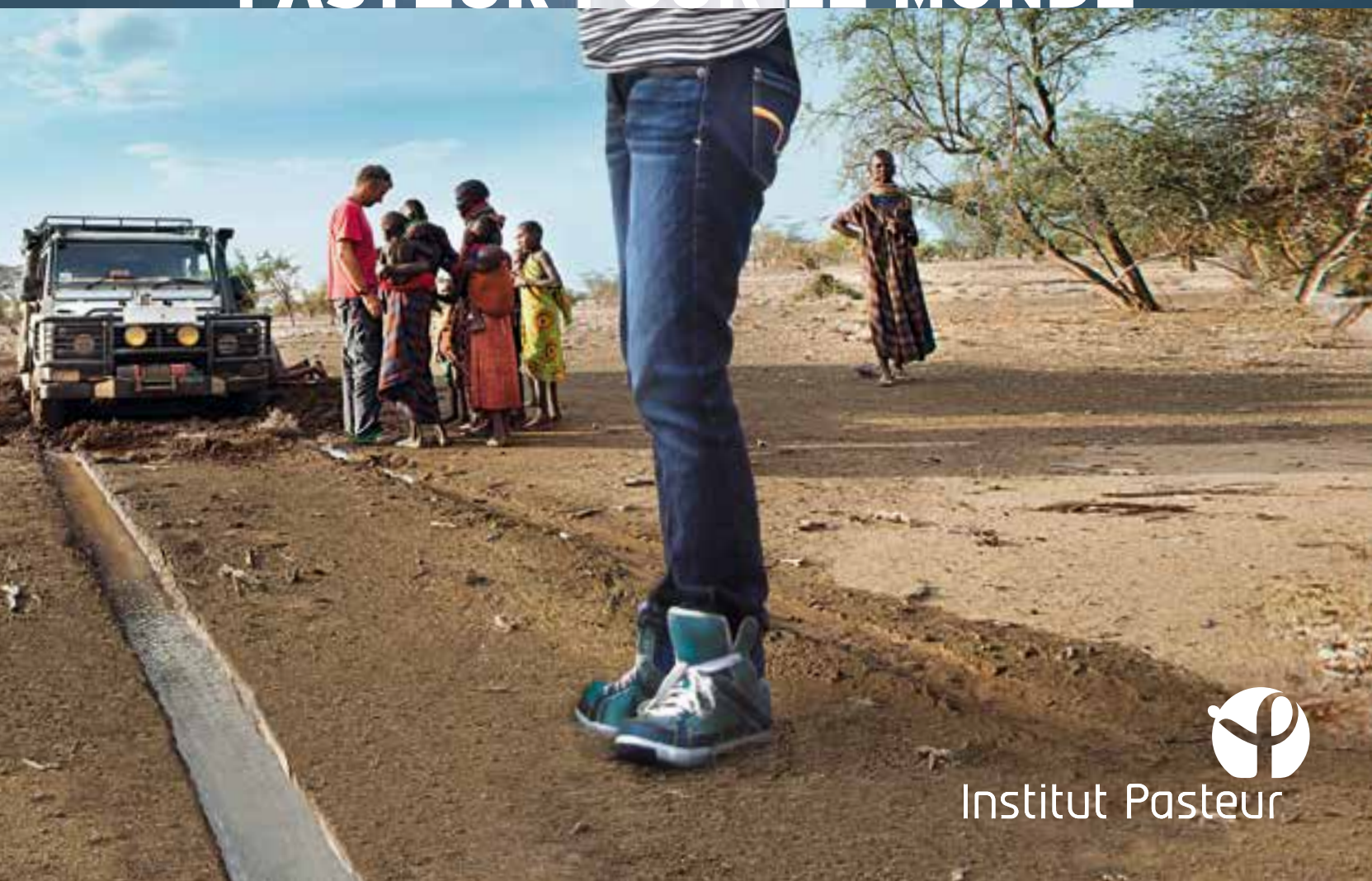


2014 Rapport
annuel
de l'Institut
Pasteur




PASTEUR POUR LE MONDE



Institut Pasteur

Avec son plan stratégique 2014-2018, l'Institut Pasteur donne un nouvel élan à ses ambitions. Et cela dans les quatre missions d'intérêt général qui sont les siennes : la recherche, l'enseignement, la santé publique et l'innovation au service des malades et de la société. Riche d'un positionnement unique dans l'histoire de la science, de la médecine et de la santé publique, mais aussi dans le paysage actuel de la recherche au plan mondial, l'Institut Pasteur entend tirer le meilleur parti de ses spécificités, tout en se projetant résolument dans le futur. Aussi ce plan stratégique repose-t-il sur une analyse précise et réaliste de ses forces et des améliorations nécessaires, de la richesse de son héritage comme de ses atouts d'avant-garde. Cet élan vers l'avenir s'inscrit dans un courant de profondes mutations, où tous les ingrédients à l'origine de nouvelles innovations de rupture dans les domaines de la recherche, de la médecine et de la santé publique sont réunis. Dans ce contexte, l'Institut Pasteur doit jouer pleinement son rôle de leader, en France comme à l'international.

A hand in a dark glove holds a magnifying glass over a globe composed of a grid of small dots. The globe is centered in the background, and the magnifying glass is held in the foreground, focusing on the globe. The background is a light, hazy gradient.

« Un plan stratégique ambitieux et pragmatique qui positionne l'Institut Pasteur dans son rôle de leader. »

UNE VISION SCIENTIFIQUE INTERDISCIPLINAIRE GUIDÉE PAR LA CURIOSITÉ

Allongement de l'espérance de vie, réchauffement climatique, mondialisation des échanges, pathogènes émergents, résistance aux agents anti-infectieux : face à l'irruption de nouveaux défis scientifiques et sanitaires à l'échelle planétaire, l'Institut Pasteur réinterroge ses priorités scientifiques à court et à moyen termes. Dans les domaines d'excellence qui lui sont reconnus, priorité est résolument donnée à une stratégie d'ouverture. En misant sur l'interdisciplinarité, sur la transversalité des programmes, sur la recherche translationnelle, sur des partenariats renforcés ou encore sur le recours aux technologies de pointe, l'Institut Pasteur apporte une réponse globale et intégrée aux grandes questions biomédicales du monde d'aujourd'hui. L'objectif est d'accélérer notre compréhension des mécanismes physiologiques et pathologiques pour développer des stratégies novatrices de diagnostic, de prévention et de traitement des maladies.

LES HOMMES, LES FEMMES ET LEURS TALENTS AU CŒUR DU PROJET PASTEURIEN

L'humain forme le socle de l'ambition stratégique pasteurienne. Confronté à des défis démographiques et scientifiques d'ampleur inédite, l'Institut Pasteur doit pouvoir capter les meilleurs talents pour atteindre ses objectifs d'excellence et de rayonnement. Pour cela, il s'attache à proposer des offres de recrutement attractives, des modalités d'accompagnement et des perspectives de développement professionnel dynamiques. Les jeunes chercheurs et *mid-careers*, prioritairement ciblés, bénéficient ainsi de conditions favorables à la réalisation de leurs potentiels, notamment via la création de nouvelles structures de recherche. En soutien au développement de ces nouvelles unités, l'accueil des doctorants, post-doctorants, *visiting experts* et chercheurs étrangers se développe. La mobilité interne est encouragée et valorisée au sein du réseau international. Des mécanismes incitatifs d'intéressement et d'attribution de chaires permettent par ailleurs de stimuler l'innovation et l'excellence scientifique.





L'ENSEIGNEMENT ET LA FORMATION : DE NOUVELLES AMBITIONS POUR DEMAIN

Mission historique de l'Institut Pasteur, l'enseignement et la formation constituent un enjeu déterminant pour son rayonnement futur. Ces programmes réunissent en effet les meilleurs chercheurs – ceux qui font la science d'aujourd'hui – dans leurs disciplines respectives et les étudiants et professionnels de haut niveau qui feront la science de demain. C'est pourquoi l'enseignement s'inscrit pleinement dans les priorités stratégiques de l'Institut Pasteur. L'approche interdisciplinaire est ainsi privilégiée dans le contenu des cours ainsi que leur constante évolution en lien avec les problématiques scientifiques émergentes. De même, l'accent est mis sur l'ouverture et la visibilité des programmes à l'international, avec l'essor du programme doctoral international Pasteur-Paris Université et des nouveaux canaux de diffusion numériques. Une forte dynamique partenariale est par ailleurs entretenue avec le monde académique et industriel. Soucieux de se doter de moyens à la hauteur de ses ambitions en matière d'enseignement, l'Institut Pasteur a enfin lancé la création, à horizon 2017, d'un véritable campus international.

LE RÉSEAU INTERNATIONAL : UN ATOUT À RENFORCER ET À VALORISER

Vecteur de coopération internationale en santé publique, enseignement et recherche, le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) fédère 32 instituts sur les cinq continents. À l'heure où s'opère un changement de paradigme dans le monde de la recherche autour des concepts de *global health* et de *one health*, le RIIP constitue un atout majeur dont l'Institut Pasteur entend faire le moteur de son projet d'avenir. Pour cela, le développement des interactions entre instituts est désormais défini comme prioritaire. Les échanges entre scientifiques et leur mobilité au sein du réseau sont ainsi encouragés, voire systématisés, tant dans les parcours professionnels que dans les processus d'évaluation individuelle ou encore pour le financement des programmes de recherche. Certaines activités clés sont progressivement mutualisées. C'est le cas des activités de surveillance, de veille et d'alerte épidémiologique et microbiologique, mais aussi du développement de consortia de recherche sur des enjeux de santé publique mondiaux alliant santé humaine, animale et environnementale.

32
instituts

—

25
pays



L'ORGANISATION DE LA RECHERCHE : MUTUALISER LES RESSOURCES ET LES CONNAISSANCES

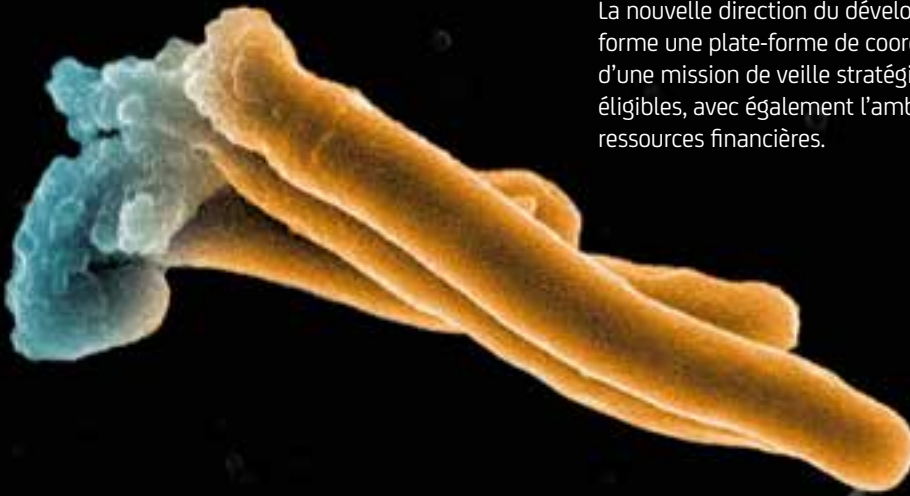
Les ambitions d'excellence de l'Institut Pasteur exigent une organisation qui nourrisse sa vision d'une recherche ouverte, collaborative et innovante. Dans cette perspective, l'Institut Pasteur amorce une transformation structurelle de grande ampleur, sous le signe de la transversalité, de l'interdisciplinarité et de la mise en synergie des ressources. Pivots de cette nouvelle organisation, des centres de recherche transversaux ont été créés à l'intersection des départements scientifiques. Le Center for Global Health Research and Education, qui coordonne la stratégie en santé publique, le Center for Biomedical and Translational Science, guichet unique pour la recherche translationnelle, le Pasteur Center for Innovation and Technological Research, dédié à la recherche technologique, et le Center for Bioinformatics, Biostatistics and Integrative Biology, hub de référence en bio-informatique, ont vocation à encourager les collaborations internes, tout en permettant à l'Institut Pasteur de gagner en visibilité externe. La mutualisation des collections d'échantillons biologiques et la création d'outils facilitant l'accès à cet exceptionnel patrimoine parachèvent le dispositif.



UNE RECHERCHE PLUS FLEXIBLE ET TRANSVERSALE, DOTÉE D'UNE GOUVERNANCE RÉNOVÉE

Pour potentialiser ses recherches tout en amplifiant leur visibilité internationale et leur impact sociétal, l'Institut Pasteur met en place des programmes de recherche interdisciplinaires. Flexibilité, transversalité et mutualisation sont les mots d'ordre de ces programmes transversaux incitatifs : sous différents formats, il s'agit d'inciter les chercheurs, les disciplines et les unités à collaborer. Avec les programmes transversaux de recherche, l'interdisciplinarité est de rigueur. Les actions concertées interpasteuriennes requièrent la collaboration d'au moins trois instituts du réseau autour d'un projet pilote ou d'un appel à projets international précis. Les actions incitatives ciblées concernent des projets de format léger, financés sur fonds propres. Les grands programmes fédérateurs unissent plusieurs équipes sur des thématiques à forts potentiels.

La nouvelle direction du développement (Grant Office) forme une plate-forme de coordination en charge d'une mission de veille stratégique, de repérage des projets éligibles, avec également l'ambition de capter de nouvelles ressources financières.



UN RÔLE CLÉ EN SANTÉ PUBLIQUE, MÉDECINE ET RECHERCHE TRANSLATIONNELLE

La recherche et la veille épidémiologiques ainsi que la recherche clinique font partie des missions de l'Institut Pasteur. Ses centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS sont ainsi essentiels dans la surveillance des maladies transmissibles. Leur expertise s'enrichit de la révolution technologique en cours, aussi bien pour le diagnostic et la caractérisation moléculaires que pour l'appréhension de la complexité du vivant grâce aux approches « omiques ». Ces nouvelles technologies s'accompagnent de la création de nouveaux métiers interdisciplinaires. L'Institut Pasteur contribue activement à cette évolution par un ambitieux programme de formation, qui le conforte dans ses missions d'enseignement en santé publique. Parallèlement, l'Institut Pasteur intensifie ses efforts pour renforcer le caractère translationnel de ses recherches. Celles-ci doivent pouvoir s'inspirer de l'observation clinique et permettre en retour aux patients de bénéficier des avancées de la science. Pour ce faire, la médicalisation de l'Institut est en marche avec l'intégration d'un nombre croissant de médecins, mais aussi de vétérinaires et pharmaciens dans la vie pasteurienne.

UN INSTITUT ACTIF AU SEIN DES ÉCOSYSTÈMES FRANÇAIS ET EUROPÉENS DE LA RECHERCHE

L'Institut Pasteur évolue au cœur d'un dense maillage de collaborations. En France, les relations étroites entretenues avec les organismes publics de recherche et les universités se traduisent ainsi par l'accueil massif de scientifiques, de doctorants et d'enseignants-chercheurs. Des partenariats analogues doivent être développés avec les communautés d'universités et d'établissements (Comue). Parallèlement, l'Institut Pasteur s'applique à accentuer sa présence auprès des instances françaises et européennes de financement de la recherche. La veille proactive opérée par sa direction du développement doit par exemple lui permettre d'accroître son efficacité dans les appels d'offres, avec une stratégie de réponse ambitieuse et structurée. L'Institut Pasteur se montre également très actif dans les instances de coordination nationale de la recherche. La cellule Europe intégrée à son Grant Office contribue à renforcer sa visibilité dans l'Espace européen de la recherche et son implication dans la construction de l'Europe de la recherche.





TRANSFERT TECHNOLOGIQUE ET PARTENARIATS INDUSTRIELS : VALORISER ET PARTAGER LES FRUITS DE LA RECHERCHE

La protection et la valorisation de la recherche forment un cercle vertueux, générateur de bénéfices concrets pour les patients, de ressources propres et de financements pour de nouveaux projets. Les échanges avec les partenaires académiques et industriels n'ont cessé de s'intensifier ces dernières années. Grâce aux outils déployés par la direction des applications de la recherche et des relations industrielles (Darri), l'Institut Pasteur se montre, en comparaison internationale, plutôt performant en termes de revenus issus de la valorisation. Soucieux de conforter son leadership en innovation, l'Institut Pasteur intensifie toutefois ses efforts en vue de diversifier son portefeuille de brevets et de stimuler les déclarations d'invention. L'accompagnement et l'émulation des chercheurs, notamment via un intéressement des inventeurs, nourrissent leur dynamique créative. Les structures d'appui aux activités de transfert et de valorisation sont étoffées à l'international, avec de nouveaux recrutements et l'ouverture de bureaux dédiés aux États-Unis et en Chine.



UN PROJET IMMOBILIER POUR UN CAMPUS D'EXCELLENCE, OUVERT ET COLLABORATIF

L'Institut Pasteur est héritier d'un patrimoine exceptionnel au cœur de Paris. Aujourd'hui, ce campus pasteurien évolue pour offrir des conditions favorables à un partage élargi des ressources et des savoirs ainsi qu'à une circulation des talents et des projets.

Le schéma directeur établi à horizon 2026 comporte un premier volet qui, d'ici à 2017, prévoit la construction d'un centre international d'enseignement et de formation avec 80 % de surface supplémentaire pour les activités d'enseignement. L'Institut Pasteur se voit ainsi conforté dans ses ambitions : développement des partenariats avec les universités, coopération accrue au sein du réseau pasteurien, création de grands cours sur les thématiques émergentes... Avec la construction d'un Omics Center, d'un nouveau bâtiment de recherche, d'une plate-forme dédiée à la microscopie électronique et d'un nouvel insectarium, l'Institut Pasteur se dote d'infrastructures de pointe pour aborder l'avenir. L'esprit d'ouverture et d'échange propre au campus s'incarne dans la création d'un vaste espace de convivialité commun.

L'ACCROISSEMENT DE LA COLLECTE DE DONS ET DE LEGS ET LA DIVERSIFICATION DES RESSOURCES

Dans un contexte de tension sur les dépenses publiques, l'Institut Pasteur a enregistré une baisse continue de la part relative des subventions publiques dans ses recettes. Déjà engagée avec une hausse des dons depuis 2004, l'augmentation des ressources privées apparaît dès lors comme un impératif à poursuivre. Portée par la notoriété croissante de l'Institut Pasteur auprès du grand public, la collecte de fonds affiche une dynamique positive. Alors même que les moyens qui lui sont alloués progressent peu, son rendement augmente ainsi fortement. Dans la droite ligne d'un esprit pasteurien tourné vers l'intérêt général, l'Institut bénéficie d'une grande confiance auprès d'un très grand nombre de petits donateurs. Présent sur le versant digital de la générosité, il investit la collecte en ligne, le développement du prélèvement automatique et le *crowdfunding*. L'Institut entend aussi sécuriser son équilibre financier auprès des grands donateurs grâce à des méthodes plus ciblées et personnalisées de recherche de fonds. Le volet international de cette stratégie se voit aussi fortement renforcé, en particulier en Amérique du Nord, en Chine, en Suisse et au Moyen-Orient.

SOMMAIRE

- 02 Prix et nominations
- 06 Rencontre avec Rose-Marie Van Lerberghe, présidente du conseil d'administration de l'Institut Pasteur
- 08 Rencontre avec Christian Bréchet, directeur général de l'Institut Pasteur
- 10 La Task Force Ebola de l'Institut Pasteur

12 RECHERCHE

- 14 Centres de recherche transversaux
- 18 Direction du développement
- 20 Biologie cellulaire et infection
- 22 Biologie du développement et cellules souches
- 24 Biologie structurale et chimie
- 26 Génomes et génétique
- 28 Immunologie
- 30 Infection et épidémiologie
- 32 Microbiologie
- 34 Mycologie
- 36 Neurosciences
- 38 Parasites et insectes vecteurs
- 40 Virologie
- 42 Plates-formes technologiques

44 INTERNATIONAL

- 44 Le Réseau International des Instituts Pasteur
- 47 Ebola
- 51 Un réseau mondial

52 ENSEIGNEMENT

58 SANTÉ

- 60 Centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS
- 62 Centre médical
- 63 Recherche clinique

64 EXPERTISE ET RESSOURCES

- 65 Applications de la recherche
- 68 Ressources humaines
- 70 Développement durable
- 72 Communication et mécénat, dons et legs
- 74 Structure de financement et situation financière

76 ORGANISATION GÉNÉRALE

- 78 Directions et instances de fonctionnement
- 79 Conseil d'administration
- 80 Direction
- 81 Conseil scientifique

82 MERCI À NOS MÉCÈNES



PRIX ET NOMINATIONS

GRUPE À CINQ ANS créés en 2014

5 jeunes chercheurs recrutés en 2014 comme responsables de nouveaux groupes à cinq ans



SIGOLÈNE MEILHAC

1^{er} appel à projets interne
groupe à cinq ans Coordination
des cellules et morphogénèse



GIULIA MANINA

Appel à projets laboratoire
d'excellence Ibeid groupe à cinq ans
Individualité microbienne et
infection



JESSICA QUINTIN

Département Mycologie
groupe à cinq ans Immunologie
des infections fongiques



PAULINE SPEDER

Appel à projets laboratoire
d'excellence Revive groupe
à cinq ans Plasticité cérébrale
en réponse à l'environnement



ELISA GOMEZ PERDIGUERO

Appel à projets laboratoire d'excellence
Revive groupe à cinq ans
Macrophages et cellules épithéliales

3 groupes à cinq ans
installés sur le campus 2014



SVEN VAN TEEFFELEN

Appel à projets laboratoire
d'excellence Ibeid groupe
à cinq ans Morphogénèse et
croissance microbiennes



DAVID BIKARD

Appel à projets laboratoire
d'excellence Ibeid groupe à cinq ans
Biologie de synthèse



HAN LI

Appel à projets laboratoire
d'excellence Revive groupe
à cinq ans Plasticité cellulaire
et modélisation des maladies





PERSONNES nommées au grade de professeur en 2014



ROLAND BROSCH

Chef de l'unité Pathogénomique
mycobactérienne intégrée



ÉLISABETH CARNIEL

Chef de l'unité *Yersinia*



CHRISTOPHE D'ENFERT

Chef de l'unité Biologie et pathogénicité
fongiques



MARIE-LISE GOUGEON

Chef de l'unité Immunité antivirale,
biothérapie et vaccins

UNITÉS créées en 2014



CHETAN CHITNIS

Unité Malaria Parasite
Biology and Vaccines



OLIVIER GASCUEL

Centre de bio-informatique,
biostatistique et biologie intégrative



PIERRE BRUHNS

Unité Anticorps en
thérapie et pathologie



MICHAELA MÜLLER-TRUTWIN

Unité VIH, inflammation
et persistance



AGATHE SUBTIL

Unité Biologie cellulaire
de l'infection microbienne



ANNA-BELLA FAILLOUX

Unité de recherche et d'expertise Arbovirus
et insectes vecteurs



LES GRANDES RÉCOMPENSES SCIENTIFIQUES DE NOS CHERCHEURS EN 2014



PASCALE COSSART

Chef de l'unité Interactions bactéries-cellules

- FEBS/Embo Women in Science Award
- US National Academy of Sciences



THOMAS BOURGERON

Chef de l'unité Génétique humaine et fonctions cognitives

- Neuronal Plasticity Prize of the Fondation Ipsen (sous égide Fondation de France)
- Chair of excellence Fondation FondaMental
- Académie des sciences



ANNE DEJEAN

Chef de l'unité Organisation nucléaire et oncogénèse

- Grand Prix Inserm de la recherche médicale
- Prix Pierre et Andrée Duquesne



PHILIPPE SANSONETTI

Chef de l'unité Pathogénie microbienne moléculaire

- British Royal Society

.....



CARMEN BUCHRIESER

Chef de l'unité Biologie des bactéries intracellulaires

- Embo Member



LLUIS QUINTANA-MURCI

Chef de l'unité Génétique évolutive humaine

- Academia Europaea
- Embo Member



PHILIPPE BOUSSO

Chef de l'unité Dynamique des réponses immunes

- Prix Fondation Victor et Erminia Mesle
- Embo Member

.....



MATTHEW ALBERT

Directeur du département Immunologie – Chef de l'unité Immunobiologie des cellules dendritiques

- Prix Jacques Oudin (Société française d'immunologie)



MARIANA ALONSO

Unité Perception et mémoire olfactive

- Prix Axa-Académie des sciences – Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs



GÉRARD EBERL

Chef de l'unité Microenvironnement et immunité

- Innovator Awards (Kenneth Rainin Foundation)



JÉRÔME GROS

Responsable groupe à cinq ans Morphogénèse chez les vertébrés supérieurs

- Prix de la Fondation Schlumberger pour l'éducation et la recherche
- Prix de la Vallee Foundation



MONICA ROLANDO

Unité Biologie des bactéries intracellulaires

- Prix Axa-Académie des sciences – Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs



MARIA CARLA SALEH

Chef de l'unité Virus et interférence ARN

- Prix Langevin (Académie des sciences)



NINA SESTO

Postdoc Institut Pasteur Memberships-Medals

- Prix Jacques Monod (Fondation de France)



SHAHRAGIM TAJBAKSH

Directeur du département Biologie du développement et cellules souches – Chef de l'unité Cellules souches et développement

- Grand Prix Fondation générale de santé pour la thérapie cellulaire et la médecine régénérative (Académie des sciences)



PIERRE-OLIVIER VIDALAIN

CNRS-Institut Pasteur

- Médaille de bronze CNRS



FERNANDO ARENZANA

Unité Pathogénie virale

- Prix Georges, Jacques et Elias Canetti



ODILE PUIJALON

Chercheur invité

- Prix de la Fondation Georges Zermati



EDUARDO ROCHA

Chef de l'unité Génomique évolutive des microbes

- Prix Pasteur Vallery-Radot



MICHAELA MÜLLER-TRUTWIN

Chef de l'unité HIV, inflammation et persistance

- Prix Pasteur Vallery-Radot



BENOÎT ARCANGIOLI

Chef de l'unité de recherche Dynamique du génome

- Prix de la Fondation Thérèse Lebrasseur



Réseau international

PHILIPPE BUCHY

(Institut Pasteur du Cambodge, Virologie)

- Prix Christophe Mérieux (Institut de France)

GUILLERMO ARANGO DUQUE

(INRS-Institut Armand-Frappier, Montréal)

- Prize Robert Deschiens of the Society of Exotic Pathology

BENOIT WITKOWSKI

(Institut Pasteur du Cambodge)

- Traineeship Grants, Calmette and Yersin Programme

OANH THI HAI KHUAT

(Founder and Executive Director, Center for Supporting Community Development Initiatives, Vietnam)

- Prix Dedonder Clayton

NOMINATIONS CODIR



ISABELLE BUCKLE

Directrice des applications de la recherche et des relations industrielles



ODILE GELPI

Directrice des affaires médicales et de santé publique



JEAN-FRANÇOIS CHAMBON

Directeur de la communication et du mécénat



PIERRE LEGRAIN

Directeur du développement – Grant Office

ROSE-MARIE VAN LERBERGHE

« Notre vision de l'avenir de l'Institut Pasteur est très claire. »



Quels sont les premiers enseignements que vous tirez du plan stratégique lancé au printemps 2014 ?

Ce plan a créé une dynamique de projets, une motivation palpable sur le campus et la perception par l'extérieur d'une nouvelle dynamique. Plusieurs engagements opérationnels importants ont été initiés, à commencer par le renforcement du réseau international qui retrouve un rôle essentiel dans notre organisation. Depuis Paris, on ne se rend pas toujours bien compte du rayonnement extraordinaire des instituts dans le monde. En Afrique comme en Asie, ils sont reconnus comme des acteurs importants de la santé publique et nous devons assumer et maintenir cette mission tout en développant la recherche. C'est pour cela que nous avons alloué des moyens supplémentaires pour développer la recherche dans ces centres. La deuxième grande orientation concerne la bio-informatique. Là encore, nous avons dégagé de nouveaux moyens pour suivre l'évolution des sciences du vivant qui exige de plus en plus la collecte et l'analyse de données. La troisième priorité qui me tient très à cœur concerne notre politique de ressources humaines qui est une des conditions de la réussite. Grâce à toutes ces mesures inscrites dans le plan stratégique, j'ai le sentiment que l'Institut Pasteur a une vision très claire de son avenir et se donne les moyens de son développement.

« Depuis Paris, on ne se rend pas toujours bien compte de l'extraordinaire rayonnement des instituts dans le monde. »

Quelle est la situation financière de l'Institut et comment vont évoluer ses différentes ressources ?

Le plan repose sur l'hypothèse que les subventions de l'État et les dons et legs resteront stables. Il est également construit sur une perspective de progression de la valorisation de nos travaux et sur une augmentation significative de la collecte de fonds au niveau international. La dotation de l'État a baissé en valeur relative mais nous espérons qu'elle ne baissera plus, car c'est la contrepartie du service que nous rendons en participant au rayonnement scientifique de notre pays. Pour le conseil d'administration, la préservation des équilibres financiers est une préoccupation importante. Les réunions de suivi du plan stratégique par le CA à partir des indicateurs d'accompagnement préalablement définis nous permettent de piloter sa mise en œuvre et de maîtriser ses risques.

Faut-il attirer de grandes figures de la recherche scientifique pour améliorer la visibilité internationale de l'Institut et séduire les donateurs ?

Cette démarche ne me choque pas quand ces chercheurs disposent de compétences reconnues et nécessaires pour notre développement. Mais mon modèle n'est pas exclusivement celui où on fait venir des chercheurs de très haut niveau. Je crois que l'esprit pasteurien a toujours été fondé sur une approche que l'on qualifierait aujourd'hui de pépinière où émergent et se développent de jeunes scientifiques. La grande difficulté réside dans un bon équilibre entre les recrutements externes et les promotions internes. Pour répondre à ces deux défis, nous avons accepté de faire des « offres » pour certains chercheurs étrangers et, parallèlement, nous allons créer des chaires d'excellence pour favoriser le développement de nos talents internes.

Quel est selon vous l'atout principal du campus parisien pour les jeunes chercheurs ?

Les chercheurs étrangers nous disent qu'ils apprécient sur le campus parisien la possibilité de rencontrer facilement des experts d'autres disciplines. J'ai vraiment le sentiment que cette interdisciplinarité est une force. Ils ont aussi le sentiment qu'à l'Institut Pasteur ils peuvent prendre

plus de risques qu'ailleurs. Tout nous pousse donc dans cette voie de la prise de risque et de l'interdisciplinarité. De ce point de vue, l'Institut a probablement une longueur d'avance sur ses concurrents.

Un des slogans de l'Institut indique que la mission de l'Institut Pasteur consiste à faire des découvertes et pas des profits. Ce mot d'ordre est-il toujours d'actualité ?

Nous sommes une organisation à but non lucratif et ce statut nous assure un traitement fiscal favorable. C'est une contribution de l'État que nous ne chiffrons pas mais qui est importante. Mais cela ne veut pas dire que nous ne sommes pas intéressés par la valorisation. Bien au contraire. Nous n'avons pas d'actionnaires et ne versons pas de dividendes, mais nos chercheurs font des découvertes et déposent des brevets.

« Nous n'avons pas d'actionnaires et ne versons pas de dividendes, mais nos chercheurs font des découvertes et déposent des brevets. »

Le réseau international comprend des centres de nature très différente. Comment gérez-vous cette diversité ?

En visitant certains de ces centres en Afrique ou en Asie, j'ai été frappée par le rôle qu'ils jouent dans la formation et la promotion des élites locales. Dans les pays aux ressources limitées, où les universités possèdent un niveau d'équipement loin d'être toujours suffisant, l'Institut Pasteur a un rôle qui va bien au-delà de sa mission de santé publique. Ce modèle ne s'applique pas aux instituts récemment créés, en Asie notamment ou en Amérique du Sud où le haut niveau technologique et de recherche attire des chercheurs du monde entier. Mais nous avons une responsabilité vis-à-vis de l'ensemble des instituts. C'est aussi une question de rayonnement international pour notre pays, dont je suis convaincue que le ministère des Affaires étrangères est bien conscient.



CHRISTIAN BRÉCHOT

« Nous nous sommes donné les moyens d'explorer les nouveaux territoires de la recherche biomédicale et de développer un nouveau modèle, international, de la recherche à l'Institut Pasteur. »



Le monde de la recherche médicale vit une nouvelle évolution fondamentale qui gomme les frontières habituelles entre les disciplines. Comment l'Institut Pasteur s'adapte à ces nouveaux savoirs qui bouleversent la compréhension des maladies et la prise en charge des patients ?

Nous vivons en effet un moment très particulier où les limites traditionnelles entre les disciplines s'effacent progressivement, la médecine personnalisée devient peu à peu une réalité, alors que la biologie intégrative et la bio-informatique sont en train de s'imposer à tous. Il s'agit d'une double révolution conceptuelle et technologique qui touche tous les champs de la recherche médicale. Ces bouleversements modifient l'identité scientifique de l'Institut Pasteur ainsi que notre approche de la santé publique. Ils nous obligent aussi à reconsidérer la manière dont nous organisons notre recherche. Sur le plan géopolitique, ce nouveau modèle conduit aussi vers un monde très différent où des pays émergents ou en développement vont jouer un rôle considérable. Ces évolutions nécessitent d'avoir une vision scientifique et organisationnelle claire et exigent de nouveaux moyens.

Le plan stratégique lancé au printemps 2014 a été précisément construit pour répondre à ces enjeux. Il est le résultat d'une réflexion collective et repose sur quatre piliers principaux : l'excellence des membres de la communauté pasteurienne, l'interdisciplinarité et le développement de la bio-informatique et de la biologie intégrative, l'enseignement, le renforcement du Réseau International des Instituts Pasteur. L'Institut Pasteur bénéficie en effet avec les 33 instituts¹ du réseau, répartis dans le monde entier, d'un positionnement extrêmement original par rapport aux autres grands acteurs de la recherche et de la santé publique pour explorer ces nouveaux territoires de la recherche médicale et contribuer aux missions de santé publique, recherche et enseignement de notre Institut. De fait, nous plaçons le réseau des Instituts Pasteur au cœur de notre stratégie.

Quels sont les premiers effets du plan stratégique lancé en 2014 ?

La priorité numéro un a été de renforcer l'attractivité de l'Institut vis-à-vis de l'extérieur tout en développant une politique ambitieuse de ressources humaines sur le campus parisien. En interne, nous avons mis en place des offres jugées

très attractives par notre conseil scientifique international. En interne, nous avons mis en place de nouveaux parcours de carrières permettant une meilleure reconnaissance de la qualité et diversité des parcours. De plus, nous offrons maintenant à nos chercheurs une formule de chaires d'excellence pendant une phase transitoire de trois ans, éventuellement renouvelable. La bio-informatique et la biologie intégrative, l'enseignement ainsi que le Réseau International des Instituts Pasteur ont été déjà fortement renforcés. Cette stratégie d'excellence est largement basée sur notre collaboration avec les autres organismes nationaux de recherche, les universités et les grandes écoles, en particulier dans le cadre d'Aviesan qui regroupe tous les acteurs de la recherche dans les sciences du vivant en France.

