



Institut Pasteur

Pour la recherche,
pour la santé,
pour demain

2012
RAPPORT ANNUEL







L'ESSENTIEL

Institut Pasteur



En première ligne des grands enjeux de santé mondiaux, les chercheurs de l'Institut Pasteur mènent depuis cent vingt-cinq ans leur combat contre les maladies qui menacent les populations humaines. En pointe en matière de pathologies infectieuses, ses équipes pionnières se consacrent également à la neuroscience, à la biologie du développement, à la génétique ou encore à la génomique. Les résultats de ces recherches permettent d'améliorer nos connaissances sur le vivant et de mettre au point de nouveaux moyens de diagnostic, de prévention et de stratégies thérapeutiques.

Au service de la santé des hommes



2400
collaborateurs



La stratégie scientifique de l'Institut Pasteur s'appuie sur le développement de thématiques originales et innovantes, encourageant les échanges et la pluridisciplinarité des approches de recherche. Elle repose également sur une dynamique de transfert des découvertes vers leurs applications. Pour garantir les progrès des connaissances et remporter de nouvelles victoires contre les maladies, l'Institut Pasteur met à la disposition de ses équipes les ressources technologiques indispensables à leur réactivité et à une recherche de haut niveau.

À la pointe de la recherche biomédicale



10
lauréats du prix
Nobel



130
entités de recherche

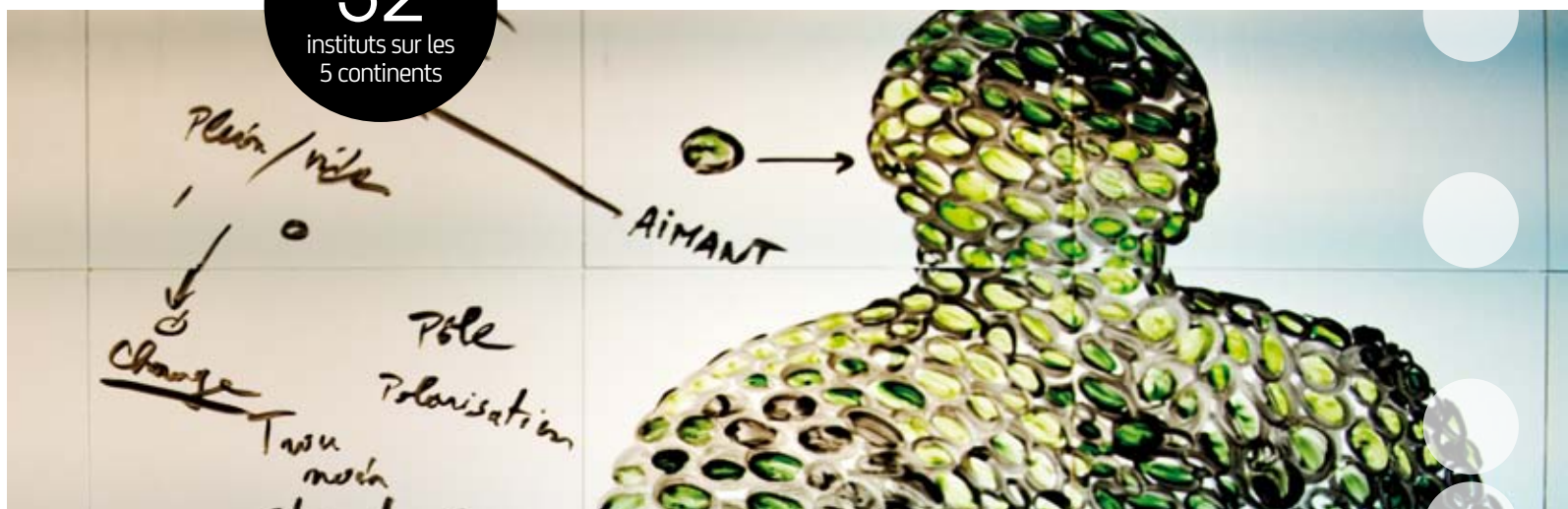
Au cœur d'un réseau international de 32 instituts implantés sur les cinq continents, l'Institut Pasteur joue un rôle essentiel dans la compréhension, la prévention et la lutte contre un grand nombre de maladies, notamment infectieuses. Toutes ces structures sont associées dans des partenariats en matière de recherche scientifique, de formation et de services de santé publique. En parallèle, l'Institut Pasteur collabore avec les plus grands acteurs internationaux pour faire progresser les connaissances sur le vivant.

Un rayonnement international



32

instituts sur les
5 continents



Reconnue au niveau international, la qualité de l'enseignement de l'Institut Pasteur lui permet d'accueillir chaque année des étudiants venus du monde entier pour parfaire leurs connaissances ou compléter leur cursus. Une trentaine de cours, faisant largement appel à l'enseignement pratique, est organisée autour de trois pôles : Mécanismes du vivant, Biologie des micro-organismes et Épidémiologie et santé publique. Ces formations font partie de masters des universités ou du mastère spécialisé de l'École Pasteur-Cnam de santé publique.

Un enseignement ouvert sur le monde



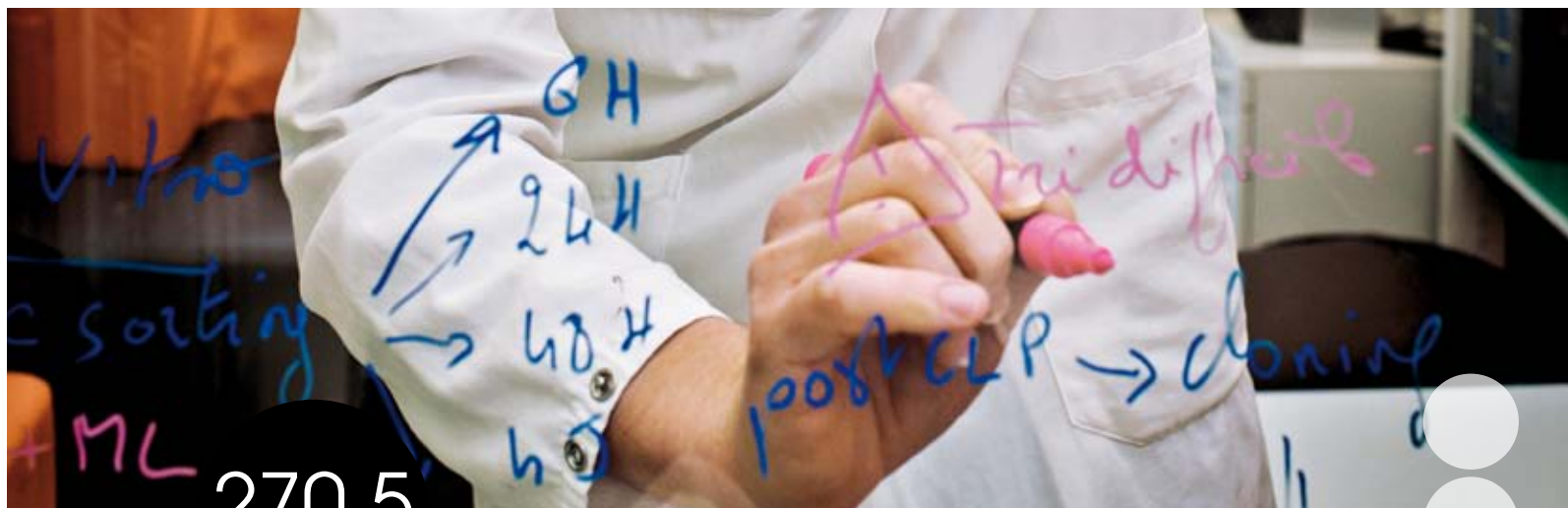
500
élèves par an



60
nationalités

Fondation privée reconnue d'utilité publique, l'Institut Pasteur garantit l'indépendance de sa politique de recherche grâce à son modèle économique original. Aujourd'hui, comme hier, son budget repose sur quatre sources de financement : la générosité publique et les produits du patrimoine, les subventions de l'État, la valorisation de la recherche pasteurienne et les contrats de recherche.

Un modèle économique original



270,5

millions d'euros de
budget en 2012



sommaire

02 Rencontre avec Jean-Pierre Jouyet, président du conseil d'administration

04 Rencontre avec Alice Dautry, directrice générale

06

La découverte scientifique pour une santé durable

8

UNE RECHERCHE MULTIDISCIPLINAIRE

10 BIOLOGIE CELLULAIRE ET INFECTION

12 BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET CELLULES SOUCHES

14 BIOLOGIE STRUCTURALE ET CHIMIE

16 GÉNOMES ET GÉNÉTIQUE

18 IMMUNOLOGIE

20 INFECTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

22 MICROBIOLOGIE

24 NEUROSCIENCE

26 PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

28 VIROLOGIE

30 PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES

34 CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE ET CENTRES COLLABORATEURS DE L'OMS

36 RECHERCHE CLINIQUE

37

CENTRE MÉDICAL

38

APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

40

LA TRANSMISSION DES VALEURS

42

UN RAYONNEMENT MONDIAL

44

Expertises et ressources

46

RESSOURCES HUMAINES

48

DÉVELOPPEMENT DURABLE

50

STRUCTURE DE FINANCEMENT

52

SITUATION FINANCIÈRE

53

COMMUNICATION ET MÉCÉNAT

56

DONS, LEGS : LA GÉNÉROSITÉ AU SERVICE DE LA RECHERCHE

58

Organisation générale

60

ORGANISATION GÉNÉRALE

61

CONSEIL D'ADMINISTRATION

62

COMITÉ DE DIRECTION

62

CONSEIL SCIENTIFIQUE

Rencontre avec

Jean-Pierre Jouyet

●● PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION DE L'INSTITUT PASTEUR⁽¹⁾



Une volonté commune peut faire sortir de terre un grand ensemble scientifique doté des instruments les plus modernes.



Quels événements reprenez-vous de l'année écoulée ?

Le point d'orgue de cette année pour l'Institut Pasteur a bien sûr été l'inauguration du bâtiment de recherche François Jacob sur les maladies émergentes, en présence du président de la République, le 14 novembre dernier. C'est l'aboutissement d'un long travail, que l'Institut Pasteur a su mener à bien malgré un contexte économique tendu, dans le respect des délais et des budgets. Ce bâtiment, unique dans le monde, permettra aux chercheurs d'étudier l'ensemble des étapes liées à une pathologie, et je m'en félicite.

Je voudrais également souligner que ce bâtiment s'inscrit à mes yeux comme le symbole de l'esprit Pasteur. Je suis à cet égard très fier qu'il porte le nom de François Jacob, qui incarne tant les valeurs d'humanisme, de liberté, de savoir et d'audace qui sont celles de l'Institut Pasteur. C'est une des grandes forces de l'Institut Pasteur de savoir concilier un prestigieux héritage, fait de succès scientifiques et de valeurs, et la recherche permanente du progrès et de la modernité.

C'est aussi un symbole pour notre capitale qui prouve qu'elle sait encore rayonner et que notre pays sait encore, contre l'avis des déclinologues, démontrer qu'une volonté commune peut faire sortir de terre un grand ensemble scientifique doté des instruments les plus modernes. Désormais, les conditions de travail des chercheurs à l'Institut Pasteur seront améliorées, et la bataille contre le temps de propagation des virus pourra se mener avec les moyens adéquats.

Quelle est la situation financière de l'Institut Pasteur dans le contexte de crise économique ?

Malgré les difficultés que peut connaître l'Institut Pasteur, comme nombre d'entreprises et d'institutions en France, la situation financière reste saine. Les efforts menés par l'ensemble des équipes, le travail conduit par la direction avec le soutien du conseil d'administration pour moderniser le campus et les méthodes de travail ont porté leurs fruits et ont permis à l'Institut Pasteur de se maintenir aux meilleurs niveaux au cours des dernières années. Je voudrais insister sur le fait que, malgré les tensions économiques, l'Institut Pasteur n'a renoncé à aucun de ses projets et a toujours porté au plus haut ses ambitions. À titre d'exemple, les dépenses de fonctionnement ont été stabilisées, ce qui a permis d'augmenter de manière globale les budgets des unités de recherche de 7 % en 2012. Dans le contexte actuel, c'est une prouesse dont peu d'institutions sont capables. Ces efforts pour moderniser, non seulement les équipements du campus, mais également les procédures et la gestion de l'Institut, devront être poursuivis. L'Institut Pasteur est reconnu comme l'un des meilleurs organismes de recherche mondiaux : le maintien de cette place passe par la poursuite de ces efforts.

Quels ont été les principaux dossiers traités par le conseil d'administration en 2012 ?

Le conseil d'administration a entamé en avril 2012 une procédure de recrutement du directeur général qui prendra ses fonctions le 1^{er} octobre 2013. Les administrateurs ont voulu que ce changement de direction se fasse en douceur et que ce processus soit engagé en toute transparence, afin que l'équipe de direction dirigée par Alice Dautry, en qui le conseil d'administration a la plus entière confiance, travaille pleinement et en toute sérénité jusqu'à la prise de fonction du nouveau directeur général.

Le conseil d'administration a également suivi la gestion du patrimoine de l'Institut Pasteur, dont les réallocations immobilières se

poursuivent, et son activité internationale. L'Institut Pasteur, et c'est une de ses grandes forces, est au cœur d'un réseau de plus de 30 instituts dans le monde. Le dernier a été inauguré au Laos au mois de janvier 2012. Comme l'a souligné le président de la République qui s'est rendu sur place, l'Institut Pasteur est un acteur économique majeur qui emploie de nombreuses personnes locales très attachées à leur institut.


Quel regard portez-vous sur l'Institut Pasteur pour 2013 ?

En 2013, l'Institut fêtera ses 125 ans. Je souhaite que le travail des femmes et des hommes de l'Institut Pasteur soit mis en valeur plus que jamais et que son ouverture vers l'extérieur, sa curiosité de l'humain ne se démentent pas. Je souhaite que les jeunes générations aient toujours l'envie. L'envie d'intégrer Pasteur, l'envie de travailler en communauté dans cet endroit mythique, l'envie de se consacrer entièrement à cet Institut.

Lors d'un reportage télévisé sur l'Institut Pasteur, une phrase prononcée par une chercheuse m'a beaucoup marqué. Elle expliquait que son objectif au sein de l'Institut était de trouver des petits plus qui feront de grandes choses.

C'est tout le souhait que je formule pour l'Institut.

(1) Jusqu'au 1^{er} mai 2013.



Je souhaite que les jeunes générations aient toujours l'envie. L'envie d'intégrer Pasteur, l'envie de travailler en communauté dans cet endroit mythique...

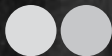


Rencontre avec Alice Dautry

●● DIRECTRICE GÉNÉRALE DE L'INSTITUT PASTEUR



●●
La relation avec les donateurs
est toujours passionnante car
c'est une aventure partagée.



Quel regard portez-vous sur l'année écoulée ?

Elle s'inscrit dans la continuité et la poursuite de nombreux programmes initiés ces dernières années, dans le contexte global que l'on sait, et ses problèmes économiques et politiques... En dépit de ces incertitudes, l'Institut Pasteur a su faire face en mobilisant ses talents en France et dans son réseau international. Finalement, nous avons traversé une année particulièrement intéressante, marquée par l'aboutissement d'importants projets. C'est aussi la dernière fois que je m'exprime dans ce rapport annuel en tant que directrice générale, puisque mon mandat s'achève en octobre 2013, après huit années à la tête de l'Institut Pasteur !

Quels ont été les principaux faits marquants ?

L'inauguration du bâtiment François Jacob, le 14 novembre, en présence de François Hollande, président de la République, a constitué incontestablement le moment fort et tant attendu de 2012. Né il y a sept ans, ce projet, dédié aux recherches sur les maladies émergentes, a été préparé de façon exemplaire avec le conseil d'administration. L'Institut Pasteur renforce ainsi ses capacités de mobilisation contre ces nouvelles menaces en créant l'un des plus grands centres de recherche européens dans le domaine, doté d'équipements hautement technologiques. Ce bâtiment a reçu le nom d'un homme d'exception, celui du professeur François Jacob, chercheur à l'Institut Pasteur et Prix Nobel de médecine en 1965, qui a été chancelier de l'ordre de la Libération et membre de l'Académie française. François Jacob, qui était présent lors de l'inauguration, est malheureusement décédé en avril 2013. Je suis particulièrement heureuse que l'Institut Pasteur ait pu lui rendre cet hommage. Le sujet des maladies émergentes mobilise l'Institut Pasteur depuis longtemps, et notamment au travers de son réseau international de 32 instituts. Au Laos, un nouvel Institut Pasteur a été inauguré en janvier 2012, marquant l'aboutissement d'un travail de plusieurs années pour doter l'Asie du Sud-Est de moyens de recherche contre les risques de pandémie. Ce nouveau centre s'intègre ainsi à notre réseau d'Asie du Sud-Est, qui compte déjà trois Instituts au Vietnam et un au Cambodge. Il a également reçu la visite, en novembre 2012, du président de la République française. Aux côtés de jeunes chercheurs laotiens, il accueille d'ores et déjà plusieurs équipes japonaise, luxembourgeoise et française.

Quelles sont les principales réalisations en matière scientifique ?

La dynamique scientifique de l'Institut Pasteur a tout d'abord été marquée en 2012 par le recrutement d'équipes de chercheurs de premier plan. En tant qu'institution internationale, l'Institut Pasteur continue

d'attirer des « cerveaux » sur son campus parisien. L'année écoulée a également été porteuse de résultats importants sur le plan scientifique. Une équipe de chercheurs, dirigée par Fabrice Chrézien en collaboration avec Shahragim Tajbakhsh, a par exemple démontré la faculté des cellules souches de demeurer dans un état dormant plusieurs jours dans des tissus post mortem. Cette découverte fondamentale laisse entrevoir de nouveaux moyens de conservation des cellules souches à usage thérapeutique pour de nombreuses maladies. Des travaux importants ont également été menés sur l'autisme par l'équipe de Thomas Bourgeron. L'ensemble des résultats a démontré l'importance des gènes synaptiques dans le déclenchement et l'évolution de ce syndrome. Ensuite, compte tenu des résistances de plus en plus nombreuses observées ces dernières années face aux traitements contre le paludisme, l'Institut Pasteur mobilise ses équipes partout dans le monde. Des chercheurs ont découvert cette année de nouvelles molécules capables d'enrayer le développement du parasite *Plasmodium falciparum*. La nouvelle est importante et constitue un espoir majeur. Concernant la fibrose, une hypercicatrisation anormale, une de nos équipes a pu identifier les cellules impliquées dans la formation du tissu pathologique, ce qui permet d'envisager une nouvelle approche thérapeutique pour les maladies fibrotiques chroniques.



l'institut pasteur renforce ses capacités de mobilisation contre les maladies émergentes en créant l'un des plus grands centres de recherche européens.



De nouveaux partenariats ont été signés...

Effectivement, la vie de l'Institut Pasteur a été ponctuée par deux accords importants de coopération internationale en 2012. Le premier vise à l'application du règlement sanitaire international établi par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2007. Dans ce contexte, les instituts de notre réseau international auront un rôle clé dans le pays où ils travaillent afin d'améliorer la réponse aux épidémies. Le second implique à nos côtés le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad). Il s'agit avant tout de renforcer notre collaboration internationale sur les maladies infectieuses et les anthroozoonoses, c'est-à-dire les maladies passant de l'animal à l'homme.

L'Institut Pasteur, c'est toujours un rayonnement international...

Les axes internationaux correspondent à une stratégie globale suivant trois directions : ouverture très large à des partenariats internationaux ; développement des moyens les meilleurs, aussi bien humains que technologiques ; transmission, enseignement, formation. En premier lieu, nous collaborons de façon permanente avec les grandes instances scientifiques internationales telles que les universités de nombreux pays ou

des organisations internationales, l'OMS, le département de Santé américain, le Wellcome Trust, mais aussi avec de nombreux partenaires français. Ensuite, nous continuons de soutenir les acteurs de la recherche partout dans le monde. Nous avons lancé en 2012 un nouveau programme de recrutement de scientifiques de haut niveau qui vont devenir des leaders dans leur pays d'origine. Il s'agit de favoriser leur retour afin qu'ils puissent créer leur propre équipe de recherche. À l'issue du premier appel d'offres, deux chercheurs vont créer leur équipe en Centrafrique et au Cameroun. D'autre part, un effort important a été réalisé pour créer des laboratoires de haute sécurité pourvus d'équipements et de technologies de pointe nécessaires à la réalisation de projets de recherche, notamment dans le domaine des maladies infectieuses. Le dernier volet de notre stratégie concerne l'enseignement et la formation, car il nous revient de préparer les scientifiques de demain. Par exemple, nous avons recruté en 2012 une dizaine d'étudiants issus de diverses régions de la planète qui nous rejoignent à Paris le temps de faire leur thèse.

Les chercheurs de l'Institut Pasteur ont aussi reçu plusieurs prix...

La qualité de nos travaux scientifiques a été distinguée en 2012 : Philippe Sansonetti a reçu le Grand Prix Inserm, en reconnaissance de ses travaux de recherche sur l'infection microbienne, et Christine Petit, le Prix international de recherche sur le cerveau 2012, The Brain Prize. En parallèle, quatre équipes de chercheurs ont été distinguées par l'European Research Council (ERC), deux dans la catégorie « Starting Grants » et deux dans la catégorie « Advanced Grants ».

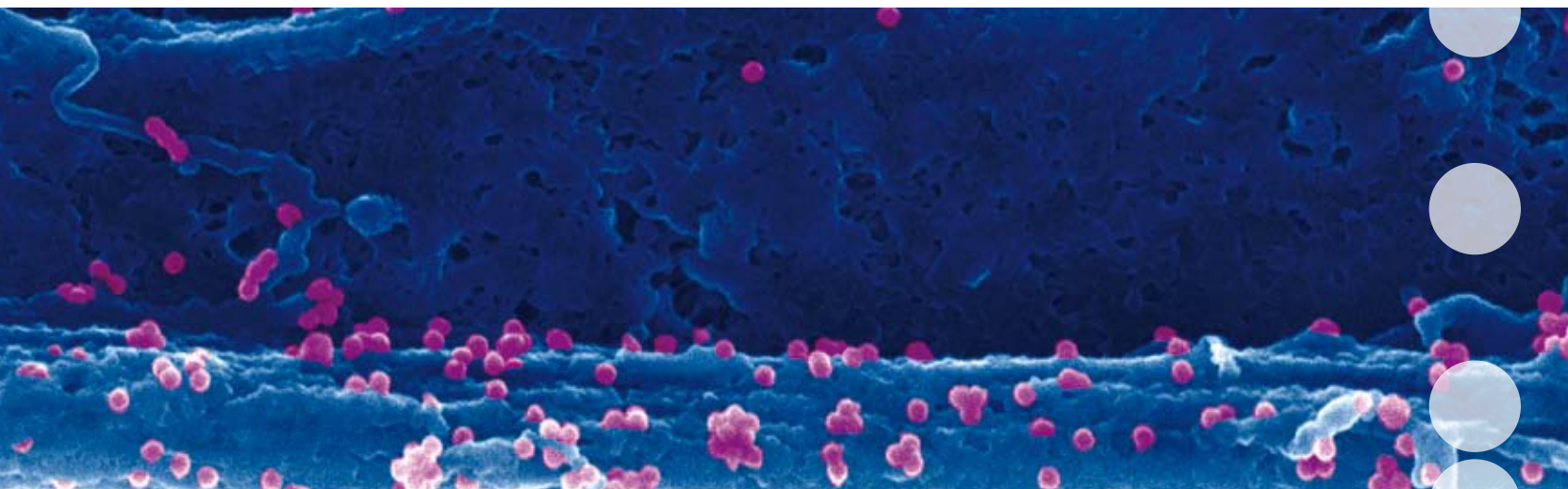
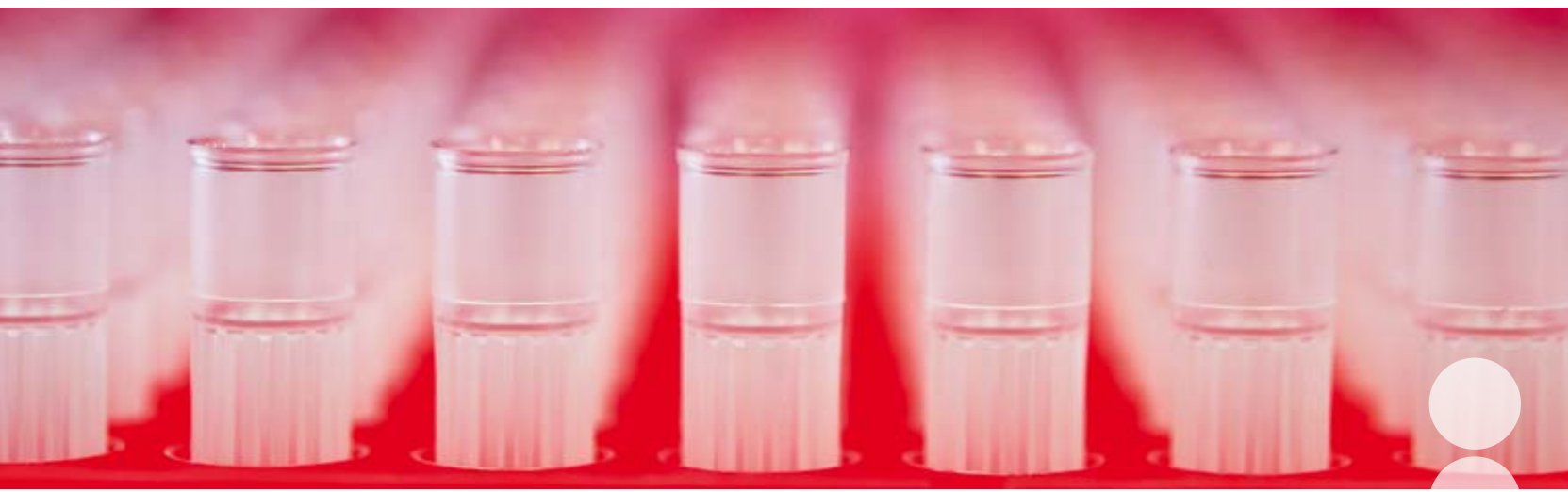
La générosité des particuliers et des entreprises a-t-elle été au rendez-vous en 2012 ?

Absolument ! Le mécénat a presque doublé en cinq ans alors que l'on connaît une crise économique importante ! Plus que jamais, l'Institut Pasteur est accompagné par de nombreux mécènes, entreprises, donateurs et testateurs qui nous aident à la fois sur des programmes de recherche et récemment sur la construction du bâtiment François Jacob. La relation avec les donateurs est toujours passionnante car c'est une aventure partagée. Lors du Pasteurdon, notre opération annuelle de sensibilisation et d'appel aux dons, les chaînes de la TNT sont restées fidèles à leur engagement auprès de l'Institut Pasteur. Quant à notre marraine, Alexandra Lamy, elle est absolument extraordinaire et réellement passionnée : elle a même quitté des tournages pour être à nos côtés ! Enfin, les Prix Sanofi-Institut Pasteur pour l'innovation en recherche biomédicale ont été créés et seront renouvelés cette année.

Un dernier message pour les chercheurs...

Je suis fier du travail accompli par l'ensemble des équipes depuis que j'ai pris la direction de l'Institut Pasteur en 2005. L'Institut Pasteur s'est réellement transformé dans sa science, dans son organisation et « physiquement ». Les résultats scientifiques de nos équipes ont été publiés dans les meilleures revues internationales, y compris par les Instituts Pasteur du réseau international ! Aujourd'hui, l'Institut est à la pointe du progrès. Mais cela ne se fait pas tout seul. C'est un mouvement perpétuel, comme on le dit en physique, un équilibre métastable : la juste mesure d'instabilité pour créer du nouveau. Je crois que l'Institut Pasteur est prêt à relever tous les défis, alors je dis osez !

La découverte pour



scientifique une santé durable



La dynamique et l'organisation de la recherche à l'Institut Pasteur visent à fournir aux équipes scientifiques les moyens nécessaires à la réalisation de projets ambitieux et innovants. L'investissement permanent dans les technologies de pointe, les collaborations étroites avec les partenaires du Réseau International des Instituts Pasteur ainsi que la valorisation des découvertes et la transmission des valeurs constituent les piliers d'une recherche de haut niveau menée au sein des laboratoires.

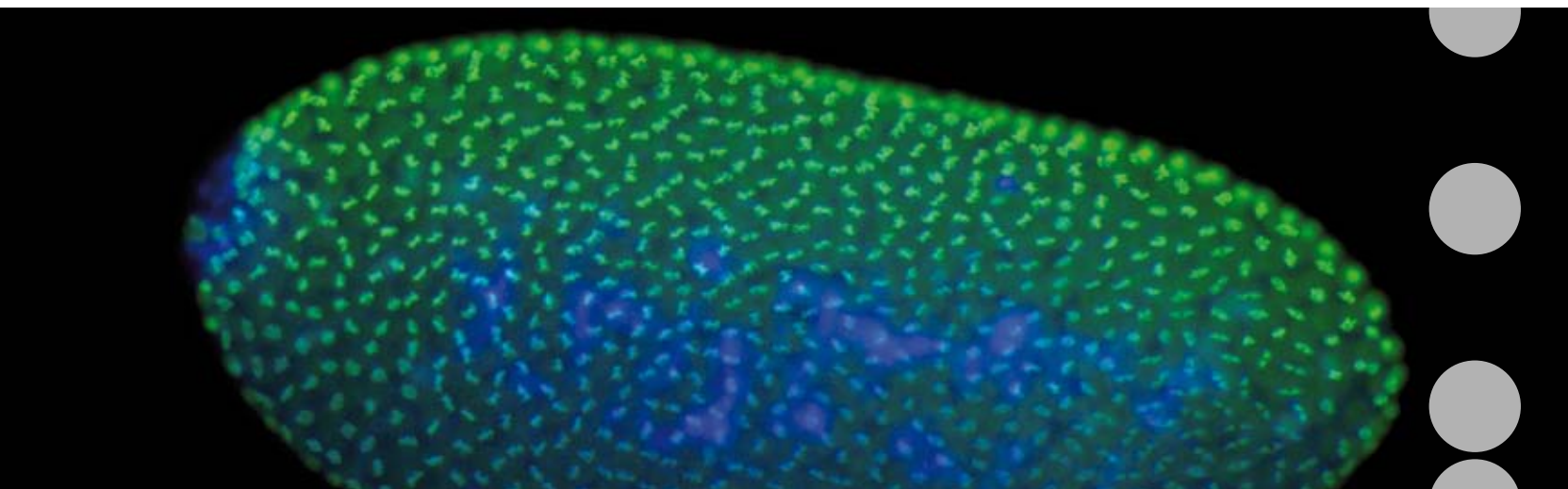
8
Recherche

37
Centre
médical

38
Valorisation

40
Enseignement

42
International



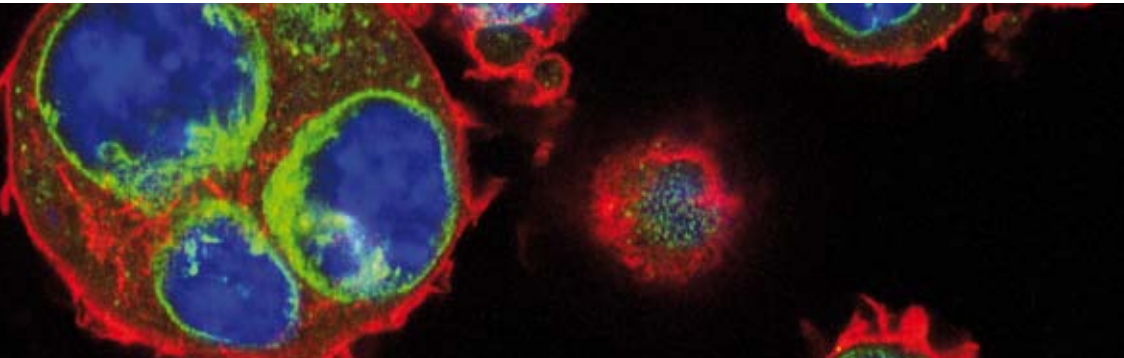
Une recherche multidisciplinaire



Biologie cellulaire et infection	10
Biologie du développement et cellules souches	12
Biologie structurale et chimie	14
Génomomes et génétique	16
Immunologie	18
Infection et épidémiologie	20
Microbiologie	22
Neuroscience	24
Parasitologie et mycologie	26
Virologie	28
Plates-formes technologiques	30
CNR et CCOMS	34
Recherche clinique	36

Le département Biologie cellulaire et infection s'intéresse aux mécanismes qui régissent le fonctionnement des cellules et 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.

Biologie cellulaire et infection



Cellules de drosophile, ici étudiées pour comprendre l'un des mécanismes de la tumorigenèse. En bleu, l'ADN ; en vert, les limites des noyaux ; en rouge, le cytosquelette d'actine.

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

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

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

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

APRÈS LA MICROSCOPIE... LA NANOSCOPIE ?

Les techniques classiques d'observation par microscopie optique offrent un pouvoir de résolution relativement faible, ne pouvant distinguer des structures cellulaires et moléculaires qu'à une échelle de 200 à 300 nanomètres. La plupart des virus étant de taille inférieure, des technologies d'imagerie plus précises sont nécessaires pour définir leur structure interne. Le groupe Imagerie et modélisation de Christophe Zimmer, en collaboration avec l'unité Virologie moléculaire et vaccinologie, dirigée par Pierre Charneau, a dans ce contexte mis au point une nouvelle approche de microscopie optique, dix fois plus résolutive que les microscopes traditionnels. Combinant deux méthodes récentes d'imagerie, la microscopie superrésolutive Palm (formation d'une image HD à partir de milliers de clichés basse définition) et le marquage FLAsH (visualisation par fluorescence), elle permet d'explorer des structures cellulaires sans affecter leurs fonctions. Les chercheurs ont grâce à ce procédé pu observer le virus du sida et démontré que, contrairement à l'hypothèse jusqu'alors dominante, la capside contenant le génome viral reste intacte jusqu'à l'entrée du VIH dans le noyau des cellules. Elle pourrait ainsi jouer un rôle important dans le cycle réplcatif du virus. Le développement de cette nouvelle approche d'observation non invasive offre des perspectives d'exploration uniques pour l'étude des complexes microbiens et de leurs interactions avec les cellules hôtes.

12 ENTITÉS DE RECHERCHE

2 PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES

L'AMIBIASE : UNE MALADIE PARASITAIRE NÉGLIGÉE

Les recherches de l'unité Biologie cellulaire du parasitisme, dirigée par Nancy Guillén-Aghion, portent sur l'amibiase, une maladie parasitaire provoquant des diarrhées sanglantes, particulièrement meurtrière dans les régions chaudes et pauvres du globe. En 2012, l'unité s'est engagée en tant que partenaire au sein du laboratoire d'excellence ParaFrap et a dans ce cadre fait deux avancées importantes. La première concerne l'étude des maladies infectieuses via l'analyse de l'histoire évolutive des espèces parasitaires et la régulation génétique. En se penchant sur l'ARN de l'amibe, le parasite en cause, les chercheurs ont pu écarter l'hypothèse du rôle essentiel de la maturation de cette molécule dans sa virulence et réorienter les pistes d'investigations vers des régulations dues à la présence des ARN ne produisant pas de protéines. Grâce à une collaboration avec des cliniciens, ils ont d'autre part observé des fragments d'intestins humains et pu déterminer comment les amibes franchissent la barrière intestinale : ne pouvant pénétrer la première couche de collagène, superficielle mais très dense, elles glissent dessus pour atteindre, à la faveur d'une ouverture, les strates moins compactes, qu'elles dégradent, déclenchant ainsi le processus inflammatoire à l'origine de la maladie. Cette découverte ouvre des perspectives pour étudier d'autres maladies intestinales telles que le cancer du côlon, pathologie également liée à un processus inflammatoire mal contrôlé.