Comment faire pour rester dans le peloton de tête de la recherche dans des disciplines très différentes. Ne risque-t-on pas de disperser les efforts ?

L'Institut demeure une institution marquée par une recherche conduite par la curiosité, c'est la science qui nous mène. Mais cette évolution des

sciences fait que nous sommes effectivement présents aujourd'hui dans des disciplines aussi diverses que la microbiologie et les maladies infectieuses, l'immunologie, la biologie du développement, la médecine régénérative, les neurosciences, la génétique et le cancer. Nous avons fait le choix de conserver cette multidisciplinarité car elle est aujourd'hui un facteur de succès et de découverte. Une orientation importante de notre plan consiste ainsi à promouvoir des organisations transversales de la recherche; quatre centres de recherche ont été ainsi créés pour mieux mettre en synergie les efforts des 11 départements de recherche et des 33 instituts¹ du réseau international dans les domaines de la bio-informatique et la biologie intégrative, la recherche translationnelle, l'innovation et recherche technologique et la santé publique globale. De plus, nous avons créé des programmes de recherche transversaux. Nous savons par exemple qu'il existe des liens très forts entre les microbes et les maladies chroniques via l'inflammation. Le microbiote intestinal, qui fait aujourd'hui l'objet de nombreux travaux, joue un rôle important dans l'évolution de nombreuses maladies chroniques comme les cancers, l'obésité et le diabète, et possiblement les maladies neurodégénératives et psychiatriques. Dans ce domaine, nous sommes capables d'apporter une expertise spécifique essentielle grâce à notre connaissance du monde microbien mais aussi de faire interagir des experts de différentes disciplines comme la cancérologie et les neurosciences.

La recherche médicale exige désormais des infrastructures puissantes et coûteuses. Comment allez-vous financer tous ces projets et comment vont évoluer vos relations avec le monde industriel ?

Le renforcement des infrastructures de recherche est absolument nécessaire pour nous permettre de disposer des outils de pointe de la recherche, et nous avons effectué des recrutements de haut niveau dans ce domaine. Par ailleurs, le développement des partenariats industriels a une place essentielle dans notre stratégie, ils font partie de notre histoire, de notre tradition et ils sont aujourd'hui incontournables pour notre développement. Ils nous permettent de lancer des projets de recherche qui seraient impossibles à mettre en place sans ces alliances et ces financements. Le renforcement de la vaccinologie, discipline

ancrée dans notre tradition et d'une très grande actualité, illustre très bien l'intérêt de savoir combiner une recherche fondamentale et le développement de partenariats avec des industriels. Au cours de l'année 2014, dans l'objectif de développer ces partenariats, nous avons renouvelé la direction des partenariats industriels avec une orientation encore plus forte vers l'international, en particulier vers l'Amérique du Nord et l'Asie.

« La mission fondamentale de l'Institut consiste à mettre la recherche au service de l'ensemble de la population mondiale avec un objectif de santé publique au niveau global. »

La santé publique est-elle toujours un axe privilégié dans le développement de l'Institut Pasteur ?

La mission fondamentale de l'Institut consiste à mettre la recherche fondamentale au service de l'ensemble de la population mondiale avec un objectif de santé publique au niveau global. La grave crise sanitaire que nous avons connue avec l'épidémie d'Ebola a bien montré la place à part tenue par notre Institut dans le monde de la santé. Cette crise a confirmé que nous étions capables de combiner une recherche fondamentale de très haut niveau avec une action sur le terrain très efficace. Aujourd'hui, des épidémies graves peuvent se développer de façon soudaine, comme nous l'a montré le dernier épisode d'Ebola. Le Réseau International des Instituts Pasteur joue un rôle majeur en ce sens et nous sommes en train de créer à Conakry un nouvel Institut Pasteur pour renforcer notre présence en Afrique occidentale. Parallèlement, nous constatons le développement des maladies chroniques contre lesquelles nous devons également lutter. L'Institut Pasteur a les moyens et les expertises, tant dans le domaine scientifique que dans celui de la santé publique, pour faire face à ces deux menaces.

Le décryptage et l'analyse des données génétiques et biologiques jouent un rôle chaque jour plus important dans la recherche médicale. Comment prenez-vous ce virage ?

Nous vivons une explosion du partage de données connue sous le terme de *big data*. En fait, nous sommes confrontés à une percée conceptuelle associant les savoirs de disciplines qui autrefois ne communiquaient pas entre elles avec le développement de technologies permettant d'explorer plus facilement toutes ces données. Cela change tout, et nous voyons arriver de grands acteurs du monde de l'informatique qui vont peut-être révolutionner le monde de la santé. C'est pour répondre à cette nouvelle rupture scientifique et technologique que nous avons créé le Centre de bio-informatique et que nous nous sommes donné les moyens d'attirer des ingénieurs de haut niveau. La création de ce centre de biologie intégrative illustre aussi la nécessité, inscrite dans notre plan stratégique, de développer des approches transversales et multidisciplinaires. La biologie intégrative est une nouvelle manière de penser et de travailler qui impacte l'ensemble des disciplines scientifiques.

Ce *big data* est donc un autre axe du développement de l'Institut ?

Le partage de données appliqué à la médecine et à la santé publique ouvre un chantier considérable. En donnant à chacun de nos centres la capacité de faire du séquençage à haut débit et de l'analyse bio-informatique, nous sommes en train de constituer un centre d'excellence de niveau international. C'est un virage très important qui nous attend et nous savons qu'il y a de nouveaux territoires qui vont être ouverts grâce à ces analyses des données biologiques. Un institut comme le nôtre a le devoir de se mobiliser dans ce domaine en recrutant les scientifiques qui vont défricher ces nouveaux territoires. Le centre de recherche en bio-informatique et biologie intégrative va travailler avec l'ensemble des équipes de chercheurs dans ce but. Ce sont eux qui vont explorer ces territoires inconnus et qui émergeront dans cinq ou dix ans.

1. Deux accords de coopération pour la création d'un Institut Pasteur à Conakry fin 2016 ont été signés, entre l'Institut Pasteur et le gouvernement guinéen d'une part et avec l'Agence française de développement (AFD) d'autre part.



E B O L A

Le virus Ebola est responsable de fortes fièvres et d'hémorragies internes souvent mortelles pour l'homme. En 2014, il provoque en Afrique de l'Ouest la plus grande épidémie connue à ce jour.



La Task Force Ebola de l'Institut Pasteur

Le directeur général de l'Institut Pasteur a décidé le 1^{er} septembre 2014 de créer une *task force* regroupant des équipes de chercheurs et d'épidémiologistes à Paris et dans le réseau international dont les objectifs ont été clairement définis : contribuer aux urgences de diagnostic de cas d'Ebola en Guinée, mettre en œuvre un programme de recherche visant à soutenir les actions d'urgence liée à la crise en cours et préparer l'avenir en développant de nouveaux outils diagnostics, vaccinaux et/ou thérapeutiques.



Une action pasteurienne en Afrique

L'Institut Pasteur de Dakar, qui abrite le centre collaborateur de l'OMS pour les arbovirus et les fièvres hémorragiques virales, a été sollicité en mars 2014 par l'OMS et le gouvernement guinéen pour apporter son concours à l'enquête sur l'épidémie. L'Institut Pasteur de Dakar est ainsi la première structure africaine à avoir installé un laboratoire en Guinée (Conakry) et à avoir confirmé des cas suspects. Les équipes de l'Institut Pasteur et de l'Institut Pasteur de Dakar ont aussi formé des techniciens guinéens au diagnostic du virus Ebola et aux méthodes de prélèvement chez les patients.

Le 19 novembre 2014, à Macenta (Guinée forestière), au cœur du foyer épidémique, un centre de traitement de 60 lits démarre son activité. Au sein de cette structure, l'Institut Pasteur installe un laboratoire de diagnostic. Depuis, des équipes de scientifiques volontaires, formés à l'Institut Pasteur à Paris, se relaient afin d'assurer le dépistage des malades.

« Réduire le temps et les risques associés à la procédure de diagnostic actuel est essentiel pour permettre de mieux prendre en charge les malades. »

La recherche pasteurienne contre Ebola s'intensifie en France

Le centre national de référence des Fièvres hémorragiques virales a analysé les prélèvements en Guinée et a établi le premier diagnostic positif. Outre l'analyse des échantillons et la surveillance des cas suspects sur le territoire français, cette équipe participe depuis fin novembre 2014 à l'activité du centre de diagnostic de Macenta en étroite collaboration avec la Cellule d'intervention biologique d'urgence (Cibu). Celle-ci a contribué à l'activité de diagnostic des échantillons prélevés en Guinée. En parallèle, elle assure la formation des scientifiques volontaires envoyés au sein du centre de Macenta pour assurer l'activité de diagnostic.

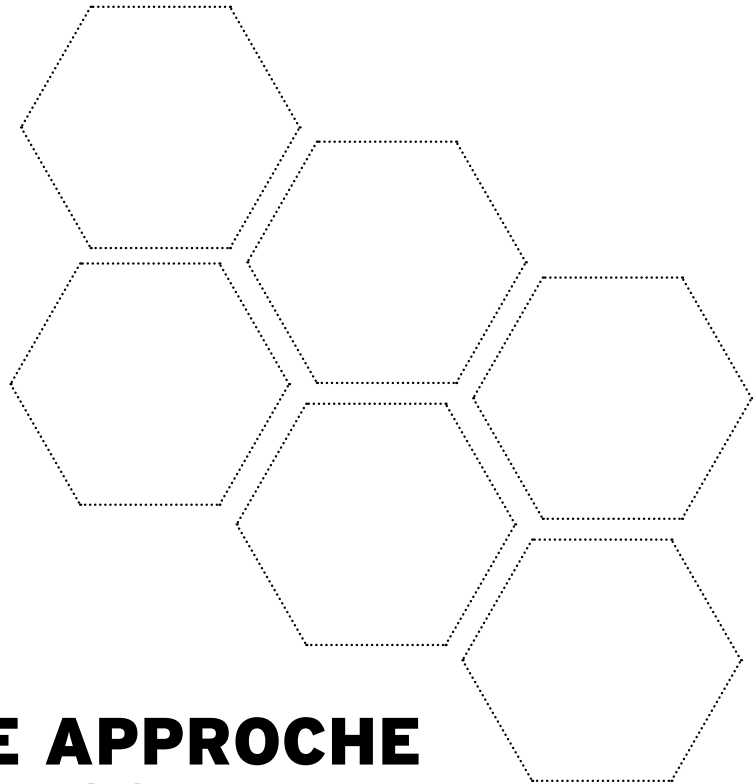
Améliorer le diagnostic. Aujourd'hui, le diagnostic standard Ebola prend en moyenne deux à trois jours et nécessite des équipements sophistiqués et du personnel hautement qualifié. Réduire le temps et les risques associés à la procédure de diagnostic actuel est essentiel pour permettre de mieux prendre en charge les malades. À l'Institut Pasteur, plusieurs programmes de recherche sont consacrés à la mise au point de tests de diagnostic rapides, peu chers et facilement utilisables sur le terrain. Le test en développement aujourd'hui à l'Institut Pasteur permet de détecter le virus Ebola de façon aussi fiable que les tests standards et dans un délai maximal d'une heure.

Des vaccins contre le virus Ebola. Deux projets de vaccins sont actuellement mis en œuvre à l'Institut Pasteur : un projet de vaccin préventif qui repose sur la technologie de l'actuel vaccin contre la rougeole, un des plus sûrs et des plus efficaces disponibles aujourd'hui. Les chercheurs testent actuellement des combinaisons différentes de ce modèle vaccinal. Un autre projet de vaccin vise à agir comme un traitement postexposition. Il pourrait ainsi être destiné aux personnes déjà infectées par le virus, mais également au personnel médical fortement exposé. La technologie utilisée pour le vaccin repose sur les vecteurs lentiviraux.

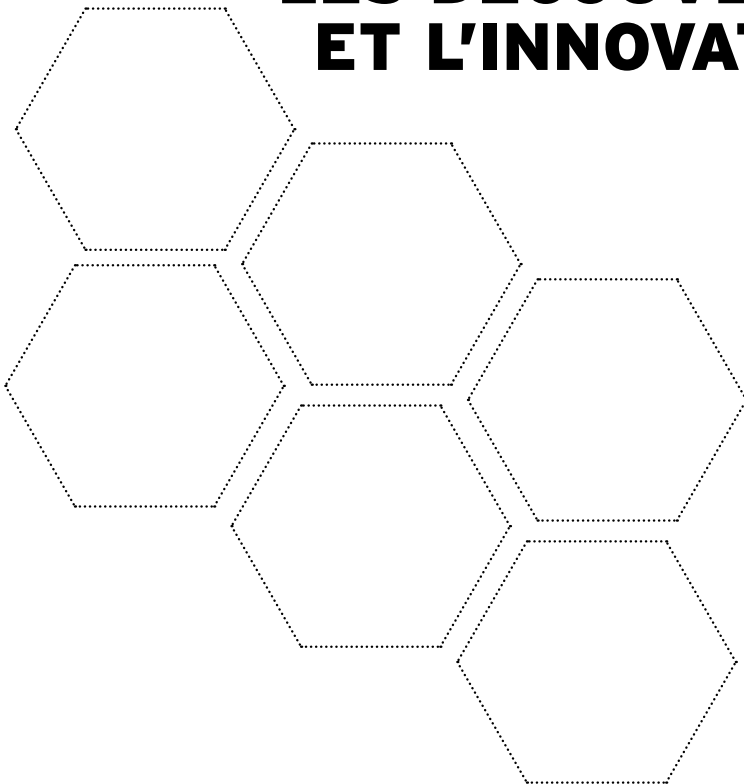
Mieux comprendre le virus Ebola. Pour mettre au point de meilleures stratégies de traitement, il est essentiel de suivre l'évolution du virus Ebola. Les scientifiques ont ainsi analysé des échantillons provenant de patients infectés dans différentes régions de Guinée, au cours de l'épidémie. Le suivi des variations du virus complète aussi les études épidémiologiques qui retracent les chaînes de transmission en Guinée. Ces données mettent en évidence l'impact positif des mesures de contrôle sur l'évolution de l'épidémie mais soulignent les défis à surmonter pour contenir cette épidémie dans les grands centres urbains.

« Savoir s'étonner
à propos est le
premier pas fait
sur la route de
la découverte. »

—
LOUIS PASTEUR



**UNE APPROCHE
MULTIDISCIPLINAIRE
ET TRANSVERSALE
POUR FAVORISER
LES DÉCOUVERTES
ET L'INNOVATION**



RECHERCHE





L'ambition scientifique de l'Institut Pasteur exige une organisation de la recherche qui accompagne et soutienne ses priorités. Aujourd'hui structuré en départements, l'Institut Pasteur a entamé une transformation ambitieuse de l'organisation de sa recherche sous le signe de la transversalité, de l'interdisciplinarité et de la mutualisation des ressources. La création de centres de recherche transversaux est l'un des pivots de cette nouvelle organisation.



4 centres de recherche transversaux

Centre de recherche translationnelle (CRT)

L'année 2014 a été une année charnière pour la mise en œuvre du Centre de recherche translationnelle (CRT). Au-delà du concept, sur lequel la réflexion avait été engagée, les échanges entre l'ensemble des équipes concernées ont permis de rentrer dans une phase de constitution concrète du centre.

Partageant l'objectif commun de **développement des liens entre recherche fondamentale et application clinique**, les équipes, au cours des réunions plénières et groupes de travail, ont bâti les différents process pouvant conduire à un fonctionnement opérationnel du centre. Au cours de l'année 2014, l'équipe du CRT a participé à des réunions organisées au niveau de chaque département, en présence des responsables des différentes unités, ce qui a permis d'expliquer ce qu'était le centre et de proposer aux chercheurs de les aider à **rajouter une dimension translationnelle** à leurs projets.

Les trois parties complémentaires du CRT (*clinical core*, *technological core* et animation scientifique-formation) ont agi conjointement pour construire la communication et l'animation autour de ce nouveau concept, en direction des chercheurs sur le campus ou dans le réseau international, des établissements de santé et des cliniciens susceptibles de renforcer les partenariats, mais également en direction des industriels, dont l'adhésion sera

indispensable pour la réalisation des projets. Plusieurs actions sont maintenant organisées dans cet objectif, elles peuvent être retrouvées sur le site web qui a été créé.

L'année 2014 a également été mise à profit pour organiser la gouvernance du centre, dans une phase de préfiguration. Matthew Albert en a assuré la direction jusqu'à la fin de l'année 2014. Ses grandes compétences scientifiques, alliées à une expérience internationale de très haut niveau dans le domaine de la recherche translationnelle, ont représenté des atouts majeurs pour conduire la réflexion et l'animation scientifique pendant cette période cruciale de conception du centre, avec l'objectif qu'il puisse, à terme, **se comparer aux plus grands centres internationaux**. Le CRT s'est doté d'un comité exécutif, composé de chercheurs du campus dont les réunions régulières tout au long de l'année ont permis des échanges constructifs et une structuration efficace.

Centre d'innovation et recherche technologique (Citech)

Le Centre d'innovation et recherche technologique (Citech) est un hub technologique qui a pour but de faire progresser l'innovation et la recherche technologique et de répondre aux besoins immédiats et futurs des projets biologiques développés sur le campus et dans le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP).

Le Citech a pour objectif de **se positionner comme leader** des nouvelles technologies pour la biologie et de lever les barrières technologiques nécessaires pour renforcer la recherche et ses applications dans le cadre des priorités globales scientifiques et de santé publique de l'Institut Pasteur.

Il réunit sous une direction unique les plates-formes technologiques existantes, l'animalerie, l'insectarium et un laboratoire de technologie nouvellement créé, situé au premier étage du bâtiment François Jacob. Le Citech vise à **stimuler les interactions entre les groupes de technologie** afin de développer, donner accès et partager les équipements technologiques à l'état de l'art, l'expertise et la formation.

Il encouragera **des collaborations interdisciplinaires** et rassemblera les physiciens, mathématiciens, chimistes, bio-informaticiens, biologistes et médecins du campus et de l'extérieur, désireux de conjuguer leurs différentes expertises et de résoudre les défis émergents aux

frontières de la recherche biologique. Un certain nombre de technologies innovantes sera hébergé dans le TechLab et mis à la disposition des scientifiques à travers l'appel à projets. Cet environnement technologique contribuera à la visibilité et à **l'attractivité de l'Institut Pasteur** dans le monde entier.

Il contribuera également à **créer de nouvelles opportunités de carrière** pour les scientifiques, ingénieurs et techniciens à travers la mobilité interne. Des collaborations avec des partenaires institutionnels ou industriels, grandes écoles et universités seront également activement nouées pour faciliter les échanges et formations à l'extérieur.

Enfin, les innovations technologiques du Citech devront permettre de **générer des revenus** par le biais de licences et/ou la création de start-up technologiques.

Centre de recherche et formation en santé globale (CGH)

Le Centre de santé globale (CGH) a été créé en septembre 2014, sous la direction du Pr Arnaud Fontanet, afin de renforcer les actions menées en santé globale par les équipes pasteurienne à travers le monde. Le CGH possède trois principaux axes d'intervention.

La recherche pour l'amélioration de la santé humaine

Promouvoir des projets de recherche multisite, interdisciplinaires, ciblant de grands enjeux de santé mondiale afin de favoriser l'émergence de solutions préventives, diagnostiques et thérapeutiques concrètes.

La formation des chercheurs de demain

Former les chercheurs de demain et leur permettre d'acquérir, par la pratique, les connaissances et compétences nécessaires pour mener des projets de recherche ambitieux, interdisciplinaires, prenant en compte les dimensions animale et environnementale, l'apport de la recherche translationnelle, du *big data*, etc.

L'investigation d'épidémies

Créer une *task force* d'investigation d'épidémies mobilisant les multiples expertises pasteurienne (microbiologie, épidémiologie, modélisation mathématique, etc.) pouvant se déployer en quelques jours en cas d'émergence infectieuse à la demande des autorités nationales et des organisations internationales, afin d'appuyer le contrôle de l'épidémie et de développer la recherche fondamentale et translationnelle sur les pathogènes émergents.

Centre de bio-informatique, biostatistique et biologie intégrative (C3BI)

La recherche scientifique est entrée dans l'ère du *big data* : la capacité à analyser, à stocker, à partager et à protéger une quantité considérable de données constitue désormais un enjeu stratégique incontournable pour tout institut de recherche de rang mondial. C'est dans le but de répondre à ces problématiques que l'Institut Pasteur a créé début 2015 ce centre.

La création du C3BI s'est faite avec des moyens importants puisque 40 recrutements de bio-informaticiens sont planifiés sur la période 2014-2017 et que le bâtiment des stagiaires sera rénové pour accueillir le centre. Ses objectifs sont de **faciliter les collaborations** en bio-informatique et biostatistique, **soutenir et développer la formation** dans ces domaines, animer les échanges entre l'ensemble des ressources de l'Institut Pasteur et **encourager le développement** de nouvelles approches informatiques et statistiques de l'analyse et de la modélisation des données biologiques.

Le centre s'appuie sur quatre ressources clés pour mener à bien ces missions :

– **un ensemble de huit unités ou laboratoires de recherche en bio-informatique**, dont deux nouvellement créés ;

– **la CIB**, Cellule d'informatique pour la biologie, qui assure le développement et le maintien des outils de bio-informatique, ainsi que la mise à disposition en interne des grandes banques de données ;

– **l'Igda**, International Group for Data Analysis, tourné vers les 32 instituts du réseau international répartis dans 25 pays, chargé de coordonner et de mutualiser les ressources en bio-informatique et statistiques au sein du réseau, avec un accent particulier sur les formations ;

– **le HUB**, entité originale récemment créée dont la mission est d'assurer un soutien aux unités de recherche et plates-formes du campus en bio-informatique et biostatistique, au travers d'un appel d'offres permanent, avec déjà plus de 40 projets déposés et 12 terminés.

Soutenu par les unités de recherche du centre, la plate-forme Bio-informatique de l'Institut Pasteur, constituée de la CIB, du HUB, de l'Inda (International Network for Data Analysis) et des bio-informaticiens des unités, permettra d'offrir au campus comme aux instituts du réseau international **un service de grande qualité**, ainsi qu'une large visibilité internationale pour les méthodes, logiciels et serveurs développés au sein de l'Institut.

D

Direction du développement

La direction du développement – Grant Office (DD-GO) a été créée en septembre 2014 pour accompagner et mettre en œuvre des éléments clés du plan stratégique, à savoir développer la recherche partenariale entre instituts du réseau, structurer la recherche pasteurienne sur des axes majeurs d'enjeux sociétaux ou de connaissance de la biologie humaine et inciter à la recherche interdisciplinaire. Pour remplir ses missions, la direction a réalisé un travail de cartographie exhaustive de toutes les activités de recherche du campus (à Paris et dans le réseau).

Par ailleurs, un service accompagne les scientifiques dans leurs demandes de financement de projet, tant auprès de bailleurs de fonds institutionnels nationaux, européens ou internationaux qu'auprès de fondations diverses. Enfin, un service met en œuvre des programmes de recherche stratégiques tant dans leur phase initiale sur fonds propres que dans leur développement par des financements externes obtenus grâce à des partenariats à construire.

« Identifier,
initier,
accompagner,
contribuer... »

Identifier, caractériser et cartographier l'ensemble des activités de recherche de l'Institut Pasteur

Ce travail est conçu autour d'une méthodologie éprouvée dans diverses organisations : interviews à mener auprès des scientifiques leaders de projets et programmes de recherche, collecte des informations déjà disponibles, telles que publications, projets déposés pour financement, conventions de collaboration, brevets et déclarations d'invention, etc. L'ensemble de ces données sera regroupé dans une base de données interrogeable par les diverses directions de l'Institut Pasteur.

Initier et accompagner des programmes de recherche stratégiques

Des programmes de recherche stratégiques ont été lancés, avec un budget dédié, une vision scientifique affirmée et un pilotage permettant de créer des synergies, assurer une cohérence sur le long terme tout en suscitant des initiatives de terrain. Le premier programme Vaccinologie a donné lieu à un colloque international, un appel à projets sur des « idées innovantes en vaccinologie » auquel de nombreuses équipes ont répondu. Trois projets ont été sélectionnés et démarrent en 2015. Le deuxième programme, Microbes et cerveau, vise à construire une interdisciplinarité entre neurosciences, microbiologie et immunologie. Un colloque interne a permis de définir des axes de recherche prioritaires, et un appel à projets est lancé en 2015.

Des actions incitatives ciblées ont été créées pour répondre à des enjeux de science ou des opportunités d'impact spécifiques. Parmi celles-ci, nous pouvons citer une action sur la lutte contre la dengue – avec des approches complémentaires d'éradication du vecteur moustique et de nouveaux vaccins –, une action partenariale avec l'Institut Weizmann, en Israël, sur le thème extrêmement compétitif des ARN non codant régulateurs microbiens, une action sur la mycologie médicale qui revisite un certain nombre de concepts scientifiques pour la définition de nouvelles cibles thérapeutiques. Notons également la mise en œuvre d'une *task force* sur Ebola, visant à répondre à la crise épidémique en apportant une expertise technique sur le terrain tout en démarrant une série de projets de recherche à visées diagnostique, vaccinale ou thérapeutique ou de portée de recherche conceptuelle sur le virus Ebola lui-même. Cette dernière action illustre parfaitement la concrétisation des missions pasteurienne de recherche, avancées cognitives sur des champs scientifiques variés et transfert de connaissances fondamentales vers des applications en santé humaine jusqu'aux malades, dans le contexte d'un monde globalisé et d'un accès à la santé pour tous.

Contribuer à la stratégie d'internationalisation et de partenariat de l'Institut Pasteur sur l'ensemble de ses missions

L'Institut Pasteur a adapté son appel annuel pour des projets interdisciplinaires de recherche partenariale pour l'ensemble des Instituts Pasteur du réseau. Dix projets ont été sélectionnés, impliquant tous une ou plusieurs équipes du réseau. C'est la traduction pratique de la volonté affichée de renforcer cette communauté scientifique, sur 25 pays différents, au service d'enjeux majeurs de santé publique.

Identifier de nouveaux bailleurs de fonds pour l'Institut Pasteur et concrétiser des partenariats stratégiques

Dans le cadre de ces programmes stratégiques, il devient important de convaincre de nouveaux bailleurs de fonds d'accompagner l'Institut Pasteur. Pour cela, des actions spécifiques ont été initiées en direction de fondations internationales travaillant dans le domaine de la santé humaine, de philanthropes vivant à l'étranger et de grands groupes industriels, pharmaceutiques ou non, acteurs de l'économie globale. C'est un travail de long terme, mais un partenaire a déjà été trouvé pour accompagner le grand programme Microbes et cerveau.

546

propositions de projets de recherche déposées auprès de diverses agences de financement ont été préparées par les équipes de la DDGO, dont 100 demandes européennes et 239 demandes auprès de l'ANR.

800 K€

injectés dans les divers programmes incitatifs en budget de fonctionnement et quatre années de salaires de postdoc.

21

nouveaux projets de recherche soutenus au titre de la transversalité et/ou interdisciplinarité pour un total de 1,2 M€ de budget de fonctionnement et un engagement pour vingt années de salaires de postdoc.

Plus de **60**

entités de recherche de l'Institut Pasteur et plus de 50 équipes de recherche dans le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) impliquées dans au moins un des programmes stratégiques mis en œuvre par la direction.

BIOLOGIE CELLULAIRE ET INFECTION

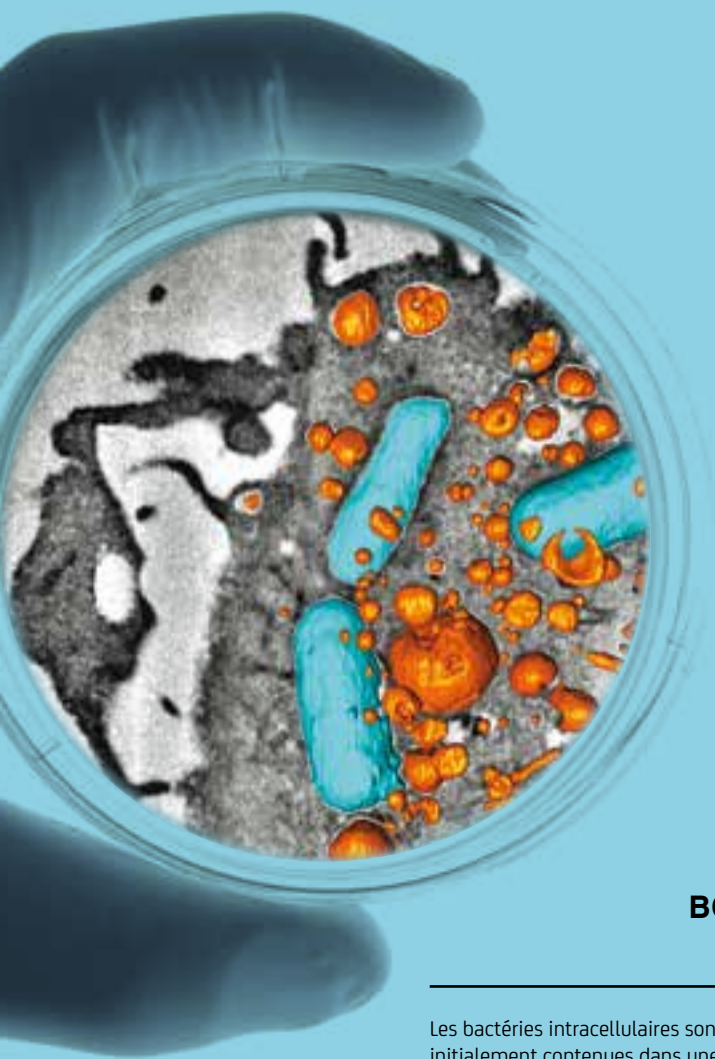
Ce département s'intéresse aux mécanismes qui régissent le fonctionnement normal et pathologique des cellules, ainsi qu'aux interactions entre les différents types d'agents infectieux et leurs cibles. Il met en œuvre des technologies d'imagerie et de génomique pour disséquer les rouages intimes des microbes et des cellules.

Les interactions entre les agents infectieux et leurs hôtes sont au cœur des recherches menées par le département Biologie cellulaire et infection.

La compréhension des mécanismes infectieux nécessite l'étude détaillée du fonctionnement cellulaire au cours de l'infection. Il est également important d'appréhender les conditions d'équilibre entre flore commensale et hôte.

Plusieurs équipes se focalisent sur un agent infectieux particulier. D'autres s'attachent à la connaissance intime de la cellule, indépendamment de tout contexte infectieux. En effet, seule une connaissance approfondie des fonctions cellulaires permettra d'expliquer les mécanismes de l'infection et des maladies.

En outre, toutes les activités du département restent fortement liées au développement de nouvelles technologies, dont l'imagerie et l'analyse d'images ou la génomique et la postgénomique, en utilisant une approche multidisciplinaire et quantitative.



Microscopie corrélative (Clem) de *Shigella* au stade vacuolaire. Les bactéries sont entourées de micropinosomes.

BOULEVERSEMENT DU TRAFIC MEMBRANAIRE PAR LES BACTÉRIES INTRACELLULAIRES

Les bactéries intracellulaires sont initialement contenues dans une vacuole délimitée par une membrane lorsqu'elles sont internalisées au moment de leur entrée dans la cellule hôte. La rupture de la membrane vacuolaire est un processus important pour atteindre le cytoplasme de l'hôte lors de l'infection et concerne de nombreuses bactéries pathogènes, telles les *Listeria*, *Rickettsia*, *Francisella* ou *Shigella*. Les mécanismes moléculaires et cellulaires conduisant à la rupture de la membrane vacuolaire sont, pendant longtemps, restés flous. L'équipe de recherche

de l'unité de Jost Enninga a mis en évidence de nouveaux mécanismes de subversion de la cellule hôte par *Shigella* à l'origine de la rupture vacuolaire. Un criblage à haut débit a identifié un sous-ensemble de protéines hôtes ayant un rôle important dans le trafic intracellulaire et impliqué dans ce processus. L'équipe de recherche a en particulier pu démêler comment un effecteur bactérien détourne efficacement le compartiment de recyclage de la cellule hôte afin de déstabiliser le compartiment vacuolaire contenant la bactérie. Ces travaux reposent en

outre sur l'utilisation de techniques de pointe, combinant la microscopie en fluorescence et la microscopie électronique à balayage à faisceau focalisé d'ions. Cette approche innovante a permis de comprendre au niveau structural les événements conduisant à la rupture vacuolaire à un niveau de détail sans précédent.

Ces résultats représentent une avancée conceptuelle importante pour la compréhension générale de l'intégrité endomembranaire de l'hôte ciblée par des pathogènes intracellulaires.

UN NOUVEAU TYPE D'ARN RÉGULATEUR QUI SÉQUESTRE UN ACTIVATEUR!

L'éthanolamine est un composé abondant dans l'intestin. Il dérive de la phosphatidyléthanolamine, qui est présente dans toutes les membranes et peut être utilisée par certaines bactéries pathogènes pour leur métabolisme et leur production d'énergie. Cela leur donne un avantage par rapport aux bactéries commensales qui ne sont pas capables de l'utiliser. Or les gènes impliqués dans cette utilisation de l'éthanolamine, les gènes *eut*, codent pour des protéines qui ont besoin de la vitamine B12 comme cofacteur. Les chercheurs de l'unité Interactions bactéries-cellules,

dirigée par Pascale Cossart, ont découvert qu'en l'absence de vitamine B12, la bactérie *Listeria monocytogenes* produit un ARN non codant qui séquestre l'activateur des gènes *eut*. En présence de vitamine B12, cet ARN n'est pas produit, l'activateur est libre et active l'expression des gènes *eut*. On a là l'exemple d'une régulation très sophistiquée par un ARN non codant qui ne permet l'expression d'enzymes que lorsque leur cofacteur est présent. Il s'agit du premier exemple d'un type de régulation jusque-là méconnu, très efficace et sans doute relativement courant chez les bactéries.

Prix et distinctions



Grand prix Inserm 2014 : Anne Dejean

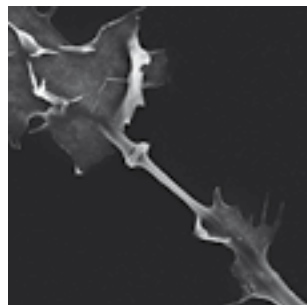


Prix FEBS EMBO Women in Science 2014 : Pascale Cossart



IEEE Signal Processing Society Distinguished Lecturer : Jean-Christophe Olivo-Marin

LE RÊVE DES CELLULES



Pont intercellulaire entre les deux cellules filles avant la coupure.