Grand Prix Inserm 2012

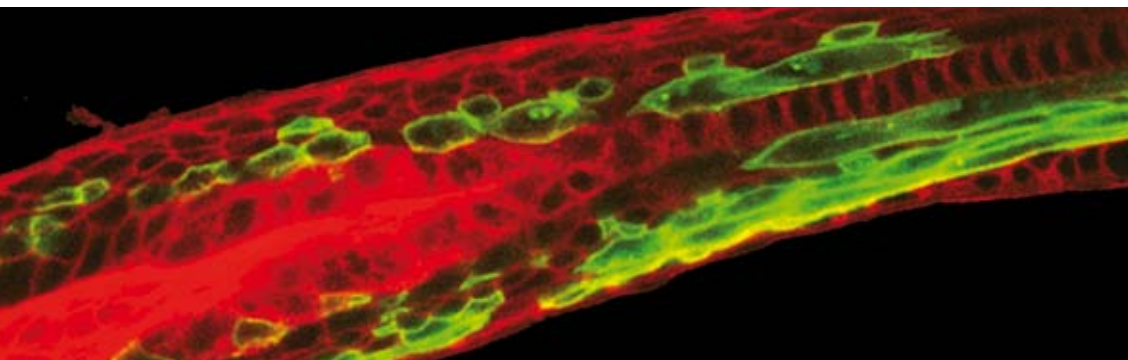
Philippe Sansonetti, chef de l'unité Pathogénie microbienne moléculaire (Institut Pasteur Inserm 786) et professeur à l'Institut Pasteur et au Collège de France, est lauréat du Grand Prix Inserm 2012, « *en reconnaissance de ses travaux de recherche sur l'infection microbienne* ». Cette distinction rend un hommage appuyé à une personnalité dont les travaux de recherche ont contribué aux progrès dans la connaissance de la physiologie humaine, en thérapeutique et plus largement dans le domaine de la santé. Philippe Sansonetti a été pionnier dans la mise au jour des bases génétiques de la virulence des bactéries, notamment de *Shigella*, responsable de la dysenterie, dont il a étudié l'intégralité des étapes nécessaires au processus infectieux.

DES BACTÉRIES SUIVIES À LA TRACE

Le groupe Dynamique des interactions hôte-pathogène, dirigé par Jost Enninga, a développé depuis plusieurs années une technique permettant de visualiser et de quantifier par microscopie à fluorescence la localisation de bactéries invasives dans les cellules humaines. Grâce à ce procédé, les chercheurs sont capables de pister en temps réel et à l'échelle d'une cellule unique les déplacements des bactéries, dans le cytoplasme ou les compartiments cellulaires appelés vacuoles. En collaboration avec l'unité de Roland Brosch, spécialiste des mycobactéries, les chercheurs ont pu montrer que, contrairement à ce qui était largement admis jusqu'alors, les bactéries *M. tuberculosis*, responsables de la tuberculose, ne restaient pas enfermées dans le phagolysosome, les vésicules cellulaires où elles étaient censées se multiplier tout en résistant à la destruction par l'hôte. Elles provoquent la rupture de ce compartiment pour gagner le cytoplasme. Cela déclenche la mort de la cellule infectée, qui est rapidement exécutée par nécrose. Les chercheurs ont identifié le mécanisme par lequel les bactéries rompent le phagolysosome. Celui-ci fait intervenir une protéine appelée ESAT6, dont les 10 derniers composants semblent particulièrement essentiels. Une cible thérapeutique intéressante, puisqu'une drogue bloquant ESAT6 empêcherait la relocalisation des bactéries, et du même coup le processus infectieux.

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

Biologie du développement et cellules souches



Follicule pileux vu par fluorescence. En vert, les cellules souches et les cellules issues de leurs divisions, qui se répartissent le long du follicule au cours de sa croissance, de bas en haut.

Le département cherche à comprendre comment un organisme multicellulaire comme l'homme, ayant un fonctionnement hautement intégré, se construit à partir d'une cellule unique, l'œuf fécondé. Les sujets de recherche s'articulent autour de quatre problématiques centrales :

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

En 2012, le département a accueilli un nouveau groupe de recherche, dirigé par un jeune scientifique. Par ailleurs, le projet de laboratoire d'excellence (LabEx) Revive, dans le cadre du programme Investissements d'avenir, doit permettre de recruter de nouvelles équipes dans les prochaines années. Ce financement sur dix ans permettra de fédérer et de coordonner un réseau pasteurien et francilien d'experts sur les cellules souches, pour créer à terme un pôle reconnu mondialement en médecine régénérative.

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

UNE CIBLE THÉRAPEUTIQUE CONTRE LA SCLÉROSE EN PLAQUES

Chez les patients souffrant de sclérose en plaques (SEP), certains globules blancs, les lymphocytes T, sont anormalement activés et produisent trop de cytokines, les molécules messagères du système immunitaire. Par ailleurs, ces cellules expriment des protéines de virus qui ne sont pas le résultat d'une infection, mais proviennent d'anciennes séquences virales, intégrées dans l'ADN humain au cours de l'évolution. En temps normal, ces virus ne s'expriment pas car la cellule sait les garder sous contrôle, grâce à une protéine régulatrice, HP1, qui se fixe sur des protéines structurantes au niveau de ces séquences génétiques. Ce mécanisme est dit épigénétique, car il affecte les protéines structurantes et non l'ADN lui-même. En établissant un parallèle inédit entre ces deux événements pathologiques – la surproduction de cytokines et l'expression de séquences virales –, l'équipe de Christian Muchardt (unité Régulation épigénétique) a fait une découverte étonnante : le dérèglement de la production de cytokines est également lié à la protéine HP1. Celle-ci bloque en effet aussi les gènes des cytokines. Mais chez les malades atteints de SEP, son site de fixation sur les protéines structurantes est détruit, et l'inhibition est levée. Ces observations ouvrent des perspectives thérapeutiques intéressantes, fondées sur la mise au point de composés chimiques capables de corriger le mécanisme épigénétique défectueux, et qui pourraient alors constituer de bons candidats médicaments contre la SEP.

12 ENTITÉS DE RECHERCHE

1 CENTRE D'INGÉNIERIE GÉNÉTIQUE MURINE

DES CELLULES SOUCHES BIEN DIFFÉRENTES

Chez l'adulte, les organes possèdent des cellules souches, capables de les régénérer. Lorsqu'ils sont au repos, ces cellules souches sont dites « quiescentes », dans un état de sommeil léger. Mais après une activité physique ou une blessure, elles se réveillent et se multiplient pour réparer le muscle. Or, le Pr Shahragim Tajbakhsh et son équipe Cellules souches et développement ont montré en 2012 que les muscles au repos possédaient non seulement les cellules souches quiescentes, mais également des cellules dormantes, au métabolisme réduit et au repos plus profond. Les cellules souches quiescentes expriment faiblement une protéine appelée Pax7 (cellules Pax7-low) alors que, dans les dormantes (Pax7-high), elle est très présente. Ensuite, en collaboration avec l'équipe du Pr Fabrice Chrétien (voir page 20), les scientifiques ont établi que les muscles de personnes décédées pouvaient conserver pendant quelques jours leur capacité de régénération en plongeant l'ensemble de leurs cellules souches en dormance. Lorsqu'il faut régénérer le muscle, en revanche, toutes ces cellules se réveillent : elles se divisent en produisant soit une cellule fille souche et une cellule fille du muscle, selon un processus de répartition de l'ADN différent pour les Pax7-high et les Pax7-low, soit deux cellules filles identiques. Pour le Pr Tajbakhsh, qui a reçu un financement de l'European Research Council, « *réduire leur activité métabolique permet aux cellules souches de rester en vie ; après blessure ou quand les conditions redeviennent favorables, elles peuvent choisir différents modes de division* ».



Nouvelle équipe

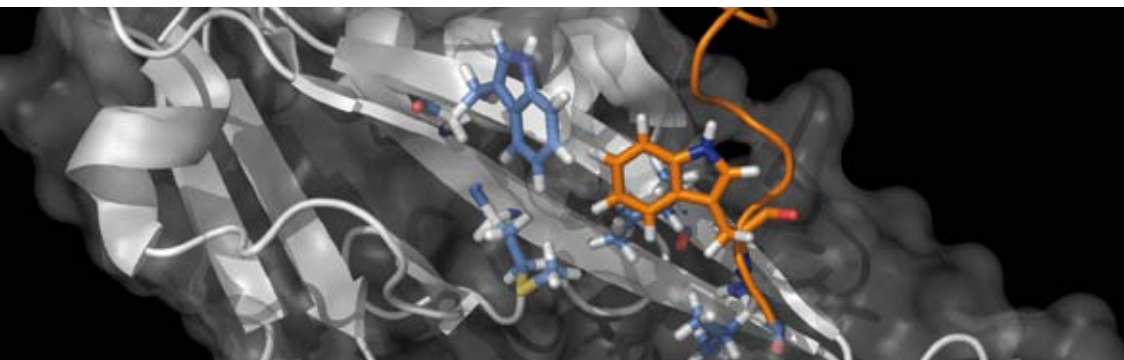
Le département a accueilli en 2012 le nouveau groupe Imagerie et régulation de la morphogenèse chez les vertébrés supérieurs (Institut Pasteur-CNRS), dirigé par Jérôme Gros. L'équipe étudie les concepts généraux de l'embryogenèse, en prenant pour modèle la formation des membres. Les chercheurs observent, sur l'embryon de poulet et de caille, la mise en place des structures embryonnaires, au niveau cellulaire et dynamique. Grâce à une approche associant l'embryologie classique à des techniques de pointe en génétique moléculaire, biologie cellulaire, microscopie photonique et biophysique, ils peuvent suivre, au sein même de l'embryon en développement, le devenir, le comportement et la régulation moléculaire de cellules marquées par fluorescence. Avec ces études, les scientifiques espèrent pouvoir mieux comprendre l'origine des malformations des membres.

POURQUOI NOS CELLULES NE SONT PAS TOUTES IDENTIQUES

Lorsqu'une cellule se divise, l'information génétique et les différentes molécules qu'elle contient sont généralement réparties de manière égale entre les deux cellules filles. La protéine Numb est une exception notable : elle est spécifiquement héritée par une seule des cellules filles, lors de divisions dites asymétriques. Chez l'homme, ce mécanisme est essentiel : il est impliqué notamment dans l'autorenouveau des cellules souches, et son inactivation peut conduire au développement de tumeurs. Or, le mode d'action de la protéine Numb lors des divisions asymétriques n'était jusqu'alors pas clairement établi. Les chercheurs de l'unité Génétique du développement de la drosophile, dirigée par François Schweisguth, se penchent sur ce phénomène, à travers l'étude d'un organisme modèle : la mouche *D. melanogaster*. En 2012, ils ont montré comment Numb régulait l'activité de Notch, une autre protéine située à la surface des cellules, déjà connue pour être essentielle au développement de l'embryon, et dont le dysfonctionnement désorganise la formation du tube digestif, de la peau et du système nerveux. Dans la cellule fille qui en hérite, Numb empêche en effet l'accumulation de Notch au niveau de la membrane, et donc son activation. Les chercheurs ont pour cela développé une sonde fluorescente et pu suivre en temps réel l'activation de Notch dans une seule des cellules filles au sein de l'organisme vivant et entier. Ces travaux fondamentaux contribuent à la compréhension des mécanismes complexes qui régulent la production des cellules souches.

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, principalement lorsqu'elles ont un rôle en pathologie humaine. Ces travaux fournissent des éléments clés pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Biologie structurale et chimie



Une molécule du virus de la rage (structure en orange) vient interagir spécifiquement avec une protéine neuronale (en gris), perturbant ainsi l'équilibre vie/mort de la cellule.

Le département Biologie structurale et chimie étudie la structure tridimensionnelle de molécules (protéines, ARN, ADN) pour mieux comprendre leurs fonctions biologiques et leurs rôles éventuels dans le développement de maladies infectieuses (tuberculose, maladie de Chagas, paludisme...), de maladies 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 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 sur des cibles potentielles;
- 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 ou à leur exploitation.

En 2012, le département a accueilli deux nouvelles équipes, l'une dédiée à l'activité de protéomique et l'autre à l'étude de la transmission du message nerveux.

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

AU CŒUR DES PROTÉINES

Depuis juillet 2012, Julia Chamot-Rooke dirige l'unité Spectrométrie de masse structurale et protéomique ainsi que la plate-forme Protéomique, qui lui est adossée. Cette nouvelle équipe développe des méthodes d'analyses originales pour identifier, caractériser et quantifier des protéines d'importance en santé humaine. Les protéines suscitent aujourd'hui un nouvel intérêt au sein de la communauté scientifique. Elles assurent, il est vrai, la grande majorité des fonctions cellulaires. Elles sont aussi des cibles majeures des altérations dans la cellule cancéreuse... Les progrès de la spectrométrie de masse et le volume considérable de données génomiques générées ces dernières années ont ainsi permis à la protéomique de voir le jour. Alors que les méthodes traditionnelles reposent sur l'analyse de petits fragments de protéines, les scientifiques de l'unité s'appuient sur des mesures de masse de protéines entières, ce qui réduit fortement la perte d'information. Cette technologie de pointe leur a récemment permis d'étudier la bactérie *Neisseria meningitidis*, responsable de méningites, et de caractériser d'une manière inédite une modification chimique sur une de ses protéines... une modification essentielle à la dissémination et à la virulence de la bactérie.

13 ENTITÉS DE RECHERCHE

4 PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES



SUR LES TRACES DU MESSAGE NERVEUX

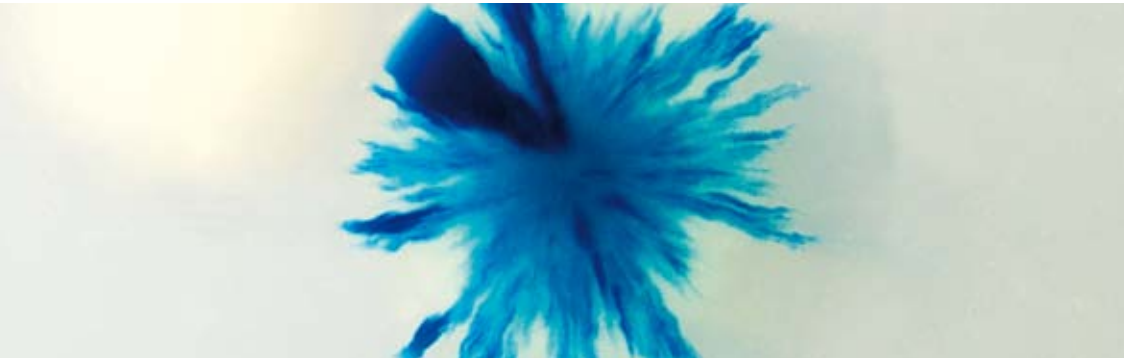
En 2012, le département a accueilli le nouveau groupe Mécanismes moléculaires de transport membranaire, dirigé par Nicolas Reyes. Les recherches de cette équipe portent sur la transmission du message nerveux dans le cerveau et la moelle épinière. Les scientifiques étudient en particulier le transport du glutamate, un petit composé chimique chargé de transmettre le message nerveux de neurone en neurone. Le glutamate est un neurotransmetteur essentiel chez l'homme, mais à haute concentration, il devient toxique. On sait par exemple que lors d'un accident vasculaire cérébral, il s'accumule fortement entre les neurones, ce qui conduit à la mort des cellules nerveuses. De même, sans pourtant qu'une relation de cause à effet ne soit établie, cet excès de glutamate est également retrouvé chez des patients atteints de maladies neurodégénératives, comme celles de Parkinson ou d'Alzheimer. L'équipe de Nicolas Reyes se penche sur le mécanisme moléculaire qui permet aux neurones de capturer le glutamate et de contrôler ainsi sa concentration extracellulaire, pour le bon fonctionnement du cerveau. Les scientifiques suivent pour cela une approche multidisciplinaire originale, associant cristallographie aux rayons X, calorimétrie, spectroscopie de fluorescence et électrophysiologie. Nicolas Reyes a, pour mener ces recherches, reçu en 2012 un des financements très sélectifs du European Research Council (ERC) destinés aux jeunes chercheurs.

VIE ET MORT DES NEURONES SOUS CONTRÔLE... D'UN VIRUS

Les virus sont capables de détourner la machinerie des cellules à leur profit. C'est le cas du virus de la rage, qui doit maintenir en vie les neurones qu'il infecte pour assurer sa dissémination dans l'organisme. En s'appuyant sur ce modèle, le groupe de Nicolas Wolff, dans l'unité Résonance magnétique nucléaire, en collaboration avec une équipe de virologie dirigée par Monique Lafon, s'attache à résoudre les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent la survie neuronale. Celle-ci est en partie contrôlée par l'association de deux enzymes produites par la cellule : MAST2 et PTEN. Ces deux protéines, associées en complexe, interviennent dans le maintien de l'homéostasie cellulaire, équilibre entre la vie et la mort de la cellule. Les chercheurs ont découvert qu'une protéine du virus interfère avec la formation du complexe MAST2/PTEN. Les structures atomiques de ces protéines résolues par résonance magnétique nucléaire ont montré que la protéine virale mime très finement les déterminants d'interaction des protéines MAST2 et PTEN, et qu'elle entre efficacement en compétition avec PTEN pour se fixer à MAST2. Les enzymes cellulaires sont alors délocalisées hors du noyau, ce qui les empêche de remplir leur fonction... le neurone est maintenu en vie. Ce travail illustre l'idée essentielle selon laquelle une protéine, pour être active, doit se trouver à la bonne place, au bon moment, et avec les bons partenaires pour assurer sa fonction cellulaire.

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.

Génomes et génétique



Colonie de *Vibrio cholerae*. En bleu, les bactéries dont les chromosomes ont été fusionnés.