Le « rêve » de chaque cellule est de devenir deux cellules, énonçait le Prix Nobel pasteurien François Jacob. L'équipe d'Arnaud Echard (G5 Trafic membranaire et division cellulaire) s'intéresse à comprendre comment une cellule mère se coupe physiquement pour donner naissance à deux cellules filles distinctes. Ce processus, appelé cytokinèse, nécessite la contraction de la cellule mère puis l'abscission du pont intercellulaire reliant les deux cellules filles. En 2014, cette équipe a décrit le rôle clé

du cytosquelette cellulaire dans le positionnement du plan de cytokinèse et donc dans l'orientation des axes de division, un événement crucial dans la croissance et l'architecture des tissus. Ce laboratoire a aussi mis en évidence que le pont se coupait non pas une mais deux fois, de part et d'autre de sa partie centrale, et libérait ainsi dans le milieu extracellulaire une structure appelée *midbody remnant* (MBR). De façon surprenante, le MBR s'associe ensuite à la surface d'une des

cellules filles avant d'être englouti plusieurs heures plus tard par un mécanisme apparenté à la phagocytose. Parfois même, c'est une cellule voisine n'ayant pas participé à la division qui récupère le MBR. Cette découverte change profondément notre vision du devenir des MBR. Elle pourrait avoir des conséquences importantes en cancérologie, puisque la présence des MBR favoriserait la prolifération incontrôlée des cellules tumorales.

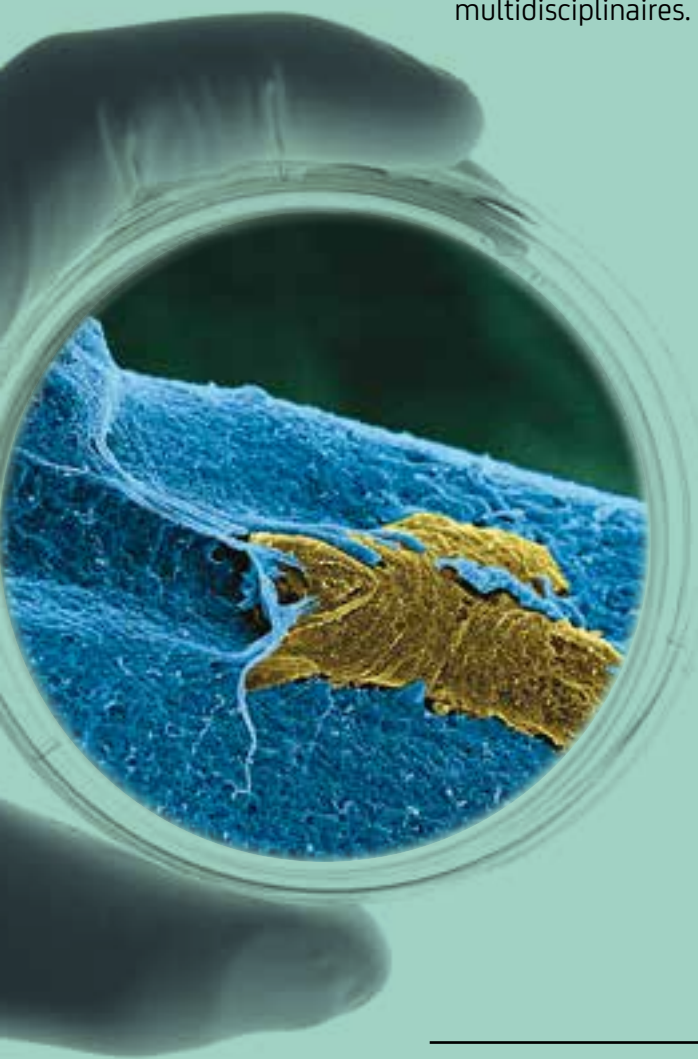
BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET CELLULES SOUCHES

De la cellule à l'organisme intégré, les travaux menés dans le département Biologie du développement et cellules souches couvrent un large spectre de recherches multidisciplinaires. De nombreux projets s'orientent vers l'étude des cellules souches et de leur potentiel en biomédecine.

Le département dispose d'un environnement de recherche de pointe unique avec une forte tradition dans la génétique classique et la manipulation génétique. La recherche multidisciplinaire se concentre sur divers thèmes, de l'ADN à des cellules individuelles à l'organisme dans son ensemble. Le principal axe de recherche inclut l'étude :

- 1) de l'établissement et du maintien de l'identité cellulaire, avec un accent sur les facteurs de transcription et la structure de la chromatine;**
- 2) de l'établissement du lignage cellulaire dans l'embryon et chez l'adulte;**
- 3) des mouvements et migrations cellulaires et leurs rôles dans l'organogenèse;**
- 4) des rôles des facteurs (épi)génétiques et non génétiques, de l'apparition de pathologies congénitales et métaboliques, et de la résistance de l'hôte face à la maladie. La compréhension de la formation d'organismes multicellulaires des cellules souches dans l'embryon et de l'adulte nécessite l'intégration de la recherche effectuée au niveau moléculaire jusqu'à la physiologie de l'organisme, et dans un contexte évolutif.**

SANS ÉQUILIBRE REDOX, LA CELLULE MEURT : LE CAS DE LA MYOGENÈSE FŒTALE



Cellule souche (en jaune) de muscle squelettique migrant sur une fibre musculaire (en bleu).

Au cours du développement embryonnaire, des changements métaboliques majeurs se produisent quand les cellules se spécialisent au sein d'un lignage. C'est le cas des muscles du squelette avec le passage d'une cellule progénitrice glycolytique proliférative à une cellule différenciée oxydative et postmitotique. Un tel changement requiert une biogenèse mitochondriale intense conduisant à la production accrue d'espèces oxygénées réactives qui doit être contrebalancée par un système antioxydant.

En 2014, Aurore L'honoré, du laboratoire Génétique moléculaire du développement dirigé par Didier Montarras, avec Margaret Buckingham et en collaboration avec J. Drouin (IRCM, Montréal), a observé que deux facteurs de transcription, Pitx2 et Pitx3, sont essentiels pour le contrôle de l'équilibre redox de la cellule musculaire. Ainsi, l'invalidation conditionnelle des gènes Pitx2/3 au cours de la myogenèse fœtale conduit à une accumulation excessive d'espèces oxygénées réactives endommageant l'ADN et

provoquant la mort par apoptose des cellules musculaires en voie de différenciation. Ce phénotype résulte d'une expression insuffisante du gène du facteur NRF1 (*nuclear respiratory factor 1*) et de gènes d'enzymes antioxydants dont ce travail démontre qu'ils sont la cible directe des facteurs Pitx2/3. Ces travaux établissent que Pitx2 et Pitx3 sont des régulateurs de l'équilibre redox de la cellule musculaire, la protégeant de dommages à l'ADN quand elle s'engage dans la voie de la différenciation.

DISSÉQUER LA NICHE DES CELLULES SOUCHES MUSCULAIRES

Les cellules souches résident dans un microenvironnement spécialisé (niche) qui peut influencer sur leur capacité à s'autorenouveler et à se différencier. L'unité avait montré que les cellules souches musculaires peuvent se diviser symétriquement (deux cellules souches ou deux cellules différenciées) ou asymétriquement (une cellule souche et une cellule différenciée). Cet équilibre garantit le bon maintien de cellules souches au cours de la croissance, de la régénération, de la maladie et du vieillissement. Pour imiter la niche, Siham Yennek, dans le laboratoire de Shahragim Tajbakhsh (collaboration Manuel Théry, CEA IRTSV), a utilisé des micropatterns conçus sur mesure enrobés de matrice extracellulaire. En réorganisant la forme du micromotif, il était possible de modifier les forces subies par la cellule et d'étudier les conséquences sur le sort

des cellules filles suivant la division cellulaire. Fait intéressant, un modèle asymétrique a été trouvé pour promouvoir environ quatre fois le destin des cellules asymétriques par rapport à un motif symétrique. Ces observations montrent que le destin des cellules souches est régi par des paramètres intrinsèques et extrinsèques, notamment par la topologie du microenvironnement. Ce travail a des implications dans le contexte de l'utilisation thérapeutique des cellules souches dont l'objectif principal est de conserver leur potentiel de régénération. L'équipe est en train d'examiner la composition de la niche dans l'espoir de reproduire ces conditions en culture et de manipuler le destin cellulaire.

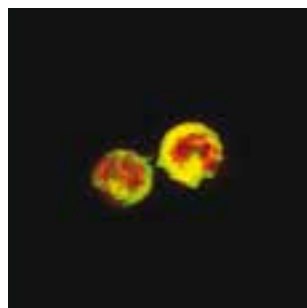


Création de deux nouveaux groupes

Han Li dirige le groupe Plasticité cellulaire et modélisation des maladies et étudie la cause et la conséquence de plasticité cellulaire dans le cancer et le vieillissement. Le groupe cherche à comprendre comment la plasticité cellulaire est induite lors de la tumorigenèse et comment moduler cette plasticité pour la régénération, en particulier dans les maladies liées au vieillissement.

Sigolène Meilhac dirige le groupe Coordination des cellules et morphogenèse et s'intéresse à comprendre comment les cellules sont coordonnées à l'échelle du tissu et comment cela génère des changements de forme d'un organe. Ce groupe utilise le modèle du cœur de souris et explore les rapports avec des malformations congénitales du cœur chez l'homme, dans un partenariat avec l'Institut Imagine.

SÉVÉRITÉ DE LA FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT



Infection de macrophage par le virus de la fièvre de la vallée du Rift.

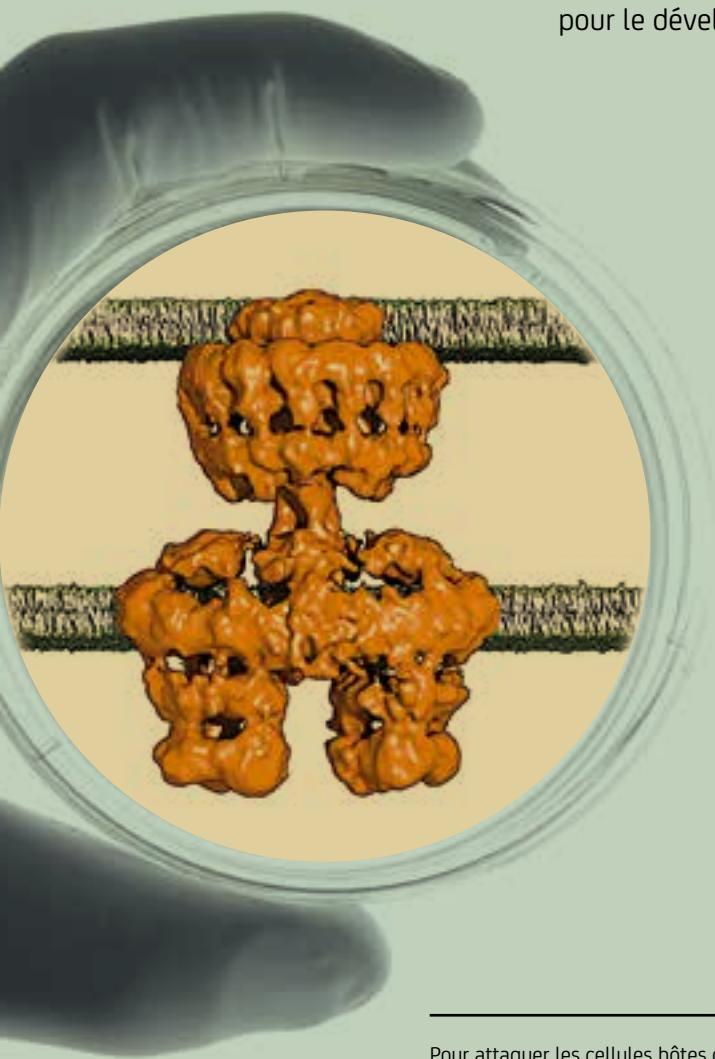
La fièvre de la vallée du Rift est une maladie virale émergente sévère qui affecte les hommes et les ruminants. Des épidémies récurrentes ont été observées en Afrique subsaharienne. Elles se sont propagées en dehors de l'Afrique continentale jusqu'à Madagascar, atteignant également la péninsule Arabique, où elles provoquent la mort de plus d'un million de personnes et de centaines de milliers d'animaux domestiques. La majorité des individus infectés par le virus de la fièvre de la vallée du Rift

développent un syndrome grippal dont ils guérissent sans séquelles. Pourtant, 1 à 14 % des patients meurt d'une hépatite aiguë ou d'une encéphalite. Les médecins s'interrogent sur les causes de la diversité des signes morbides en réponse à une infection selon les patients. En 2014, l'équipe de Jean-Jacques Panthier (unité Génétique fonctionnelle de la souris) a obtenu des résultats importants en étudiant de nouvelles lignées de souris de laboratoire dérivées de fondateurs sauvages. Les chercheurs de cette

équipe ont identifié des souris sensibles et résistantes à la fièvre de la vallée du Rift et montré que les différences de sensibilité sont, en partie, contrôlées par trois régions distinctes de leur génome. Chacune de ces régions est capable, lorsqu'elle est transférée individuellement dans un fonds génétique résistant, de conférer une sensibilité accrue à une infection par le virus de la fièvre de la vallée du Rift. La constitution génétique de l'individu infecté est donc en partie la cause de sa sensibilité ou de sa résistance.

BIOLOGIE STRUCTURALE ET CHIMIE

Structure et fonction d'une molécule sont intimement liées. Les unités du département Biologie structurale et chimie se consacrent à l'étude de l'organisation tridimensionnelle et des propriétés de molécules d'intérêt biologique, ainsi qu'à leur synthèse, principalement lorsqu'elles ont un rôle en pathologie humaine. Ces travaux fournissent des éléments clés pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et vaccinales.



Le département étudie la structure tridimensionnelle de molécules pour mieux comprendre leurs fonctions biologiques et leurs rôles dans le développement de maladies infectieuses, génétiques ou de cancers. Le décryptage des mécanismes moléculaires impliqués dans l'assemblage de complexes protéiques associés à des processus pathologiques ou infectieux permet de concevoir des outils chimiques capables de les bloquer. L'approche moléculaire de l'étude de ces interactions s'appuie sur plusieurs technologies de pointe :

- la cristallographie, qui permet de visualiser la structure 3D d'une molécule et constitue un outil de choix pour concevoir des médicaments;
- la résonance magnétique nucléaire (RMN), qui explore la structure de molécules de plus petite taille et renseigne sur leurs mouvements et leurs interactions moléculaires;
- la microscopie ultrastructurale, qui fournit des images très détaillées de structures de grands complexes biologiques;
- la modélisation moléculaire, essentielle à la détermination des structures;
- la spectrométrie de masse, qui permet d'étudier la stœchiométrie, la conformation et la dynamique de complexes protéiques de grande taille, avec une sensibilité inégalée;
- la synthèse chimique, incontournable pour le développement thérapeutique et vaccinal.

L'ARCHITECTURE INATTENDUE D'UNE MACHINE À VIRULENCE BACTÉRIENNE

Représentation 3D du système de sécrétion de type IV, naturellement inséré dans l'enveloppe bactérienne.

Pour attaquer les cellules hôtes ou d'autres bactéries, les bactéries injectent des facteurs spécifiques qui traversent l'enveloppe bactérienne via des « systèmes de sécrétion ». Connaître l'architecture moléculaire de ces nanomachines est nécessaire à la compréhension de leur fonctionnement pour pouvoir être en mesure, à terme, de les bloquer. En collaboration avec l'équipe du Pr Waksman au Birkbeck College de Londres, le groupe à cinq ans Biologie structurale de la sécrétion bactérienne, dirigé par Rémi Fronzes,

a réussi à extraire de l'enveloppe bactérienne un système de sécrétion de type IV intact. Ce complexe est responsable de la virulence de nombreuses bactéries pathogènes pour l'homme qui sont responsables, entre autres, de l'ulcère et du cancer gastrique, de la légionellose ou de la coqueluche. Il permet aussi la transmission de matériel génétique d'une bactérie à une autre, ce qui contribue grandement à la propagation des gènes de résistance aux antibiotiques et à l'émergence de bactéries multirésistantes.

Les chercheurs ont identifié tous les composants de cette machine, au total, huit protéines différentes, chacune présente en de multiples copies. En utilisant la microscopie électronique à haute résolution, ils ont reconstruit en 3D son architecture, qui s'est révélée inattendue, bien loin de la structure présente dans d'autres systèmes de sécrétion. Cette nouvelle architecture surprenante ouvre donc de nouvelles perspectives pour comprendre le mécanisme de sécrétion.

TAMISAGE MOLÉCULAIRE

Un travail exploratoire en chimie moléculaire réalisé au sein de l'unité Chimie et biocatalyse a permis la constitution de chimiothèques originales sans *a priori* sur leurs éventuelles activités biologiques. L'évaluation de ces nouvelles entités chimiques a été réalisée par la plate-forme Criblage biologique et chimiothèques sur différents modèles de maladies infectieuses avec le concours de nombreuses équipes de l'Institut Pasteur. Un effet antiviral large spectre significatif pour deux dérivés de pyrazole a été mis en évidence fin 2011 en collaboration avec l'unité de Frédéric Tangy (Génomique virale et vaccination). Un processus d'itérations successives de synthèse et d'évaluation biologique d'analogues en série

pyrazole nous a alors conduits à une famille de composés antiviraux très efficace. En parallèle, un travail d'élucidation du mécanisme d'action de cette série nous a permis d'identifier la cible de ces composés, la dihydroorotate déshydrogénase (DHODH), une des enzymes clés de la synthèse *de novo* des nucléosides, et d'établir un lien fonctionnel nouveau entre la voie de biosynthèse des pyrimidines et la réponse innée antivirale. Des inhibiteurs de la DHODH sont par ailleurs utilisés en médecine dans le traitement de maladies auto-immunes telles que l'arthrite rhumatoïde ou la sclérose en plaques. Sur le long terme, notre série de composés pourrait initier la mise au point d'une éventuelle alternative à ces traitements.

Un spectromètre RMN de très haute fréquence pour la conception de nouvelles thérapies

La compréhension structurale et dynamique des processus biologiques impliqués dans les relations hôte-pathogène et les voies de signalisation qui sont perturbées dans les maladies humaines est essentielle non seulement d'un point de vue fondamental mais aussi pour la conception de nouvelles thérapies. Dans la perspective d'approches de biologie structurale, la RMN a un rôle crucial à jouer comme technologie de pointe très complémentaire à la cristallographie, la microscopie électronique, l'imagerie et la modélisation. Un centre spécialisé de RMN en solution (NMRCHR, NMR Center for Health Research) dédié à l'étude à l'échelle atomique de systèmes macromoléculaires impliqués dans les interactions hôtes-pathogènes et les pathologies humaines va voir le jour. Le centre se dotera d'un spectromètre à très haute fréquence (800 MHz), équipé d'une cryosonde, obtenu avec le soutien de la région Île-de-France - équipement qui viendra renforcer les deux spectromètres à 600 MHz et à 500 MHz de l'Institut.

COMPRENDRE L'ADAPTATION D'UNE BACTÉRIE À SON ENVIRONNEMENT



L'unité de Pedro Alzari (Microbiologie structurale) est spécialisée dans l'étude de la structure tridimensionnelle des protéines par la cristallographie aux rayons X. En collaboration avec d'autres équipes de recherche européennes, elle étudie depuis plusieurs années différentes biomolécules, notamment des protéines kinases et des systèmes à deux composantes qui permettent aux bactéries de s'adapter à leur environnement. Grâce à ces systèmes, les bactéries sont

capables de communiquer entre elles pour former des « biofilms », d'adapter leur physiologie en réponse à des signaux environnementaux, ou encore de réguler leur virulence et/ou de devenir résistantes aux antibiotiques dans le cas de bactéries pathogènes. En 2014, les chercheurs ont décrit pour la première fois à l'échelle atomique la réaction chimique de phosphorylation qui est au cœur du mode d'action de tous les systèmes bactériens à

deux composantes. Comprendre la structure tridimensionnelle et le mode d'action de ces systèmes peut ouvrir la voie à la synthèse d'une nouvelle classe d'agents antibactériens, à fort potentiel contre la résistance aux antibiotiques.

GÉNOMES ET GÉNÉTIQUE

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 Génomes et génétique.

Le département 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 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 s'appuie pour une large part sur les nouvelles technologies de séquençage et de génotypage.

VERS UNE COMPRÉHENSION DE LA DYNAMIQUE ADAPTATIVE DES ÉLÉMENTS GÉNÉTIQUES MOBILES BACTÉRIENS

Les bactériophages et les plasmides sont des éléments génétiques mobiles qui participent aux transferts horizontaux de gènes entre les populations bactériennes. Souvent porteurs de gènes conférant des avantages sélectifs comme des facteurs de virulence ou de résistance aux antibiotiques, ces éléments favorisent l'émergence de nouvelles maladies infectieuses. Après infection, ces éléments peuvent coexister avec leurs hôtes pendant une longue période, forgeant ainsi des intérêts évolutifs communs. L'unité Génomique évolutive des microbes a étudié comment ces éléments s'intègrent dans les génomes bactériens et

s'adaptent. Les phages tempérés coévoluent avec leurs hôtes afin de minimiser les effets délétères liés à leur intégration. Une fois intégrés, ils sont rapidement partiellement inactivés. De façon surprenante, ils persistent ensuite dans le génome pendant une longue période de temps. Cela suggère l'existence d'une dynamique évolutive en deux temps : désarmement rapide des outils de réplication du phage suivi d'un long processus de domestication des fonctions adaptatives par la bactérie. Il reste néanmoins à comprendre comment ces nouvelles fonctions s'adaptent à la physiologie de la bactérie après transfert.

Dans un travail collaboratif avec l'Inra, l'unité a montré que l'émergence du mutualisme plante-bactérie amenant à la fixation d'azote est souvent associée au transfert de plasmides codant pour des polymérases mutatrices qui permettent au plasmide et au chromosome bactérien de coévoluer très rapidement. L'ensemble de ces résultats montre que la coévolution entre éléments mobiles et hôtes requiert des étapes d'adaptation et de domestication. Des analyses sont en cours pour mieux caractériser ses étapes et quantifier leurs rôles dans l'adaptation de bactéries pathogènes et d'intérêt écologique.

Bactéries *Legionella* (en vert) infectant des cellules.

L'AGRICULTURE ET L'HISTOIRE AFRICAINE REVISITÉES PAR LA GÉNOMIQUE HUMAINE

L'émergence de l'agriculture a constitué pour l'espèce humaine une révolution technologique, culturelle et environnementale (y compris des changements de pressions pathogéniques) sans précédent. Il a souvent été suggéré que l'abondance des ressources qu'elle a générée, associée à la domestication et à la sédentarisation, avait constitué le point de départ sur chaque continent des plus grandes explosions démographiques que notre espèce ait connues. Les travaux récents de l'unité de Lluis Quintana-Murci (Génétique évolutive humaine) mettent pourtant à mal cette théorie, en se reposant sur l'analyse poussée du génome entier de plus de 300 individus d'Afrique centrale, issus de populations de chasseurs-cueilleurs pygmées et de populations sédentaires d'agriculteurs.

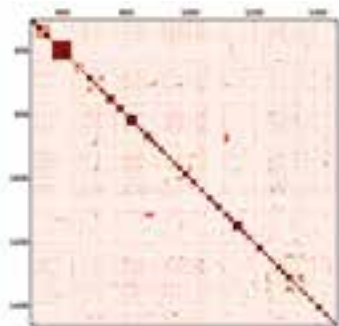
Alors que le développement de l'agriculture en Afrique subsaharienne a débuté il y a environ cinq mille ans, cette étude génomique établit que la principale explosion démographique qu'ont connue les ancêtres des agriculteurs a eu lieu il y a plus de sept mille ans, suggérant qu'en réalité les ancêtres des actuels agriculteurs, alors chasseurs-cueilleurs, auraient connu un succès démographique tel qu'il leur aurait été nécessaire d'adopter un nouveau mode de vie et d'avoir recours à l'agriculture. Les chercheurs tentent désormais de comprendre les mécanismes génétiques à l'origine du succès ou du déclin démographique observés chez ces populations. Selon eux, ils pourraient être liés aux pressions environnementales différentes auxquelles ces ethnies ont été soumises par le passé, y compris à celles exercées par les agents pathogènes.



Élue à l'Académie allemande des sciences

Carmen Buchrieser a été élue comme membre étranger à l'Académie Leopoldina, l'Académie allemande des sciences. L'unité Biologie des bactéries intracellulaires qu'elle dirige travaille principalement sur les caractéristiques génétiques liées au pouvoir pathogène intracellulaire des légionelles, et de leur rôle dans les interactions avec leurs hôtes connus, l'homme et l'amibe.

MÉTAGÉNOMIQUE MICROBIENNE : UN DÉVELOPPEMENT TECHNOLOGIQUE ESSENTIEL



Matrice d'interactions reconstituée de 77 espèces trouvées dans les selles de souris. Chaque carré de la diagonale représente une espèce du microbiome étudié (labo R. Koszul).

Les communautés microbiennes et leurs activités biochimiques sont des composantes essentielles des écosystèmes environnementaux, mais aussi de ceux qui sont essentiels à la santé des hommes et composent leur flore commensale.

Ces communautés sont composées d'un mélange complexe de nombreuses espèces de micro-organismes (bactéries, levures, etc.) souvent difficilement isolables. La métagénomique est une discipline qui cherche à étudier ces écosystèmes en caractérisant directement les gènes qui s'y trouvent et ainsi en inférer les interactions entre espèces présentes.

La baisse continue du coût de séquençage permet de cataloguer le contenu en ADN de ces communautés de façon relativement exhaustive. Cependant, il demeure difficile d'assembler les petites séquences d'ADN obtenues après séquençage en génomes complets, ce qui limite l'analyse du système dans sa complexité.

Le G5 Régulation spatiale des génomes a récemment développé meta3C, une méthode d'analyse et d'assemblage métagénomique qui exploite le fait que le génome de chaque espèce possède une signature architecturale tridimensionnelle spécifique. Cette signature découle des

contacts entre molécules d'ADN, importants si ces molécules appartiennent au même génome et sont donc hébergées dans la même cellule, et nuls si elles appartiennent à des génomes d'organismes différents. En quantifiant ces contacts grâce à la méthode de capture de conformation de chromosome, le groupe a démontré le potentiel de cette approche en prouvant qu'on pouvait reconstruire, sans *a priori*, les génomes de micro-organismes mélangés. Des développements sont en cours pour appliquer meta3C à des microbiomes de mammifères, et ainsi permettre la caractérisation complète de ces écosystèmes complexes.

IMMUNOLOGIE

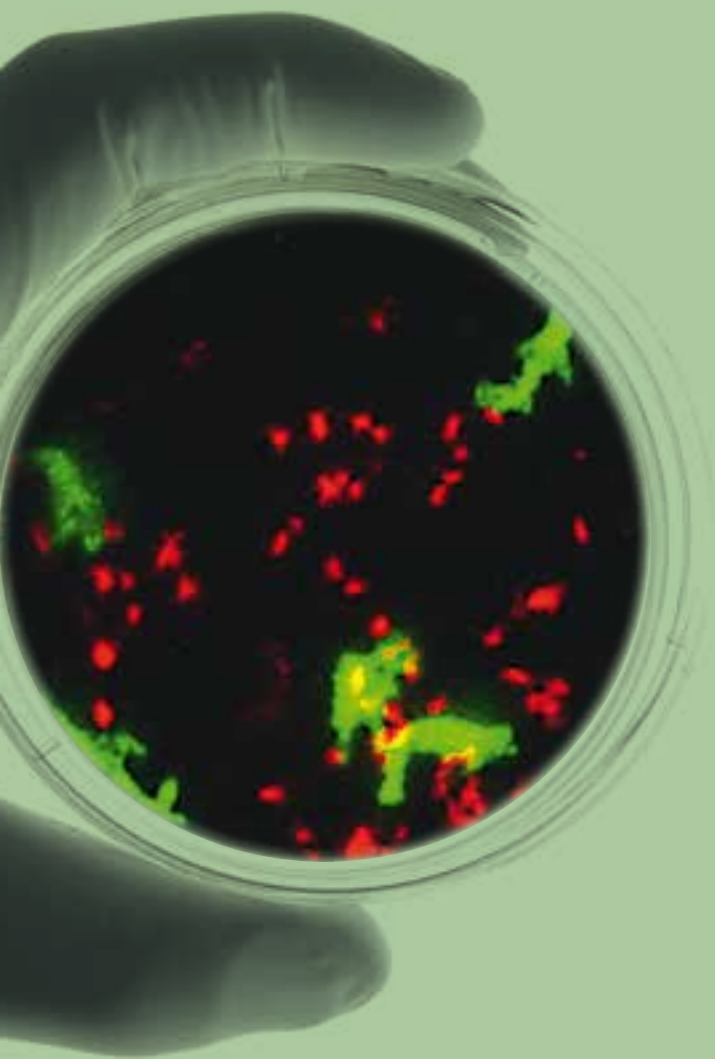
Le département Immunologie étudie le développement du système immunitaire, les réponses immunitaires, protectrices et pathologiques, et leurs régulations.

Les travaux du département s'articulent autour de trois thèmes de recherche :

- **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. D'autres 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.

Le projet de laboratoires d'excellence (LabEx) Milieu intérieur, présenté par le département dans le cadre du programme Investissements d'avenir, a démarré en 2012.

Le consortium Milieu intérieur porte un regard sans précédent sur le système immunitaire humain. Le recrutement d'une cohorte de 1000 donneurs sains est en cours et permettra de définir les paramètres - génétiques ou environnementaux - qui définissent un système immunitaire sain et sa variabilité naturelle.



Cellules immunitaires (en vert) et parasites (rouge) cutanés d'un hôte infecté par *Leishmania major*.

PROTECTION CONTRE UNE INFECTION : UN TRAVAIL D'ÉQUIPE

La production d'oxyde nitrique par des cellules du système immunitaire est indispensable au contrôle d'un pathogène intracellulaire tel que *Leishmania major*. Mais la clairance parasitaire découlant de cette production d'oxyde nitrique n'était pas claire. Des chercheurs de l'unité Dynamique des réponses immunes

ont démontré qu'une cellule infectée produisant de l'oxyde nitrique ne parvient pas seule à se débarrasser de son contenu parasitaire. En fait, pour maîtriser cette infection, l'hôte a besoin de la production collective d'oxyde nitrique par de nombreuses cellules. Dans ce cas, les cellules produisant de l'oxyde nitrique et

celles n'en produisant pas bénéficiaient de la même protection en raison de la diffusion efficace de l'oxyde nitrique. Ce mécanisme de coopération permet au système immunitaire de contrôler l'infection au niveau tissulaire.

LA RÉPONSE À L'INTERFÉRON DE TYPE I : L'IMPORTANCE D'ÊTRE BIEN CONTRÔLÉ(E)

Soixante ans après leur découverte, les interférons (IFN) de type I continuent de nous surprendre. En effet, ces cytokines sont de puissants agents anticancéreux et antiviraux qui peuvent cependant s'avérer particulièrement délétères s'ils ne sont pas correctement contrôlés. Une équipe internationale menée par Jean-Laurent Casanova, en collaboration avec l'unité Signalisation des cytokines dirigée par Sandra Pellegrini, a mis au jour une couche inattendue de régulation des IFN de type I, dont le dysfonctionnement est nuisible à l'homme. Une sensibilité accrue à la souche vaccinale du BCG a été recensée sur de rares patients présentant un déficit complet en ISG15, un gène modificateur de la fonction protéique apparenté à l'ubiquitine. Ces patients ont survécu à l'infection bactérienne et ne souffrent d'aucune maladie patente. Plus récemment, une nouvelle famille porteuse d'un déficit en ISG15 a été identifiée avec le cas d'un enfant

pris de convulsions dues à des calcifications cérébrales. L'imagerie cérébrale a montré que tous les patients atteints de déficit en ISG15, qu'ils soient ou non vaccinés par le BCG, développaient des calcifications réminiscentes de la pathologie auto-inflammatoire constatée avec d'autres troubles génétiques appelés interféronopathies. Ces dernières se caractérisent par une expression élevée des gènes induits par les IFN dans les cellules sanguines, révélatrice d'une altération du contrôle du système IFN. L'équipe a montré, de manière inattendue, la participation de l'ISG15, lui-même induit par les IFN, à la boucle de régulation qui atténue la réponse aux IFN. En effet, l'ISG15 se lie à l'USP18, stabilisant ce véritable régulateur négatif de la réponse aux IFN. Ces découvertes démontrent l'importance d'un « régulateur du régulateur » dans l'équilibre de la réponse aux IFN et la prévention de l'auto-inflammation.



Une nouvelle unité de recherche

Les anticorps constituent un arsenal protecteur majeur du système immunitaire. Ils peuvent aussi être impliqués dans des pathologies comme l'arthrite rhumatoïde ou de graves réactions allergiques comme le choc anaphylactique. Ces processus « protecteurs » et « pathologiques » sont au cœur du projet de recherche de l'unité Anticorps en thérapie et pathologie, créée en 2014 et dirigée par le Dr Pierre Bruhns. Cette nouvelle unité cherche à comprendre les mécanismes responsables des chocs allergiques aux médicaments : quels anticorps, cellules et molécules sont impliqués ? L'unité utilise également une nouvelle technologie de microfluidique afin d'identifier les anticorps pathologiques chez ces patients allergiques, qui pourra être appliquée à l'identification d'anticorps thérapeutiques.

PROJET LABEX MILIEU INTÉRIEUR



Le projet LabEx Milieu intérieur est né pour comprendre les facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux, qui impactent la réponse immunitaire et sa variabilité dans la population générale. Qu'y a-t-il en nous qui nous maintient en bonne santé ? Si la question se pose, c'est bien parce que la prédisposition aux infections et l'efficacité des traitements et des vaccins sont très variables d'une personne à l'autre. Cet objectif constitue l'essence même du projet porté par les laboratoires du département Immunologie de l'Institut Pasteur

et de cinq autres instituts partenaires.

Les premières données publiées dans *Immunity* présentent les résultats obtenus sur 25 des 1 000 individus sains constituant la cohorte Milieu intérieur. Dans cette étude, 27 stimulants du système immunitaire ont été incorporés dans des tubes TruCulture – une technologie développée avec la société Myriad afin de déterminer comment le système immunitaire de sujets sains réagit à des bactéries, des champignons, des virus, des agents thérapeutiques et des vaccins.

L'analyse des données révèle un modèle unique de réponses du système immunitaire pour chaque stimulant. Ainsi, les chercheurs ont rapporté que deux des 25 premiers sujets évalués étaient incapables de produire de l'interleukine 1 alpha, (IL1 α), une protéine produite par les cellules du système immunitaire – sous stimulation bactérienne. Ce type d'information peut aider à expliquer la sensibilité d'un individu à une maladie spécifique ou à prédire la réponse à des traitements immunomodulateurs.

INFECTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Le département Infection et épidémiologie développe des activités de recherche fondamentale et translationnelle dans le domaine des maladies infectieuses, tout en étant très investi dans les enjeux de santé publique.

Le département étudie les maladies infectieuses dans leur globalité : réservoirs et mécanismes de transmission des agents pathogènes, facteurs de virulence, réponse immunitaire de l'hôte, mécanismes de constitution de lésions tissulaires et processus physiopathologiques, stratégies thérapeutiques et impact de la vaccination. Des approches et outils multidisciplinaires sont utilisés pour relever ces défis, tels que l'épidémiologie, la microbiologie, l'imagerie dynamique, l'immunologie, l'histopathologie, la génétique, la génomique comparative, la biologie cellulaire, la biochimie et la bio-informatique. Par ailleurs, le département participe activement aux missions de santé publique au travers des activités des neuf centres nationaux de référence, des quatre centres collaborateurs de l'OMS et de la Cellule d'intervention biologique d'urgence (Cibu). Ces activités requièrent des relations étroites avec le Réseau International des Instituts Pasteur.