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 streptocoques, des vibrios, des légionelles et d'autres bactéries pathogènes ou modèles font l'objet d'investigations poussées qui visent à comprendre leurs modes de vie et les déterminants de leur caractère pathogène. Les levures sont également étudiées, à la fois comme organismes à part entière et comme modèles pour mieux comprendre la génétique humaine.

Le département se penche en outre sur l'évolution des agents infectieux et les pressions sélectives qu'ils ont exercées sur les gènes humains au cours du temps. L'avancée de ces programmes de recherche s'appuie pour une large part sur les nouvelles technologies de séquençage et de génotypage.

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

DENFREE : UN CONSORTIUM MONDIAL POUR CONTRÔLER LA DENGUE

Coordonné à l'Institut Pasteur par Anavaj Sakuntabhai, chef de l'unité Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses, le projet Denfree est un ambitieux programme international pour l'étude de la dengue. Impliquant 14 institutions partenaires issues de huit pays en Europe, Asie et Amérique latine, il vise à mieux comprendre et à contenir les épidémies de dengue qui touchent de nouvelles régions du globe. Il est financé par l'Union européenne à hauteur de 6 millions d'euros. « *De l'épidémiologie à l'immunologie, de la climatologie à la géographie, le projet Denfree doit nous permettre d'étudier la dengue sous des aspects complémentaires* », explique Anavaj Sakuntabhai. Le virus de la dengue, transmis par les moustiques, peut provoquer des symptômes variés, de quelques courbatures sans gravité à une fièvre hémorragique mortelle. Il peut également infecter un individu sans que celui-ci ne développe la maladie. Ce portage asymptomatique du virus est l'un des principaux axes d'étude du programme. Les personnes infectées mais sans symptômes peuvent-elles transmettre la maladie ? Comment résistent-elles au virus ? « *La mise au point d'un kit de diagnostic rapide et précis nous permettra de tester de façon systématique la famille et les voisins des patients souffrant des symptômes aigus de la dengue et facilitera l'identification de ces porteurs sains*, souligne Anavaj Sakuntabhai. *Nous espérons, à terme, pouvoir établir des modèles prédictifs, pour anticiper les épidémies et mettre au point des méthodes efficaces de contrôle des moustiques.* »

14 ENTITÉS DE RECHERCHE

4 PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES

EXPRESSION DES GÈNES : LA QUALITÉ PLUTÔT QUE LA QUANTITÉ

Pour produire l'ensemble des protéines dont elle a besoin à partir de son ADN, la cellule met en œuvre une succession d'étapes finement régulées, incluant la production d'une molécule intermédiaire, l'ARN (étape de transcription), sa maturation et sa traduction en protéines. Ces processus essentiels doivent être fidèlement suivis, car un dysfonctionnement peut avoir, à terme, des conséquences graves, comme la genèse de tumeurs. Ce sont précisément les mécanismes de « contrôle qualité » de l'expression génétique qui intéressent les chercheurs de l'unité Génétique des interactions macromoléculaires, dirigée par Alain Jacquier.

L'équipe a déjà identifié plusieurs processus de contrôle et a ainsi pu mettre en lumière des phénomènes étonnants et insoupçonnés : chez les organismes dits « eucaryotes », dont l'homme fait partie, la transcription n'est pas restreinte aux seuls gènes, mais s'étend à presque l'ensemble du génome, y compris aux régions qui en sont dépourvues. Grâce aux mécanismes de contrôle qualité adéquats, les ARN correspondants sont éliminés si rapidement qu'ils sont totalement indétectables. En collaboration avec une équipe du CNRS à Gif-sur-Yvette, les chercheurs ont récemment montré que ces mécanismes peuvent dégrader jusqu'à deux tiers de certains ARN, pourtant abondants. Ces travaux soulignent le caractère essentiel des mécanismes du contrôle qualité... une bonne raison pour la cellule d'y consacrer tant d'énergie.



Nouvelle plate-forme

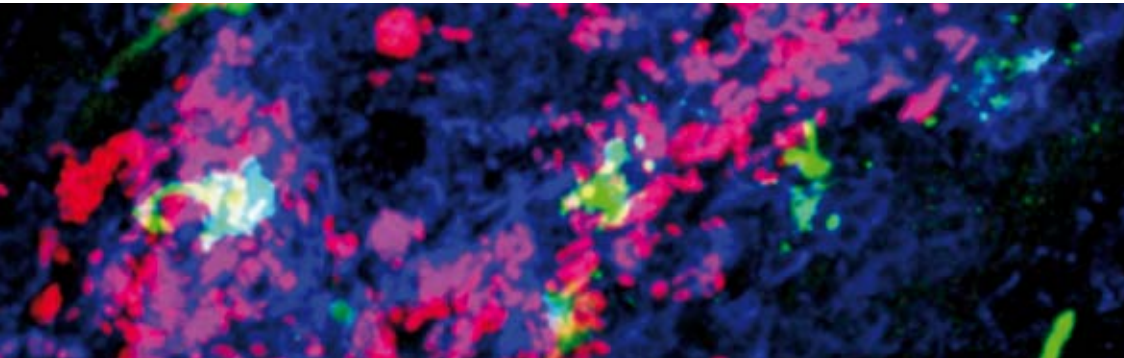
Créée en 2012, la plate-forme Génotypage des eucaryotes est la première de l'Institut Pasteur à se consacrer aux organismes supérieurs. Les deux technologies haut débit qu'elle offre, l'une de génotypage sur puces (détection de variations génétiques), l'autre de séquençage (lecture « lettre à lettre » des gènes), permettent de repérer des anomalies génétiques responsables de pathologies, ou encore des gènes conférant une sensibilité ou une protection contre certaines maladies. L'équipement de séquençage, dit de dernière génération, est aujourd'hui considéré comme la technologie d'avenir dans le domaine. Pour faciliter l'utilisation de ces appareils, l'équipe de la plate-forme, dirigée par Béatrice Regnault, a mis au point un processus automatisé, grâce auquel les chercheurs peuvent eux-mêmes définir des profils d'expériences sur mesure.

VERS L'OPTIMISATION DE GÉNOMES BACTÉRIENS

L'unité Plasticité du génome bactérien, dirigée par Didier Mazel, cherche à comprendre pourquoi certaines espèces bactériennes possèdent un génome divisé en plusieurs chromosomes. S'appuyant sur le modèle *Vibrio cholerae*, bactérie responsable du choléra, devenu le paradigme des bactéries à plusieurs chromosomes, les chercheurs ont publié en 2012 un article fondateur où ils discutent des avantages sélectifs conférés par le fractionnement du génome bactérien et dévoilent certains des mécanismes moléculaires associés à sa maintenance. Ils ont pour cela remodelé profondément la structure du génome de *V. cholerae* pour créer des mutants à l'architecture génomique variable, dont un mutant avec un chromosome unique. On savait déjà que des modifications dites épigénétiques de l'ADN de *V. cholerae* – modifications héréditaires mais non inscrites dans les gènes – étaient essentielles à sa croissance. L'étude des différents mutants a permis d'établir clairement que c'était à l'étape de duplication des chromosomes qu'intervenait ce contrôle épigénétique. Les chercheurs ont aussi démontré que le fractionnement de leur génome en petits chromosomes conférait un avantage aux bactéries, en limitant l'impact des dommages causés à leur ADN. Une connaissance approfondie de l'organisation des génomes bactériens permettra désormais de proposer des arrangements chromosomiques optimisés qui pourront mener à de nouveaux développements dans le domaine de la biologie synthétique.

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

Immunologie



Infection cutanée par *Leishmania major* (rouge). Alors que seules certaines cellules (vert) sont capables d'activer la réaction immunitaire contre le parasite, le mécanisme de défense peut se mettre en place à distance, dans toutes les cellules (bleu).

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 secondes.

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 1 000 donneurs sains est en cours et permettra de définir les paramètres – génétiques ou environnementaux – qui définissent un système immunitaire sain et sa variabilité naturelle.

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

À LA NAISSANCE DE NOS CELLULES SANGUINES

Les cellules sanguines d'un adulte sont produites par des cellules souches dites hématoïétiques (CSH), situées dans la moelle osseuse. Ces CSH naissent pourtant, lors du développement embryonnaire, incapables de reconstituer les différentes cellules du sang : elles doivent d'abord subir des étapes de maturation. L'équipe d'Ana Cumano, de l'unité Lymphopoïèse, a montré en 2012 que cette maturation passe par l'expression de petites protéines de surface, appelées antigènes d'histocompatibilité. Celles-ci sont présentes sur l'ensemble des cellules de l'organisme adulte, mais les cellules embryonnaires, elles, en sont dépourvues. Or, une cellule adulte infectée par un virus perd ces antigènes de surface. Elle est alors repérée par les *natural killer* (NK), des cellules du système immunitaire chargées d'éliminer les cellules « nues ». Chez un patient recevant une greffe de cellules souches embryonnaires, ces mêmes NK remarquent de la même manière les CSH immatures sans antigènes d'histocompatibilité et les éliminent, compromettant ainsi le succès de la thérapie. Ces travaux ont des implications importantes dans l'utilisation des cellules ES ou issues de tissus embryonnaires pour la thérapie cellulaire. Ils permettent en outre de mieux comprendre les mécanismes de formation de cellules souches adultes, qui doivent être pris en compte pour améliorer les protocoles de production de CSH *in vitro* et traiter des patients par transplantation de moelle osseuse.

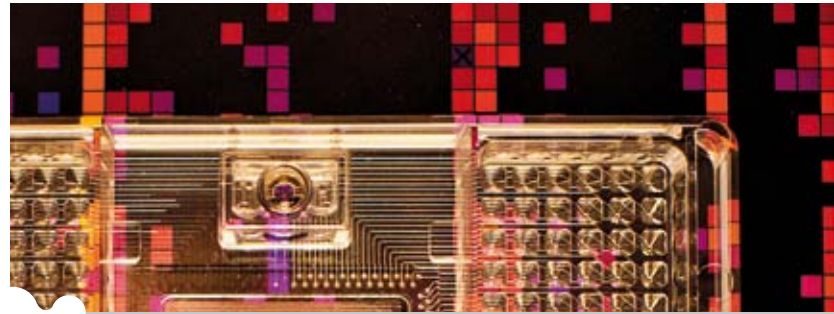
13 ENTITÉS DE RECHERCHE

2 PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES

CONTRÔLER UNE INFECTION À DISTANCE

Les lymphocytes T CD4 sont des cellules du système immunitaire très importantes pour contrer un grand nombre de pathogènes, et en particulier les parasites intracellulaires. Pour cela, les lymphocytes T doivent physiquement interagir avec les cellules infectées et produire, dans la zone de contact entre les deux cellules, une molécule de la famille des cytokines. Celle-ci donnera le signal à la cellule infectée de détruire les parasites qui l'ont envahie.

En utilisant des approches d'imagerie *in vivo* originales, l'unité Dynamiques des réponses immunes, dirigée par Philippe Bousso, a pu réexaminer ce mécanisme et découvert que la cytokine produite par le lymphocyte T CD4 agit non seulement sur la cellule infectée au contact du lymphocyte, mais aussi sur les cellules voisines. L'équipe a pu mesurer le rayon d'action de cette cytokine, estimé à environ 100 micromètres. Grâce à ce mode d'action à distance, les lymphocytes T CD4 peuvent contrôler une infection même s'ils n'interagissent qu'avec une petite proportion des cellules infectées. Ces résultats permettent de mieux comprendre l'orchestration de la réponse immunitaire qui conduit au contrôle d'un pathogène intracellulaire.



Explorer le vivant... cellule à cellule

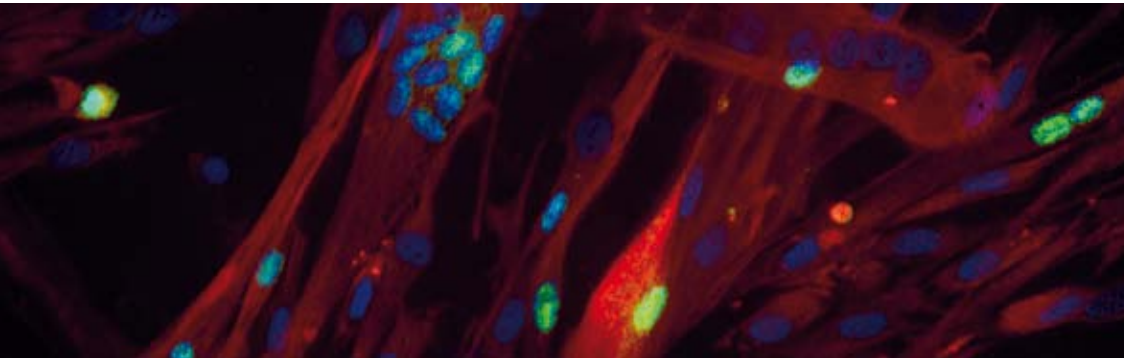
Le département Immunologie s'est doté en 2012 d'un équipement particulièrement attendu des scientifiques de l'Institut Pasteur. Capable de générer le profil d'expression génétique d'une cellule individuelle, il ouvre les possibilités d'exploration de phénomènes biologiques à une nouvelle échelle. D'un côté, les cellules, dans leurs 96 puits respectifs, et, de l'autre, les réactifs, 96 également au maximum. Les microvannes s'ouvrent et, au centre, se réalisent les 9 216 combinaisons d'expériences possibles. Analyse de l'expression des gènes, génotypage, PCR numérique, détection de mutants... les capacités de cette technologie sont multiples. Elle compte d'ores et déjà de nombreux utilisateurs parmi les départements de recherche de l'Institut.

FIBROSE VERSUS CICATRISATION : LES « MAUVAISES » CELLULES IDENTIFIÉES

Des chercheurs, dirigés par Lucie Peduto dans l'unité Développement des tissus lymphoïdes, se sont récemment penchés sur un sujet nouveau pour l'Institut Pasteur : la fibrose. Cette hypercicatrisation pathologique peut, quand elle atteint les organes vitaux, provoquer la mort. Elle s'explique par la production excessive de tissu cicatriciel qui s'accumule lorsqu'un organe subit une agression (traumatisme, infection, inflammation), jusqu'à empêcher son fonctionnement normal. Les mécanismes régulant la production de ce tissu demeurent encore très peu compris, et la mise au point des traitements est délicate : il s'agit de moduler l'action des cellules productrices de ce tissu, les fibroblastes, sans pour autant gêner leur rôle essentiel à la cicatrisation. C'est dans ce contexte que les chercheurs ont découvert l'existence d'une population de fibroblastes directement responsables de la surproduction de tissu cicatriciel. Les chercheurs ont démontré que, dans la peau et le muscle squelettique subissant une blessure aiguë, des fibroblastes surproducteurs sont générés transitoirement à la suite de l'activation de cellules mères logeant autour des vaisseaux. Ces cellules peuvent être éliminées pour éviter l'excès de tissu cicatriciel. Cette découverte pourrait permettre d'envisager une nouvelle approche thérapeutique pour certaines maladies fibrotiques, comme la sclérodémie systémique ou la fibrose du foie, dans lesquelles ces fibroblastes « pathologiques » sont produits de façon chronique.

Avec une volonté permanente de rester en phase avec la réalité clinique, le département Infection et épidémiologie reste particulièrement investi dans les enjeux de santé publique, tout en menant une recherche fondamentale sur les maladies infectieuses.

Infection et épidémiologie



Myotube (fusion de plusieurs cellules souches) obtenu *in vitro* à partir de cellules souches musculaires prélevées dix-sept jours après la mort de l'individu.

Le département étudie les maladies infectieuses dans leur globalité : réservoirs et modes de transmission des agents pathogènes, facteurs de virulence, réponse immunitaire de l'hôte, mécanismes de constitution des lésions tissulaires, facteurs de risque des infections, stratégies thérapeutiques. Il fait pour cela appel à plusieurs disciplines, comme l'immunologie, l'épidémiologie, la microbiologie ou la virologie. Soucieux de rester en contact avec la réalité clinique et pour mener à bien ses investigations chez l'homme, le département collabore avec de nombreux centres hospitaliers sur des études cliniques et épidémiologiques. Il a une importante activité dans le domaine de la santé publique au travers des unités de recherche en épidémiologie et en histopathologie, et aussi des neuf centres nationaux de référence et des trois centres collaborateurs de l'OMS, de la Cellule d'intervention biologique d'urgence, et de la plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique.

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

CELLULES SOUCHES... POST MORTEM

En 2012, les chercheurs de l'unité Histopathologie de Fabrice Chrétien, en collaboration avec l'unité Cellules souches et développement dirigée par Shahragim Tajbakhsh, ont montré que les cellules souches de certains de nos organes étaient capables de survivre jusqu'à dix-sept jours... après notre mort. Quand l'environnement leur devient hostile, ces cellules sont en effet capables de rentrer dans un état de dormance et de réduire leur activité métabolique de manière drastique. Ce processus requiert une organisation cellulaire réduite au strict nécessaire : peu de mitochondries (les organismes producteurs d'énergie dans la cellule) et stocks énergétiques au plus bas. Les cellules souches « endormies » préservent toutefois leur potentiel de division cellulaire, qu'elles peuvent réactiver pour assurer la réparation et la croissance d'un organe ou d'un tissu, quand les conditions redeviennent plus favorables. Elles retrouvent alors aussi leur aptitude à se différencier en cellules adultes parfaitement fonctionnelles. La greffe de cellules souches est déjà utilisée en traitement de maladies comme la leucémie. Mais elle se heurte à de nombreuses contraintes, notamment à la pénurie de cellules compatibles ou leur conservation délicate. La découverte des scientifiques change donc la donne. Et l'utilisation de ces cellules souches à usage thérapeutique offre de formidables espoirs à la médecine, pour traiter les pathologies nécessitant une greffe et réparer, peut-être un jour, un cœur ou un poumon.

16 ENTITÉS DE RECHERCHE

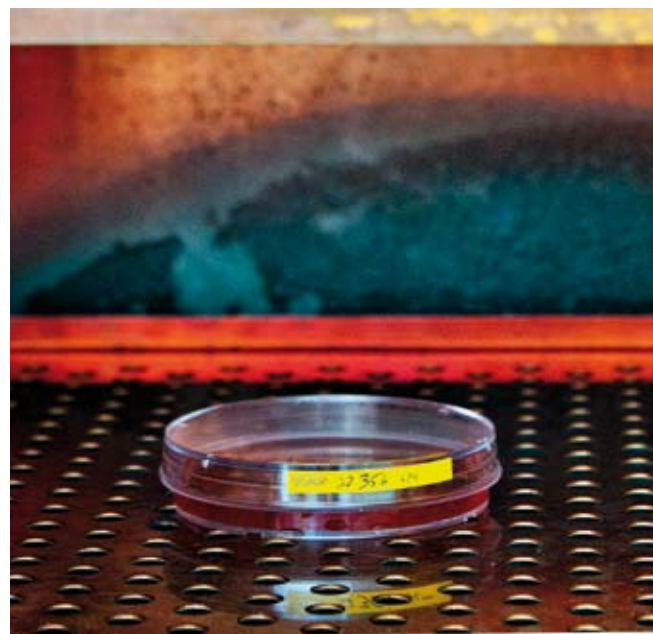
1 PLATE-FORME TECHNOLOGIQUE

LA CUEILLETTE DES LITCHIS À L'ORIGINE DE MÉNINGO-ENCÉPHALITES ?

Arnaud Fontanet et son équipe, de l'unité Épidémiologie des maladies émergentes, étudient depuis plusieurs années les épidémies d'encéphalite pédiatrique dans le nord du Vietnam. En Asie, chez des enfants souffrant de malnutrition, cette pathologie peut être très sévère, et son taux de mortalité avoisine les 25 %. Jusqu'à présent, l'origine de ces épidémies annuelles, survenant en début de saison des pluies, demeurait obscure. Mais en 2012, les chercheurs de l'unité ont publié une étude confirmant la forte corrélation entre la survenue des épidémies et la cueillette des litchis, en juin et juillet. Les zones géographiques les plus touchées sont en effet les plus largement exploitées pour la production du fruit. En outre, les années où la cueillette est décalée de quelques semaines, les épidémies suivent le même retard. L'équipe penche aujourd'hui vers l'hypothèse d'un virus, dont la circulation pourrait être accentuée par les conditions climatiques, chaudes et humides, au moment des récoltes. Le contexte des cueillettes, favorisant pendant quelques semaines les rencontres entre différents groupes et la vie en communauté, jouerait en outre le rôle de « brasseur » et contribuerait fortement à sa dissémination au sein des populations humaines. Avec les équipes de Jean-Claude Manuguerra et de Marc Eloit, les chercheurs se concentrent désormais sur l'identification du virus en cause, étape indispensable pour pouvoir établir des mesures de prévention et proposer une stratégie médicamenteuse efficace.

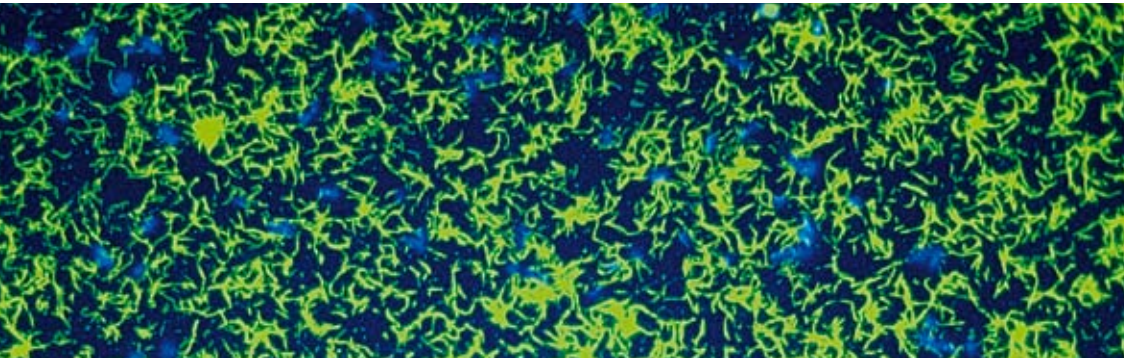
LES CELLULES IMMUNITAIRES DIFFÉRENT D'UN TISSU À L'AUTRE

Depuis les travaux d'Élie Metchnikoff, on connaît l'importance des macrophages, ces cellules du système immunitaire impliquées dans la défense de l'organisme contre les agents infectieux. Ces cellules ne constituent pas une population homogène, et si les immunologistes admettent l'existence de sous-populations, c'est d'abord l'environnement immédiat des macrophages qui exerce une forte influence sur leurs propriétés et leurs fonctions. C'est ce que le professeur Jean-Marc Cavaillon et son équipe de l'unité Cytokines et inflammation ont mis en évidence en étudiant les macrophages résidant au sein des alvéoles pulmonaires. Ces chercheurs avaient déjà montré que, contrairement aux autres, ces macrophages sont incapables, lors d'une infection, d'enclencher le mécanisme physiologique normal de résolution de l'inflammation : ils peuvent être activés en permanence par les produits microbiens et ne parviennent pas à modérer le processus. L'équipe vient de démontrer que cette propriété est due à un environnement immunitaire particulier des poumons, riches en certaines cytokines (les molécules messagères du système immunitaire) et en lymphocytes B (les globules blancs producteurs d'anticorps). Ces découvertes expliquent ainsi comment les approches thérapeutiques, notamment pour le traitement de la septicémie (inflammation généralisée associée à une infection), devront à l'avenir prendre en considération les comportements spécifiques des cellules au sein des différents tissus.



À l'origine de nombreuses maladies infectieuses, les bactéries sont également des outils permettant de mieux comprendre certains mécanismes biologiques. Le département Microbiologie les étudie en tant qu'agents pathogènes et modèles expérimentaux.

Microbiologie



Détection par immunofluorescence de bactéries *Escherichia coli* (en bleu) et des structures à leur surface (« poils », ou *pili*, en vert) leur permettant de former des biofilms.

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

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

UN NOUVEAU MÉCANISME DE TRANSFERT DE GÈNES

Les bactéries ont la capacité d'intégrer à leur chromosome des séquences génétiques mobiles appelées îlots génomiques, qui peuvent leur conférer une résistance à un antibiotique ou un facteur de virulence. Mais les mécanismes de transfert de ces éléments de bactéries à bactéries restaient mal compris. L'unité de recherche *Yersinia*, dirigée par Élisabeth Carniel, en collaboration avec Didier Mazel (unité Plasticité du génome bactérien), s'est penchée sur ce phénomène en prenant pour modèle l'îlot de haute pathogénicité de la bactérie *Yersinia pseudotuberculosis*, responsable chez l'homme de septicémies sévères. Les chercheurs ont montré que le transfert de cet îlot se réalisait spontanément dans des conditions proches de celles de l'environnement (basse température, milieu pauvre en fer). Puis, en recherchant un mécanisme spécifique à l'îlot, ils ont découvert un processus général et jusqu'alors inconnu de transfert de matériel génétique. Baptisé GDT4 (Generalized DNA Transfer at 4 °C), celui-ci fait appel à un plasmide (courte molécule d'ADN indépendante du chromosome bactérien) capable de s'intégrer à peu près n'importe où dans le chromosome, puis de diriger son transfert vers d'autres bactéries. La particularité de GDT4 est que le plasmide n'utilise pas de séquences homologues à l'ADN bactérien pour s'intégrer, ce qui le rend plus universel que les autres mécanismes décrits. Une découverte surprenante, qui pourra peut-être apporter à la biologie un outil inédit de transfert de gène.

13 ENTITÉS DE RECHERCHE

UN MÉCANISME DE SÉCRÉTION HÉRITÉ D'UN BACTÉRIOPHAGE

Principale cause des diarrhées nosocomiales postantibiotiques, la bactérie *Clostridium difficile* secrète deux toxines responsables de son pouvoir de virulence. Si on connaissait déjà les facteurs régulant l'expression des toxines, leur sécrétion, elle, restait à définir. C'est désormais chose faite, grâce aux travaux du laboratoire Pathogénèse des bactéries anaérobies, dirigé par Bruno Dupuy. L'équipe vient de montrer que *C. difficile* utilise un mécanisme de sécrétion original, rencontré uniquement chez le bactériophage (virus bactérien) pour détruire la bactérie qui l'héberge. Le bactériophage produit une protéine « holine » qui, en s'insérant dans la membrane, forme un canal. Celui-ci permet la sécrétion d'une enzyme du bactériophage. Une fois à l'extérieur, celle-ci va détruire la bactérie et libérer les particules phagiques. C'est par un mécanisme semblable que les toxines de *C. difficile* sont sécrétées : sur le chromosome de la bactérie, à proximité des gènes des toxines, se trouvent des gènes d'origine phagique dont l'un code une protéine similaire à une holine. Cette « cousine » s'assemble dans la membrane et permet la sécrétion des toxines, mais sans tuer les bactéries. Alors que des souches résistantes aux antibiotiques contre *C. difficile* commencent à apparaître, la découverte de ce mécanisme de sécrétion pourrait permettre la mise au point d'agents thérapeutiques ciblés sur le blocage de la sécrétion des principaux facteurs de virulence de cette bactérie.



Prix Pasteur Vallery-Radot

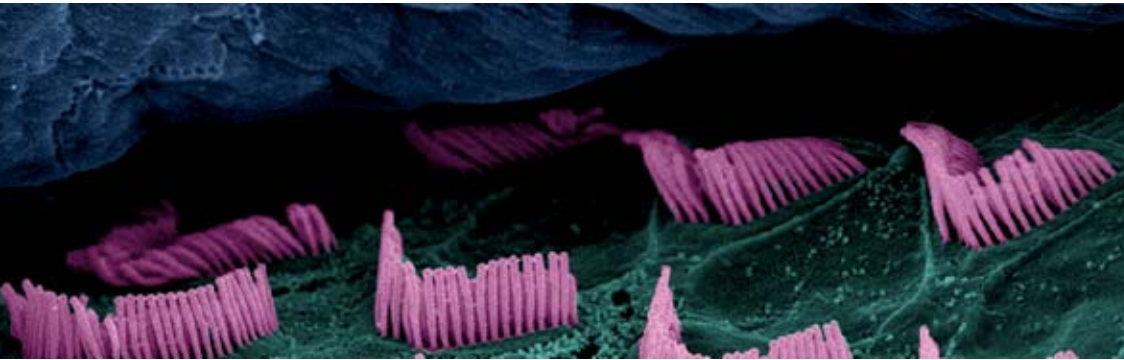
Jean-Marc Ghigo, chef de l'unité Génétique des biofilms, a reçu en 2012 le Prix Pasteur Vallery-Radot. Celui-ci, financé par la Bibliothèque nationale de France grâce aux revenus issus du legs de Jacqueline Pasteur Vallery-Radot, épouse du petit-fils de Louis Pasteur, distingue annuellement des chercheurs pasteurien de moins de 50 ans pour la qualité de leurs travaux. Jean-Marc Ghigo et son équipe s'intéressent à la vie des bactéries au sein de communautés appelées biofilms. Généralement bénéfiques, les biofilms bactériens posent parfois des problèmes de santé, notamment en milieu hospitalier, lorsqu'ils se développent sur l'instrumentation médicale et provoquent de nombreuses infections. Les travaux de l'unité portent sur l'identification des mécanismes moléculaires de la formation de biofilms et l'analyse des propriétés biologiques de ce mode de vie encore mal connu.

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : LA STRATÉGIE DU STAPHYLOCOQUE DORÉ

Le staphylocoque doré est une bactérie extrêmement pathogène, particulièrement redoutée en milieu hospitalier, qui cause de multiples infections, de la lésion cutanée (furoncles, panaris, impétigos) à la pneumonie aiguë ou la septicémie. Cette bactérie est d'autant plus dangereuse que certaines souches développent actuellement de nombreuses résistances aux antibiotiques. Jusqu'à présent, les mécanismes à l'origine de l'acquisition des gènes de résistance par les bactéries du genre staphylocoque étaient inconnus. Les travaux de Tarek Msadek et son équipe, dans l'unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram positif, ont marqué en 2012 une belle avancée dans le domaine. Les chercheurs ont en effet identifié un mécanisme par lequel *Staphylococcus aureus* met en route une machinerie spécialisée pour capturer de l'ADN étranger présent dans son environnement, ADN potentiellement porteur de gènes de résistance aux antibiotiques. Le déclenchement de ce processus est lié à l'activation d'un gène de *S. aureus*, appelé sigH, selon deux voies possibles mises en lumière par l'équipe. Ainsi, après avoir activé expérimentalement le gène sigH, les chercheurs sont parvenus à transformer une souche de *S. aureus* sensible à la méticilline en une souche résistante, analogue à celles responsables des infections nosocomiales. L'ensemble de ces résultats suggère que l'inhibition du gène sigH serait une piste sérieuse pour lutter contre l'apparition de souches de *S. aureus* multi-résistantes aux antibiotiques.

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.

Neurosciences



Oreille interne, vue en microscopie électronique à balayage. En rose, les cellules sensorielles auditives, avec leurs touffes ciliaires. Celles-ci convertissent l'onde sonore en signal électrique, apte à être traité par le cerveau.

« Il n'existe pas une catégorie de sciences auxquelles on puisse donner le nom de sciences appliquées. Il y a la science et les applications de la science, liées entre elles comme le fruit à l'arbre qui l'a porté. » Cette citation de Louis Pasteur résume parfaitement les travaux scientifiques du département Neurosciences. Plusieurs équipes ont défini leurs champs d'investigation de recherches fondamentales au cours d'études menées sur des maladies humaines mal comprises, comme les dégénérescences neuronales chez l'enfant, les surdités, l'autisme ou les addictions. Les résultats obtenus ces dernières années contribuent à une meilleure connaissance du fonctionnement normal et pathologique du cerveau. Des gènes ont été identifiés et servent aujourd'hui de point d'entrée pour mieux comprendre l'adaptabilité du cerveau, via celle de la forme d'un récepteur chimique, d'une synapse, d'un réseau de neurones, d'une population neuronale nouvellement formée, ou du comportement d'une personne vis-à-vis de son environnement. La complémentarité de nombreuses expertises en virologie, génétique, biologie structurale et, plus récemment, en microscopie à haute résolution et comportement animal, permettra aux équipes du département de mieux comprendre le lien qui existe entre la structure des molécules, la physiologie des neurones et les fonctions du cerveau.

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

APPRENTISSAGE ET MÉMORISATION : LE RÔLE DES NÉONEURONES DÉVOILÉ

En 2003, l'unité Perception et mémoire, dirigée par Pierre-Marie Lledo, révélait l'existence de nouveaux neurones formés dans le cerveau adulte. Cette découverte mettait à mal le dogme selon lequel le nombre de cellules nerveuses était défini dès la naissance, toute perte étant irréversible. La fonction de ces nouveaux neurones, pourtant, restait inconnue. À l'aide d'un dispositif expérimental capable d'exciter les néoneurones par flash lumineux, mariant la génétique à l'optique (optogénétique), les mêmes chercheurs ont récemment mis en évidence, chez la souris, le rôle de ces cellules dans l'apprentissage de tâches complexes et leur mémorisation. Les souris ainsi stimulées peuvent mémoriser plus rapidement les informations et se souvenir des exercices jusqu'à cinquante jours après l'arrêt des expérimentations. À l'inverse, les néoneurones générés juste après la naissance de l'individu ne confèrent aucun avantage, ni pour l'apprentissage ni pour la mémoire, ce qui souligne l'importance des néoneurones du cerveau adulte dans les processus cognitifs et le comportement. Cette étude illustre comment le cerveau d'un individu peut, tout au long de sa vie, assimiler de nouvelles stimulations, sensorielles ou intellectuelles. Elle montre aussi que l'arrivée permanente de néoneurones facilite la distinction entre deux souvenirs proches. Plus généralement, ces travaux apportent des pistes intéressantes pour la mise au point de protocoles thérapeutiques visant à contrer le développement des maladies neurologiques ou psychiatriques.

7 ENTITÉS DE RECHERCHE

AUTISME : AU CŒUR DE LA COMMUNICATION ENTRE LES NEURONES

Grande cause nationale en 2012, l'autisme reste pourtant un syndrome peu compris, aux origines mal connues. L'unité Génétique humaine et fonctions cognitives, dirigée par Thomas Bourgeron, étudie depuis de nombreuses années les causes génétiques des troubles du spectre autistique (TSA). Récemment, les chercheurs ont démontré que des mutations génétiques affectant un gène appelé SHANK2 seraient directement impliquées dans la maladie. SHANK2 produit une protéine localisée au niveau des synapses, les points de contact et de communication entre les neurones. Les mutations sur ce gène sont associées à une diminution du nombre de synapses, et donc à une altération de la communication entre les cellules nerveuses, ce qui confirme l'origine neurobiologique des TSA. Par ailleurs, la même équipe est parvenue à établir la première caractérisation neurobiologique et comportementale d'une souris mutée pour le gène SHANK2. Ce modèle murin lui a permis de confirmer *in vivo* la diminution du nombre des synapses et de pointer des anomalies spécifiques de certaines régions du cerveau. Les souris mutées ne montrent par ailleurs pas de problèmes physiques majeurs, ni de troubles de mémoire, mais sont hyperactives, anxieuses, et rencontrent des difficultés d'interactions sociales. L'établissement de modèles animaux est un grand pas en avant pour comprendre les origines multiples de l'autisme et permettre la mise au point de nouveaux traitements.