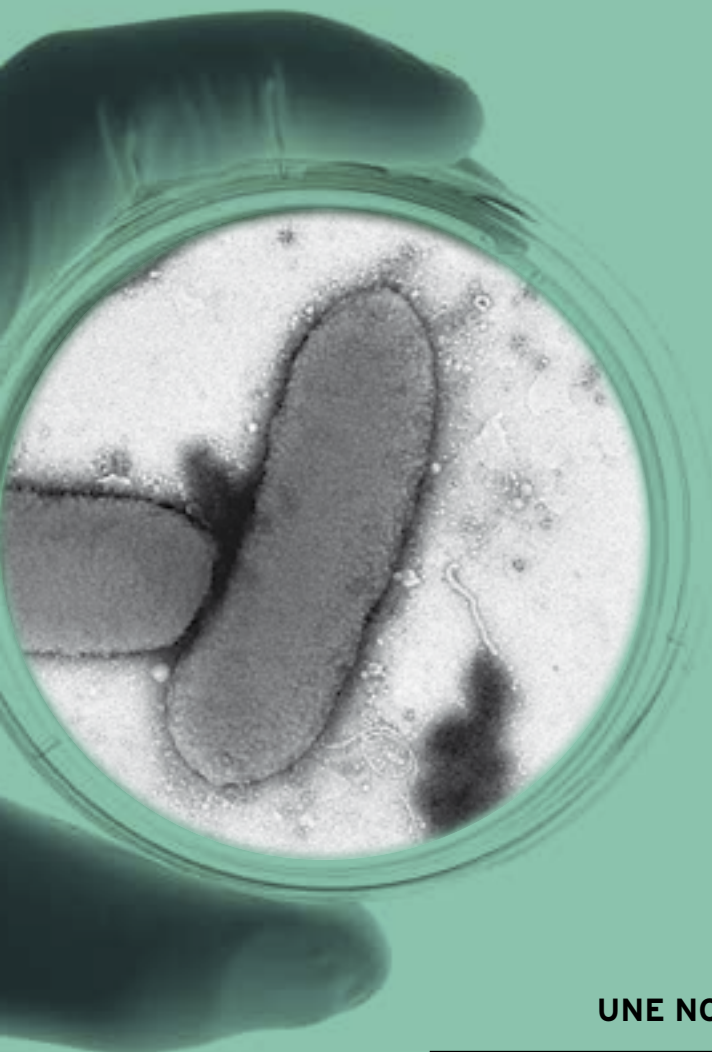


Image de microscopie électronique à transmission de *Rouxiella chamberiensis*, une nouvelle bactérie identifiée dans des poches de nutrition parentérale.

UNE NOUVELLE BACTÉRIE : ROUXIELLA CHAMBERIENSIS

En décembre 2013, à la suite du décès de trois nourrissons prématurés et de l'infection d'un quatrième à l'hôpital de Chambéry, l'équipe de Jean-Claude Manuguerra (Cibu) a été sollicitée pour identifier l'agent pathogène responsable de cette infection. Il a été découvert que des poches de nutrition parentérale ayant servi à alimenter les nouveau-nés étaient contaminées par une bactérie appartenant à un genre jusqu'alors non décrit. Le séquençage de

l'intégralité du génome de cette bactérie et sa caractérisation ont révélé une nouvelle entérobactérie, baptisée *Rouxiella chamberiensis*, dont les propriétés sont surprenantes. En effet, *R. chamberiensis* se multiplie à 4 °C, contrairement à la plupart des entérobactéries incapables de se développer en dessous de 8 °C, et elle cesse sa croissance à 37 °C. Ces propriétés rendent ainsi plausible l'hypothèse d'un développement de la bactérie au moment du stockage

des poches de nutrition dans des réfrigérateurs à 8 °C. Les recherches se poursuivent et visent à mettre au point un test de détection spécifique de cette bactérie, en collaboration avec d'autres équipes, celle de Jean-Marc Cavaillon (unité Cytokines et inflammation) à l'Institut Pasteur et le laboratoire d'hydrologie de l'Anses.

En savoir plus : Le Flèche-Matéos A. *et al.*, *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 2015 Mar 6

LE PAPILLOMAVIRUS HUMAIN ASSOCIÉ À UNE MALADIE AUTO-IMMUNE

Le lichen plan érosif muqueux (LPEM) est une maladie dermatologique auto-immune dans laquelle le système immunitaire s'active anormalement contre les cellules des muqueuses buccales et génitales. Elle se manifeste par des lésions et la destruction de cellules de la peau, appelées kératinocytes. La maladie est chronique et récidivante, et elle peut engendrer des complications sévères (douleurs, difficultés à s'alimenter, transformation cancéreuse...). Les mécanismes biologiques sous-jacents du LPEM étaient jusqu'à présent mal connus. Les équipes de Marie-Lise Gougeon à l'Institut Pasteur (unité Immunité antivirale, biothérapies et vaccins) et de Nicolas Fazilleau (UMR 1043, Toulouse) ont mis en évidence que la réaction immunitaire aboutissant à la destruction des kératinocytes impliquait des lymphocytes spécifiques du papillomavirus

humain (HPV). Ces lymphocytes ont été retrouvés dans le sang des patients et dans des biopsies des tissus lésés. Une des hypothèses émises par les chercheurs est que les kératinocytes des patients exprimeraient à leur surface un autoantigène très semblable à l'antigène du virus HPV-16. Celui-ci induirait la confusion chez les lymphocytes T ayant gardé la mémoire d'une ancienne infection par le virus HPV, les conduisant à déclencher une action cytotoxique contre les kératinocytes. Ces travaux indiquent que le LPEM est une maladie auto-immune impliquant les lymphocytes T CD8 spécifiques du virus HPV-16. C'est la première fois qu'un lien est établi entre l'infection par le virus HPV-16 et une maladie auto-immune.

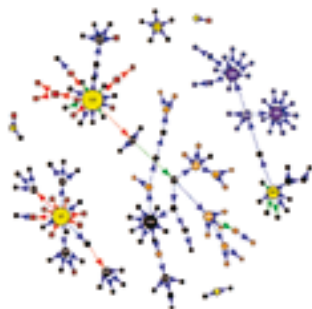
En savoir plus : Viguier M. *et al.*, *J Invest Dermatol*, 2015; 135(2):418-24



Centre pour la recherche et la formation en santé globale

Arnaud Fontanet a été nommé directeur du Centre pour la recherche et la formation en santé globale. Ce centre a quatre missions : 1) promouvoir des projets de recherche multisites, interdisciplinaires, ciblant de grands enjeux de santé globale; 2) former les chercheurs en santé globale de demain aux nouveaux enjeux, à savoir l'interdisciplinarité, les dimensions animale et environnementale, l'apport de la recherche translationnelle pour générer des solutions diagnostiques, préventives et thérapeutiques concrètes; 3) accroître la visibilité des actions menées en santé globale par le campus de l'Institut Pasteur de Paris et le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP); 4) coordonner une *task force* d'investigation d'épidémies mobilisant les forces pasteurienne en cas d'émergence infectieuse.

EBOLA : COMPRENDRE LA TRANSMISSION POUR MIEUX COMBATTRE L'ÉPIDÉMIE



Arbres de transmission du virus Ebola. Dans les cercles sont inscrites les dates de début de symptômes pour les cas ayant infecté plus de trois personnes. La taille des cercles est proportionnelle au nombre de personnes que le cas a infectées.

L'équipe de Simon Cauchemez (unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses), en collaboration avec l'équipe d'Amadou Sall (unité Arbovirus et fièvres hémorragiques virales de l'Institut Pasteur de Dakar), a reconstruit les chaînes de transmission du virus dans la capitale guinéenne, de février à août 2014, afin de mieux comprendre les facteurs de transmission du virus Ebola et améliorer les stratégies de contrôle. En mars 2014, les transmissions du virus lors de funérailles représentaient 15 %

et celles à l'hôpital 35 %, de l'ensemble des transmissions. La mise en place de funérailles sécurisées et l'ouverture d'un centre de traitement ont conduit à une diminution de ces transmissions à respectivement 4 % et 9 %. Les chercheurs ont également établi que les malades hospitalisés infectaient en moyenne deux fois moins de personnes dans la communauté que les malades non hospitalisés. Ces données montrent que la majorité des transmissions du virus a lieu dans les familles et que le renforcement des mesures

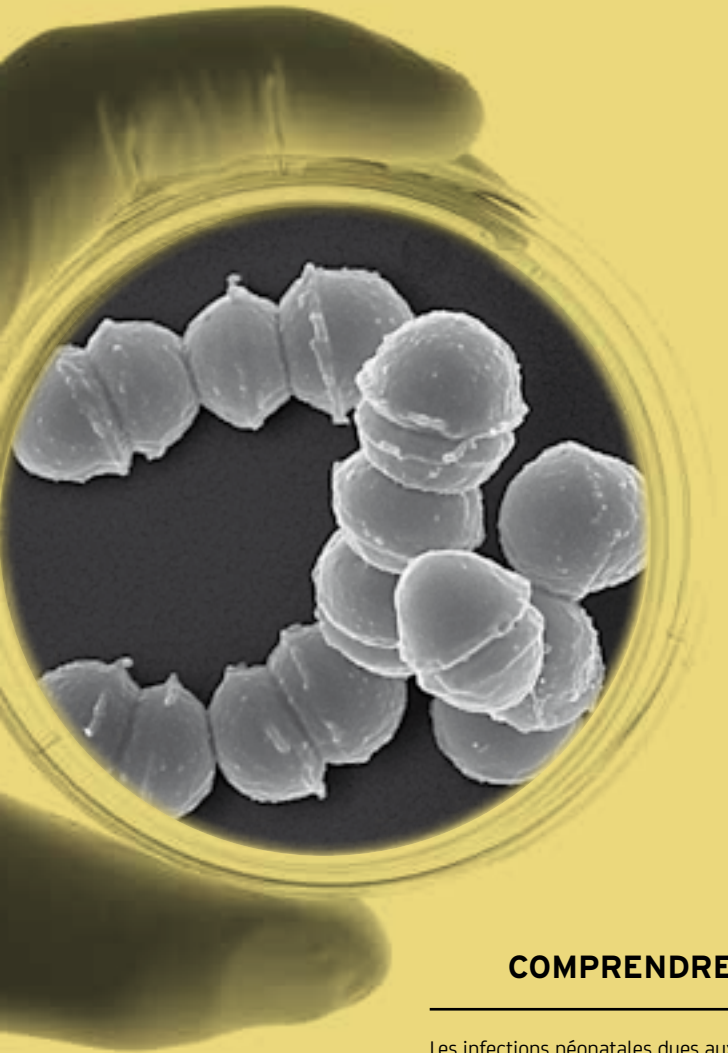
de contrôle et d'isolement des malades a permis de ralentir substantiellement la progression de l'épidémie, même s'il n'a pas été suffisant pour la stopper complètement. En révélant les conditions de transmission, ces analyses soulignent les défis à relever pour contrôler cette épidémie dans les grands centres urbains, et elles devraient permettre de mieux adapter les réponses sur le terrain.

En savoir plus : Faye O. *et al.*, *Lancet Infect Dis*, 2015; 15(3):320-6

MICROBIOLOGIE

À l'origine de nombreuses maladies infectieuses, les bactéries peuvent également servir de modèle pour étudier des mécanismes biologiques fondamentaux. Les études menées dans le département Microbiologie portent sur la caractérisation moléculaire des fonctions qui permettent aux bactéries d'interagir avec leur environnement et, pour certaines, de provoquer des maladies.

Les scientifiques du département Microbiologie étudient au niveau cellulaire et moléculaire divers micro-organismes (bactéries et archées et leurs virus) en tant que systèmes modèles pour des analyses fondamentales en génomique, génétique, métabolisme, etc. Ils s'intéressent également aux mécanismes qui permettent à certains d'entre eux d'être pathogènes et d'échapper au système immunitaire de l'hôte, ou de résister aux antibiotiques. Ces travaux apportent non seulement une meilleure compréhension du mode de vie de ces micro-organismes, mais ils sont également un préalable indispensable au développement de nouvelles thérapies ou de nouveaux outils diagnostiques potentiellement utilisables pour le traitement des infections bactériennes.



Vue en microscopie à balayage d'une chaînette de streptocoque du groupe B.

COMPRENDRE L'ÉMERGENCE D'UNE PATHOLOGIE INFECTIEUSE

Les infections néonatales dues aux streptocoques du groupe B (SGB) ont émergé dans les années 60 en Europe et aux États-Unis et sont devenues une cause majeure d'infections du nouveau-né. Cette bactérie est un commensal du tube digestif et du tractus urogénital d'environ 20 % de la population. Pour prévenir ces infections, un dépistage systématique est réalisé en fin de grossesse, et un traitement antibiotique est administré à la mère lors de l'accouchement pour protéger le nouveau-né. Les raisons de l'émergence des infections à SGB

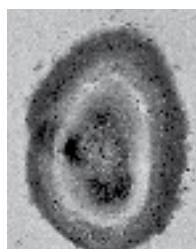
restaient inconnues. Pour résoudre cette énigme, le groupe de Philippe Glaser, dans l'unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram positif dirigée par Patrick Trieu-Cuot, a utilisé une approche évolutive et génomique. Dans le cadre d'une collaboration internationale, les chercheurs ont analysé les génomes de 230 isolats. La très grande majorité des souches appartient à quelques clones présentant une très faible diversité, signe d'une origine récente qui a été datée au milieu du xx^e siècle. Ces clones partagent la même résistance

à la tétracycline. L'utilisation massive de cet antibiotique à partir des années 50 a ainsi induit un remplacement de la population de SGB par ces clones responsables de l'émergence des infections. Les chercheurs proposent que les clones de SGB résistants ayant les meilleures capacités de colonisation, et donc d'infection, se sont ainsi disséminés. Ce travail apporte un argument supplémentaire en faveur d'une utilisation raisonnée des antibiotiques.

COMMENT NE PAS SE TROMPER DE CIBLE ?

La vancomycine est un antibiotique de dernier recours pour le traitement des infections à staphylocoques et entérocoques résistants aux pénicillines. Cette molécule cible la paroi des bactéries, une structure rigide qui maintient leur forme et leur intégrité. Elle se fixe à l'extrémité de composants majeurs, bloquant ainsi son assemblage et sa réticulation indispensables à la survie cellulaire. Certaines bactéries résistent à la vancomycine grâce à un mécanisme sophistiqué impliquant l'élimination des composants cibles et la production d'analogues non reconnus par l'antibiotique dû à un changement d'un acide aminé, alanine, en sérine. Une enzyme, VanXY, dégrade les précurseurs des composants cibles, à savoir un dipeptide et un pentapeptide, et favorise ainsi la prédominance des composants résistants.

L'étude structurale et fonctionnelle de VanXY menée par Djilal Meziane-Cherif, de l'unité Agents antibactériens dirigée par Patrice Courvalin, en collaboration avec l'université de Toronto, a montré comment cette enzyme élimine les précurseurs sensibles tout en préservant ceux résistants à la vancomycine. L'origine de cette sélectivité est une subtile adaptation du site de reconnaissance des substrats qui exclut la sérine. L'étude a également permis de retracer l'évolution de VanXY et de montrer la capacité des bactéries à adapter leurs propres enzymes en réponse aux antibiotiques. Comprendre la relation entre la structure et l'activité des enzymes de résistance contribuera au développement d'inhibiteurs capables de sensibiliser de nouveau les bactéries à la vancomycine.

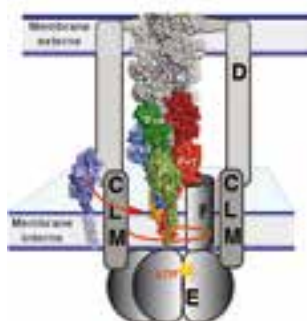


Ci-dessus : spores de *Clostridium difficile*.

Le projet Clospore

Les spores sont les formes de vie les plus résistantes sur terre, elles permettent aux bactéries de survivre à des conditions extrêmes, par exemple à l'oxygène qui représente un stress majeur pour les clostridies anaérobies. Les spores jouent un rôle crucial dans la dissémination de *Clostridium difficile* à l'hôpital et dans la contamination de la chaîne alimentaire par *Clostridium perfringens* et *Clostridium botulinum*. Le processus de différenciation cellulaire (sporulation) et le retour à une croissance bactérienne active (germination) sont des étapes clés à prendre en compte dans le développement de stratégies thérapeutiques visant à limiter les infections. Comprendre ces processus est l'objectif du projet Clospore, financé par le réseau européen Marie-Curie (ITN) qui regroupe le laboratoire Pathogenèse des bactéries anaérobies, dirigé par Bruno Dupuy, et d'autres universités et instituts européens.

UNE VIS D'ARCHIMÈDE MOLÉCULAIRE



Structure détaillée du pseudopilus jouant un rôle de vis d'Archimède au sein du système de sécrétion de protéines.

La membrane bactérienne joue un rôle vital comme barrière protectrice, source d'énergie et surface d'échange avec le milieu extérieur. Une double membrane assure une meilleure protection aux bactéries à Gram négatif. La limitation des échanges avec l'environnement qui en découle est compensée par des appendices de surface et des systèmes de transport de protéines traversant l'enveloppe bactérienne.

Le laboratoire Systèmes macromoléculaires et signalisation, dirigé par Olivera Francetic, étudie

le système de sécrétion de protéines de type II qui appartient à une famille de nanomachines spécialisées dans l'assemblage des petites protéines membranaires appelées pilines en filaments extracellulaires. Dans ce système, les filaments courts appelés pseudopilus jouent un rôle essentiel dans le transport d'enzymes ou de toxines vers le milieu extérieur. Pour comprendre sa fonction moléculaire, les chercheurs ont déterminé la structure détaillée du pseudopilus en combinant des approches de microscopie,

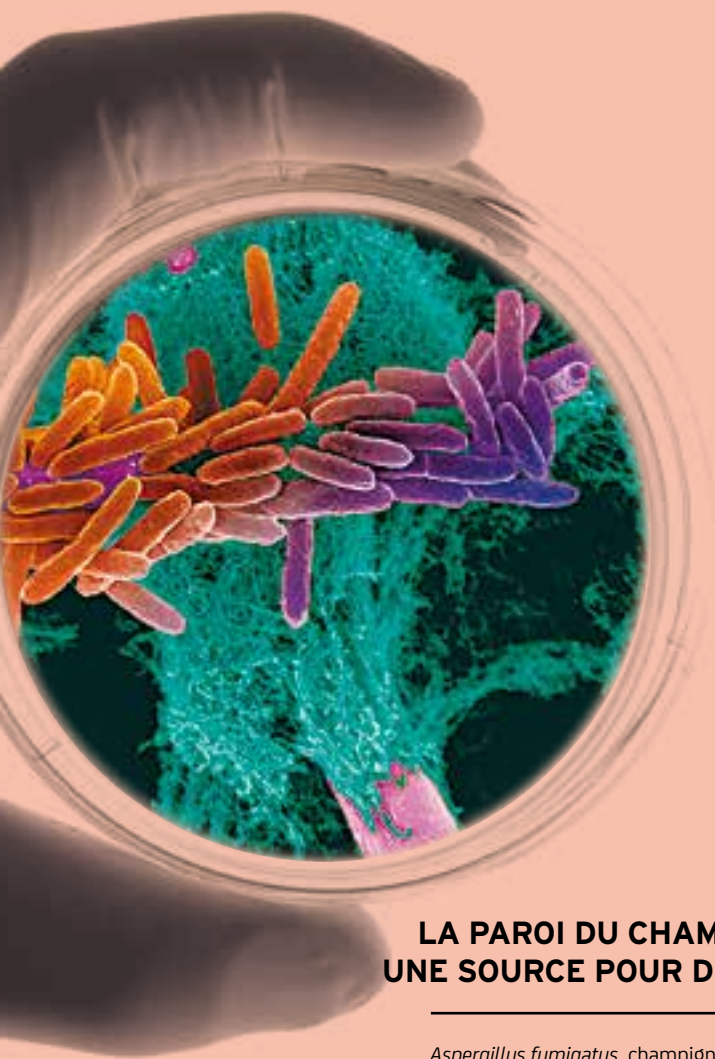
de modélisation structurale et de biochimie. Une dissection précise de différentes interfaces entre pilines a révélé leurs rôles dans les étapes successives d'assemblage ou de stabilisation des fibres. Seul l'ajout des pilines à la base de la fibre est essentiel pour la sécrétion. Il est couplé à un mouvement de rotation, induit par une ATPase à la base du système jouant un rôle moteur. Ces résultats suggèrent que le pseudopilus fonctionne comme une vis sans fin rappelant celle inventée par Archimède il y a plus de deux mille ans.

MYCOLOGIE

Le département Mycologie a été créé en novembre 2014 afin de promouvoir une dynamique de recherche fondamentale et translationnelle dans le domaine de la mycologie médicale. Ce regroupement intervient au moment où les infections fongiques sont de plus en plus fréquentes, justifiant un renforcement de l'Institut Pasteur dans ce domaine.

Les infections fongiques sont devenues au cours des trente dernières années une préoccupation majeure de santé publique. On estime à 1,5 million par an le nombre de décès dus à ces infections au niveau mondial, des chiffres de l'ordre de ceux observés pour les décès liés au paludisme et à la tuberculose. La forte mortalité des infections fongiques invasives reflète le caractère souvent tardif de leur diagnostic ainsi que l'efficacité limitée des antifongiques dont on dispose pour les traiter.

Le département Mycologie focalise ses travaux sur les trois principaux champignons responsables d'infections fongiques invasives : *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*. Des approches multidisciplinaires sont mises à profit pour comprendre la biologie de ces champignons pathogènes et les mécanismes de leur virulence, dans le but de développer de nouvelles stratégies de diagnostic, prévention et traitement des infections fongiques. Par le biais du centre national de référence des Mycoses invasives et antifongiques, le département fournit aussi une expertise en direction de partenaires institutionnels et hospitaliers.



LA PAROI DU CHAMPIGNON FILAMENTEUX *ASPERGILLUS FUMIGATUS* : UNE SOURCE POUR DE NOUVELLES STRATÉGIES D'IMMUNOMODULATION

Interactions entre le champignon filamenteux *Aspergillus fumigatus* et la bactérie *Pseudomonas aeruginosa*.

Aspergillus fumigatus, champignon filamenteux ascomycète, est responsable de pathologies respiratoires chez le patient immunocompétent et immunodéprimé où l'aspergillose pulmonaire invasive a un pronostic souvent fatal. L'équipe de Jean-Paul Latgé (unité *Aspergillus*) étudie, d'une part, la biosynthèse de la paroi et de sa matrice extracellulaire et, d'autre part, le rôle de ces composants dans la pathogénicité du champignon. La paroi de *A. fumigatus* joue un rôle primordial dans les interactions avec

son hôte et les micro-organismes de son environnement proche. La couche externe de la paroi des spores – les conidies – de *A. fumigatus* est constituée de mélanine et d'hydrophobines amyloïdes structurées sous forme de *rodlets*. La mélanine et les hydrophobines sont responsables de l'inertie immunologique des conidies de *A. fumigatus*. La couche externe du mycélium est de structure différente de celle de la conidie et contient deux polysaccharides, les α -1,3 glucanes et le

galactosaminogalactane, qui sont tout aussi importants pour contrecarrer les réactions de défense de l'hôte. Le galactosaminogalactane est le premier facteur de virulence polysaccharidique identifié dans cette espèce. Les propriétés immunosuppressives du galactosaminogalactane liées à son effet bloquant de l'activité de l'interleukine IL1 en font un candidat intéressant pour le développement de nouvelles stratégies d'immunomodulation.

LES NOUVELLES TECHNOLOGIES DE SÉQUENÇAGE AU SERVICE DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE DES INFECTIONS FONGIQUES

L'épidémiologie des infections fongiques invasives est l'une des thématiques de l'équipe de Françoise Dromer (unité Mycologie moléculaire). Dans le cadre des missions du CNR des Mycoses invasives et antifongiques a été mis en place en 2002 un observatoire régional des fongémies à levures, infections liées au soin dans la quasi-totalité des cas. En considérant seulement les espèces de *Candida* les plus fréquentes et la période 2002-2010 (2 507 patients), il a été établi que l'incidence de ces infections ainsi que la mortalité à trente jours augmentaient significativement au cours du temps dans les unités de soins intensifs (et non dans les autres services) alors que stratégies diagnostiques et thérapeutiques s'amélioraient en parallèle. Ce phénomène est inexplicé et

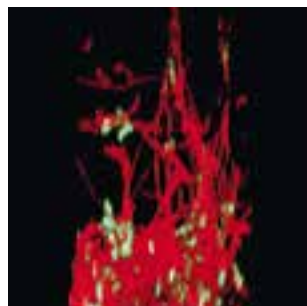
préoccupant. Cet observatoire a également permis de conforter le caractère inhabituel de plusieurs cas groupés en hématologie d'infections dues à un pathogène fongique méconnu, *Saprochaete clavata*. Une alerte nationale a permis d'identifier 30 cas depuis 2011, étudiés en collaboration avec la plate-forme de génotypage des pathogènes et l'Institut de veille sanitaire. L'analyse du génome des souches associées à ces cas à l'aide des nouvelles technologies de séquençage a permis de découvrir un clone responsable de l'épidémie, mais pas d'en identifier la source avec certitude. Cette étude montre la puissance des nouvelles technologies de séquençage pour investiguer des épidémies dues à des pathogènes fongiques dont le génome n'a pas encore été séquençé, et encore moins annoté.



Création du groupe à cinq ans Immunologie des infections fongiques

Jessica Quintin a rejoint l'Institut Pasteur pour y diriger le groupe à cinq ans Immunologie des infections fongiques. Après une thèse consacrée à l'étude des interactions hôte-champignon chez la drosophile puis un postdoctorat au cours duquel elle a mis en lumière de nouveaux mécanismes impliqués dans l'immunité des mammifères vis-à-vis des infections fongiques, Jessica Quintin ambitionne de découvrir de nouvelles approches de modulation du système immunitaire qui pourraient améliorer les stratégies antifongiques actuelles, encore souvent inefficaces. Elle s'appuiera pour cela sur une étude approfondie des réponses immunitaires innées aux champignons pathogènes chez l'homme et l'animal.

DE NOUVELLES PROTÉINES DE SURFACE IMPLIQUÉES DANS LA FORMATION DE BIOFILMS PAR *CANDIDA ALBICANS*



Biofilm formé par *Candida albicans* et *Candida parapsilosis*.

Les levures hémiascomycètes du genre *Candida*, en particulier *Candida albicans*, sont responsables de la majorité des infections fongiques disséminées observées chez les patients en soins intensifs, sous chimiothérapie ou en attente d'une transplantation. La capacité de *C. albicans* à s'organiser en biofilms sur les dispositifs médicaux implantables est un aspect clé de la virulence de cette levure. En effet, ces biofilms

sont extrêmement tolérants aux antifongiques – ce qui empêche leur éradication et favorise la persistance des candidoses. L'équipe de Christophe d'Enfert (unité Biologie et pathogénicité fongiques) explore les mécanismes impliqués dans la formation de biofilms et a mis au point pour cela une approche dans laquelle l'impact de la surexpression de chacun des 6 000 gènes de *C. albicans* sur la formation de biofilms peut être

étudié. Cette approche a récemment abouti à montrer l'implication de plusieurs protéines localisées à la surface de *C. albicans* dans l'interaction des cellules du biofilm entre elles ou avec le substrat sur lequel le biofilm se développe. Ces protéines de fonctions jusque-là inconnues pourraient servir de cibles pour de nouvelles stratégies antibiofilm nécessaires dans le traitement des candidoses.

NEUROSCIENCE

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

Le département Neurosciences offre un espace de recherche centré sur l'organisation et le fonctionnement du système nerveux central qui incluent tous les niveaux hiérarchiques, de la molécule au comportement. Les connaissances sur l'organisation et la physiologie du système nerveux sont indissociables de l'étude de ses états pathologiques que sont les maladies neurologiques, les troubles comportementaux et les déficits sensoriels. La neurosciences à l'Institut Pasteur s'oriente donc non seulement vers les enjeux médicaux (surdité, autisme, addiction, neurodégénérescence, troubles de l'humeur, etc.), mais aussi vers les grandes questions sociétales (sciences de l'éducation, psychologie sociale, etc.).

Notre mission est de soutenir et renforcer les recherches en neurosciences par l'accroissement des connaissances sur le fonctionnement du système nerveux, sur les déficits, les troubles et les maladies qui l'affectent. En fixant ces priorités, le département doit non seulement tirer parti des points forts de notre campus dans les domaines divers des sciences de la vie, mais aussi soutenir des projets innovants et d'avenir en neurosciences. Pour la définition et la mise au point de ces priorités, le département a mis en place une véritable stratégie où les disciplines fondamentales et cliniques de la neurosciences s'enrichissent mutuellement pour permettre l'émergence d'une véritable approche « translationnelle ».

UNE INTERFÉRENCE INHABITUELLEMENT PUISSANTE ENTRE SONS DE HAUTE ET BASSE FRÉQUENCE DANS LA COCHLÉE

Coupe de bulbe olfactif montrant des néoneurones (en vert), des neurones préexistants (en rouge) et tous les noyaux des cellules (ADN révélé en bleu).

Un renforcement du masquage par les sons de basse fréquence est une des conséquences perceptives d'une atteinte localisée des cellules sensorielles auditives. La protéine sous-membranaire Nherf1 est un composant de la touffe ciliaire des cellules ciliées externes pendant leur différenciation. Les souris mutantes dépourvues de cette protéine comportent des anomalies des touffes ciliaires des cellules ciliées externes prédominantes à la base de la cochlée, où sont normalement analysés les sons de haute fréquence. L'élévation de leur seuil de perception est cependant modérée (22-35 dB), malgré un

dysfonctionnement majeur de ces cellules. De plus, à la différence des souris non mutantes, les réponses électriques de ces souris à de brefs sons-tests de haute fréquence (20-40 kHz) ne sont pas inhibées par un son prolongé simultané de fréquence voisine, mais le sont par des sons plus graves. Ce masquage d'un son de haute fréquence par des sons de basse fréquence est incompatible avec le modèle explicatif actuel et suggère donc un mécanisme diff rent : chez ces souris, les sons de haute fréquence pourraient se propager le long de la membrane tectoriale jusqu'à la région apicale de la

cochlée, normalement dévolue à l'analyse des sons de basse fréquence, où ils pourraient alors, dans cette région morphologiquement intacte, interagir très efficacement avec un son simultané de basse fréquence. Cette observation révèle une source possible de m sinterpr tation de seuils audiométriques faussement rassurants chez certains patients dont la déficience perceptives serait en réalité bien plus importante, en raison d'une hypervuln rabilit  à l'effet de masquage des sons de basse fréquence.

Cf. Kamiya *et al.*, *Pnas*, 111:9307-9312 (2014).

LES ÉTATS MENTAUX INFLUENCENT L'INTÉGRATION DES NOUVEAUX NEURONES DANS LE CERVEAU ADULTE

On savait depuis quelques années que le cerveau adulte avait la capacité de produire de nouveaux neurones, mais il restait encore à préciser les modalités de leur intégration au sein de circuits nerveux déjà présents et fonctionnels. Nous avons montré que des nouveaux neurones établissent un réseau de connexions beaucoup plus riche avec le reste du cerveau dans un contexte de motivation et d'apprentissage actif plutôt que dans un contexte passif. Ainsi, plus que la nature et la diversité de l'environnement sensoriel, c'est l'état mental (attentif ou non) qui détermine le devenir fonctionnel des nouveaux neurones produits dans le cerveau adulte.

Pour tirer ces conclusions, nous nous sommes intéressés à la production de nouveaux neurones chez des souris adultes, plus particulièrement ceux qui s'intègrent dans la région du

cerveau qui participe à l'analyse des odeurs, le bulbe olfactif. Ces néoneurones sont considérés comme des acteurs majeurs apportant un niveau de plasticité déterminant dans l'apprentissage et la mémoire olfactive. Nous avons montré que le développement et la maturation des jeunes neurones étaient profondément modifiés dans le contexte d'un apprentissage olfactif chez la souris. Ainsi, les connexions des néoneurones avec les régions du cortex cérébral sont largement renforcées lorsque des stimulations olfactives font l'objet d'un apprentissage motivé par l'obtention d'une récompense alors que la densité de ces connexions s'avère être moins importante lorsque les animaux sont passivement exposés à ces mêmes odeurs.

Le contexte psychophysiologique, ici l'apprentissage sous-tendu par la motivation des animaux à

obtenir une récompense, s'avère ainsi un élément déterminant de la construction des liaisons entre les néoneurones et le cortex cérébral. C'est donc à travers la signification attribuée aux différentes sensations, et non à travers la simple exposition sensorielle, que s'organise la maturation fonctionnelle des jeunes cellules nerveuses dans le cerveau adulte.

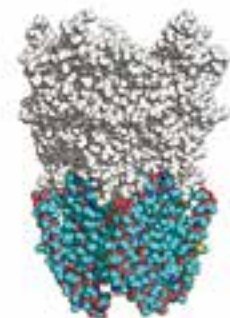
Transposés à l'humain, ces travaux pourraient permettre de mieux appréhender le rôle joué par divers états psychophysiologiques, tels que l'attention, la motivation, l'anticipation, l'attente et le plaisir dans la survie et l'intégration fonctionnelle des néoneurones, et réciproquement la contribution de la neurogenèse dans les capacités d'apprentissage et de mémorisation chez l'adulte.

Cf. Lepousez *et al.*, *Pnas*, 111:13984-13989 (2014).

L'architecture 3D des épines dendritiques de neurones humains

L'étude de la morphologie des épines dendritiques est essentielle à la compréhension de l'activité synaptique cérébrale. L'unité Génétique humaine et fonctions cognitives, dirigée par Thomas Bourgeron, recherche des facteurs de vulnérabilité à l'autisme. Les chercheurs ont montré que les gènes mutés chez des patients avec autisme tels que Shank interviennent dans le développement précoce des réseaux neuronaux. Un challenge majeur pour la compréhension de l'autisme est la caractérisation des anomalies de la maturation des points de contacts entre les neurones (épines dendritiques et synapses). Les travaux d'Isabelle Cloëz-Tayarani et de Laura Gouder (étudiante en thèse) portent sur l'analyse morphologique et fonctionnelle des neurones humains dérivés de biopsies de peau. Les neurones sont rendus fluorescents et visualisés au microscope confocal. Grâce à la reconstruction 3D et à la quantification des paramètres morphologiques de chaque synapse, les chercheurs espèrent découvrir les anomalies majeures à l'origine de l'autisme et de nouvelles pistes pour des traitements basés sur la connaissance.