Brain Prize 2012

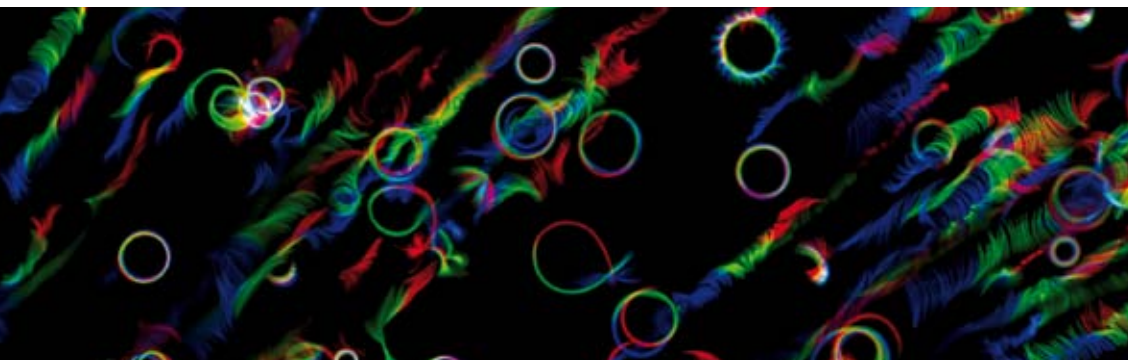
Le Pr Christine Petit a reçu en 2012 le prestigieux Brain Prize, remis par la Grete Lundbeck European Brain Research Foundation (Danemark). Ce prix, d'un montant d'un million d'euros, qu'elle partage avec Karen Steel (Wellcome Trust Sanger Institute), met à l'honneur ses travaux fondateurs dans le domaine des surdités héréditaires ayant permis l'identification des gènes impliqués, la mise en lumière des mécanismes défectueux ainsi que la découverte de nouvelles propriétés de l'organe sensoriel auditif. L'apport de ces recherches pour comprendre chaque forme de surdité guide aujourd'hui l'indication des prothèses auditives, prothèses conventionnelles et implants cochléaires. Christine Petit est professeur à l'Institut Pasteur et au Collège de France, titulaire de la chaire génétique et physiologie cellulaire. Elle dirige à l'Institut Pasteur une unité mixte Institut Pasteur-Inserm-université Pierre-et-Marie-Curie.

L'INFLUX NERVEUX SUIVI À LA TRACE

Le cerveau humain est organisé en un réseau très complexe de milliards de cellules nerveuses, elles-mêmes reliées les unes aux autres par des milliards de milliards de connexions. Chaque neurone envoie l'influx nerveux aux autres cellules par l'intermédiaire de son axone, un long prolongement qui émerge de son corps cellulaire. L'axone se connecte aux autres neurones via des dendrites, des prolongements fins, en formant une zone d'échange appelée synapse. Un neurone peut ainsi établir plus de 1 000 synapses avec les neurones de son entourage. L'unité Imagerie dynamique du neurone, dirigée par David DiGregorio, cherche à décoder la communication dans la complexité de ce système. Les chercheurs suivent pour cela une approche originale, associant électrophysiologie et techniques optiques. Ils peuvent ainsi suivre la transmission de l'influx nerveux à l'échelle d'une synapse unitaire. Récemment, grâce à cette technique, ils ont mis en évidence le comportement singulier des neurones du cervelet, une structure impliquée dans nos fonctions motrices : à la différence des autres neurones du cerveau, ces cellules sont davantage stimulées lorsqu'elles reçoivent des flux d'informations dissociés dans le temps et dans l'espace, depuis des dendrites éloignées les unes des autres. Un processus étonnant qui, selon l'hypothèse des scientifiques, pourrait permettre de réguler finement l'activation du cervelet et générerait ainsi la précision de nos mouvements...

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

Parasitologie et mycologie



Glissements circulaires du parasite *Plasmodium*, responsable du paludisme, sur lame de verre.

Le département étudie trois parasites eucaryotes majeurs responsables de maladies graves et aux répercussions sanitaires et économiques importantes dans les pays en développement : *Plasmodium spp.*, agents du paludisme, *Leishmania spp.*, agents de la leishmaniose, et *Trypanosoma brucei*, responsable de la maladie du sommeil. Le moustique *Anopheles*, vecteur des *Plasmodium*, est étudié. Les recherches en mycologie portent sur *Aspergillus fumigatus*, à l'origine de mycoses de pronostic souvent fatal chez les personnes immunodéprimées, et *Cryptococcus neoformans*, qui provoque des infections respiratoires graves. Les travaux du département associent à la recherche fondamentale, sur des modèles *in vitro* et *in vivo*, une recherche appliquée, notamment 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.

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

PARAFRAP : UN RÉSEAU POUR COMBATTRE LES MALADIES PARASITAIRES

Les infections parasitaires, au premier rang desquelles figurent le paludisme, la maladie du sommeil, ou encore les leishmanioses et les amibiases, sont responsables chaque année de millions de décès dans le monde. Le projet ParaFrap (Alliance française contre les maladies parasitaires), issu de l'appel à projets « Laboratoires d'excellence » financés par le grand emprunt, a officiellement été lancé en octobre 2012. Proposant de restructurer et de fédérer l'effort de recherche dans le domaine des maladies parasitaires, il regroupe 14 instituts scientifiques français de réputation internationale, deux sociétés de biotechnologies privées, ainsi que des groupes de recherche partenaires des régions endémiques. Le directeur scientifique de ParaFrap, Artur Scherf, qui dirige à l'Institut Pasteur l'unité Biologie des interactions hôte-parasite, et ses directeurs adjoints Stanislas Tomavo (université de Lille Nord de France-CNRS) et Frédéric Bringaud (université de Bordeaux-CNRS) ont initié le consortium avec le pôle de recherche et d'enseignement supérieur de l'université Lille Nord de France, qui portera le projet. ParaFrap se définit comme un outil visant à créer des liens interinstitutionnels et scientifiques sur le long terme, grâce à des programmes de recherche et de formation communs et à la mutualisation de plates-formes techniques. Les collaborations existant avec de nombreuses compagnies pharmaceutiques seront poursuivies et étendues à d'autres secteurs de recherches de ParaFrap.

8 ENTITÉS DE RECHERCHE

1 CENTRE DE PRODUCTION ET D'INFECTION DES ANOPHÈLES (CEPIA)

QUATRE ANS POUR DÉVELOPPER UN NOUVEAU CANDIDAT ANTIPALUDIQUE

Avec 220 millions de cas annuels dans le monde, le paludisme reste, malgré d'ambitieuses campagnes de contrôle encouragées par l'OMS, un fléau majeur pour la santé publique. Un des obstacles dans la lutte contre la maladie est la résistance des parasites *Plasmodium* aux médicaments actuels. Face à une potentielle impasse thérapeutique, de nouvelles molécules doivent aujourd'hui être développées pour préparer les médicaments de demain. C'est l'objet du projet MaPI que coordonne Jean-Christophe Barale, dans l'unité Immunologie moléculaire des parasites. Initié en 2012, MaPI repose sur la validation de deux nouvelles cibles thérapeutiques, les protéines SUB1 et SUB2, nécessaires au parasite pour entrer et sortir des cellules du foie et des globules rouges chez l'homme. Objectif : identifier et optimiser, d'ici à quatre ans, une nouvelle molécule antiparasitaire capable de bloquer l'action de SUB1 et SUB2. Soutenu par un financement de l'Agence nationale pour la recherche, MaPI implique plusieurs équipes de l'Institut Pasteur à Paris et de celui du Cambodge, ainsi qu'un partenaire industriel, Sanofi. L'approche intégrée et multidisciplinaire prévoit des cycles itératifs de synthèse et d'évaluation biologique *in vitro* et sur modèle animal de nouveaux composés chimiques. Ceux-ci devront ensuite subir des tests de conformité, en vue de leur administration chez l'homme, et une validation sur des parasites multirésistants « de terrain » issus de patients au Cambodge. Les meilleurs candidats antipaludiques pourraient alors entrer en phase d'évaluation clinique.



Distinction

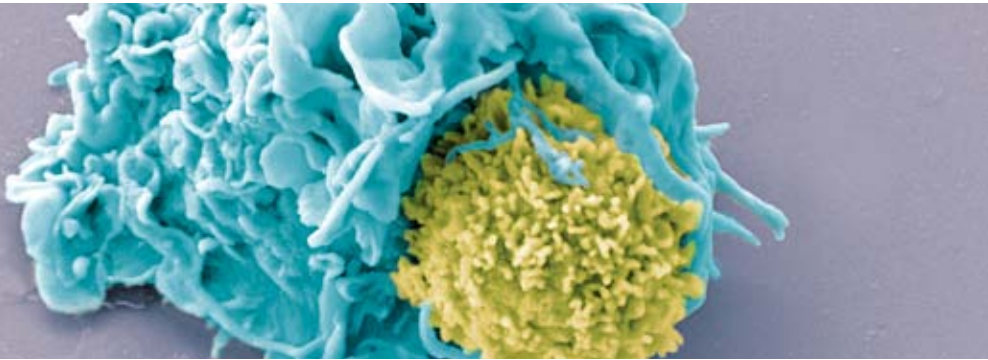
La Fondation pour la recherche médicale remet chaque année 14 prix scientifiques récompensant des travaux marquants dans les grands domaines de la recherche biomédicale. En 2012, Odile Mercereau-Puijalon, directrice du département Parasitologie et mycologie, a reçu le Prix Jacques-Piraud, pour les maladies infectieuses. Au sein de son unité Immunologie moléculaire des parasites, elle étudie le parasite responsable du paludisme, selon trois axes d'investigations principaux : l'étude des mécanismes d'apparition de résistances aux traitements, les bases moléculaires du *rosetting* – un facteur de virulence associé aux formes graves de la maladie chez les enfants africains – et enfin le développement de molécules thérapeutiques innovantes, dont la mise au point est devenue une urgence.

UN SUCRE HAUTEMENT VIRULENT

Aspergillus fumigatus est un champignon présent dans l'atmosphère et responsable chez l'homme d'infections respiratoires souvent mortelles. Jean-Paul Latgé et son équipe (unité *Aspergillus*) s'intéressent à l'une des étapes clés du développement du champignon : la synthèse de sa paroi. Récemment, en collaboration avec des équipes de l'université de Perugia (Italie) et de celle de Nijmegen (Pays-Bas), les chercheurs ont identifié le rôle d'un des constituants de cette paroi comme puissant facteur de virulence. Il s'agit d'une molécule de sucre complexe, ou polysaccharide, qui empêche le bon fonctionnement du système immunitaire. En 2012, les scientifiques ont décrit plus précisément le mode d'action de ce sucre. Leurs observations ont démontré que le polysaccharide inhibe l'action de l'interleukine 1 (IL-1), une molécule chargée d'activer le système immunitaire en cas d'attaque par un agent pathogène. Il induit en effet la synthèse d'une protéine capable de prendre la place de l'IL-1 sur son récepteur, IL1-RA, bloquant ainsi le signal de recrutement des cellules impliquées dans la défense de l'organisme. Un mode opérationnel étonnamment similaire à celui de l'anakinra, un médicament utilisé en traitement de nombreuses maladies auto-immunes. Les scientifiques cherchent à présent à identifier les déterminants du polysaccharide essentiels à son effet sur la virulence, en vue de cribler des composés chimiques capables d'inhiber son action.

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.

Virologie



Contact entre un lymphocyte, en jaune, et une cellule dendritique (cellule présentatrice de l'antigène), en bleu.

Les 21 unités du département se consacrent à l'étude des virus : leur organisation moléculaire, les mécanismes de multiplication dans la cellule, les interactions avec leur hôte et le système immunitaire et les déterminants de pathogénicité. Les chercheurs du département se penchent en particulier sur les virus à l'origine de cancers, comme les papillomavirus ou les virus des hépatites B et C. Ils étudient également les rétrovirus tels que le VIH, responsable du sida, ou le virus HTLV provoquant des leucémies, les virus respiratoires comme celui de la grippe, et les arbovirus, transmis par les insectes et responsables de maladies sévères comme la dengue (grippe des tropiques), la fièvre jaune, la fièvre de la vallée du Rift ou le chikungunya. Pour mieux comprendre les mécanismes d'infection par ces virus et leurs modes de propagation dans un organisme, les virologistes développent de nombreuses collaborations avec d'autres départements de l'Institut Pasteur et avec le Réseau International des Instituts Pasteur. Par ailleurs, en abritant plusieurs centres nationaux de référence et des centres collaborateurs de l'OMS, le département Virologie joue un rôle prépondérant dans la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses.

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

L'IMPORTANCE D'ÊTRE (RELATIVEMENT) FIDÈLE

Pour se multiplier, les virus doivent reproduire leur code génétique, porté pour la plupart d'entre eux par une molécule d'ARN. C'est l'ARN polymérase, un gros complexe protéique, qui est chargée de « photocopier » cet ARN. Mais celle-ci n'est pas infaillible, et les erreurs qu'il lui arrive de commettre peuvent alors être transmises à la descendance. Les chercheurs de l'unité Populations virales et pathogenèse, dirigée par Marco Vignuzzi, s'intéressent à ces mécanismes. Dans un précédent travail, ils avaient produit des virus mutants dotés d'une ARN polymérase « hyperfidèle » qui dupliquait l'ARN en commettant moins d'erreurs que celle de virus non mutés. Or, les scientifiques avaient observé que loin de les avantager, cette fidélité accrue empêchait les virus de s'adapter aux contraintes de leur environnement, ce qui atténuait leur virulence et les rendait moins aptes à infecter leur hôte. En 2012, grâce à une collaboration avec des cristallographes américains, l'équipe a poursuivi ses investigations, en générant cette fois des virus « hypermutants », dont l'ARN polymérase produit davantage d'erreurs sur l'ARN recopié. Là encore, ces modifications ne sont pas profitables aux virus : ils accumulent de graves mutations, qui finissent par altérer leur viabilité. Ainsi, le degré de fidélité de l'ARN polymérase serait le résultat d'une optimisation de longue date. En le faisant varier, il pourrait être envisageable d'atténuer des virus, en vue d'une stratégie vaccinale, par exemple.

21 ENTITÉS DE RECHERCHE

DENGUE : UN ANTICORPS PROMETTEUR

Le virus de la dengue compte quatre formes différentes, appelées sérotypes, aux propriétés bien spécifiques. Or, protéger un individu contre un seul de ces sérotypes augmente non seulement les risques d'infections par les trois autres, mais favorise également le développement des formes sévères, voire mortelles, de la maladie. L'élaboration de stratégies vaccinales antidengue doit donc nécessairement cibler les quatre sérotypes viraux. En collaboration avec l'unité Prévention et thérapie moléculaires des maladies humaines, l'équipe de Félix Rey, de l'unité Virologie structurale, a réussi pour la première fois à caractériser un anticorps capable de neutraliser simultanément, chez la souris, les quatre sérotypes du virus de la dengue. Grâce à des analyses comparatives en cristallographie à haute résolution, les chercheurs ont pu visualiser la façon dont l'anticorps se fixe sur le virus, à travers les structures spécifiques de reconnaissance de chacune de ces formes : cet anticorps reconnaît la protéine de surface du virus, avec une affinité et un pouvoir neutralisant variables selon les sérotypes. Dans les quatre cas, l'anticorps induit le même mécanisme d'inactivation : sa liaison avec la protéine de surface perturbe de façon irréversible l'architecture du virus, ce qui le met définitivement hors d'état de nuire. Une avancée importante pour la mise au point d'un vaccin efficace contre la dengue, capable de protéger contre toutes les formes du virus.



Virus et cancer

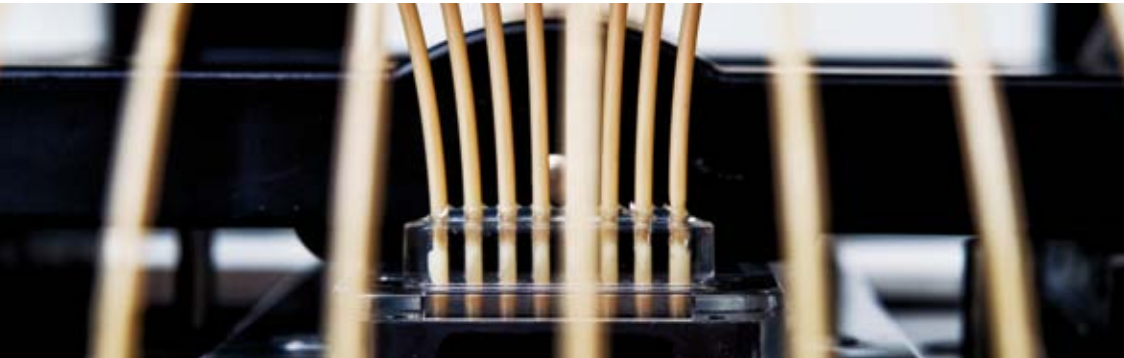
Le Pr Antoine Gessain, chef de l'unité Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes, a reçu le Prix René-et-Andrée-Duquesne 2012. Les travaux d'Antoine Gessain concernent certains virus à l'origine de cancers et de maladies associées. Son équipe étudie notamment le rétrovirus oncogène humain HTLV-1, à l'origine d'une leucémie très sévère et d'une maladie neurologique chronique, la paraparésie spastique tropicale. Elle travaille également sur un nouveau rétrovirus humain, l'HTLV-3, qu'elle a découvert, ainsi que sur le virus herpès humain de type 8 ou encore sur des virus émergents. Nombre de ces travaux sont menés en collaboration étroite avec des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur.