STRUCTURE DES RÉCEPTEURS À LA GLYCINE POUR L'ANALYSE DE MUTATIONS HÉRÉDITAIRES ET LA CONCEPTION DE MOLÉCULES THÉRAPEUTIQUES



Structure tridimensionnelle de la « chimère » du récepteur bactérien GLIC (en blanc) contenant le domaine membranaire du récepteur humain à la glycine (en bleu).

Les récepteurs nicotiques au gaba et à la glycine sont des acteurs majeurs de la transition neuronale dans notre cerveau, ils constituent des cibles thérapeutiques importantes pour les anesthésiques généraux, les anxiolytiques, les analgésiques ou encore les facilitateurs cognitifs. Leur mutation provoque des maladies héréditaires telles que la myasthénie, l'épilepsie ou encore l'hyperéplexie. Ces récepteurs sont des complexes protéiques enchâssés dans la membrane cellulaire, où ils forment un canal ionique. Ils sont notoirement difficiles à étudier

au plan structural. Nous avons développé une approche d'ingénierie génétique pour collecter des informations structurales en trois dimensions et à résolution atomique. Le domaine transmembranaire du récepteur humain à la glycine a été intégré dans un récepteur archaïque bactérien, permettant la génération de cristaux tridimensionnels de la protéine et sa résolution structurale par diffraction des rayons X, en collaboration avec l'unité dirigée par Marc Delarue. Ce travail révèle les mécanismes moléculaires gouvernant la régulation par

certaines composés thérapeutiques. Il permet également de comprendre pourquoi certaines mutations, en augmentant ou diminuant l'activité du canal, produisent l'hyperéplexie, un syndrome rare et grave où les patients subissent des crises non épileptiques quand ils sont surpris par un bruit, effleurés ou touchés. Ces travaux fournissent les bases structurales pour le développement de nouveaux traitements pharmacologiques ciblés.

Moraga-Cid *et al.*, *Pnas*, 112:2865-2870 (2015).

PARASITES ET INSECTES VECTEURS

Le département Parasites et insectes vecteurs sonde le mode de vie des parasites et leurs vecteurs. Des recherches au cœur des enjeux mondiaux de santé publique, pour lesquels 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, qui touchent la plus grande partie du monde : *Plasmodium spp*, agents du paludisme, *Leishmania spp*, agents de la leishmaniose, et *Trypanosoma spp*, responsable de la maladie du sommeil. Le moustique *Anopheles*, vecteur des *Plasmodium* et des virus, est étudié, ainsi que la mouche tsé-tsé, vecteur de la maladie du sommeil. Les travaux du département associent à la recherche fondamentale - sur des modèles *in vitro* et *in vivo*, avec une importante implication sur le terrain notamment en Afrique et Asie - une recherche appliquée, par exemple sur les bases de la résistance du parasite du paludisme aux antimalariques, ainsi que l'identification de nouveaux médicaments antiparasitaires. De nouveaux modèles et outils expérimentaux sont développés pour mieux comprendre les interactions dynamiques que ces micro-organismes établissent avec leur hôte, pour décoder les bases fondamentales du parasitisme et de la transmission par les vecteurs, pour élucider les mécanismes d'invasion de l'hôte, ainsi que pour déterminer les facteurs de virulence, la pathologie et les stratégies de survie de ces divers organismes.

PALUDISME : LE MÉCANISME DU PARASITE POUR SE CACHER DU SYSTÈME IMMUNITAIRE ÉCLAIRCI

Plasmodium, le parasite responsable du paludisme, infecte les globules rouges du sang. Il y produit des protéines qui s'accrochent à la surface de la cellule hôte. Elles sont connues comme des protéines d'adhésion. Elles empêchent les globules rouges de circuler correctement dans les capillaires sanguins et éventuellement déclenchent les symptômes du paludisme sévère. Le parasite a 60 gènes codant pour 60 protéines d'adhésion différentes, dont une seule apparaît à la surface du globule rouge à un moment donné. De cette façon, les diverses protéines

d'adhésion sont présentées chacune à leur tour, et le parasite garde une longueur d'avance sur le système immunitaire de l'hôte, qui doit apprendre à reconnaître et à détruire les cellules infectées. Les scientifiques de l'équipe dirigée par Artur Scherf (Institut Pasteur, CNRS) ont découvert ce mécanisme jusqu'alors inconnu utilisé par le parasite *Plasmodium* pour déjouer le système immunitaire à maintes reprises. Une protéine de type enzyme, appelée RNase, est à l'origine du processus du parasite. Elle détruit le précurseur de l'ARN messager qui va produire des protéines d'adhésion.

L'activité destructrice de l'enzyme permet seulement à un des 60 types de protéines d'adhésion d'apparaître en même temps à la surface du globule rouge infecté. Le parasite exprime différentes nouvelles protéines d'adhésion à son tour. Les protéines exprimées changent si rapidement que les anticorps du système immunitaire n'ont pas le temps d'apprendre à reconnaître chacune. Ce système de régulation des gènes nouvellement découvert n'a jamais été observé, et il est très susceptible de se trouver dans d'autres organismes.

Mouche tsé-tsé après repas sanguin. On remarquera la dilatation de l'abdomen et sa couleur due à la présence d'un volume important de sang.

VECTEURS : LA PROTECTION CONTRE UN PATHOGENE PEUT OUVRIR LA PORTE AUX AUTRES

Les moustiques transmettent des arbovirus ainsi que le paludisme, et les risques associés aux arbovirus augmentent dans le monde entier. Parmi des mesures de contrôle vectoriel adaptées figure le relargage dans la nature de moustiques dont l'immunité envers un pathogène spécifique serait augmentée afin de remplacer les moustiques du terrain par des moustiques résistants. L'unité Génétique et génomique des insectes vecteurs, dirigée par Kenneth Vernick, a évalué la réponse immunitaire antivirale contre l'arbovirus O'nyong nyong du moustique qui est le principal vecteur du paludisme en Afrique. Cette étude montre pour la première fois l'existence d'un équilibre entre les mécanismes complexes qui gouvernent la résistance ou la susceptibilité à divers pathogènes humains. La

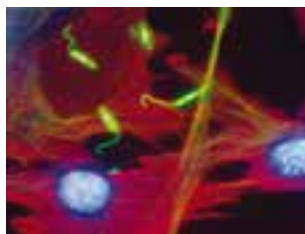
compartimentation de la réponse immunitaire du moustique détermine les voies antivirales mises en jeu contre le virus. Une composante importante du tube digestif du moustique, ainsi que de l'homme, est la flore microbienne. La réduction de la flore intestinale des moustiques augmente l'infection du moustique par le parasite du paludisme mais, pour une infection virale, l'effet est inverse : la réduction de la flore intestinale diminue l'infection virale. Ces travaux démontrent donc que l'effet de la flore intestinale sur la susceptibilité des moustiques à une infection donnée dépend du pathogène considéré. En effet, il serait dramatique que des moustiques censés être plus résistants à *Plasmodium* deviennent susceptibles à d'autres pathogènes.



À l'honneur

Chetan Chitnis, qui a rejoint le département en 2014, a mis en place l'unité Biologie de *Plasmodium* et vaccins. Cette unité étudie comment les parasites du paludisme envahissent les érythrocytes humains et utilisera ces informations pour développer de nouveaux vaccins contre le paludisme. Le Dr Chitnis a obtenu son doctorat à l'Université de Californie, Berkeley, en 1990 et a mené des recherches postdoctorales sur le paludisme aux National Institutes of Health, États-Unis. Il est retourné en Inde en 1995 où il a établi un laboratoire très performant qui combine recherche fondamentale et translationnelle sur le paludisme. Le Dr Chitnis est membre de l'Académie nationale indienne des sciences et était un Wellcome Trust Senior Research Fellow et Howard Hughes International Research Scholar. Il est lauréat du prix Infosys pour les sciences de la vie et du prix Bhatnagar pour les sciences médicales, deux des récompenses les plus prestigieuses en sciences de la vie en Inde.

LEISHMANIOSE CUTANÉE : COMMENT MENER LE PARASITE AU SUICIDE COLLECTIF



Analyse d'immunofluorescence de cellules mammifères (marquage d'actine en rouge) et du parasite protozoaire de *Leishmania* (marquage de tubuline en vert). Les noyaux sont marqués par Hoechst 33346 (bleu).

La leishmaniose est une parasitose humaine grave causée par des parasites du genre *Leishmania*. Un aspect crucial concernant la virulence de ces parasites est leur capacité à détecter et à s'adapter à des environnements très différents leur permettant de survivre et de se développer à l'intérieur d'un insecte vecteur et d'un hôte vertébré via des stades de développements différents. Ce processus de différenciation est déclenché par des changements environnementaux, qui sont habituellement détectés et transduits par des cascades de

signalisation dans lesquelles interviennent des protéines kinases. L'unité Parasitologie moléculaire et signalisation, dirigée par Gerald Spaeth, a récemment démontré que la protéine kinase de *Leishmania*, MPK10, est essentielle pour la détection des changements environnementaux. La délétion d'une partie de la protéine a provoqué une augmentation significative de l'activité de la MPK10, révélant une régulation possible de son activité par un mécanisme d'auto-inhibition. La surexpression de cette protéine

tronquée hyperactive chez les parasites transgéniques a induit un effet dominant négatif causant une mort cellulaire massive du parasite, démontrant la nature essentielle de l'auto-inhibition de la MPK10 pour la viabilité du parasite. Les données révèlent de nouveaux aspects de la régulation de développement chez *Leishmania* par le biais de la détection des signaux du milieu environnant de l'hôte mammifère et identifient le MPK10 comme nouvelle cible antiparasite potentielle.

VIROLOGIE

Responsables d'infections aiguës ou chroniques plus ou moins sévères, voire mortelles, les virus pathogènes pour l'homme sont légion. Le département Virologie s'attache à les étudier sous tous leurs aspects pour mieux les combattre.

Les 19 entités du département se consacrent à l'étude de l'organisation moléculaire et des déterminants de pathogénicité des virus, de leur multiplication et de leurs interactions avec les mécanismes de défense de l'hôte. Les virus étudiés sont les virus respiratoires comme celui de la grippe, les virus à l'origine de cancers (papillomavirus, HTLV ou les virus des hépatites B et C), les rétrovirus tels que le VIH, et les virus transmis par les insectes et responsables de maladies sévères (dengue, chikungunya, fièvre jaune, fièvre de la vallée du Rift) ou encore les virus responsables de fièvres hémorragiques (virus de la fièvre de Lassa). Ses chercheurs ont su nouer de fructueuses collaborations aussi bien sur le campus parisien qu'avec le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP). Avec la mise au point de vaccins, de candidats médicaments et d'outils de diagnostic, le département Virologie développe des projets de recherche translationnelle. En abritant plusieurs centres de référence et collaborateurs de l'OMS, il joue un rôle prépondérant dans la surveillance épidémiologique des infections virales.

PROTÉINES VIRALES ET PROTÉINES CELLULAIRES, UN MIMÉTISME ÉTONNANT

Biofilm viral (en orange) produit par un lymphocyte T de patient infecté par le VIH-1, visualisé par microscopie électronique à balayage. Ces agrégats de particules virales enchâssées dans un cocon de matrice extracellulaire sont produits à la surface des cellules infectées et permettent une transmission très efficace de ces virus par contact avec des cellules cibles.

L'unité Virologie structurale a décrit la première structure tridimensionnelle d'une protéine cellulaire responsable de la fusion entre cellules, la protéine EFF-1. Cette étude a été conduite sur un organisme modèle, le nématode *Caenorhabditis elegans*, dont la protéine EFF-1 assure la fusion de cellules lors de son développement embryonnaire. La fusion cellulaire joue un rôle majeur dans la genèse des muscles et des os, mais aussi dans la régénération de tissus après blessure, le développement ou la

formation de métastases. Malgré l'importance de ces processus, très peu d'informations existaient, au niveau moléculaire, sur les mécanismes conférant à ces protéines leur propriété fusogène.

Le résultat le plus surprenant de cette étude est que la structure d'EFF-1 est très proche de celle des protéines d'enveloppe des virus chikungunya et de la dengue. Ces virus sont entourés d'une membrane lipidique présentant des protéines d'enveloppe virales responsables de la fusion entre les

membranes du virus et de ses cellules cibles, ce qui permet au virus d'envahir la cellule. La comparaison des structures d'EFF-1 et de ces protéines virales montre qu'il s'agit de protéines homologues, qui dérivent d'un même gène ancestral dont se sont emparés virus et cellules pour accomplir la même fonction : la fusion des membranes. Cela illustre l'importance des échanges de matériel génétique qui s'opèrent entre virus et cellules, véritable moteur de l'évolution des espèces.

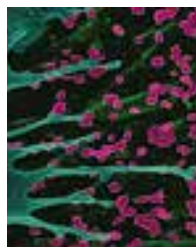
PRÉDIRE LES MUTATIONS À L'ORIGINE DES ÉPIDÉMIES VIRALES

Les mécanismes moléculaires de réplication et de multiplication des virus à ARN génèrent des erreurs – ou mutations – dans leur code génétique, aboutissant à la production de virus légèrement différents les uns des autres. Certaines de ces mutations peuvent conférer aux virus qui les portent un avantage pour leur multiplication et leur transmission et être à l'origine de nouvelles épidémies.

L'unité Populations virales et pathogenèse est parvenue à développer une méthode permettant de prédire, dans une population de virus chikungunya transmis par les moustiques, les mutations à fort potentiel épidémique.

Les chercheurs ont été capables de reproduire au cours du cycle chez le moustique et l'hôte mammifère d'une souche virale pré-épidémique l'émergence

d'une population virale majoritaire porteuse de la mutation apparue lors de l'épidémie de chikungunya de 2005-2006 dans l'océan Indien. La méthode a ensuite été appliquée à la souche épidémique pour simuler ce qui pourrait survenir lors d'une prochaine épidémie de chikungunya. Pour cela, ils ont recréé au laboratoire un cycle de transmission complet (moustique-souris-moustique). À l'issue de ce cycle, deux mutations nouvelles sont apparues et sont devenues majoritaires. Ces travaux fournissent aujourd'hui un outil permettant d'identifier les mutations à potentiel épidémique. Cette découverte offre la possibilité de cibler et d'améliorer la surveillance des populations virales, en routine et au cours d'épisodes épidémiques.

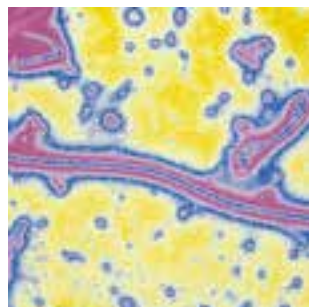


Ci-dessus : virus chikungunya à la surface d'une cellule.

Un vaccin contre le chikungunya

L'unité Génomique virale et vaccination a mis au point un vaccin contre le chikungunya qui a été testé avec succès chez l'homme dans un essai clinique de phase I réalisé en Autriche par la société Themis Bioscience. Ce vaccin est basé sur un virus vaccinal de la rougeole modifié pour exprimer les antigènes structuraux du virus chikungunya. L'essai clinique réalisé sur 42 volontaires adultes a montré que le vaccin est inoffensif, bien toléré et immunogène, induisant des anticorps neutralisants contre le virus chikungunya chez 90 % des participants dès la première administration. L'immunité préexistante antirougeole n'a pas affecté la prise du vaccin expérimental. Un essai clinique de phase II sera prochainement réalisé. Ce résultat démontre la faisabilité de cette plate-forme vaccinale.

VIRUS EBOLA ZAÏRE EN AFRIQUE DE L'OUEST : UNE ÉPIDÉMIE D'UNE AMPLEUR INÉDITE



Virus Ebola.

En mars 2014, le centre national de référence des Fièvres hémorragiques virales, hébergé au sein de l'unité Biologie des infections virales émergentes basée à Lyon, a été sollicité par Médecins sans frontières, confrontés à une épidémie de fièvre hémorragique en Guinée forestière. La présence du virus Ebola a été mise en évidence. Le séquençage réalisé en collaboration avec le pôle Génomique des pathogènes (Institut Pasteur, Paris) et le Bernhard-Nocht-Institut

(Hambourg) a permis d'établir qu'il s'agissait de l'espèce Ebola Zaïre, la plus pathogène parmi les cinq connues, avec un taux de mortalité de 90 %. Sa présence, jusqu'alors restreinte à quelques pays d'Afrique centrale, était tout à fait inattendue en Afrique de l'Ouest. Ce bond de 2 500 km pourrait s'expliquer par la migration de chauves-souris infectées depuis le centre du continent. L'épidémie s'est massivement dispersée dans l'ensemble de la Guinée ainsi qu'au Liberia et en Sierra Leone,

devenant ainsi l'épisode épidémique d'Ebola le plus sévère jamais observé depuis la première description de ce virus en 1976. Des facteurs socio-économiques, démographiques et culturels sont sans doute à l'origine de l'intensité de l'épidémie. Ce fait illustre qu'un virus identique cause dans un certain contexte (Afrique centrale) des épidémies peu dispersées et rapidement circonscrites, mais qu'il peut dans un autre contexte (Afrique de l'Ouest) causer des épidémies massives et incontrôlables.

Plates-formes technologiques

L'Institut Pasteur met à disposition de ses équipes les meilleurs moyens pour mener une recherche de pointe et innovante : plates-formes technologiques de haut niveau, animalerie centrale, Centre d'ingénierie génétique murine et Centre de production et d'infection des anophèles. L'ensemble de ces plates-formes est intégré au sein du Centre d'innovation et de recherche technologique (Citech) créé en juillet 2014.

Genopole

Le séquençage haut débit a transformé l'analyse de l'information génétique, des micro-organismes à l'espèce humaine. Il permet le décryptage de centaines de génomes microbiens pour la compréhension de leur évolution et le suivi épidémiologique. La Genopole a ainsi contribué en 2014 à la démonstration que l'utilisation massive de la tétracycline à partir des années 50 avait participé à l'émergence des infections néonatales à streptocoque du groupe B. Le séquençage de l'ensemble des régions codantes (exome) chez l'homme est aujourd'hui la méthode la plus efficace pour identifier des mutations responsables d'une prédisposition à certaines pathologies. L'étude de la transcription à grande échelle renseigne sur le fonctionnement d'un organisme dans un état normal ou pathologique. Elle permet d'aborder des questions fondamentales en microbiologie et dans le domaine de la programmation génétique et épigénétique au cours du développement embryonnaire ou du processus cancéreux. La mise au point d'études sur des cellules uniques permet de mieux comprendre la différenciation des cellules souches. L'analyse informatique et statistique est une composante majeure de ces études. La Genopole développe et met en œuvre, en collaboration avec le Centre d'informatique pour la biologie, les méthodes pour l'analyse et la gestion des données génomiques et postgénomiques.

Au sein de la Genopole, 17 chercheurs, ingénieurs et techniciens, aux compétences très diverses, participent à des projets relevant de la recherche fondamentale ou du secteur de la santé. Les quatre plates-formes de la Genopole sont labellisées par le GIS IBISA¹ et sont partenaires de l'infrastructure nationale en biologie santé France Génomique. Elles font partie du nouveau Centre d'innovation et de recherche technologique.

Protéopole

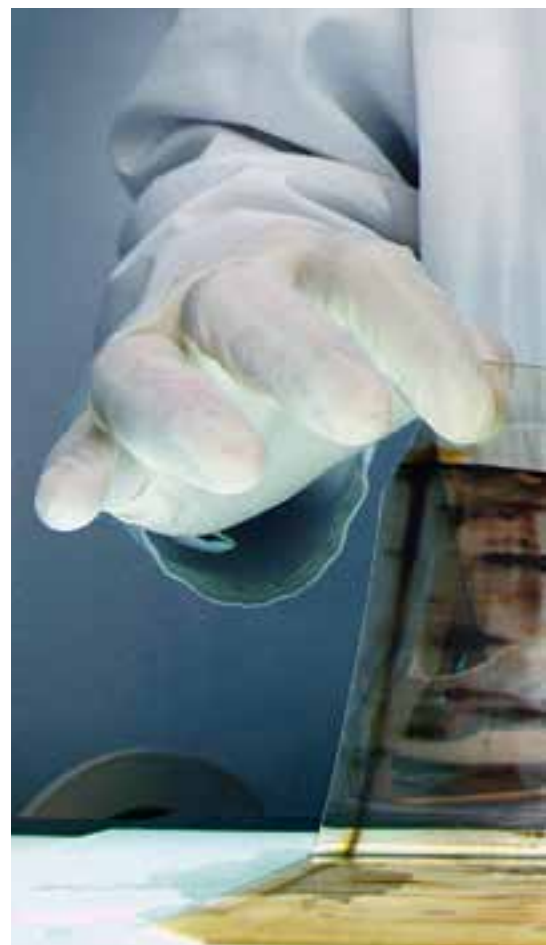
Labellisée plate-forme nationale IBISA depuis 2008, Pasteur-Protéopole mutualise un savoir-faire technologique et méthodologique de très haut niveau dédié à l'analyse des macromolécules, et plus spécifiquement des protéines. Son expertise couvre un champ très ample :

- production de protéines en micro-organismes (procaryotes-eucaryotes), en cellules d'insectes et de mammifères ;
- ingénierie d'anticorps monoclonaux et recombinants ;
- identification et analyse de protéines et autres macromolécules par spectrométrie de masse et chimie analytique ;
- caractérisation biophysique à l'échelle moléculaire : méthodes spectroscopiques et hydrodynamiques, résonance plasmonique de surface, microcalorimétrie ;
- caractérisation structurale à l'échelle atomique, notamment par cristallographie aux rayons X.

Pasteur-Protéopole valorise les complémentarités entre approches méthodologiques et permet ainsi de répondre aux problématiques existantes ou encore insoupçonnées des équipes scientifiques qui la sollicitent. Ses 32 collaborateurs, répartis depuis fin 2012 au sein de cinq plates-formes (Protéines recombinantes, Ingénierie des anticorps, Protéomique, Biophysique moléculaire, Cristallographie), assurent un large ensemble de prestations. Ils sont fortement impliqués dans de nombreux projets de recherche biologique ou méthodologique, en collaboration avec des unités de l'Institut Pasteur et d'autres institutions françaises ou étrangères, notamment dans le domaine de la biologie structurale des maladies infectieuses.

Imagopole

L'Imagopole est un pôle d'imagerie dédié à l'étude des maladies infectieuses, systémiques et tumorales,



au niveau moléculaire et fonctionnel. Ses quatre plates-formes technologiques (Imagerie dynamique, Microscopie ultrastructurale, Cytométrie en flux et Centre d'immunologie humaine) regroupent 35 ingénieurs et offrent l'accès à une quarantaine de systèmes d'imagerie. La réputation et le dynamisme de l'Imagopole, dont témoigne sa certification ISO 9001, sont reconnus à l'échelon international. Le pôle participe ainsi au projet France-Biolmaging qui fédère la recherche de nouveaux moyens d'imagerie en répartissant les efforts de R&D dans quelques centres français d'excellence. Il est également impliqué dans le projet France Life Imaging, qui permettra de coordonner et d'harmoniser la recherche française en imagerie préclinique et clinique.

Études

Le pôle développe et met en œuvre des méthodes pour étudier les interactions hôtes-pathogènes au niveau moléculaire et cellulaire, mais aussi à l'échelle de tissus ou même d'organismes entiers. Ces technologies sont également utilisées dans le *screening* à haut débit pour identifier des molécules anti-infectieuses, ou encore dans des projets ambitieux comme le LabEx Milieu intérieur, qui vise à comprendre les facteurs génétiques et environnementaux influençant la variabilité de notre système immunitaire.

Développement

L'Imagopole assure la direction de plusieurs projets sous financements, et notamment le déve-



veloppement de nouvelles sondes moléculaires, la mise au point de méthodes d'imagerie, de préparation cellulaires et tissulaires, et de nouveaux modèles biologiques, ainsi que l'analyse d'images et la constitution de bases de données. Les équipes possèdent ainsi l'expertise spécifique pour mener ces recherches, dans les domaines de la luminescence, la phototoxicité, l'imagerie tridimensionnelle, la superrésolution ainsi que dans la gestion des données, l'analyse et les statistiques.

Centre d'ingénierie génétique murine

La découverte de nouveaux gènes ou de séquences génétiques d'intérêt offre la possibilité de générer des nouveaux animaux transgéniques pour étudier leurs fonctions biologiques et confirmer *in vivo* des profils d'expression et des mécanismes de régulation génique. Le Centre d'ingénierie génétique murine (CIGM) produit chaque année de nombreuses souris génétiquement modifiées par des techniques de transgénèse «classique» (addition aléatoire d'un gène exogène) ou «ciblée» (déficiency ou modification spécifique dans un *locus* endogène), fondées sur la micro-injection d'embryons de souris au stade préimplantatoire. Il participe ainsi à des projets de recherche portés principalement par des unités de l'Institut Pasteur mais aussi par d'autres

institutions de recherche nationales et internationales. La plate-forme est composée d'un ingénieur responsable et de trois techniciennes, qui possèdent des compétences très spécifiques en culture de cellules souches embryonnaires (ES), en microchirurgie et en micro-injection d'embryons, ainsi qu'en manipulation de souris à tous les stades du développement embryonnaire, fœtal et adulte. La transgénèse ciblée, initialement basée sur la micro-injection de cellules ES modifiées par recombinaison homologue, est en train d'évoluer très rapidement avec l'édition génique moyennant des nucléases spécifiques. Après nos premières modifications par nucléases à doigts de zinc-ZFNs (rat, 2012) et de nucléases Tale (souris, 2013), nous avons élargi en 2014 notre activité avec la micro-injection dans le zygote de souris des nouveaux systèmes CRISPR/Cas9, de grande efficacité et versatilité pour introduire diverses modifications géniques *in vivo*.

Animalerie centrale

Le recours à des modèles animaux demeure une nécessité incontournable pour les programmes de recherche de l'Institut Pasteur. Il est toutefois strictement encadré par la réglementation, et tous les projets sont examinés par le comité d'éthique en expérimentation animale de l'Institut Pasteur puis approuvés par le ministère de la Recherche.

L'animalerie centrale gère une capacité totale d'hébergement de 16 000 cages, qui représentent la quasi-totalité des moyens déployés pour travailler sur rongeurs et lagomorphes. Elle assure l'élevage de plus de 400 lignées génétiquement modifiées, la production et l'utilisation de souris à flore contrôlée et des activités techniques telles que la cryopréservation et la décontamination de lignées. L'équipe de 48 personnes est dirigée par trois vétérinaires, un ingénieur et un responsable opérationnel.

La nouvelle animalerie du bâtiment François Jacob a pris, depuis novembre 2012, la relève d'installations anciennes qui ont été rénovées ou fermées. Dotée d'équipements modernes et performants, elle regroupe une grande zone d'élevage et d'expérimentation de rongeurs d'excellent statut sanitaire – d'une capacité totale d'environ 8 300 cages – et une zone confinée de classe 3 pour l'hébergement de rongeurs infectés par des agents biologiques de classes 2 et 3 – d'une capacité de 2 500 cages. Une autre animalerie a été rénovée pour accueillir un plateau d'exploration du comportement sur rongeurs et le centre de gnotobiologie de l'Institut Pasteur.

Grâce à des investissements importants, l'Institut Pasteur s'est doté d'une infrastructure de recherche compétitive et attractive.

Cepia

L'activité et l'organisation du Centre de production et d'infection des anophèles (Cepia) ont pour mission de permettre les études des interactions du parasite *Plasmodium*, agent du paludisme, avec ses hôtes mammifères (souris ou lignées cellulaires) et insectes (moustiques du genre *Anopheles*).

L'infrastructure de la plate-forme est composée de la manière suivante :

- trois insectariums de production des moustiques;
- laboratoires d'infections et de dissections des moustiques infectés par *Plasmodium* de rongeurs (*P. berghei* et *P. yoelii*);
- laboratoires sécurisés dédiés aux infections par *P. falciparum*.

La plate-forme produit en masse deux espèces d'anophèles (*A. gambiae*, vecteur africain, et *A. stephensi*, vecteur asiatique). De plus, dans le cas du parasite humain *P. falciparum*, le Cepia produit en culture les stades appelés gamétocytes et réalise l'infection expérimentale d'*A. gambiae* avec ces gamétocytes.

Les moustiques *A. stephensi* sont principalement utilisés pour l'étude des phases précoces du développement de *P. berghei* et de *P. yoelii* dans les modèles rongeurs.

1. Groupement d'Infrastructures en biologie santé et agronomie.

« Le microbe n'est rien.
Le terrain est tout. »

LOUIS PASTEUR

Le Réseau International des Instituts Pasteur

L'Institut Pasteur est un institut international comptant 32 membres implantés dans 25 pays sur les cinq continents. La vaste communauté humaine et scientifique qui le compose assure les missions essentielles de santé publique, de recherche et de formation en en faisant un acteur incontournable de la santé mondiale en dialogue constant avec les autorités et les institutions locales de recherche ainsi que les grandes institutions internationales.



Le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) est largement investi dans l'appui à la mise en œuvre du règlement sanitaire international (RSI 2005) par le renforcement des capacités

dans la prévention, la détection, le signalement et la réponse aux urgences de santé publique de portée internationale.

En première ligne dans la surveillance et le diagnostic épidémiologique

C'est par exemple le cas avec la mise en place en 2014 du projet Aside (<http://asideproject.org/>), financé par le département de la Santé et des Services sociaux des États-Unis, qui s'articule principalement autour de la surveillance des virus respiratoires, ainsi que d'autres virus émergents ou réémergents, dans cinq pays d'Afrique et un pays d'Asie du Sud-Est, et selon les priorités de santé publique de chaque pays. L'Institut Pasteur coordonne également le projet MediLab-Secure (<http://www.medilabsecure.com/>) financé par l'Union européenne et qui vise à consolider un réseau de laboratoires dans 19 pays du pourtour méditerranéen et de la mer Noire afin de renforcer les capacités de réponses face aux virus émergents pathogènes pour les humains et/ou les animaux.

INTERNATIONAL





Un engagement déterminant dans la réponse face à Ebola

En 2014, l'implication du réseau international s'est avérée essentielle dans la réponse à la crise sanitaire suscitée par l'émergence soudaine d'Ebola en Afrique de l'Ouest. Présente en Guinée dans les heures qui ont suivi la confirmation des premiers cas par l'unité Biologie des infections virales émergentes de Lyon, l'équipe du Dr Amadou Sall à l'Institut Pasteur de Dakar est ainsi la première structure africaine à avoir installé un laboratoire mobile de diagnostic à l'hôpital de Donka, à Conakry, et confirmé des cas suspects en Guinée. Cette mobilisation qui perdure depuis plus d'un an témoigne de la capacité de réaction du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) et de la qualité de son expertise. Dans tous les pays de la

Ci-dessus : l'émergence soudaine d'Ebola en Afrique de l'Ouest a provoqué une réaction rapide et adaptée du réseau international.

Ci-contre : crise Ebola 2014, visite du Pr Christian Bréchet au centre de traitement Ebola de Macenta, en Guinée forestière, le 29 novembre 2014.

région où un membre du réseau est présent, c'est autour de lui que s'établit la réflexion sanitaire autour du diagnostic d'Ebola. L'Institut Pasteur a également réagi très vite en installant un laboratoire de diagnostic de haute technologie dans le centre de traitement de Macenta, en Guinée forestière, et annoncé la création prochaine à Conakry d'un Institut Pasteur centré sur les maladies à haut potentiel épidémique, en particulier sur les arboviroses et les fièvres hémorragiques virales.

« La recherche sur les grandes pathologies infectieuses mondiales reste une priorité du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP). »

Répondre aux grands enjeux mondiaux de la santé

La recherche sur les grandes pathologies infectieuses mondiales reste une priorité du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP). Les membres du réseau sont par exemple particulièrement impliqués dans l'étude des déterminants biologiques, moléculaires et épidémiologiques de l'émergence des résistances au paludisme et de leur dissémination, dans l'étude des nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose pédiatrique ou l'amélioration du diagnostic précoce du VIH chez l'enfant.

Ils sont également associés à nombre de consortiums de recherche visant à répondre aux grands défis posés par les maladies infectieuses au niveau mondial. Le projet ECOMORE, financé par l'Agence française de développement, a pour objectif d'étudier en Asie du Sud-Est les conséquences du développement économique et des changements écologiques sur la santé humaine. Dans la même région, le programme multi-institutionnel South East Asia Encephalitis (SEAE) – financé par l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), la Fondation Total et la Commission européenne – s'attache à étudier les agents pathogènes responsables d'encéphalites infectieuses et à renforcer le diagnostic et la prise en charge des patients.

Mobilité dans le Réseau International des Instituts Pasteur

La formation de jeunes chercheurs est l'une des missions essentielles des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP).

Le fonds Calmette et Yersin de la direction internationale de l'Institut Pasteur permet le financement d'un ambitieux programme de formation

EBOLA

Trois questions
à Christian Bréchet.

Comment l'Institut Pasteur s'est-il mobilisé pour répondre à l'épisode Ebola en Afrique de l'Ouest ?

C. B. : Nous avons mis en place une *task force* regroupant les compétences de plusieurs instituts du réseau et cet épisode dramatique a confirmé notre réactivité face à une situation d'urgence. Nos équipes se sont rendues rapidement sur le terrain et il faut leur rendre hommage. C'est aussi parce que l'Institut Pasteur avait maintenu son effort de recherche dans le domaine des fièvres hémorragiques que nous avons pu réagir si rapidement. Ce sont les équipes de Paris, de Lyon et de Dakar qui ont publié dans le *New En-*

gland Journal of Medicine (avril 2014) la première description de la souche Zaïre responsable de cet épisode épidémique.

Quelle est la prochaine étape ?

C. B. : Ces actions vont se poursuivre car, même après cet épisode aigu, nous savons qu'il y aura de nouveaux foyers dus à d'autres souches du virus. Cette épidémie nous a conduits à créer un groupe d'investigation spécialisé dans le cadre du Centre de santé globale mis en place en 2014. Son but est de donner à l'Institut Pasteur sur le long terme les capacités de réagir rapidement face à ce type d'enjeux.

Quels enseignements tirez-vous de cet épisode au regard de l'implantation du Réseau International des Instituts Pasteur ?

C. B. : Cette épidémie a bien montré les difficultés que nous rencontrons pour traduire les progrès de la science dans les pays où les systèmes de santé

sont embryonnaires. Mais le réseau international est composé d'instituts durablement intégrés localement – certains existent depuis plus de cent ans – et engagés dans des partenariats étroits avec les autorités sanitaires locales. Leur mobilisation dans la lutte contre les maladies au service des populations les plus vulnérables fait également qu'ils bénéficient de la confiance des gouvernements et des populations. Ce sont deux atouts majeurs pour permettre la mise en place d'interventions d'urgence en cas de crise qui recueillent à la fois le soutien des gouvernements locaux et le bon niveau d'acceptabilité des populations.



« De Paris à Montevideo : une expérience formidable pour développer de nouveaux projets collaboratifs. »

Ces trois mois de travail à l'Institut Pasteur de Montevideo ont été une expérience internationale formidable du point de vue scientifique, intellectuel et humain. Avec comme socle de départ un projet scientifique dans l'unité *Neurodegeneration* dirigée par Luis Barbeito, cette immersion

m'a vraiment permis de bien comprendre les réalités et les objectifs d'un Institut Pasteur du réseau international. Mais plus encore, ce séjour a été l'occasion de partager nos expertises respectives, de former les membres de l'équipe et d'imaginer de nouveaux projets synergiques.

GABRIEL LEPOUSEZ

CHARGÉ DE RECHERCHE DANS L'UNITÉ
DE RECHERCHE PERCEPTION ET MÉMOIRE,
INSTITUT PASTEUR À PARIS



Ci-contre :
Institut Pasteur
de Corée,
chercheur avec
un étudiant
stagiaire.

En bas :
Institut Pasteur
de Madagascar
à Tananarive.



destiné aux scientifiques et chercheurs internationaux. Il constitue une offre unique au service de la formation par la recherche. L'Institut Pasteur soutient ainsi chaque année, par des bourses internationales, des scientifiques du Sud en leur permettant de suivre des cours ou d'effectuer des stages à Paris, dans un institut du RIIP ou dans une autre institution de recherche.

Ainsi, plus de 100 scientifiques du RIIP viennent chaque année compléter leur formation en suivant des cours ou en effectuant un stage à l'Institut Pasteur à Paris.

Le programme international de formation des doctorants et postdoctorants offre à des chercheurs français et étrangers la possibilité de réaliser des thèses ou des stages postdoctoraux dans le RIIP dans des pays de zones endémiques et/ou aux ressources limitées.

La Fondation Pierre Ledoux-Jeunesse internationale, sous l'égide de la Fondation de France, contribue depuis plus de quinze ans à la formation de jeunes chercheurs par une meilleure connaissance des réalités internationales. Fruit d'un partenariat entre la Fondation de France et l'Institut Pasteur, les bourses attribuées financent des stages de recherche biomédicale d'étudiants de nationalité française dans un pays en développement au sein du RIIP.

Politique d'attractivité et de diversité pour les jeunes chercheurs

Afin de renforcer la recherche fondamentale et d'améliorer la réponse face aux nouveaux agents infectieux émergents, l'Institut Pasteur a lancé l'initiative « groupes à cinq ans » pour soutenir de jeunes scientifiques de talent et pour développer des groupes de recherche internationaux au sein du RIIP. L'objectif est de permettre à de jeunes chercheurs talentueux originaires des pays du



Sud de conduire des programmes de recherche innovants sur les maladies infectieuses dans leur propre pays. Cette initiative offre également l'opportunité d'attirer un profil dynamique de chercheur international ouvert à la création de nouveaux partenariats de recherche. Depuis 2013, l'Institut Pasteur a sélectionné quatre lauréats qui ont établi des groupes de recherche au Cameroun, à Bangui puis à Madagascar, à Dakar et au Cambodge.

Pour dynamiser la mobilité au sein du RIIP, à partir de 2014, les chercheurs recrutés par l'Institut Pasteur travailleront pendant au moins trois mois dans un institut du RIIP durant les deux premières années de leur parcours. Ainsi, Gabriel Lepousez, nouveau chargé de recherche dans l'unité de recherche Perception et mémoire dirigée par Pierre-Marie Lledo, a pris ses fonctions au sein de l'Institut Pasteur de Montevideo en décembre 2014.

Renforcer les actions dédiées à la bio-informatique

Arrivé à l'Institut Pasteur en avril 2014, le Dr Magnus Fontes a pour mission de renforcer l'analyse des données et la bio-informatique dans l'ensemble du Réseau International des Instituts Pasteur au travers de la recherche, la formation, les infrastructures et le support. La création, dès juin 2014, d'un groupe international pour l'analyse des données (Igda) et du Réseau international pour l'analyse des données (Inda) a constitué une première étape nécessaire à la coordination et au pilotage international de cette ambitieuse priorité. Les objectifs de l'Inda sont de booster les collaborations internationales entre expérimentateurs et bio-informaticiens, ainsi que de promouvoir l'ouverture, les collaborations et

En 2014, 12 cours et ateliers financés par le RIIP ont été dispensés dans six pays, dont deux en Afrique, un en Asie, un en Amérique latine, un en Europe et un en Afrique du Nord.

Quelques exemples de cours pérennes dans le RIIP :

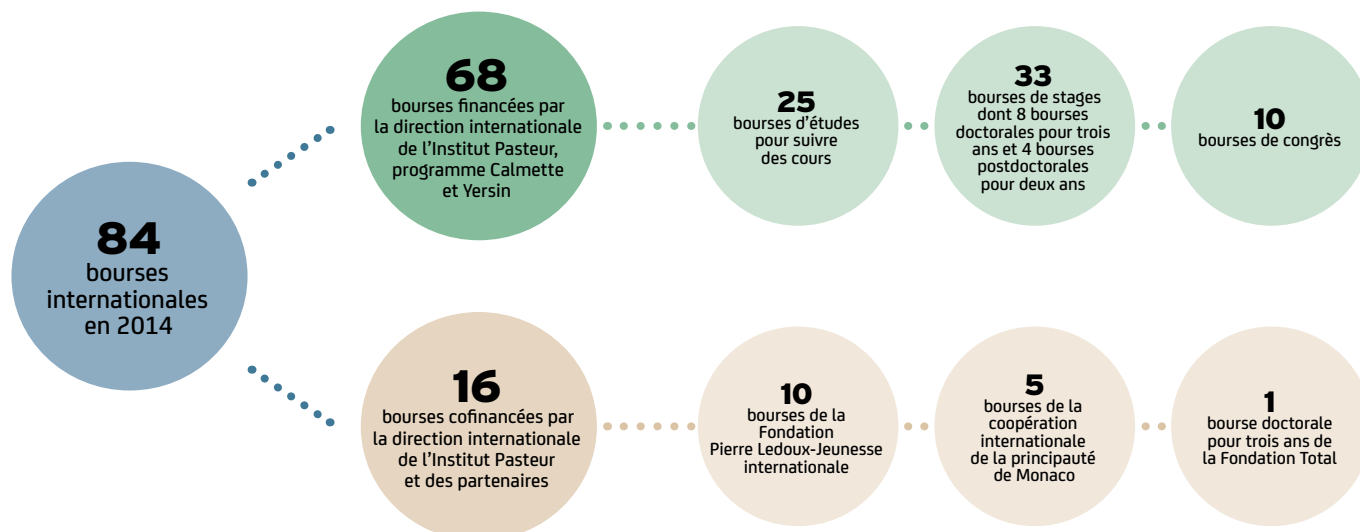
- **Atelier paludisme - Institut Pasteur de Madagascar.**
- **Cours du centre de recherche université de Hong Kong-Pasteur en biologie cellulaire, virologie et immunologie.**
- **Cours du réseau mondial sur les maladies infectieuses d'origine alimentaire sur la surveillance des salmonelloses organisés au Cameroun, à Saint-Petersbourg, à Madagascar et à Tunis en partenariat avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies (CDC) aux États-Unis.**
- **Cours de bio-informatique au Maghreb, en Asie, en Amérique latine et en Europe.**
- **Cours théoriques et pratiques de l'Institut Pasteur de Montevideo sur les nouvelles technologies pour la communauté scientifique latino-américaine.**

l'enseignement au sein du réseau (RIIP). De fortes collaborations sont en particulier déjà développées avec l'Institut Pasteur de Montevideo. Lancé en septembre 2014, le projet Urugenomes va permettre de séquencer les génomes de 80 personnes. L'équipe de Magnus Fontes, très impliquée dans ce projet, va en particulier s'intéresser à l'analyse des génomes afin d'identifier les possibles bases génétiques de certaines maladies en Uruguay. De nombreuses autres collaborations sont en cours de démarrage sur la dengue, la malaria ou encore les entéropathies pédiatriques qui associeront les membres du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP).

Un premier cours de deux semaines destiné à donner aux étudiants les outils théoriques et pratiques nécessaires à l'analyse des données issues du séquençage à haut débit a été organisé en décembre dernier à l'Institut Pasteur de Montevideo. À partir de 2015, deux éditions annuelles de ce cours sont prévues dans des instituts membres du réseau, la prochaine aura lieu à l'Institut Pasteur de Dakar en septembre 2015.

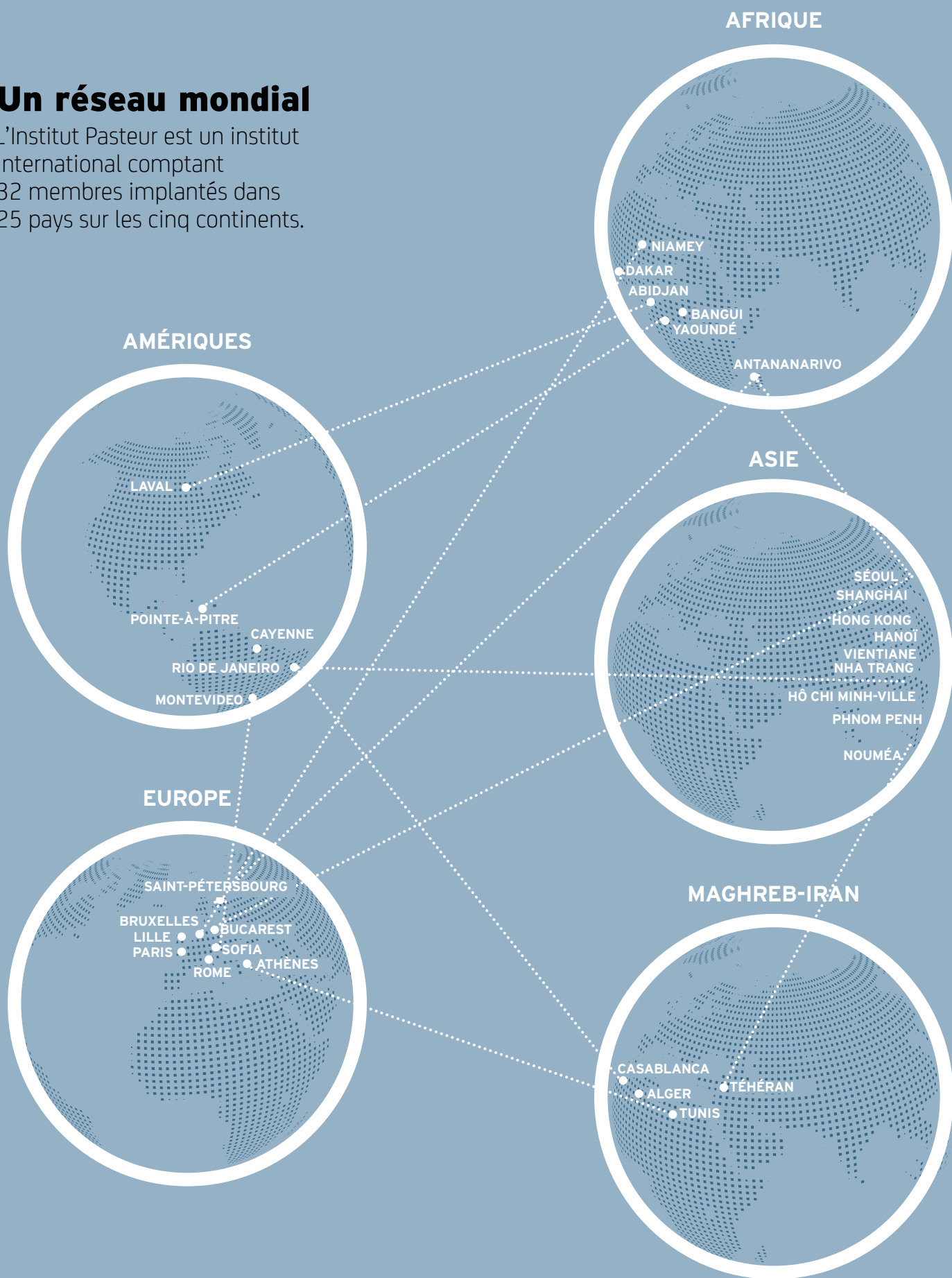
L'enseignement : une priorité pour le RIIP

Le RIIP développe des cours internationaux en partenariat avec les universités, les autorités de santé et les acteurs locaux. Les formations destinées au personnel local des instituts du RIIP ainsi qu'aux chercheurs, techniciens et étudiants extérieurs contribuent à enrichir des profils aux compétences reconnues par toutes les structures régionales, nationales et internationales.



Un réseau mondial

L'Institut Pasteur est un institut international comptant 32 membres implantés dans 25 pays sur les cinq continents.

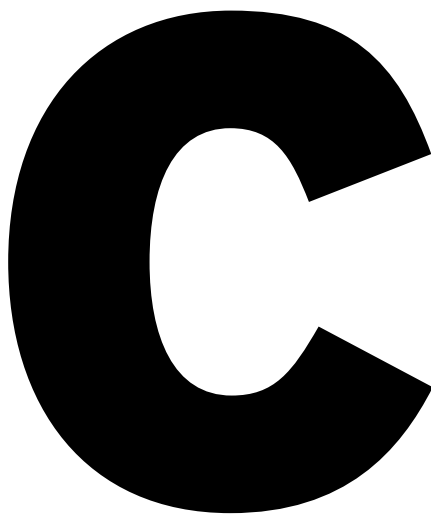


« La grandeur des actions humaines se mesure à l'inspiration qui les fait naître. »

LOUIS PASTEUR

Former et enseigner

Depuis l'inauguration de l'Institut Pasteur, le 14 novembre 1888, l'enseignement et la formation répondent à l'une des missions clés de l'Institut.



Chaque année, plus de 500 élèves suivent les cours dispensés dans le centre d'enseignement de l'Institut, et plus de 300 jeunes scientifiques sont également accueillis au sein des laboratoires de l'Institut Pasteur pour y être formés à la profession de chercheur et réaliser leur projet de recherche de master et de doctorat. Les formations initiales et continues prodiguées à l'Institut bénéficient

d'une importante visibilité internationale, ce qui permet de faire converger vers l'Institut Pasteur l'excellence des jeunes scientifiques du monde entier, contribuant ainsi à l'établissement d'un réseau international de chercheurs ayant comme référence l'Institut Pasteur. Cette visibilité contribue également au positionnement de l'Institut Pasteur au premier plan au niveau international parmi les instituts de renom dans la recherche.

Une refonte de l'enseignement

Depuis le début de l'année 2015, Christian Bréchet, directeur général de l'Institut Pasteur, a engagé une refonte profonde de l'enseignement et de la formation prodigués par l'Institut selon les principes détaillés dans le plan stratégique 2014-2018 de l'Institut. Plusieurs acteurs ont été mobilisés pour cette refonte. Ont été nommés : Monica Sala, directrice déléguée à l'enseignement; Dominique Franco, responsable du développement des Mooc (*massive open online courses*) et du parcours de formation MD-PhD de l'Institut Pasteur et à l'entrepreneuriat; Roberto Bruzzone, responsable du programme d'enseignement international de l'Institut Pasteur; et Paul Lazarow a été confirmé comme doyen du doctoral international Pasteur-Paris Université (PPU).

ENSEIGNEMENT





L'Institut Pasteur : un cadre unique pour la formation

L'excellence de la recherche menée à l'Institut Pasteur offre un cadre unique de formation à la recherche aux jeunes scientifiques, français et étrangers, qui, accueillis dans les différentes structures de recherche de l'Institut, peuvent effectuer leurs stages de formation du premier cycle d'études supérieures des universités jusqu'au doctorat.

En parallèle de cette formation initiale à la recherche par la recherche, l'Institut Pasteur offre la possibilité de suivre des cours professionnalisant en science de très haut niveau.

32
cours

60
nationalités représentées

Les cours sont dispensés par le centre d'enseignement de l'Institut Pasteur et organisés et assurés par des chercheurs de l'Institut, avec un apport très important de la part d'enseignants d'autres organismes partenaires (comme les universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie, Paris-Diderot, Paris-Sud, le CNRS et l'Inserm) et d'enseignants provenant d'instituts universitaires et de recherche du monde entier. Associée à cette excellence de l'enseignement théorique – ce qui rend les cours pasteurien uniques – est l'importante composante pratique (TP) de ces cours, fortement recherchée par les élèves français et du monde entier.



Un environnement dédié et des cours diversifiés

Le centre d'enseignement dispose du personnel dédié et fortement engagé dans la mission d'enseignement (ingénieurs, techniciens, agents de laboratoire, assistants techniques et secrétaires) et d'une infrastructure exceptionnelle pour l'enseignement théorique et pratique de multiples disciplines relevant de l'infectiologie, de la virologie, de la microbiologie, de l'immunologie, de la vaccinologie, de la mycologie, des neurosciences, de la génomique, de la biologie cellulaire, de la bio-informatique et biostatistique, et des différentes disciplines de l'épidémiologie. Il dispense chaque année une trentaine de cours, d'une durée variant d'une à douze semaines.

Les cours (dispensés en français ou en anglais) sont destinés à des étudiants des universités françaises et étrangères et des centres hospitaliers universitaires (en master ou en doctorat), ainsi qu'à des professionnels en activité (scientifiques, médecins, pharmaciens, vétérinaires, ingénieurs) qui souhaitent compléter leur formation.

De nombreux enseignements sont accrédités dans des cursus universitaires, soit de deuxième année de master des universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie, Paris-Diderot et Paris-Sud, soit du master spécialisé en santé publique de l'École Pasteur-Cnam. Hors cursus, ils peuvent aussi conduire à la délivrance, par les universités partenaires, de diplômes universitaires (DU). La plupart des cours peuvent également être suivis comme modules d'école doctorale (ED) par les doctorants.

De nouveaux cours sont régulièrement créés pour suivre les progrès les plus récents. Ainsi, en 2013, ont été créés le cours Progrès de la biologie des cellules souches, en partenariat avec le LabEx Revive, et le cours *Human population genomics and*



550
élèves aux cours

250
doctorants

genetic epidemiology (« Génétique des populations humaines et épidémiologie génétique »), en partenariat avec le LabEx Milieu intérieur.

En 2014, les cours Introduction aux relations entre sciences et société et *Frontiers in biological psychiatry* (« Frontières de la biologie psychiatrique ») ont été créés, ce qui montre une ouverture vers de nouveaux sujets de formation qui répondent à l'évolution de la connaissance vers l'interdisciplinarité comme source essentielle du savoir.

Les enseignements de l'Institut Pasteur bénéficient du soutien des plates-formes technologiques du campus, notamment de l'Imagopole, ainsi que du Centre d'immunologie humaine.

Depuis septembre 2007, le centre d'enseignement est installé dans les locaux renouvelés d'une des deux ailes de l'ancien hôpital de l'Institut Pasteur (pavillon Louis-Martin). Afin de renforcer l'activité d'enseignement dispensée dans le centre d'enseignement, la direction générale a engagé un important plan d'élargissement du centre qui aboutira fin 2017 à un doublement de sa surface (suite à l'intégration du pavillon Émile-Roux), à une amélioration des espaces actuels et à la concentration physique sur le centre de tout le personnel dédié à son activité. Cette perspective permet déjà actuellement d'élargir le cadre des formations dispensées par l'Institut Pasteur (quatre nouveaux cours sont programmés pour l'année universitaire 2015-2016) et d'assurer à l'Institut une place d'excellence et son maintien au premier rang dans le domaine de la formation.

Un enseignement ouvert sur le monde

Le centre d'enseignement accueille étudiants, scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs et vétérinaires venant du monde entier. Ainsi, chaque année, plus de 200 participants étrangers d'une soixantaine de nationalités viennent suivre des cours sur le campus. Dans le cadre de l'ouverture internationale, qui concerne aussi bien les participants que les intervenants, un nombre croissant d'enseignements sont dispensés en anglais. Sous l'impulsion de la direction générale, afin d'évoluer vers des stratégies pédagogiques innovantes et en phase avec l'air du temps, le centre d'enseignement s'est plus récemment investi dans le développement des Mooc (*massive open online courses*; un premier Mooc de vaccinologie est en cours de finalisation), des formations en ligne (*e-learning*), des enregistrements-rediffusions des cours magistraux et dans des visioconférences afin d'en faire bénéficier le plus grand nombre (en particulier les Instituts Pasteur du réseau international). Le centre d'enseignement héberge régulièrement des cours organisés par des scientifiques du campus en partenariat avec l'Organisation européenne de biologie moléculaire (Embo).

L'Institut Pasteur est un creuset de formations pour de nombreux jeunes scientifiques. Chaque laboratoire de recherche de l'Institut Pasteur est affilié à une école doctorale accréditée par une université parisienne et participe activement à l'encadrement et à la formation de doctorants. Environ 250 doctorants réalisent leur projet de recherche dans les laboratoires de l'Institut. Les quatre nouveaux centres de recherche transversaux (<http://www.pasteur.fr/fr/recherche/les-centres-recherche-transversaux>) récemment créés par la direction générale sont aussi mandatés dans une mission de formation en accord avec leur mandat scientifique. Ces centres sont en train d'apporter un complément essentiel à la formation des étudiants en master et aux doctorants à l'Institut Pasteur en décloisonnant leur formation, en promouvant des animations de formations complémentaires (*workshops*, séminaires) et en s'offrant comme centres de référence pour des savoirs scientifiques spécifiques.

« Chaque année, plus de 200 participants étrangers d'une soixantaine de nationalités viennent suivre des cours sur le campus. »

Les doctorants à l'honneur

Le 12 décembre 2014 s'est tenue à l'Institut Pasteur la deuxième cérémonie en l'honneur des doctorants du campus ayant soutenu leur thèse de doctorat dans l'année universitaire 2013-2014. À la fois solennel et convivial, l'événement a pu bénéficier de la présence du mathématicien Cédric Villani, lauréat de la médaille Fields 2010, qui a présenté une conférence remarquable sur la pratique de l'activité scientifique et les processus de la découverte dans la recherche, ainsi qu'un témoignage sur son parcours personnel. Cette cérémonie a rassemblé des personnels de l'Institut Pasteur, des invités des nouveaux diplômés, des représentants des organisations partenaires et des personnalités du monde politique, diplomatique et de l'entrepreneuriat avec lesquels l'Institut Pasteur interagit. Lancée en 2013, cette cérémonie est devenue un événement incontournable de la vie de l'Institut, vitrine de l'excellence professionnelle que sa recherche et sa formation peuvent produire. La prochaine cérémonie aura lieu le 11 décembre 2015 et aura comme invité d'honneur Françoise Barré-Sinoussi, Prix Nobel de médecine 2008.

Le mastère spécialisé en santé publique, qui est accrédité par la Conférence des grandes écoles, est réalisé en collaboration avec le Conservatoire national des arts et métiers (Cnam) et l'École des hautes études en santé publique (Ehesp), dans le cadre de l'École Pasteur-Cnam de santé publique. Il s'adresse à un public de professionnels ou d'étudiants en fin de cursus, de médecins, vétérinaires, pharmaciens, biologistes, membres des agences sanitaires et personnels d'organisations internationales. Après une formation théorique d'un semestre, les étudiants effectuent un stage de six mois dans le domaine des maladies infectieuses, en France ou dans l'un des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP), à l'issue duquel ils rédigent un mémoire.

Dans le but de former précocement les médecins à la recherche scientifique, l'Institut Pasteur lance cette année un programme Médecine-Sciences (MD-PhD) en partenariat avec l'ENS, l'Institut Curie, PSL, l'ESPCI et le Collège de France. Ce programme vise à offrir un cursus mixte médical et scientifique du plus haut niveau. De plus, l'Institut Pasteur développe depuis 2008 un programme doctoral international Pasteur-Paris Université (PPU), qui a fait l'objet d'accords avec les universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie et Paris-Diderot, et qui est ouvert à des étudiants ayant effectué leurs études de niveau master dans une université étrangère. Dirigé jusqu'à septembre 2013 par Michaela Müller-Trutwin, et depuis par Paul Lazarow, ce programme comporte une formation de trois ans menant à une thèse de doctorat d'université française. La promotion 2014 Alexandre-Yersin accueille 10 étudiants venant d'Europe (Portugal, Russie, Italie), d'Amérique (Canada, Mexique) et d'Asie (Inde, Taïwan). Chaque promotion comprend des étudiants de thématiques très différentes qui sont amenés à interagir à l'occasion d'activités communes, encadrées par le comité d'organisation du PPU, telles que les séminaires bibliographiques et la retraite annuelle du programme doctoral international. Cette année, cette retraite a eu lieu en avril et a réuni comme toutes les années les doctorants des promotions en cours de formation dans un colloque où l'état d'avancement des recherches effectuées par les doctorants a été discuté dans une ambiance à la fois sérieuse et décontractée, dans le but d'enrichir les projets de façon constructive.

En conclusion, l'Institut Pasteur bénéficie d'une organisation locale, nationale et internationale de l'enseignement très bien structurée et dynamisée par des acteurs de très haut niveau motivés dans cette mission. Sous l'impulsion de la nouvelle direction, l'Institut Pasteur veut consolider ses engagements dans l'enseignement afin de rester à l'avant-garde en termes de thématiques et méthodes pédagogiques et de contribuer, par sa visibilité, à son positionnement au premier plan au niveau international.

« Présenter mon projet de thèse au plus grand nombre et en trois minutes! »

Je suis ravi d'avoir participé au concours « Ma thèse en 180 secondes – MT180 » et d'avoir été récompensé du Prix du public Sorbonne Universités 2015. Résumer et présenter en trois minutes face à un public profane des années de résultats scientifiques que nous avons accumulés au laboratoire sur mon sujet de thèse représente un exercice de synthèse et de pédagogie poussé à l'extrême, un défi que j'ai particulièrement aimé relever. Quoi de plus important, en effet, que d'avoir l'opportunité de diffuser son projet de thèse de sorte à ce qu'il s'adresse au plus grand nombre ?

Je tiens sincèrement à remercier l'Institut Pasteur et tout particulièrement mon directeur de thèse, Fabrice Agou, qui m'a incité à me présenter à ce concours.

KEÏS NABHANE SAID HALIDI

DOCTORANT À L'INSTITUT PASTEUR

LAURÉAT DU PRIX DU PUBLIC AU CONCOURS
MT180 SORBONNE UNIVERSITÉS 2015

<http://www.sorbonne-universites.fr/actions/recherche/college-doctoral/concours-ma-these-en-180-secondes/>



« Guérir parfois,
soulager souvent,
écouter toujours. »

—
LOUIS PASTEUR

Médecine, recherche clinique et santé publique

En 2014, la réaffirmation de l'importance du développement d'une valence translationnelle (et donc clinique) aux projets de recherche, et des questions relatives à la santé publique, ressortant notamment de l'activité des CNR, a constitué un challenge, mais aussi un regain d'intérêt, pour l'ensemble des équipes impliquées.



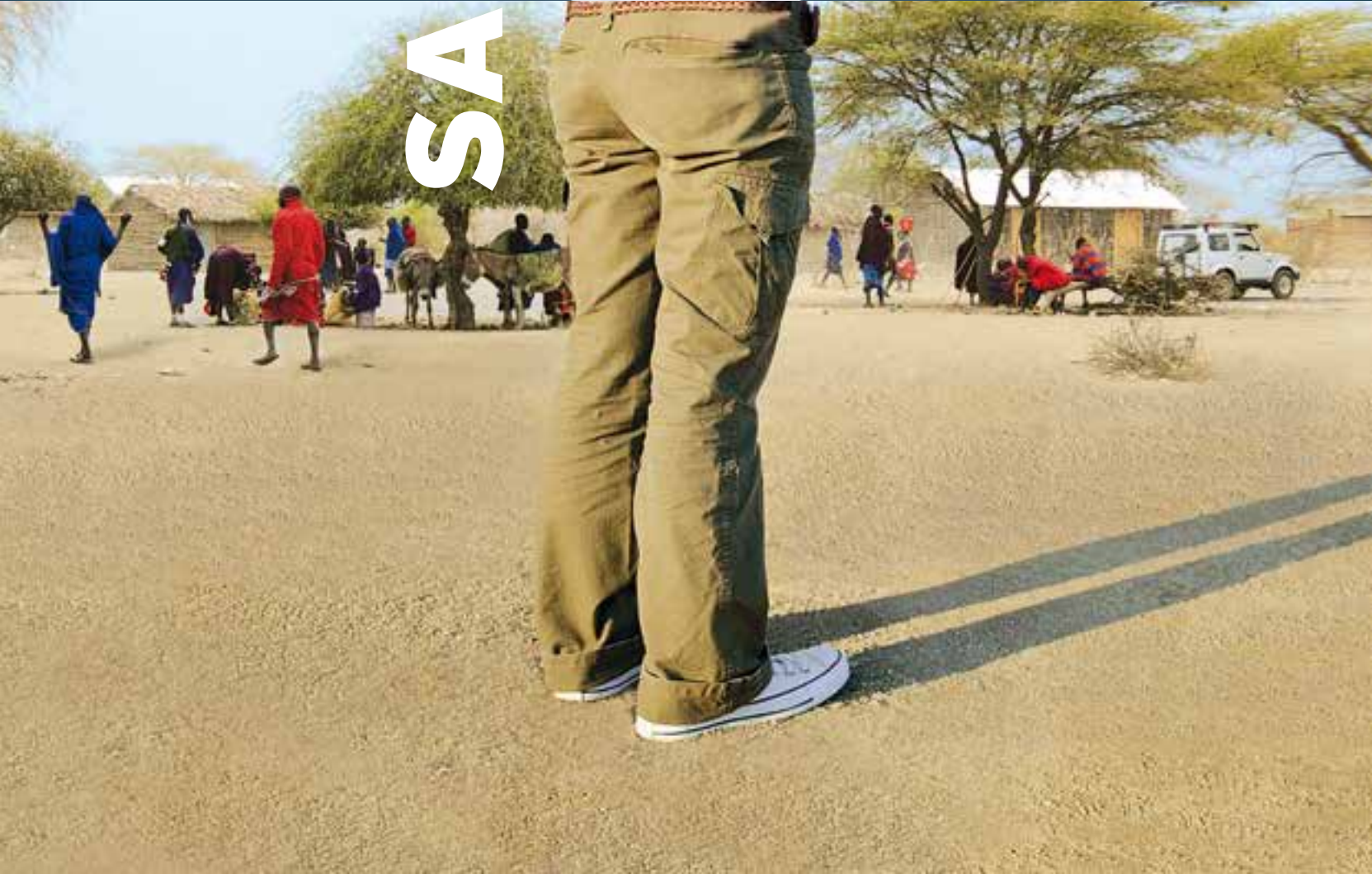
Les grandes lignes du projet stratégique de l'Institut Pasteur, discutées puis arrêtées au cours de l'année 2014, ont eu un impact important

pour les différents secteurs d'activité rattachés à la direction des affaires médicales et de santé publique. La réaffirmation de l'importance du développement d'une valence translationnelle (et donc clinique) aux projets de recherche, et des questions relatives à la santé publique, ressortant notamment de l'activité des CNR, a constitué un challenge, mais aussi un regain d'intérêt, pour l'ensemble des équipes impliquées.

La vision transversale de l'organisation, notamment par la création des centres, a également introduit une approche nouvelle au sein de l'institution et a nécessité un travail en profondeur, en particulier sur les métiers, les complémentarités, les process et, plus globalement, sur le système d'information de l'ensemble de ces domaines.

Cette étape de transition a permis de poser des fondements solides pour une organisation renouvelée et efficace, qui donnera sa pleine mesure dès 2015, mais dont l'impact a commencé à être ressenti sur les réalisations 2014.

SANTÉ



Centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS

L'activité des CNR, placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur, bénéficie de l'environnement scientifique des unités qui les hébergent et des structures d'appui telles que la Cellule d'intervention biologique d'urgence (Cibu). Sept de ces CNR sont également centres collaborateurs de l'OMS (CCOMS), et un CNR-CCOMS a été désigné laboratoire de référence de l'Organisation mondiale de la santé animale.

Ebola

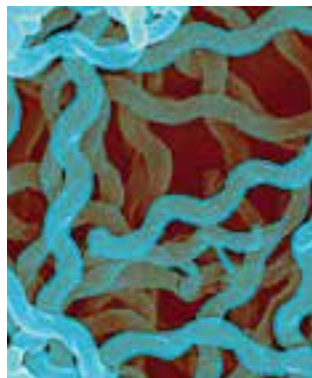
En mars 2014, le CNR des Fièvres hémorragiques virales (FHV) a diagnostiqué ce qui allait devenir une épidémie de FHV à virus Ebola sans précédent, avec aujourd'hui près de 24 000 cas et 10 000 morts en Guinée, Sierra Leone et Liberia. Par la suite, le CNR a été très impliqué dans la mise en place en France de la réponse en lien étroit avec l'InVS et la DGS, tant pour ce qui concerne le diagnostic des cas possibles de retour des pays touchés, le suivi virologique des patients rapatriés que pour les activités de conseil. Sur le terrain, en Guinée, le CNR a joué un rôle de conseil et d'expertise au début de l'épidémie auprès des autorités guinéennes de santé et de l'ambassade de France à Conakry. De plus, un laboratoire de diagnostic permettant non seulement de réaliser le diagnostic étiologique mais aussi de fournir des paramètres biochimiques et biologiques a été mis en place par le CNR au sein du centre de traitement Ebola de Macenta (Guinée), avec l'ambition de permettre une amélioration substantielle de la prise en charge thérapeutique et du taux de survie. Le CNR FHV a ainsi joué un rôle essentiel dans le cadre de la lutte contre le virus Ebola en Afrique de l'Ouest.

Méningite

Les méningocoques sont généralement transmis par des gouttelettes respiratoires. Le CNR des Méningocoques a décrit une épidémie internationale d'infections invasives à méningocoque C chez les hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes (HSH). Une collaboration internationale a été mise en œuvre, qui a permis d'élucider les mécanismes de l'émergence de cette épidémie. Une approche « multi-omique » (méthodes génomiques et protéomiques) a été utilisée pour analyser les isolats de l'épidémie et a montré un exemple unique d'adaptation des méningocoques à la transmissibilité sexuelle et la réacquisition ultérieure de virulence grâce à la capacité de moduler l'immunité innée. Ces données ont permis une vaccination ciblée au sein de la communauté HSH en France et en Allemagne. Les résultats illustrent non seulement comment les changements génomiques subtils pendant une microévolution permettent l'adaptation mais aussi montrent que les approches « omiques » peuvent être utilisées dans la surveil-

En haut : bactéries leptospires. Les espèces pathogènes sont responsables de la leptospirose, où l'homme se retrouve être un hôte occasionnel dans un cycle impliquant les animaux sauvages et domestiques.

En bas : crise Ebola 2014, formation des scientifiques volontaires à l'Institut Pasteur, à Paris.



lance épidémiologique en temps réel pour aider à la prise de décision de vaccination.

Leptospirose

Le CNR de la Leptospirose a noté deux fois plus de cas de leptospirose chez l'homme par rapport à l'année précédente, qui était déjà l'année de la plus forte incidence au cours de ces dix dernières années. L'année 2014 est donc une année record, avec une incidence de plus de 0,9 cas/100 000 habitants. Le CNR, qui est aussi un centre collaborateur de l'OMS, a été informé d'une recrudescence du nombre de cas dans plusieurs pays européens tels que les Pays-Bas (trois fois plus de cas que les années précédentes). Il apparaît donc que la leptospirose est une zoonose émergente en Europe. Les raisons de cette augmentation ne sont pas connues mais pourraient être liées au réchauffement climatique.