UNE STRATÉGIE SCIENTIFIQUE INTERNATIONALE : « VERS UNE GUÉRISON DU SIDA »

Depuis l'identification du VIH, il y a trente ans à l'Institut Pasteur, les efforts de la recherche ont permis des avancées remarquables en matière de prévention et de traitement de l'infection. Pour autant, on ne guérit toujours pas du sida. Au cours des dernières années, les progrès de la recherche ont généré un regain d'optimisme quant au développement d'approches thérapeutiques visant *a minima* à permettre ensuite aux patients de contrôler le virus en absence de traitement. Sous l'égide de la Société internationale du sida (IAS) a été lancée l'initiative internationale « Vers une guérison du VIH ». Présidée par le Pr Françoise Barré-Sinoussi, chef de l'unité Régulations des infections rétrovirales et Prix Nobel de médecine 2008, elle vise à coordonner et à accélérer la recherche sur ce sujet. Une première étape importante a été franchie au mois de juillet 2012, avec la publication d'une stratégie scientifique par un groupe d'une trentaine de chercheurs de renommée internationale. Celle-ci définit sept priorités de recherche intégrées, allant du fondamental au clinique, pour espérer résoudre le problème de la persistance du VIH chez les patients sous traitement antirétroviral. Cette initiative se poursuit à présent avec la mise en place de groupes de travail, pour promouvoir les collaborations entre compagnies pharmaceutiques en relation avec la recherche publique, ainsi que pour étudier les aspects éthiques, le rapport coût/efficacité ou encore la perception des patients vis-à-vis des différentes stratégies de guérison qui pourraient être envisagées dans le futur.

Avec 14 plates-formes technologiques organisées en trois pôles, ainsi qu'une animalerie centrale, un Centre d'ingénierie génétique murine et un Centre de production et d'infection des anophèles, l'Institut Pasteur met à disposition de ses équipes les meilleurs moyens pour mener une recherche de pointe et innovante.

Plates-formes technologiques



GENOPOLE

Le séquençage haut débit a transformé l'analyse de l'information génétique, des micro-organismes à l'espèce humaine. Il permet la détermination de centaines de génomes microbiens pour des études de génomique des populations, la compréhension de l'évolution et le suivi épidémiologique des souches pathogènes. Ses applications consistent par exemple à caractériser en une seule étape un micro-organisme pour ses facteurs de virulence et de résistance aux antibiotiques, ou à donner accès à la dynamique du génome et à son organisation tridimensionnelle. La fouille de données métagénomiques et métatranscriptomiques autorise la découverte de nouveaux agents pathogènes, en particulier viraux, et la prévention de leur émergence. 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 ou une susceptibilité accrue aux infections.

L'étude de la transcription à grande échelle, combinant le séquençage et les puces à ADN, renseigne sur le fonctionnement d'un organisme dans un état normal ou pathologique. Elle permet également d'aborder des questions fondamentales en microbiologie et dans le domaine de la programmation génétique et épigénétique au cours du développement embryonnaire, du processus cancéreux ou de la différenciation des cellules souches. Une composante majeure de ces études réside dans l'analyse informatique des données générées. Les bio-informaticiens de la Genopole développent et mettent en œuvre, en collaboration avec le Centre d'informatique pour la biologie, les méthodes informatiques pour l'analyse et la gestion des données génomiques et postgénomiques.

Au sein de la Genopole, 33 chercheurs, ingénieurs et techniciens, aux compétences très diverses, participent à des projets relevant de la recherche fondamentale ou du secteur de la santé. Les cinq plates-formes de la Genopole sont labellisées par le GIS IBISA* et sont partenaires de l'infrastructure nationale en biologie santé France Génomique.

PROTEOPOLE

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

* Groupement d'infrastructures en biologie santé et agronomie.



En 2012, les plates-formes Imagerie dynamique et Microscopie ultrastructurale ont investi leurs nouveaux locaux, au sein du bâtiment François Jacob.

sollicitent. Ses 32 collaborateurs, répartis depuis fin 2012 au sein de cinq plates-formes (Protéines recombinantes, Ingénierie des anticorps, Protéomique, Biophysique des macromolécules et de leurs interactions, Cristallogénèse et diffraction des rayons X), 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 dédiée à l'étude des maladies infectieuses, systémiques et tumorales, au niveau moléculaire et fonctionnel. Elle



regroupe 35 ingénieurs, répartis sur quatre plates-formes technologiques : Imagerie dynamique, Microscopie ultrastructurale, Cytométrie en flux et le Centre d'immunologie humaine (CIH). Le pôle regroupe une quarantaine de systèmes d'imagerie, utilisés près de 40 000 heures par an par 500 scientifiques de l'Institut Pasteur et d'autres institutions de recherche. En 2012, les plates-formes Imagerie dynamique et Microscopie ultrastructurale ont investi leurs nouveaux locaux, au sein du bâtiment François Jacob. L'Imagopole est labellisée par IBISA et certifiée ISO 9001.

IMAGERIE DE L'INFECTION

L'Imagopole développe et propose des méthodes pour étudier les interactions hôtes-pathogènes au niveau moléculaire, cellulaire, et à l'échelle de tissus, voire d'organismes entiers. Pour faciliter l'analyse des données, elle s'appuie sur des approches mathématiques, bio-informatiques et statistiques.

DÉVELOPPEMENT

L'Imagopole mène actuellement deux projets de développement principaux. Le premier, réalisé dans le cadre d'un financement Carnot-Fraunhofer, vise à la mise au point d'une nouvelle technologie d'optogénétique, qui associe l'optique et la génétique, permettant de stimuler une cellule cible unitaire au sein d'un tissu dense. Le second projet, Fuel, optimise des technologies optiques de détection d'une infection, en amplifiant le signal fluorescent émis par des bactéries par transfert du signal lumineux à des nanoparticules. Il est financé par l'Institut Carnot Pasteur MI.



CENTRE D'INGÉNIERIE GÉNÉTIQUE MURINE

La découverte de nouveaux gènes ou de séquences génétiques d'intérêt offre la possibilité de générer des souris transgéniques pour étudier les fonctions biologiques et confirmer *in vivo* des profils d'expression et des mécanismes de régulation génétique. Le Centre d'ingénierie génétique murine (CIGM) produit chaque année de nombreuses souris génétiquement modifiées par des techniques de transgénèse « classique » et « ciblée ». La transgénèse « classique » consiste en la micro-injection de transgènes dans des embryons de souris afin de les intégrer à son génome.

La modification génétique par transgénèse « ciblée » s'appuie sur la technique de recombinaison homologue dans les cellules souches embryonnaires (ES) et permet la manipulation fine du génome murin ainsi que l'obtention de nombreuses souris mutantes dont les gènes d'intérêt ont été inactivés (souris KO) ou, au contraire, insérés dans le génome (souris KI). En 2012, le CIGM a réalisé les premières micro-injections d'ARNs de nucléases à doigt de zinc (chez le rat) et de nucléases Talen (chez la souris). Cette nouvelle méthodologie a permis de générer des animaux KO/KI sans recours aux cellules ES.

Les quatre membres du CIGM possèdent des compétences complémentaires et très spécifiques en biologie et en culture de cellules souches embryonnaires, 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 plate-forme participe à des projets de recherche fondamentale ou appliquée, portés par les nombreuses unités de l'Institut Pasteur ainsi que par d'autres institutions de recherche en France et à l'étranger.

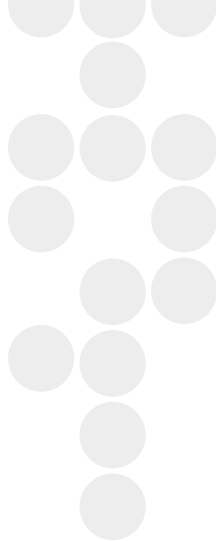
ANIMALERIE CENTRALE

Le recours à des modèles animaux demeure une nécessité incontournable pour les programmes de recherche de l'Institut Pasteur. L'animalerie centrale regroupe la quasi-totalité des moyens déployés pour travailler sur rongeurs. Elle propose également des activités techniques telles que la cryopréservation et la décontamination de lignées, l'élevage de lignées génétiquement modifiées ou la production de lignées de souris à flore contrôlée.

La nouvelle animalerie du bâtiment François Jacob est entrée en fonction en novembre 2012. Dotée d'équipements modernes et performants (en particulier une laverie robotisée), elle regroupe une grande zone d'élevage et d'expérimentation de rongeurs d'excellent statut sanitaire. Son ouverture a permis d'augmenter la capacité d'hébergement consacrée aux rongeurs infectés par des agents biologiques pour les besoins de la recherche sur les maladies qu'ils provoquent. Elle sera suivie de la rénovation d'une des anciennes animaleries et de la fermeture de plusieurs autres, pour une rationalisation et une plus grande qualité de service. Tous les protocoles animaux sont désormais examinés par le comité d'éthique en expérimentation animale (CETEA) de l'Institut Pasteur, en réponse aux nouvelles exigences réglementaires.

CEPIA

L'activité et l'organisation du Centre de production et d'infection des anophèles (Cepia) ont pour objectif de permettre l'étude des interactions du parasite *Plasmodium*, agent du paludisme, avec ses



hôtes mammifères (souris ou lignées cellulaires) et insectes (moustiques du genre *Anopheles*). La plate-forme produit en masse deux espèces d'*Anopheles* (*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 les gamétocytes de *P. falciparum*. Les moustiques *A. stephensi* sont principalement utilisés pour l'étude des phases précoces du développement de *P. berghei* et *P. yoelii* qui suit la piqûre infectante dans les modèles rongeurs.

Divers équipements, insectariums et laboratoire de sécurité, sont mis à disposition pour l'étude des interactions *Anopheles-Plasmodium*-hôte vertébré. Grâce à un financement de la région Île-de-France (DIM Malinf), le Cepia a augmenté sa capacité logistique pour l'étude des stades moustiques de *P. falciparum*.

En 2012, d'importants travaux de mise en conformité des installations du Cepia ont été initiés, afin d'optimiser les infrastructures et le fonctionnement de la plate-forme et d'améliorer les procédures de production et d'infection des anophèles. Le Cepia a également obtenu la certification ISO 9001, et les aménagements actuels s'inscrivent dans la même démarche qualité.

LA PLATE-FORME INVESTIGATION CLINIQUE ET ACCÈS AUX RESSOURCES BIOLOGIQUES

Plate-forme d'investigation clinique et de biobanking, ICAReB a poursuivi en 2012 ses trois missions :

- approvisionner les équipes pasteuriennes en bioressources (échantillons biologiques humains) dans le strict respect des enjeux éthiques et de la réglementation régissant le biobanking ;
- conduire une activité de recherche sur les bioressources en travaillant sur la qualité de la congélation du matériel stocké ;
- poursuivre ses partenariats, notamment avec l'OMS, pour l'amélioration du diagnostic de la trypanosomiase africaine (maladie du sommeil). Une biobanque de 47 000 échantillons provenant de 2 000 donneurs a ainsi été constituée. D'autres partenariats sont en cours avec les hôpitaux, sur l'investigation de la listériose, de la maladie de Verneuil et sur l'identification de micro-organismes responsables de syndromes infectieux d'étiologie inconnue. Une collaboration a démarré en 2012 avec l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire afin d'accompagner la mise en place de son propre centre de ressources biologiques, à Abidjan. Cette mission sur site a permis à la plate-forme d'apporter son savoir-faire et son soutien à cette initiative qui est amenée à se développer dans certains Instituts Pasteur du Réseau International des Instituts Pasteur.

En tant qu'observatoires des maladies transmissibles, les centres nationaux de référence (CNR) et les centres collaborateurs de l'OMS (CCOMS) placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur contribuent à sa mission de santé publique.

Centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS



Les CNR sont des laboratoires experts constituant des observatoires microbiologiques des maladies transmissibles, sur le territoire national. Ils exercent un rôle majeur dans la lutte contre les maladies infectieuses et permettent d'appuyer les autorités sanitaires dans les missions de diagnostic, de surveillance épidémiologique et de recherche concernant les maladies infectieuses transmissibles.

Sept des 15 CNR placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur 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. À l'Institut Pasteur, chaque CNR fait partie d'une unité de recherche. Il bénéficie de l'environnement scientifique de cette unité ainsi que de celui des structures d'appui telles que la plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique et la Cellule d'intervention biologique d'urgence (Cibu).

PAPILLOMAVIRUS ET CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

En 2012, le CNR des Papillomavirus humains (HPV) a analysé et publié les données du contrôle de qualité externe. Réalisé en partenariat avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, celui-ci est destiné à évaluer la capacité des laboratoires de microbiologie et d'anatomopathologie à détecter différentes

concentrations des ADN de HPV 16 et 18, principaux papillomavirus à l'origine des cancers du col de l'utérus.

L'une des missions du CNR consiste à mesurer l'impact de la vaccination contre les HPV 6, 11, 16 et 18 (vaccin Gardasil). Dans ce cadre, il a terminé l'étude de génotypage des HPV dans des frottis cervico-utérins chez des femmes non vaccinées participant au dépistage du cancer du col de l'utérus. Les données de prévalence et d'écologie virale sont en cours d'analyse. Le CNR HPV est également impliqué dans l'étude DyPAVIR qui doit estimer la prévalence et la distribution des HPV chez 5 000 étudiantes et caractériser chez 1 000 d'entre elles la dynamique de l'infection sur une période de trois ans.

Enfin, ce CNR est impliqué dans différents projets de recherche visant à évaluer la réponse immunitaire au vaccin Gardasil et/ou la prévalence des HPV chez des jeunes filles, chez des hommes ayant des rapports sexuels avec des hommes et sous traitement anti-VIH ou encore à identifier l'étiologie des lésions précancéreuses et des cancers oraux chez des individus non buveurs et non fumeurs.

HANTAVIRUS

Le CNR des Hantavirus a été sollicité dans le cadre de l'alerte internationale lancée par les autorités sanitaires américaines fin août 2012,

après l'infection par l'hantavirus Sin Nombre de touristes visitant le parc national de Yosemite. Aucun cas d'infection récente par ce virus n'a été détecté parmi les prélèvements reçus au CNR et provenant de 68 patients suspects d'infection.

Dans la zone d'endémie de l'hantavirus Puumala (quart nord-est de la France), l'année 2012 a été marquée par une circulation élevée du virus, puisque 168 cas d'infection récente ont été détectés par le CNR, le nombre moyen de cas annuels sur dix ans s'élevant à une centaine. Les dernières périodes fortes d'activité remontaient à 2005 et 2010.

GUYANE ET ANTILLES

Le laboratoire Virologie de l'Institut Pasteur de la Guyane, laboratoire associé aux CNR des Arbovirus, des virus *Influenzae* et des Hantavirus, participe à l'effort de surveillance épidémiologique de ces virus pour la région Antilles-Guyane et au suivi des virus circulants. L'année 2012 a été marquée par une cocirculation de trois sérotypes de dengue (1, 2 et 4) : le sérotype 2 a prédominé en Guyane (89 %) et le sérotype 4 s'est largement répandu aux Antilles (75 %).

Les virus grippaux ont par ailleurs circulé sans interruption tout au long de l'année dans la zone Antilles-Guyane.

Aucun cas humain d'infection n'a été objectivé dans le cadre de l'activité de diagnostic du CNR Hantavirus de la Guyane. En marge de cette activité, le laboratoire Virologie a effectué, en collaboration avec le laboratoire Interactions virus-hôtes, également à l'Institut Pasteur de la Guyane, le séquençage complet de l'hantavirus identifié en Guyane et baptisé « virus Maripa ». Ces travaux ont montré que ce virus est phylogénétiquement proche du virus Rio Mamoré isolé en Bolivie.

MYCOSES INVASIVES

Au printemps 2012, des cas groupés d'infections graves (mortalité globale de 80 %) survenant dans des services d'hématologie et dues à une espèce rare de champignon ont été signalés à l'InVS et au CNR des Mycoses invasives et antifongiques (CNRMA). L'identification du pathogène en cause, *Saprochaete clavata*, a rapidement été faite au CNRMA. Une alerte nationale lancée par l'InVS et impliquant le CNRMA a permis de mettre en évidence un pic épidémique de 15 cas survenus essentiellement chez des patients gravement immunodéprimés. Le génome de *S. clavata* n'étant pas connu, le séquençage complet de 17 souches cliniques isolées lors du pic épidémique ou antérieurement a été réalisé à la plate-forme Génomique des pathogènes et santé publique. Cette approche très nouvelle a permis de mettre en place des tests rapides de génotypage et de démontrer l'existence d'un clone responsable de l'épidémie. Des investigations sont menées en parallèle par l'InVS pour déterminer la source potentielle de l'infection. Cet épisode met en valeur l'interaction multidisciplinaire entre un CNR, une plate-forme de génomique et l'InVS, qui a permis d'apporter des éléments clés dans l'investigation rapide de cet épisode aigu d'infection fongique invasive.



Nouveaux mandats

L'année 2012 a été marquée par le démarrage du nouveau mandat des CNR (2012-2016), placés sous l'égide de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et du ministère de la Santé. Sur 47 thématiques retenues par les autorités sanitaires, 15 sont sous la responsabilité de l'Institut Pasteur. Deux unités de recherche à l'Institut Pasteur de Guyane hébergent en outre quatre laboratoires associés aux CNR métropolitains (arrêté ministériel du 30/12/2012).

Accréditation

L'Institut Pasteur est en outre officiellement entré dans un processus d'accréditation pour les CNR selon la norme ISO 15189. Cette démarche s'inscrit dans la continuité des efforts concrétisés par l'application du Guide de bonne exécution des analyses de biologie médicale (GBEA) depuis 1999. Elle vise à atteindre le plus haut niveau de fiabilité exigé par les autorités sanitaires pour assurer les missions de référence de ces laboratoires experts, tout particulièrement en ce qui concerne le diagnostic microbiologique en santé humaine.

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

Recherche clinique



DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE À LA RECHERCHE CLINIQUE : UNE PROFESSIONNALISATION

Au sein de l'Institut Pasteur, le Pôle intégré de recherche clinique (PIRC) possède les compétences nécessaires à la mise en œuvre des recherches cliniques depuis l'initiation jusqu'à la valorisation des résultats obtenus.

L'INSTITUT PASTEUR PROMOTEUR

En tant que promoteur de recherches sur les personnes, l'Institut Pasteur assure le *continuum* de la recherche fondamentale de ses unités vers la recherche clinique. Le rôle du PIRC est d'assurer la représentation de l'Institut Pasteur en tant que promoteur. Depuis 2009, 186 dossiers ont été suivis par le PIRC. En 2012, 46 nouveaux projets de recherche clinique sur la personne ou les produits de santé ont été examinés par le Comité de recherche clinique (CoRC) au regard de leur conformité réglementaire, juridique et éthique. Parmi eux, 24 % concernaient le Réseau International des Instituts Pasteur. L'Institut Pasteur s'est porté promoteur-responsable légal de 63 % de l'ensemble de ces projets. Ce rôle croissant de promoteur institutionnel marque la volonté de l'Institut de s'engager dans les recherches translationnelles et cliniques en assumant les responsabilités liées à ce type de recherche vis-à-vis des personnes s'y prêtant.