Botulisme

Le CNR des Bactéries anaérobies et du botulisme a procédé au diagnostic et à la surveillance du botulisme humain à partir de 129 échantillons de sérum, 53 selles et 180 échantillons d'aliments. Le fait marquant en 2014 est un foyer de botulisme regroupant deux patients, dont un ayant développé une forme très sévère ayant nécessité une assistance respiratoire pendant quarante-six jours. Le botulisme identifié était de type F, dû à *Clostridium baratii*. Il s'agit des deux premiers cas identifiés en France de ce type de botulisme qui est rare et qui a été rapporté essentiellement aux USA. La souche de *C. baratii* isolée des selles des malades a été caractérisée par séquençage complet de son génome.

Choléra

Sur sollicitation de l'OMS, en lien avec les activités scientifiques et de santé publique du CNR des Vibrions et du Choléra sur la problématique choléra, l'Institut Pasteur a accepté d'être membre de la Global Task Force for Cholera Control en septembre 2014. Une première réunion internationale d'un groupe de travail « Surveillance laboratoire » s'est tenue à l'Institut Pasteur le 19 décembre 2014, avec le soutien financier de la Division International, impliquant en particulier des membres du Réseau International des Instituts Pasteur.

« Curiosité, défi, réflexion pour identifier une nouvelle bactérie : *Rouxiella chamberiensis*. »

Tous les jours, nous recevons des souches bactériennes d'origine humaine, animale ou environnementale. Elles arrivent des quatre coins du monde. Connues ou inconnues, difficiles à cultiver, nous parvenons à les identifier à l'aide des techniques les plus performantes. Notre laboratoire a décrit l'un des derniers genres bactériens officiellement reconnu : *Rouxiella chamberiensis*. Cette nouvelle bactérie fut isolée de poches de nutrition parentérale, à Chambéry. Curiosité, défi, réflexion et échanges entre scientifiques sont autant de satisfactions dans la journée d'un « pasteurien ».

ANNE LE FLÈCHE-MATÉOS
RESPONSABLE PÔLE D'IDENTIFICATION
BACTÉRIENNE
CELLULE D'INTERVENTION BIOLOGIQUE
D'URGENCE
CCOMS ARBOVIRUS ET FIÈVRES
HÉMORRAGIQUES VIRALES
UNITÉ ENVIRONNEMENT ET RISQUES
INFECTIEUX



Centre médical

Le centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP) est l'entité de l'Institut à Paris en contact direct avec les patients (centre de vaccinations, consultations en maladies infectieuses et tropicales, en médecine des voyages, en allergologie et contre la rage).



Outre les vaccinations et les conseils aux voyageurs, pour enfants et adultes – notamment pour les patients fragiles (VIH, transplantés d'organes, autres déficits immunitaires) et les voyageurs humanitaires (y compris pour cette année 2014 ceux partant en zone épidémique Ebola) –, une part importante de l'activité du CMIP reste consacrée au traitement de maladies importées au retour de voyage, à l'infection par le VIH, aux maladies infectieuses cosmopolites comme la maladie de Lyme, au traitement postexposition au virus de la rage. On peut citer également la dermatologie, via notamment la prise en charge de la maladie de Verneuil, ayant permis, à l'aide d'une stratégie thérapeutique innovante, adaptée à la gravité de la maladie, d'obtenir la mise en rémission de la majorité des patients. Certaines de ces pathologies sont suivies en collaboration avec le CHU Necker-Enfants malades, au travers du Centre d'infectiologie Necker-Pasteur.

La consultation en allergologie assure quant à elle la prise en charge de tous les types d'allergie avec son équipe pluridisciplinaire.

Le CMIP participe également à la recherche clinique, en lien direct avec ses orientations médicales : cohortes dans le domaine de l'infection à VIH, physiopathologie de la maladie de Verneuil

69 887
vaccins administrés

48 805
passages au centre de
vaccinations internationales

13 857
consultations en maladies
infectieuses, tropicales et
médecine des voyages

2 766
consultations pour la rage

5 487
consultations en allergologie

(microbiologie et génétique, en collaboration avec l'hôpital Necker et la plate-forme Icareb), vaccinologie (interaction des vaccins fièvre jaune et rougeole chez l'enfant), physiopathologie de l'anosmie postinfectieuse.

La principale avancée de 2014 a concerné la maladie de Verneuil, avec une meilleure compréhension de la composante microbienne de cette maladie, avec la mise en évidence d'une flore microbienne caractéristique et variable selon le stade des lésions cutanées, ce qui a contribué à mieux expliquer l'évolution des patients traités selon les stratégies thérapeutiques actuelles, fondées sur l'utilisation d'antibiothérapies prolongées, stratégies qui devraient faire l'objet d'un essai thérapeutique dans les années à venir.

Les connaissances nouvelles générées par ces projets justifient pleinement la place du CMIP au sein du Centre de recherche translationnelle (CRT), en démontrant l'appui qui peut être apporté aux questions posées par les cliniciens.

Recherche clinique

La mission de santé publique de l'Institut Pasteur consiste à favoriser le passage de découvertes scientifiques issues de la recherche de laboratoires pasteurien vers leurs applications dans le domaine de la santé humaine.



Le Pôle intégré de recherche clinique (PIRC) : de la recherche scientifique à la recherche translationnelle

En 2014, le PIRC a intégré le Centre de recherche translationnelle (CRT) et apporte aux projets de ce centre les compétences nécessaires à la mise en œuvre des projets de recherche clinique, depuis l'initiation jusqu'à la valorisation des résultats obtenus.

L'Institut Pasteur promoteur

En tant que promoteur¹, l'Institut Pasteur soutient le *continuum* de la recherche fondamentale vers la recherche clinique. Le PIRC assure la représentation de l'Institut Pasteur en tant que promoteur. En 2014, la conformité réglementaire, juridique et éthique de 31 nouveaux projets de recherche clinique a été examinée par le Comité de recherche clinique (CoRC). L'Institut Pasteur s'est porté promoteur-responsable légal pour la moitié de ces projets (48 %). On note que 35 % concernaient le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP).

En parallèle de ces dossiers, plus d'une trentaine de nouveaux projets, dont certains déjà repérés en 2013, ont bénéficié d'un soutien précoce pour

anticiper les aspects éthico-réglementaires afin d'accélérer leur mise en œuvre et de garantir leur faisabilité.

Développement des thérapies innovantes : de la préclinique à la clinique

Au cours de l'année 2014, les essais cliniques pilotés par le PIRC ont considérablement évolué : l'essai d'immunothérapie avec le candidat vaccin MAG-Tn3 a obtenu, après finalisation de sa formulation et libération des lots produits, les autorisations nécessaires au recrutement des patients prévu dès le début 2015. S'agissant de l'essai de thérapie génique Sanfilippo B, cet essai de phase 1 commencé en septembre 2013 a vu l'inclusion des quatre patients prévus. Bien qu'il soit beaucoup trop tôt pour tirer des conclusions (la période de suivi a d'ailleurs été prolongée de dix-huit mois), les premiers résultats semblent prometteurs et sont attendus en 2015 avec grand intérêt par la communauté internationale.

Par ailleurs, le PIRC a poursuivi en 2014 sa mission de coordination des activités liées à la production des lots destinés aux études de toxicologie réglementaire pour les autres projets encore

en phase de développement pharmaceutique et préclinique. On peut citer notamment le projet Stopenterics (FP7). La planification de la première administration à l'homme se précise pour certains candidats.

Former... et informer

La 5^e saison des « Ateliers du PIRC » a continué à animer des sessions de réflexion dans le domaine de la recherche clinique, en abordant des thèmes innovants ou cruciaux en recherche sur la personne humaine (recherche en génétique, place du patient dans la recherche, OGM en tant que produit de santé, pharmacovigilance, éthique de la recherche), ce qui a permis de satisfaire un public fidèle, d'horizon académique ou non.

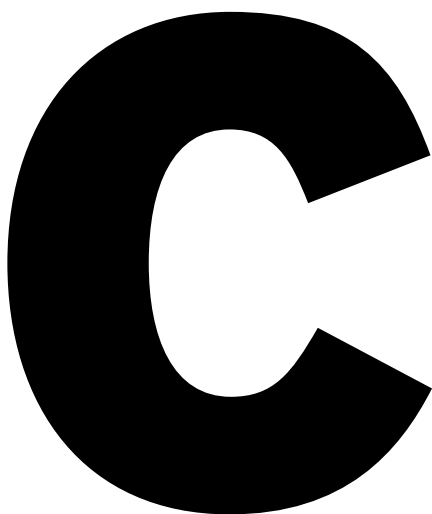
1. Juridiquement, le promoteur est l'entité qui prend l'initiative et assume la responsabilité de la recherche.

EXPERTISE ET RESSOURCES



Applications de la recherche

La direction des applications de la recherche et des relations industrielles (Darri) a pour mission de détecter, promouvoir, accompagner, puis protéger et valoriser les activités inventives de l'Institut Pasteur auprès de partenaires industriels français ou étrangers. L'objectif est de mettre les découvertes issues des laboratoires au service des patients et de la santé publique, et d'assurer ainsi un juste retour de ressources vers l'Institut Pasteur et ses unités de recherche.



Comme le souligne le plan stratégique, « la valorisation de la recherche scientifique, en lien avec la communauté académique et industrielle internationale, est une vocation historique de l'Institut Pasteur. Elle constitue aussi un enjeu d'avenir capital : les partenariats académiques et industriels permettent d'apporter aux patients le bénéfice des innovations issues du campus, représentent

des ressources propres essentielles pour l'Institut Pasteur et permettent de financer une recherche de plus en plus performante dans l'intérêt de tous ».

Une année remarquable au plan des relations industrielles

En prenant en compte la totalité de l'ensemble des revenus directs ou indirects d'origine industrielle, c'est près de 60 M€ de revenus qui ont été générés pour contribuer au financement des activités de recherche du campus. Ce montant place à nouveau l'Institut Pasteur parmi les meilleures institutions de recherche en termes de performance de valorisation.

Des déclarations d'invention en nombre croissant

Avec 64 déclarations d'invention, c'est une hausse de 25 % qui est enregistrée par rapport à l'année dernière – ce qui, d'ores et déjà, dépasse l'objectif du plan stratégique pour l'année. Cette belle progression est le résultat d'une activité scientifique de qualité et d'une proximité accrue auprès de la communauté des chercheurs qui appréhendent de mieux en mieux les enjeux positifs de l'innovation.

Une gestion proactive de la propriété intellectuelle

Le nombre de dépôts prioritaires de demandes de brevets a également été en augmentation de + 25 % à 30 dépôts. Dans le même temps, le budget des annuités a continué à être bien maîtrisé, avec une diminution des dépenses de 12 % par rapport à 2013.

Un brevet clé portant sur les cellules reprogrammées après mise en œuvre de notre technologie DNA Flap, qui permet l'insertion de gènes et leur expression dans des conditions optimales, a été accordé aux États-Unis. Ce brevet couvre des cellules utilisées en thérapie génique ou en immunothérapie adoptive. Ce brevet nous place en position favorable pour négocier ou renégocier des contrats avec nos partenaires actuels ou de nouveaux partenaires.

Une stratégie de propriété intellectuelle pour bien assurer les droits de l'Institut dans le domaine du diagnostic des complications neurologiques du sida a été élaborée et déployée. Cette stratégie place l'Institut en très bonne position pour un partenariat industriel à venir.

Au cours de l'année, plusieurs brevets ont été accordés par les autorités responsables – dont certains déjà engagés dans des contrats de licence avec des partenaires industriels –, ce qui renforce ainsi notablement le potentiel de ces partenariats. C'est le cas pour des brevets licenciés à Collectis (ingénierie du génome), Stragen (produit analgésique), Genticel (cancer du col de l'utérus). Par ailleurs, trois demandes prioritaires dans le domaine du diagnostic de l'Alzheimer (partenariat avec Roche) ont été étendues à l'international.

De plus, les nouveaux contrats cadres qui ont été signés entre l'Institut Pasteur et certains de ses partenaires académiques comme le CNRS, d'une part, et l'AP-HP, d'autre part, ont permis une gestion plus souple des brevets possédés en copropriété avec ces entités.



64
déclarations
d'invention

30
demandes de brevets
prioritaires

12
accords de licence



10
accords de recherche
partenariale

Une activité contractuelle intense avec de nombreux partenariats stratégiques à tous les stades de négociation

Le renouvellement de notre propriété intellectuelle dans le domaine du diagnostic du sida a permis de conclure un contrat majeur avec Grifols, firme qui a récemment repris les actifs en diagnostic de Novartis. Des discussions qui pourraient conduire également à des signatures d'autres contrats majeurs sont en cours avec d'autres acteurs de ce secteur.

Par ailleurs, le contrat cadre avec Biomérieux a été renouvelé, de nouveaux contrats avec Roche, Stragen, Ferring ont été avancés, les conditions d'un partenariat avec une grande firme japonaise en imagerie ont été établies, de nouveaux partenariats à potentiel ont été négociés, comme celui avec la société AIT, *spin-off* du Technion, ainsi qu'avec la société Moderna, qui développe une approche totalement innovante et originale dans le domaine de la vaccination.

Parmi les partenaires de l'Institut qui bénéficient de licence et qui ont obtenu des résultats notables, on peut citer Themis, dont les résultats de l'étude de phase 1 d'un vaccin contre le chikungunya sont très prometteurs, ou Bluebird Bio, dont le traitement de la bêta-thalassémie basé sur l'utilisation d'une technologie issue de l'Institut Pasteur a obtenu le statut de thérapie innovante par la FDA.

Des *spin-offs* qui se développent, et un écosystème entrepreneurial en pleine évolution

En avril 2014, deux *spin-offs* de l'Institut Pasteur ont brillamment réussi leur entrée en bourse : Gentical (levée de 34,50 M€) et Genomic Vision (levée de 23 M€). Et au mois de juin, Collectis, également *spin-off* de l'Institut Pasteur, concluait un accord très important avec le laboratoire Pfizer sur une nouvelle approche de thérapie anticancer por-

teuse d'espoir. Ces faits illustrent bien la performance du transfert de technologie de l'Institut Pasteur, via la création de nouvelles sociétés.

Au cours de l'année, ce sont deux sociétés qui se sont créées sur la base de technologies issues du campus de l'Institut Pasteur : Diaccurate et DNA Script.

Dans le cadre du plan stratégique, pour favoriser la création d'entreprises, l'Institut Pasteur met en place des actions de formation dirigées vers les créateurs potentiels, afin de développer l'esprit entrepreneurial, et aussi des actions visant à optimiser l'accès aux ressources financières nécessaires aux jeunes entreprises. Ainsi, l'Institut Pasteur a entamé des négociations avec des investisseurs français et étrangers pour cofonder des fonds d'investissements bénéficiant des soutiens conjugués de la Banque publique d'investissement (BPI) et du Fonds européen d'investissement (FEI). Un premier fonds – couplé à un accélérateur de projets de diagnostics innovants qui gèrera de manière très professionnelle le développement des projets – devrait lever environ 35 M€, et un deuxième fonds, plus généraliste, vise à atteindre 45 M€.

Contribuer aux actions de valorisation dans le réseau des Instituts Pasteur internationaux

En ligne avec les objectifs du plan stratégique visant à faire du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) un atout majeur pour l'Institut Pasteur et suite aux propositions discutées à la réunion des directeurs des Instituts Pasteur internationaux qui s'est tenue en septembre, un programme comprenant des actions de formation (pour les scientifiques et, le cas échéant, pour le personnel en charge de la valorisation) et des offres d'expertise – basées sur une convention type – va se mettre progressivement en place pour contribuer à optimiser les actions de valorisation au sein du réseau.

Ressources humaines

Le plan stratégique plaçant les individus au cœur du projet pasteurien, cette année 2014 a été marquée, pour les ressources humaines, par la mise en œuvre d'actions et d'initiatives visant à favoriser et à accompagner la transformation de l'Institut Pasteur.

Développer les compétences, accompagner et faciliter la gestion des carrières

Avec 442 collaborateurs recrutés en 2014 dont 53 en CDI et 389 en CDD, l'Institut Pasteur a pu poursuivre sa politique de recrutements ambitieux et nécessaires pour relever les défis scientifiques de demain ; des offres compétitives ont été proposées pour attirer des chercheurs confirmés et des nouveaux talents – en particulier sur des sujets clés comme la bio-informatique (avec par exemple une première vague d'embauches de sept bio-informaticiens).

Au-delà de ces recrutements stratégiques, l'Institut Pasteur a commencé à renforcer la dynamique, la flexibilité et l'attractivité de carrières adaptées aux exigences contemporaines de la recherche. La direction des ressources humaines a ainsi engagé une démarche de gestion prévisionnelle des emplois et compétences, en lançant notamment la refonte du référentiel emplois-compétences, afin de réorganiser les profils de carrières – tant pour le personnel technique et administratif que pour les ingénieurs et les chercheurs. Cette réflexion entamée en 2014 devrait se concrétiser d'ici à fin 2015.

La mobilité est en outre désormais fortement encouragée au sein du réseau international puisque, depuis cette année, les chercheurs recrutés par l'Institut Pasteur sur une position permanente sont appelés à travailler pendant au moins trois mois dans un institut du réseau durant les deux premières années de leur parcours.

Par ailleurs, une attention toute particulière a été portée cette année au renforcement de l'accueil et du suivi des scientifiques. En février 2014, des journées de rencontres et d'échanges ont réuni plus de 250 postdoctorants, jeunes chercheurs récemment recrutés et collaborateurs internationaux, favorisant ainsi l'intégration de ces jeunes scientifiques. En mars 2014, une mission d'accueil et de suivi des chercheurs contractuels a été créée au sein de la DRH ; outre la facilitation des démarches administratives pour les chercheurs étrangers, cette équipe est chargée de l'accompagnement du parcours professionnel des chercheurs sous contrat à durée déterminée. Elle leur

propose des rendez-vous individuels, des suivis personnalisés en matière d'orientation de carrière et organise des événements (notamment les tables rondes Beyond the PhD) pour les aider à construire leur projet professionnel.

L'année 2014 a vu également se poursuivre les réflexions – en concertation avec le campus – sur la mutualisation et l'optimisation de certaines activités, qu'il s'agisse du soutien administratif à la recherche ou de la réorganisation des activités de laboratoires de préparation (avec, depuis cette année, la mise en place auprès de certains bâtiments du campus de plates-formes spécialisées pour la fabrication des milieux, la préparation du matériel ou la gestion des déchets).

Accompagner, simplifier et moderniser

Réorganisée en 2013 pour rapprocher ses équipes du campus, la DRH a consolidé cette année son positionnement en matière de services, de conseil et d'accompagnement auprès des pasteuriens. Elle a par ailleurs poursuivi le travail d'optimisation de son organisation et de ses processus. Un portail de fonctionnalités RH a ainsi été mis en ligne à l'automne 2014, dans le cadre de la modernisation du campus par l'amélioration des outils informatiques et la mise en place d'un système de gestion intégrée. Ce portail permet de répondre à la volonté de simplifier et de renforcer les services offerts (gestion automatisée des congés, mise à jour des données administratives personnelles). D'autres portails et fonctionnalités des services support ont vu le jour au premier trimestre 2015.

En matière de formation, les efforts ont été importants et ont notamment porté sur le montage de programmes de formation bio-informatique, en concertation avec la communauté scientifique et la direction des systèmes d'information (par exemple une école d'été intensive en bio-informatique pour les biologistes).

Cette année a été également marquée par la mise en place d'un dispositif d'accueil et d'intégration efficace pour tous les nouveaux entrants, avec notamment l'instauration, depuis avril 2014, de sessions régulières Welcome Day visant à les

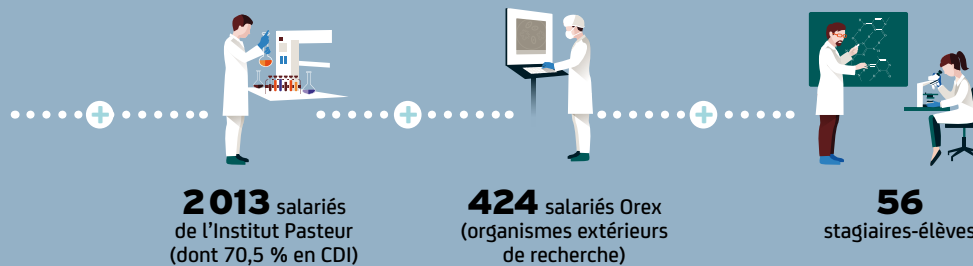
accueillir dès leur premier jour et favorisant ainsi une acculturation homogène des nouveaux pasteuriens sur le campus.

On notera aussi la tenue des engagements pris en 2013 lors du contrat de génération entre la direction et les organisations syndicales. S'agissant par exemple des embauches de jeunes et de seniors, les objectifs ont été dépassés, avec le recrutement de 29 jeunes salariés de moins de 31 ans en CDI et de sept salariés de plus de 55 ans. Quant aux actions en faveur de la formation et de l'emploi des salariés seniors, on peut citer la réalisation de quelque 39 entretiens de seconde partie de carrière avec des salariés de 45 ans et plus.

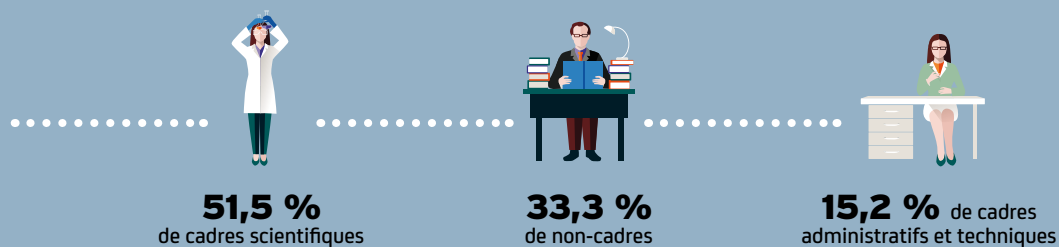
Enfin, la qualité constructive du dialogue avec les partenaires sociaux s'est traduite, à l'issue de la négociation annuelle fin 2014, par la signature d'un protocole d'accord favorable à la démarche de transformation de l'Institut Pasteur et comportant d'importantes mesures : outre les mesures salariales et celles relatives au dialogue social (avec par exemple la proposition de mise en place d'une solution de vote électronique pour les élections des délégués du personnel et des membres du CE), on y trouve la démarche de GPEC et la mise en place d'un accord d'intéressement finalisé début 2015. Dans un souci de valorisation des efforts collectifs et personnels, ce dispositif d'intéressement représente un nouvel outil de rémunération, favorisant et reconnaissant la mobilisation et la cohésion de chacun au service et au développement de l'Institut Pasteur.

Quelques chiffres clés*

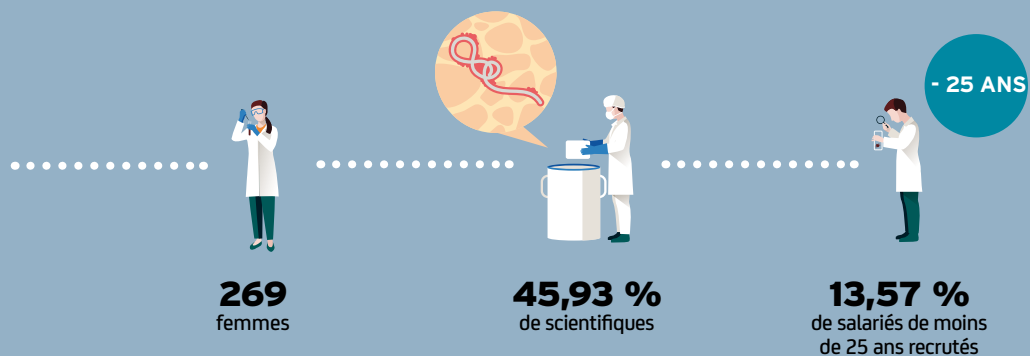
2 493
collaborateurs
sur le campus



Parmi les
2 437
personnes travaillant
sur le campus (hors
stagiaires-élèves)



442
embauches
en 2014 dont



L'âge moyen : **43** ans

60,76 %
des scientifiques
ont moins de cinq
ans d'ancienneté

60,61 %
de femmes parmi
les salariés de
l'Institut Pasteur

Plus de **67**
nationalités
sur le campus

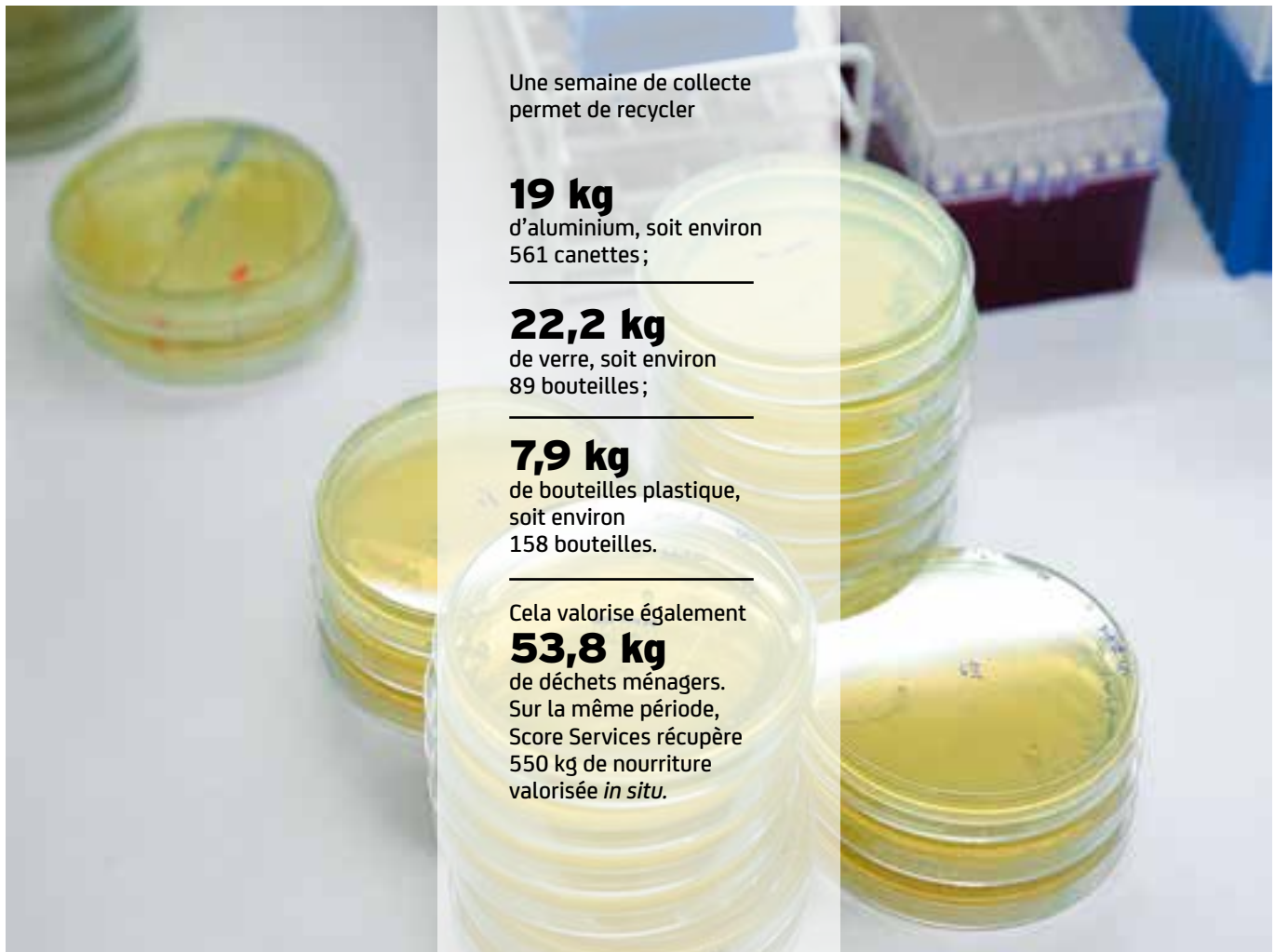
220
nouveaux collaborateurs ont été
accueillis lors de Welcome Days

WELCOME
DAY

Développement durable

Suite à sa nomination, le nouveau directeur général, Christian Bréchet, a réaffirmé l'adhésion de l'Institut Pasteur au Pacte mondial des Nations unies. Il a également confirmé la dynamique du programme Campus vert, Campus responsable en cohérence avec le plan stratégique 2014-2018 de l'Institut Pasteur.





Une semaine de collecte permet de recycler

19 kg
d'aluminium, soit environ
561 canettes;

22,2 kg
de verre, soit environ
89 bouteilles;

7,9 kg
de bouteilles plastique,
soit environ
158 bouteilles.

Cela valorise également
53,8 kg
de déchets ménagers.
Sur la même période,
Score Services récupère
550 kg de nourriture
valorisée *in situ*.

Renforcement de la valorisation et du recyclage des déchets

L'Institut Pasteur mène depuis plusieurs années une campagne de renforcement de la valorisation et du recyclage de ses déchets. Ainsi, et conformément à l'article 204 de la loi Grenelle 2, l'Institut Pasteur a mis en place, au sein de son restaurant d'entreprise, le tri à la source des biodéchets (sous-entendu, les déchets alimentaires) depuis janvier 2014. C'est environ 47 tonnes de biodéchets qui vont être collectées et déshydratées sur place chaque année pour produire un substrat organique conditionné par la suite par un prestataire en engrais organominéral et distribué aux agriculteurs. L'utilisation de cet équipement de déshydratation permet également d'optimiser le cycle de collecte, et donc de diminuer les nuisances pour les riverains, en passant d'une collecte quotidienne à une collecte mensuelle.

Pour faciliter cette collecte, des bornes de tri, éco-conçues et 100 % recyclables, ont été installées à la sortie du restaurant d'entreprise. Ces bornes permettent de séparer les biodéchets des déchets inorganiques, tels que canettes, bouteilles en plastique et bouteilles en verre, qui sont dé-

sormais recyclés. En complément de l'installation de ces bornes, le service qualité, environnement et développement durable a déployé une campagne de communication et un accompagnement au bon geste de tri les premiers jours de lancement.

Obtention d'une subvention pour un équipement plus écoresponsable

Le service de communication institutionnelle et image, en collaboration avec le service qualité, environnement et développement durable, a obtenu une subvention auprès de l'Agence de l'eau Seine-Normandie. Cette subvention a financé à hauteur de 20 % l'achat d'un nouvel équipement de tirage de photographies qui présente les avantages suivants :

- disparition des effluents chimiques liquides qui représentaient 360 l par an;
- emploi d'une encre aqueuse sans solvant;
- meilleur rendement énergétique grâce à l'utilisation d'un procédé à froid;
- écoconception qui induit une diminution de la fréquence de remplacement des consommables.

Une réduction importante des nuisances sonores

Une nouvelle cartographie de bruit a été réalisée en 2014. Les émergences sonores en zone à émergence réglementée (ZER) ont été évaluées sur 15 points de référence similaires à ceux utilisés en 2009 pour établir la première cartographie et répartis autour du campus parisien. Celle-ci a montré l'efficacité du plan d'actions entamé en 2009 pour un montant de 4 millions d'euros. Aucun dépassement du seuil réglementaire n'est constaté pour la période jour, et seul un point sur les 12 constatés en 2009 reste non conforme en 2014 pour la période nuit. Des actions complémentaires vont être menées pour supprimer cette dernière anomalie, et une cartographie complémentaire sera réalisée en 2015.

Communication et mécénat

Face aux enjeux stratégiques de développement des recherches au sein de notre fondation, le soutien de nos donateurs, qu'ils soient des particuliers ou des entreprises, est un élément majeur de leur financement.

En 2014, nos donateurs nous ont apporté 28 M€ de dons, soit une croissance de 13 % par rapport à 2013 ! Cette collecte permet à nos chercheurs de maintenir l'efficacité de leurs projets mais aussi d'en inventer et d'en mener de nouveaux dans le cadre du récent plan stratégique de l'Institut Pasteur. Ainsi, nos donateurs particuliers ont encore accru leur soutien à hauteur de 17 M€, contre 14,8 M€ l'année précédente. Une nouvelle fois, la confiance qui nous est accordée par ce formidable élan de générosité prouve que le solide lien qui nous unit avec nos donateurs contribue dans la durée à l'amélioration de la santé de tous. Outre la fidélité des donateurs année après année, plus de 55 000 nous ont consenti un premier don, notamment au cours de notre grande opération de collecte, le Pasteurdon, au mois d'octobre 2014. Il est également à noter un engagement de plus en plus significatif de personnes qui profitent de courses sportives ou de défis personnels pour collecter des dons au profit de nos recherches (semi et marathon de Paris, étape du Tour amateur...).

En 2014, le soutien des entreprises dans le cadre du mécénat s'est révélé en nette croissance pour atteindre 9,7 M€ (contre 8,7 M€ en 2013), grâce, notamment, à la présence de nouveaux partenaires (GeoPost, Chronopost, Assu 2000, Onet) et au prolongement de l'engagement de certains mécènes.

Sanofi a renouvelé son partenariat avec la troisième édition des Prix Sanofi – Institut Pasteur qui ont récompensé quatre chercheurs d'envergure internationale, dont, pour la première fois, deux jeunes chercheurs.

La Fondation EDF s'engage une nouvelle fois aux côtés des chercheurs de l'Institut Pasteur. Après avoir soutenu un projet sur la cryptococcose, infection grave provoquée par un champignon, qui toucherait aujourd'hui un million de personnes chaque

« Le solide lien
qui nous unit
avec nos donateurs
contribue dans
la durée à
l'amélioration de
la santé de tous. »

Le Pasteurdon s'ouvre aux radios

L'édition 2014 du Pasteurdon, le rendez-vous annuel de la communication de l'Institut Pasteur et d'appel à dons, s'est tenue du 9 au 12 octobre. Aux côtés des chercheurs, pour la quatrième année, la comédienne Alexandra Lamy a été une nouvelle fois la marraine de l'opération. Pour cette huitième édition, neuf radios ont rejoint les rangs du Pasteurdon aux côtés des 19 chaînes de la TNT et des entreprises partenaires dans ce dispositif unique et exclusif. En 2014, Nostalgie, Chérie FM, Rire et Chansons, NRJ, Radio Classique, RMC, Virgin Radio, RFM et Europe 1 ont rejoint les rangs du rendez-vous de la générosité au profit des recherches menées à l'Institut Pasteur.

année dans le monde, la Fondation soutient désormais un projet visant à développer l'utilisation des bactériophages – des virus qui n'infectent que les bactéries et sont en quelque sorte leurs ennemis naturels – pour lutter contre les infections bactériennes résistantes aux antibiotiques.

Si l'équipe cycliste AG2R La Mondiale s'est illustrée par ses excellentes performances lors du Tour de France, le groupe éponyme a également brillé par sa générosité durant la Grande Boucle en renouvelant et en amplifiant l'opération Roulons solidaires au profit des recherches de l'Institut Pasteur sur les maladies neurodégénératives.

Partenaire depuis 2008, la Fondation Le Roch-Les Mousquetaires a réaffirmé sa volonté de continuer à aider l'Institut Pasteur dans sa lutte contre les maladies infectieuses liées à l'alimentation. La collecte de la taxe d'apprentissage, seul financement de notre centre d'enseignement, s'est stabilisée à hauteur de 1,3 M€.

Dans le contexte économique général de ces dernières années, nous tenons à remercier tout particulièrement l'ensemble de nos donateurs et mécènes, l'ensemble de ceux qui font que la recherche trouve, l'ensemble de ceux qui nous permettent de continuer l'œuvre de Louis Pasteur, de l'amplifier internationalement et de poser les nouvelles bases de la médecine de demain.

Legs et donations

Une progression notable. L'année 2014 confirme une stabilisation du nombre de nouveaux dossiers reçus – près de 110 – pour les legs et les donations, représentant un montant global en hausse de 30 % par rapport aux legs reçus en 2013. Les legs consentis à l'Institut Pasteur sont majoritairement et de plus en plus souvent partagés avec d'autres institutions, ce qui a des répercussions sur les montants collectés. Les montants cumulés des legs et donations comptabilisés

en 2014 s'élèvent à 36,6 M€, contre 34,6 M€ en 2013, soit une progression de 5 %. Les contrats d'assurances-vie constituent une ressource récurrente de premier plan avec près de 5,6 M€. Le régime fiscal des contrats, tout comme les legs et les donations, bénéficie du régime de l'exonération des droits de mutation à titre gratuit.

Démarche qualité : une certification confirmée et unique en son genre. Le service des legs et de la gestion du patrimoine immobilier de l'Institut Pasteur reste le seul en France à justifier d'une démarche qualité pour l'ensemble de son activité. Le renouvellement triennal a été délivré en conclusion d'un audit mené par Afnor Certification en 2014.

Les actions de communication. De plus en plus de personnes s'adressent chaque année au service des legs afin d'obtenir des informations sur la façon de consentir une libéralité à l'Institut Pasteur – un legs, une donation ou une assurance-vie – ou pour connaître les mécanismes plus innovants comme la donation temporaire d'usufruit et la donation posthume. Ces demandes sont accueillies depuis 2012 par une personne dédiée à la relation avec les testateurs, qui trouvent auprès d'elle écoute et conseils, comme auprès des juristes du service. En 2014, une campagne de promotion des legs et donations a par ailleurs été lancée dans la presse grand public et dans la presse spécialisée pour

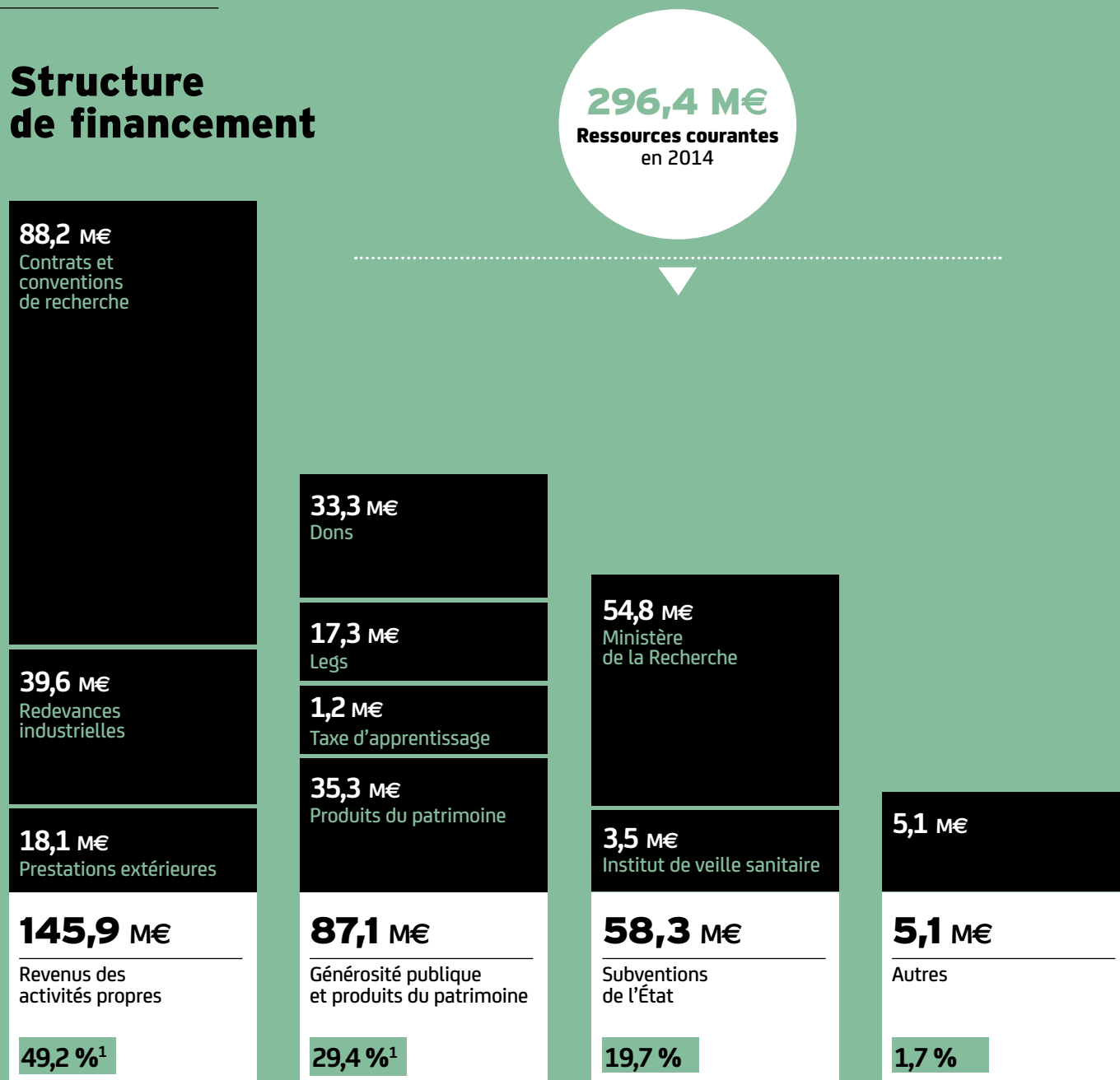
mieux faire connaître les modes de soutien historiques et fondateurs qui ne se sont jamais démentis, que sont les legs et les donations.

Le *think tank* Fiducie philanthropique, mis en place par l'Institut Pasteur à la suite du succès des premières assises de la philanthropie en 2009, a développé son activité et délivré des avis. Y contribuent par leur expertise des notaires, des avocats et des banquiers notamment.

C'est à ce jour le seul lieu d'échanges pluridisciplinaires sur tous les sujets de la générosité et de la philanthropie.



Structure de financement



REVENUS DES ACTIVITÉS PROPRES

Les redevances industrielles (39,6 M€ et 13,4 % des ressources) constituent un enjeu essentiel pour l'Institut Pasteur et résultent directement des travaux de recherche menés sur le campus. Elles présentent une forte progression en 2014 en raison de l'impact de la résolution d'un litige avec un industriel pharmaceutique et de la mise en œuvre d'une nouvelle licence sur les brevets HIV.

Les contrats et conventions de recherche (88,2 M€ et 29,8 % des ressources) sont stables après deux années de forte progression due aux succès de l'Institut Pasteur aux appels d'offres financés par l'Agence nationale de la recherche (en particulier au titre des « Investissements d'avenir ») et l'Union européenne (notamment par l'European Research Council).

Les prestations extérieures (18,1 M€ et 6,1 % 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. Elles sont en progression de + 1,5 M€ par rapport à 2013.

GÉNÉROSITÉ PUBLIQUE ET PRODUITS DU PATRIMOINE

Les produits du patrimoine (35,3 M€ et 11,9 % des ressources) regroupent les produits financiers courants, les loyers des immeubles de rapport et les produits agricoles de propriétés inscrits au patrimoine de l'Institut. Ils présentent une forte progression par rapport à 2013 (+ 4,4 M€) liée pour 1,9 M€ aux produits financiers et pour 2,5 M€ aux loyers et dividendes issus du patrimoine immobilier de rapport (le produit de cession de quatre immeubles réalisé en 2012 a été réinvesti fin 2013 dans un bien immobilier de rapport).

La générosité publique (51,8 M€ et 17,5 % des ressources) recouvre l'ensemble des dons et legs portés au résultat d'exploitation ainsi que la taxe d'apprentissage. La contribution de la générosité publique au résultat courant de l'Institut Pasteur progresse de 1,8 M€ par rapport à 2013.

SUBVENTIONS DE L'ÉTAT

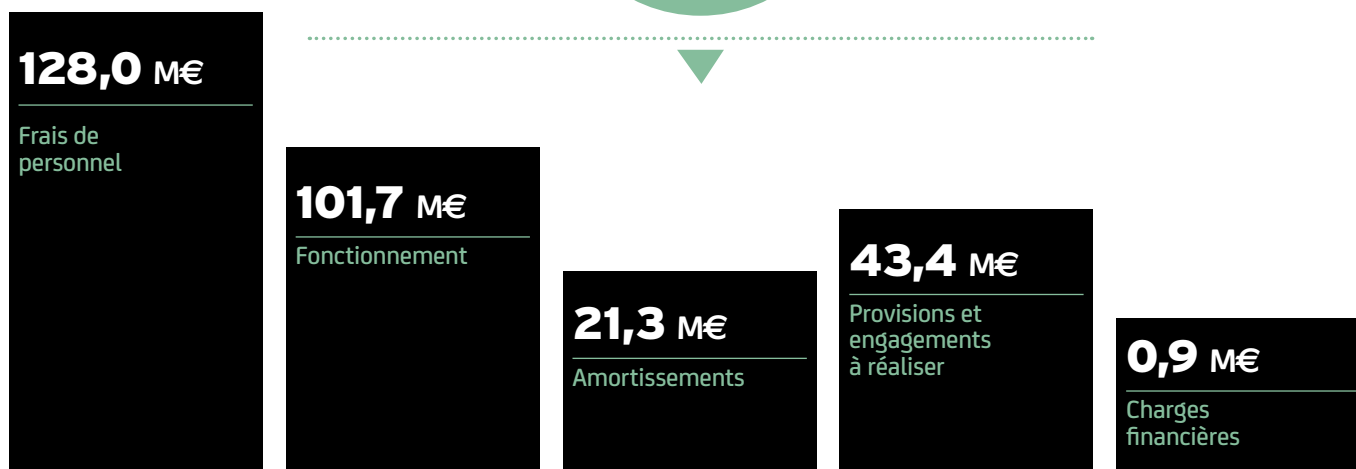
Elles sont constituées de la subvention du ministère chargé de la Recherche et de celle de l'Institut de veille sanitaire (InVS), qui couvre une partie (inférieure à 40 %) du coût des activités des centres nationaux de référence.

AUTRES

Il s'agit des reprises de provisions et transferts de charge.

1. Les valeurs et pourcentages intègrent le report des ressources non utilisées des années antérieures.

295,3 M€
Charges courantes
en 2014



La structure des dépenses de recherche montre que 80 % de l'activité est consacrée aux travaux sur les maladies infectieuses (virales, bactériennes ou parasitaires).

Situation financière

En 2014, le déficit d'exploitation, à - 25,4 M€, se creuse légèrement par rapport à 2013. Le résultat financier (26,6 M€), correspondant aux revenus des placements court et long termes, permet d'équilibrer le résultat courant de l'exercice (+ 1,2 M€). Le résultat exceptionnel porte le résultat net de l'Institut Pasteur à 26,0 M€.

Les opérations courantes

Les produits courants progressent de 4,9 % par rapport à 2013.

Les plus fortes hausses sont enregistrées sur les redevances et le soutien de nos donateurs. Les subventions récurrentes de l'État, qui restent majeurs dans l'équilibre du résultat courant de l'Institut Pasteur, sont en recul de 2,4 M€ après un recul de 1,3 M€ en 2013. Les contrats et conventions de recherche restent stables malgré l'environnement national et international contraint.

Les dépenses courantes augmentent de 4,8 % par rapport à 2013, en lien avec le dynamisme des contrats et convention de recherche et la mise en œuvre du plan stratégique 2015-2018. Ce plan vise à accroître l'attractivité de l'Institut Pasteur par le renforcement et le développement des plates-formes technologiques, de la bio-informatique, des collaborations avec les 32 instituts du réseau des Instituts Pasteur et avec les cliniciens, de la valorisation de la recherche. Enfin, la modernisation des infrastructures immobilières et informatiques du campus se poursuit avec la définition d'un nouveau schéma directeur immobilier 2015-2018 et la mise en place, début 2015, du logiciel intégré SAP dans les fonctions support. Parmi les missions de l'Institut Pasteur, les activités de recherche

concentrent la majeure partie des dépenses courantes, le reste concernant les activités de santé publique et d'enseignement.

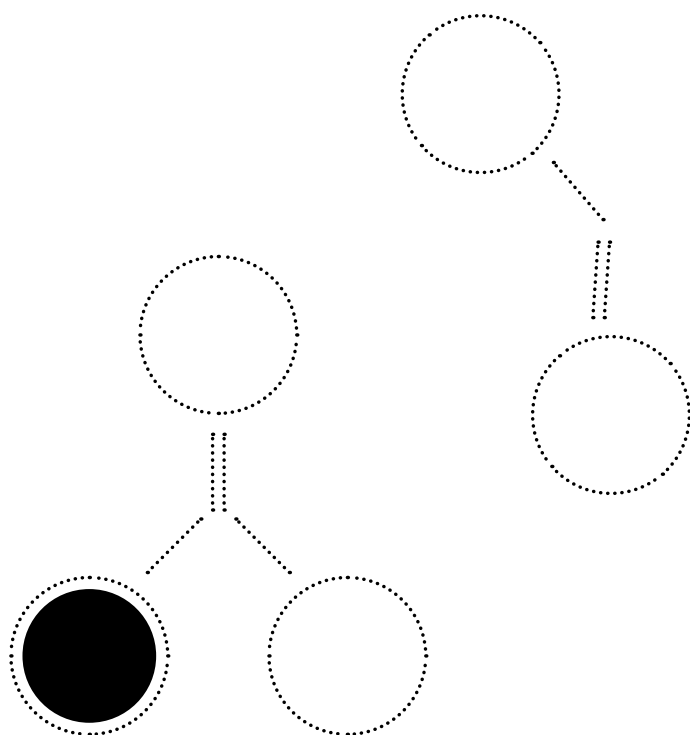
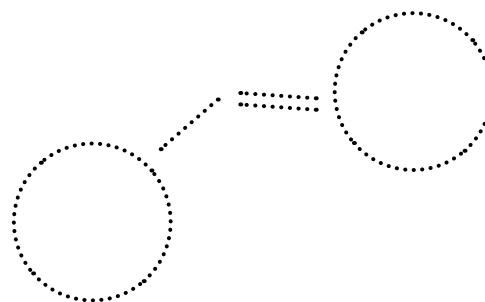
Les opérations exceptionnelles

Les opérations exceptionnelles sont constituées d'une composante relative aux libéralités (dons et legs pour leur quote-part supérieure à 300 k€) et d'une composante financière (valorisation nette des titres du patrimoine qui résulte des plus ou moins-values, réalisées ou latentes, générées par l'évolution du portefeuille, le solde des plus-values dégagées devant toujours être supérieur aux moins-values réalisées).

En 2014, la part des dons et legs comptabilisée en exceptionnel s'élève à 19,5 M€, en progression (+ 4,6 M€) par rapport à 2013. La composante financière présente un solde positif à 0,7 M€, inférieur à celui de 2013 (- 17,6 M€) en raison de la moindre performance des marchés financiers.

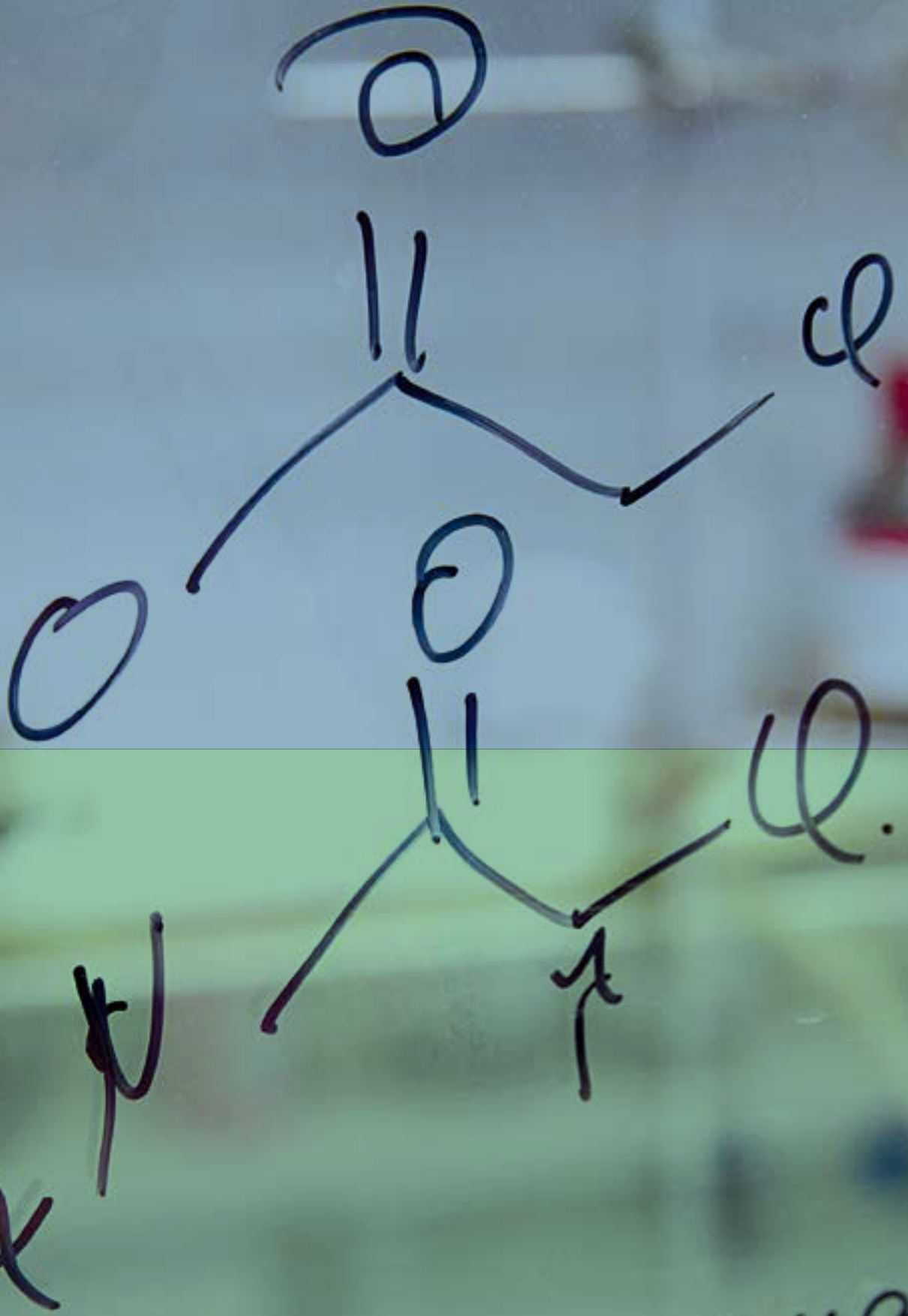
En sus de ces deux composantes récurrentes, le résultat exceptionnel comprend également cette année, à hauteur de 4,6 M€, diverses charges et plus-values de cession.

Le résultat exceptionnel porte ainsi le résultat net de l'Institut Pasteur à 26,0 M€.



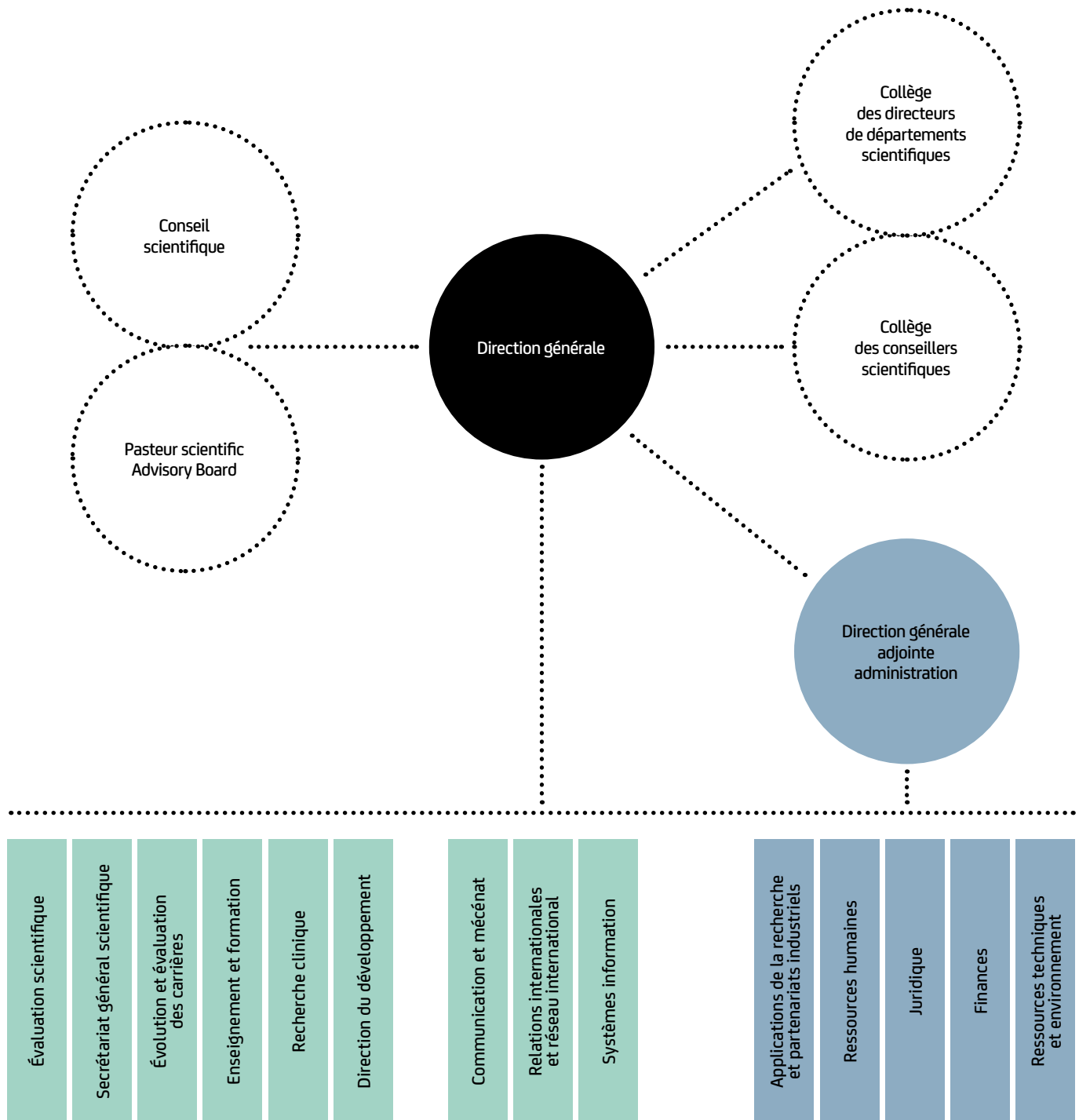
La gouvernance de l'Institut Pasteur repose sur le conseil d'administration, la direction et l'assemblée. Le directeur général, responsable de la politique générale et du bon fonctionnement de l'Institut, est nommé par le conseil d'administration.

ORGANISATION



37.S 449

Directions et instances de fonctionnement



Conseil d'administration

Le conseil d'administration règle, par ses délibérations, les affaires de l'Institut Pasteur. Il se prononce sur les orientations stratégiques présentées par le directeur général. Il vote les budgets et approuve les comptes.



Bureau du conseil d'administration

Présidente

ROSE-MARIE VAN LERBERGHE

Administratrice des sociétés

Vice-président

BERNARD GUIRKINGER

Délégué régional Grand Est du Groupe SOS, membre du Conseil économique, social et environnemental

Vice-président

LAURENT DEGOS

Professeur d'hématologie, hôpital Saint-Louis

Trésorier

SOPHIE MANTEL

Chef de service à la direction du Budget, ministère délégué au Budget

Secrétaire

ALAIN JACQUIER

Chef de l'unité Génétique des interactions macromoléculaires, Institut Pasteur

Président du comité d'audit et financier

MICHÈLE FROMENT-VEDRINE

Conseiller maître à la Cour des comptes

Autres membres

STEWART COLE

Directeur de l'Institut de recherche en infectiologie, École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL)

JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY

Directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)

DOMINIQUE DEVILLE DE PERIERE

Direction générale de la recherche et de l'innovation, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

ALAIN FUCHS

Président du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)

CLAUDE LECLERC

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

JEAN-BERNARD LÉVY

Président d'EDF

YVES LÉVY

Président-directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

ISABELLE

PELLETIER-DOUCEMENT

Unité postulante Biologie des virus entériques, Institut Pasteur

ARMELLE PHALIPON

Directeur de recherche unité Pathogénie microbienne moléculaire, Institut Pasteur

THIERRY PLANCHENAUT

Unité Pathogénie microbienne moléculaire, unité Interactions bactéries-cellules, Institut Pasteur

ODILE PUIJALON

Institut Pasteur

KORY SORENSON

Administratrice de sociétés

FRANÇOIS TADDEI

Directeur du Centre de recherches interdisciplinaires (CRI)
Responsable de l'équipe 1 de recherche du laboratoire U1001 (Inserm)

BENOÎT VALLET

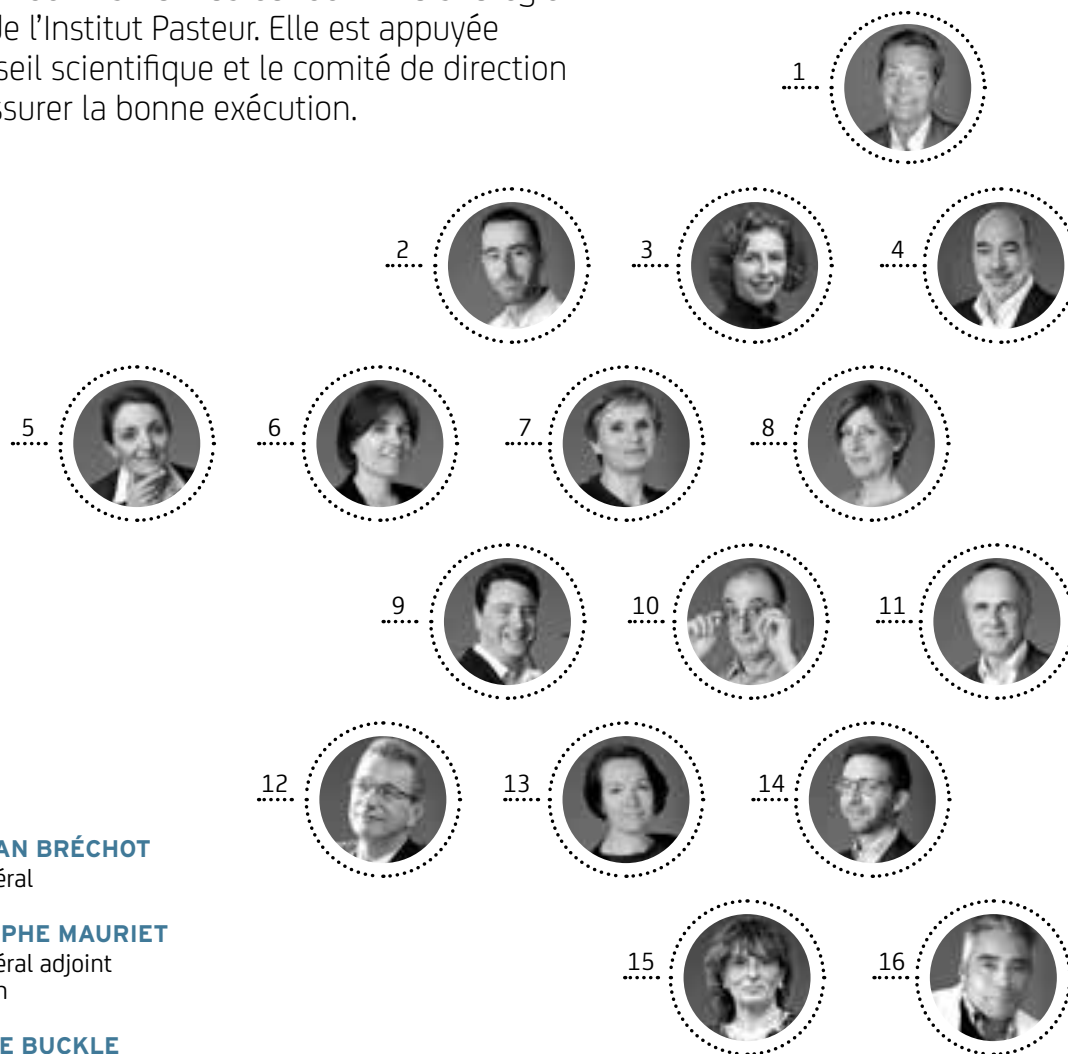
Directeur général de la santé, ministère des Affaires sociales et de la Santé

LIONEL ZINSOU

Président de PAI Partners

Direction de l'Institut Pasteur

La direction de l'Institut Pasteur définit la stratégie générale de l'Institut Pasteur. Elle est appuyée par le conseil scientifique et le comité de direction pour en assurer la bonne exécution.



1 – **CHRISTIAN BRÉCHOT**
Directeur général

2 – **CHRISTOPHE MAURIET**
Directeur général adjoint
administration

3 – **ISABELLE BUCKLE**
Directrice des applications
de la recherche et des relations
industrielles

4 – **JEAN-FRANÇOIS
CHAMBON**
Directeur de la communication
et du mécénat

5 – **NATHALIE DENOYÉS**
Directrice ressources techniques
et environnement

6 – **CORINNE FORTIN**
Directrice financière

7 – **ODILE GELPI**
Directrice des affaires
médicales et santé publique

8 – **MARIE GLOMET**
Directrice juridique

9 – **OLIVIER GRAMAIL**
Directeur des ressources
humaines

10 – **ALAIN ISRAËL**
Directeur de l'évaluation
scientifique

11 – **MARC JOUAN**
Directeur international

12 – **PIERRE LEGRAIN**
Directeur du développement –
Grant Office

13 – **NATHALIE DE PARSEVAL**
Secrétaire générale scientifique

14 – **MICHAËL PRESSIGOUT**
Directeur des systèmes
d'information

15 – **MONICA SALA**
Directrice déléguée
à l'enseignement

16 – **PATRICK TRIEU-CUOT**
Directeur carrières scientifiques

Conseil scientifique

Le conseil scientifique donne son avis au directeur général de l'Institut Pasteur et éventuellement au conseil d'administration, sur tous les problèmes de politique scientifique, d'organisation et de programme de recherche et d'enseignement. Il est consulté sur les créations, suppressions et regroupements de structure de recherche et d'enseignement.



Membres pasteuriens élus

.....

ANDRÉS ALCOVER (vice-président)

Responsable de l'unité Biologie cellulaire des lymphocytes

AZIZ EL AMRAOUI

Chef de laboratoire dans l'unité Génétique et physiologie de l'audition

JEAN-PAUL LATGÉ

Responsable de l'unité *Aspergillus*

FRÉDÉRIC TANGY

Responsable de l'unité Génomique virale et vaccination

Membres pasteuriens nommés

.....

CARMEN BUCHRIESER (Secrétaire)

Responsable de l'unité Biologie des bactéries intracellulaires

PASCALE COSSART (Présidente)

Responsable de l'unité Interactions bactéries-cellules

LLUIS QUINTANA-MURCI

Responsable de l'unité Génétique évolutive humaine

CHRISTOPHE ROGIER

Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar

Membres extérieurs

.....

SØREN BRUNAK

Prof. Center for Biological Sequence Analysis Biocentrum-DTU (Technical University of Denmark), Lyngby, Denmark

ARTURO CASADEVALL

Prof. Microbiology and Immunology department, Albert Einstein College of Medicine, New York, USA

JÖRG HACKER

Prof. Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina, National Academy of Sciences, Halle, Germany

RICHARD MOXON

Prof. Weatherall Institute of Molecular Medicine

MICHEL C. NUSSENZWEIG

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

DAVID SIBLEY

Prof. Washington University School of Medicine Department of Molecular Microbiology, St. Louis, USA

CLAUDIO D. STERN

Prof. Department of Cell & Developmental Biology, UCL, London, UK

GABRIEL WAKSMAN

Prof. Institute of Structural and Molecular Biology at UCL and Birkbeck, London, UK

MERCI À NOS MÉCÈNES

AG2R La Mondiale

Assu 2000

Axa Atout Cœur

Balsan

Banque Privée Européenne

BNP Paribas

Chronopost

Conny-Maeva Charitable Foundation

CRPCEN

Fondation Areva

Fondation Charlotte Nicolas Carmé-Humbert

Fondation Cognacq-Jay

Fondation Daniel & Nina Carasso

Fondation EDF

Fondation Le Roch-Les Mousquetaires

Fondation Orange

Fondation Stavros Niarchos

Fondation Total

Fonds Axa pour la Recherche

GeoPost

Hand in Hand Anstalt

Humanis

Janssen

LHW Stiftung

MGEN

Natixis

Nouvelle Cassius Fondation

Onet Services

Reckitt Benckiser

Réunica

Rotary International

Sanofi

Société Générale

Tarifold

Von Duhn Stiftung

L'Institut Pasteur exprime
sa profonde gratitude aux
188 137 généreux donateurs
et testateurs qui, par leurs
dons, legs, donations ou
assurances-vie réalisés
au cours de l'année 2014,
ont contribué au financement
des recherches menées
dans ses laboratoires.

Nous tenons à leur rendre ici
explicitement hommage.



INSTITUT PASTEUR / DIRECTION DE LA COMMUNICATION ET DU MÉCÉNAT – CONCEPTION ET RÉALISATION : **AVANTGARDE**
CRÉDITS PHOTO : INSTITUT PASTEUR, GIOVANNI CITTADINI-CESI, DAVID ARRAEZ, WILLIAM BEAUCARDET, RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR,
GETTY IMAGES, CORBIS, FRÉDÉRIQUE DUVIGNACQ

CE DOCUMENT EST RÉALISÉ DANS LE RESPECT DES NORMES ENVIRONNEMENTALES, AVEC UN PAPIER ISSU DE FORÊTS GÉRÉES DE MANIÈRE RESPONSABLE ET UNE IMPRESSION À BASE D'ENCRE VÉGÉTALE



Institut Pasteur

Institut Pasteur
25-28, rue du Docteur-Roux
75724 Paris Cedex 15, France
www.pasteur.fr



Fondation reconnue
d'utilité publique
habilitée à recevoir
dons et legs