DÉVELOPPEMENT DES THÉRAPIES INNOVANTES : DE LA PRÉCLINIQUE À LA CLINIQUE

L'année 2012 a également vu l'avancée de plusieurs projets d'envergure pilotés par le PIRC :

- projet de thérapie génique Sanfilippo B : début des études précliniques réglementaires (production du premier lot technique, étude de toxicologie chez l'animal) ;
- projet RMV-HIV : finalisation de l'essai clinique de phase I d'un candidat-vaccin contre le VIH, analyse des résultats en cours ;
- projet MAG-Tn3 : mise au point de la formulation finale du candidat-vaccin contre le cancer du sein et réalisation de l'étude de toxicologie réglementaire.

Le PIRC est également associé à deux projets de thérapie anti-infectieuse financés par l'Union européenne (FP7) : le projet Stopenterics (shigellose) dont l'Institut Pasteur est promoteur du futur essai clinique et le projet Antiflu (grippe) dont le PIRC est responsable de la coordination des activités précliniques.

FORMER... ET INFORMER

Pour la quatrième année consécutive, l'enseignement « Recherche sur la personne et éthique appliquée » a permis de former des chercheurs aux règles de la recherche sur la personne. Des actions pédagogiques ciblées ont été mises en place afin de former des doctorants et des chercheurs à l'éthique.

La troisième saison des « Ateliers du PIRC » a remporté un franc succès. Cette nouvelle gamme de six réunions de formation-information bimensuelles permet aux scientifiques de mieux appréhender les règles sous-tendant l'élaboration de protocoles de recherche clinique et de répondre aux demandes croissantes concernant la soumission des publications et l'accès à des financements nationaux et internationaux.



Centre médical

Le centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP) est la seule entité de l'Institut en contact direct avec les patients (centre de vaccinations, consultations en pathologies 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 ou transplantations d'organes) et le traitement de maladies importées au retour, une part importante de l'activité du CMIP est consacrée à l'infection par le VIH, aux maladies infectieuses comme la maladie de Lyme, au traitement postexposition au virus de la rage et à la dermatologie, via notamment la prise en charge de la maladie de Verneuil. Certaines de ces pathologies sont suivies en collaboration avec le CHU Necker-Enfants malades.

Par ailleurs, la consultation en allergologie générale pour adulte est la plus importante de France avec 7 200 patients suivis annuellement. En outre, elle assure la prise en charge de la plus grande cohorte nationale concernant l'angio-œdème héréditaire. Le CMIP effectue également de la recherche clinique, directement liée à ses orientations médicales : cohortes et études thérapeutiques de l'infection à VIH, physiopathologie de la maladie de Verneuil (en colla-

80 594 VACCINS ADMINISTRÉS

2 129 CONSULTATIONS POUR LA RAGE

7 201 CONSULTATIONS EN ALLERGOLOGIE

51 400 PASSAGES AU CENTRE DE VACCINATIONS INTERNATIONALES

boration avec l'hôpital Necker et la plate-forme Icareb), vaccinologie (interaction des vaccins fièvre jaune et rougeole chez l'enfant), épidémiologie de la multirésistance bactérienne au retour de voyage, physiopathologie de l'anosmie postinfectieuse.



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.

Avec 48 déclarations d'invention (DI) établies en 2012, l'activité d'innovation de l'Institut Pasteur s'est maintenue à un niveau élevé au regard des standards nationaux et internationaux. Après les succès des projets portés par l'Institut Pasteur en réponse aux appels d'offres Investissements d'avenir de 2011, la phase de mise en place de ces nouveaux vecteurs de valorisation a représenté un objectif majeur de l'année 2012. L'extension et la défense d'acquis importants de la propriété intellectuelle de l'Institut Pasteur ont par ailleurs mobilisé une partie des ressources (un brevet a par exemple été prolongé jusqu'en 2029). Enfin, la croissance en volume des activités de recherche partenariale est restée forte, multipliée par quatre en trois ans. Globalement, en 2012, les activités de valorisation auront généré un produit voisin de 46 millions d'euros.

FAIRE ÉMERGER L'INNOVATION

Les équipes de la Direction des applications de la recherche et des relations industrielles ont rencontré en 2012 la quasi-totalité des res-

48 DÉCLARATIONS D'INVENTIONS

19 DEMANDES DE BREVETS PRIORITAIRES

13 ACCORDS DE LICENCE

40 ACCORDS DE RECHERCHE PARTENARIALE

ponsables d'unités de recherche de l'Institut Pasteur. L'objectif était d'augmenter le nombre de DI et, fin 2012, environ 40 DI potentielles ont été identifiées.

PERMETTRE LA MATURATION DES PROJETS

Les actions de maturation ont été poursuivies activement. Au cours de l'année 2012, 20 projets ont pu en bénéficier, afin d'augmenter leur valeur et leur attractivité pour de futurs partenaires industriels.

COMPLÉTER LE POTENTIEL DE VALORISATION

De nouveaux vecteurs de valorisation ont été progressivement créés et les structures support mises en place :

- le consortium de valorisation thématique (CVT) Sud, en coopération avec l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad) ; en mettant des moyens en commun, ce consortium permettra de dégager des synergies au sein des ressources de valorisation et d'augmenter la probabilité de licencier certaines des technologies de l'Institut Pasteur ;
- Global Care, l'Institut Carnot Santé International, sera un des vecteurs de valorisation de l'Institut Pasteur à l'international pour favoriser les partenariats avec des acteurs étrangers ;
- le domaine de valorisation stratégique vaccins (DST) permettra, au sein des acteurs français, de coordonner les activités de maturation dans ce domaine ;

- Bioaster, l'Institut de recherche technologique dans le domaine de l'infectiologie et de la microbiologie.

CONSOLIDER LE PORTEFEUILLE DE BREVETS

Certains des brevets de l'Institut Pasteur ont été étendus ou renforcés. Ainsi, un brevet portant sur le virus du sida VIH-1 a obtenu une prolongation (« continuation ») accordée par l'Office américain des brevets (USPTO) jusqu'en 2029. D'autres groupes de brevets ont été renforcés – comme ceux dits « DNA Flap », relatifs à une technologie clé pour augmenter l'insertion et l'expression de gènes –, à la fois sur les territoires américain et européen.

DÉFENDRE LES DROITS DE L'INSTITUT PASTEUR

Des opérations de défense ont été entreprises pour assurer le respect des droits de l'Institut Pasteur. Cette mission, assurée conjointement avec la direction juridique, a mobilisé des compétences nombreuses pour discuter avec certains de nos grands partenaires, afin que l'Institut Pasteur bénéficie d'un juste retour sur les droits concédés.

RENFORCER LA RECHERCHE PARTENARIALE

L'activité contractuelle conduite avec la direction juridique est restée élevée, avec environ 150 contrats gérés. Parmi eux, 13 sont des nouveaux contrats de licence, avec pour certains des retours potentiels importants dans les prochaines années en cas de succès, et 40 sont des contrats de collaboration de recherche. Cette dernière catégorie a encore connu une croissance forte. Le panel des partenaires industriels a encore été élargi, notamment en direction des firmes de technologie.

ACCOMPAGNER LES JEUNES SOCIÉTÉS

En hébergeant certaines d'entre elles sur son campus à Paris, notamment dans les nouveaux locaux du bâtiment François Jacob, et en participant à leurs instances de décision, l'Institut Pasteur accompagne le développement des jeunes entreprises établies sur la base de technologies issues de ses laboratoires. En 2012, une des plus récentes sociétés, Pathoquest, a confirmé la pertinence de son approche en poursuivant l'établissement d'une propriété intellectuelle originale et prometteuse.



La transmission des valeurs

Théoriques et pratiques, les cours dispensés par le centre d'enseignement de l'Institut Pasteur sont organisés et assurés par des chercheurs de l'Institut ou d'autres organismes.

L'Institut Pasteur est également un centre de formation pour de jeunes scientifiques, français et étrangers, qui y effectuent leurs travaux de master et de doctorat.

Depuis la création en 1889 du cours de Microbie technique, premier cours de microbiologie au monde, l'enseignement est l'une des missions fondatrices de l'Institut Pasteur. Chaque année, environ 500 étudiants et professionnels de la santé suivent les cours dispensés au centre d'enseignement. De jeunes scientifiques de toute nationalité sont également accueillis au sein des laboratoires de l'Institut Pasteur : 220 doctorants y réalisent leur projet de recherche, et une centaine d'étudiants y effectuent leur stage de master 2.

UN ENVIRONNEMENT DÉDIÉ ET DES COURS DIVERSIFIÉS

Le centre d'enseignement, installé dans l'ancien hôpital Pasteur, dispense chaque année une trentaine de cours, d'une durée variant d'une à douze semaines. Ces enseignements couvrent un large spectre de disciplines relevant de la microbiologie, de la génomique,

500 ÉLÈVES

60 NATIONALITÉS REPRÉSENTÉES

220 DOCTORANTS

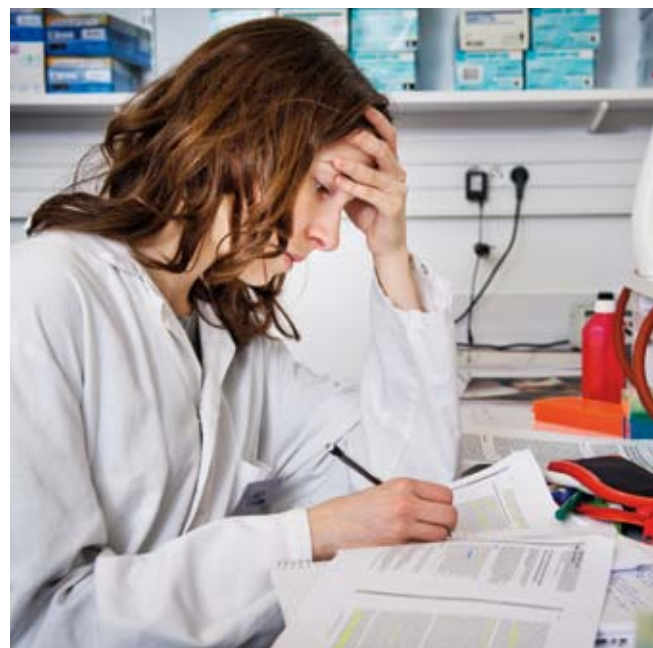
de l'immunologie, de la vaccinologie, des neurosciences, de la biologie cellulaire et des différentes disciplines de l'épidémiologie. Les cours sont destinés à des étudiants des universités françaises et étrangères, des centres hospitaliers universitaires et des grandes écoles, ainsi qu'à des professionnels en activité, scientifiques, médecins et vétérinaires, qui souhaitent compléter leur formation.

De nombreux enseignements sont accrédités dans des cursus universitaires, à la fois de deuxième année de master des universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie, Paris-Diderot et Paris-Sud 11 et du mastère spécialisé en santé publique de l'École Pasteur-Cnam de santé publique. Hors cursus, ils peuvent conduire à la délivrance, par les universités partenaires, de diplômes universitaires. La plupart des cours peuvent également être suivis comme modules d'école doctorale par des étudiants en thèse.

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 élèves d'une soixantaine de nationalités viennent suivre des cours sur le campus. Dans le cadre de l'ouverture internationale qui concerne aussi bien les élèves que les intervenants, un nombre croissant d'enseignements est dispensé en anglais.

L'année 2012 a vu l'arrivée des doctorants de la quatrième promotion du programme doctoral international Pasteur-Paris Université. Ce programme, qui a fait l'objet d'accords avec les universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie et Paris-Diderot, est ouvert à des étu-



diants ayant effectué leurs études dans une université étrangère. Il s'agit d'une formation de trois ans menant à une thèse de doctorat d'université. La promotion 2012 André-Lwoff accueille neuf étudiants venant d'Afrique du Sud, d'Allemagne, d'Autriche, d'Australie, du Chili, d'Espagne, de Grèce, d'Italie et de Tunisie.

Le mastère spécialisé en santé publique, accrédité par la Conférence des grandes écoles, est réalisé en collaboration avec le Conservatoire national des arts et métiers (Cnam) et l'École des hautes études en santé publique (EHESP), dans le cadre de l'École Pasteur-Cnam de santé publique. Après une formation théorique d'un semestre, les étudiants effectuent un stage de six mois, en France ou dans l'un des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur, dans le domaine des maladies infectieuses.



Le centre d'enseignement accueille étudiants, scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs et vétérinaires venant du monde entier.



Un rayonnement mondial

L'Institut Pasteur est au cœur d'un vaste réseau de coopération internationale en santé publique, enseignement et recherche, regroupant 32 instituts dans le monde.

UN RÉSEAU INTERNATIONAL AU CŒUR DES ENJEUX DE SANTÉ MONDIAUX

Né de la volonté de Louis Pasteur, le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) est devenu un acteur incontournable de la recherche et de la lutte contre les maladies infectieuses au niveau mondial. Au-delà des structures, cette vaste communauté humaine et scientifique est depuis ses origines mobilisée dans des projets

internationaux de recherche, de santé publique et de formation. L'Institut Pasteur à Paris y anime de nombreuses collaborations scientifiques et assure la direction scientifique et administrative de 14 établissements.

Les instituts du RIIP interviennent comme des partenaires clés auprès des autorités de santé, des institutions de recherche et des organisations internationales. En 2012, l'Institut Pasteur et le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad) ont notamment signé un accord pour renforcer leur coopération scientifique internationale. Le réseau est par ailleurs l'un des partenaires essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), avec laquelle l'Institut Pasteur a signé en 2012 un accord de collaboration. Celui-ci vise à aider les pays à gérer les risques épidémiques, en s'appuyant sur le règlement sanitaire international de l'OMS pour renforcer leurs capacités de surveillance et de détection.

80 BOURSES FINANÇÉES PAR LA DIVISION INTERNATIONALE DE L'INSTITUT PASTEUR, dont **35** bourses d'études pour suivre des cours
35 bourses de stages (3 bourses doctorales et 1 bourse postdoctorale)
10 bourses de congrès

16 BOURSES COFINANÇÉES PAR LA DIVISION INTERNATIONALE ET DES PARTENAIRES, dont **10** bourses de la Fondation Pierre Ledoux-Jeunesse internationale
5 bourses de la principauté de Monaco
1 bourse doctorale de la Fondation Total

UNE STRATÉGIE RÉGIONALE AFFIRMÉE

Trois réunions régionales ont été organisées en 2012 à Yaoundé (Cameroun), Rome (Italie) et Montevideo (Uruguay) pour permettre aux chercheurs des instituts de ces régions d'échanger leurs connaissances et de construire de nouveaux programmes en synergie :

- région Afrique : tuberculose, paludisme, émergences infectieuses ;
- région Euro-Méditerranée : agents infectieux et cancers, atteinte du système nerveux central ;
- région Amériques : alliance pour la recherche moléculaire sur les maladies infectieuses.

En Asie, le RIIP s'est en particulier engagé dans de nouveaux programmes ambitieux :

- le projet ECOMORE (ECOnomic Development, ECOSystem Modifications and Emerging Infectious Diseases Risk Evaluation) vise à étudier la relation complexe entre croissance économique, modifications des écosystèmes et conséquences sur la santé des populations locales liées à l'émergence ou la réémergence de maladies infectieuses. Il est mené au Laos, au Cambodge, au Vietnam et au Myanmar, avec le soutien de l'Agence française de développement ;
- le projet de recherche SEAE (South East Asia Encephalitis Project) porte sur les encéphalites en Asie du Sud-Est (Cambodge, Vietnam, Laos, Thaïlande). Il représente un exemple de mutualisation, avec la création d'une plate-forme régionale de recherche sur les maladies infectieuses. Il est conduit en partenariat avec l'alliance Aviesan (grands acteurs en sciences de la vie et de la santé en France) et la Fondation Mérieux.

ÉVÉNEMENTS 2012

INAUGURATIONS

- Le nouvel Institut Pasteur du Laos a été inauguré en janvier 2012 à Vientiane. Dédié aux maladies à transmission vectorielle, ce centre accueille d'ores et déjà des équipes de scientifiques laotiens, français, japonais et luxembourgeois. En novembre 2012, le président de la République française, François Hollande, y a effectué une visite officielle.
- Le centre de formation Pierre et Anne-Marie Moussa au Cermes (Niger) a été inauguré, le 15 février 2012. Il constitue un outil unique pour soutenir le développement de la recherche et de l'enseignement en Afrique.
- En Nouvelle-Calédonie, l'Institut Pasteur a ouvert son premier laboratoire de haute sécurité biologique de niveau 2 (BSL2), en février 2012.

ANNIVERSAIRES

En 2012, l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire a fêté ses 40 ans. Le Centre Pasteur du Cameroun a par ailleurs célébré le 20^e anniversaire de son entrée au sein du RIIP.

UNE POLITIQUE D'ATTRACTIVITÉ POUR LES JEUNES CHERCHEURS

CRÉATION DE GROUPES DE RECHERCHE À QUATRE ANS

Deux groupes de recherche à quatre ans ont été sélectionnés en 2012 pour permettre à de jeunes chercheurs postdoctorants du Sud de développer un programme de recherche dans le RIIP. L'un est installé au Centre Pasteur du Cameroun, l'autre à l'Institut Pasteur de Bangui (République centrafricaine).

PROGRAMMES DE FORMATION ET DE STAGES

Ces programmes visent à développer les ressources humaines en santé publique et en recherche dans des pays aux ressources limitées, grâce à des bourses pour la formation continue et la réalisation de stages, ainsi que des programmes internationaux de thèses (PhD programme) et de postdoctorats.

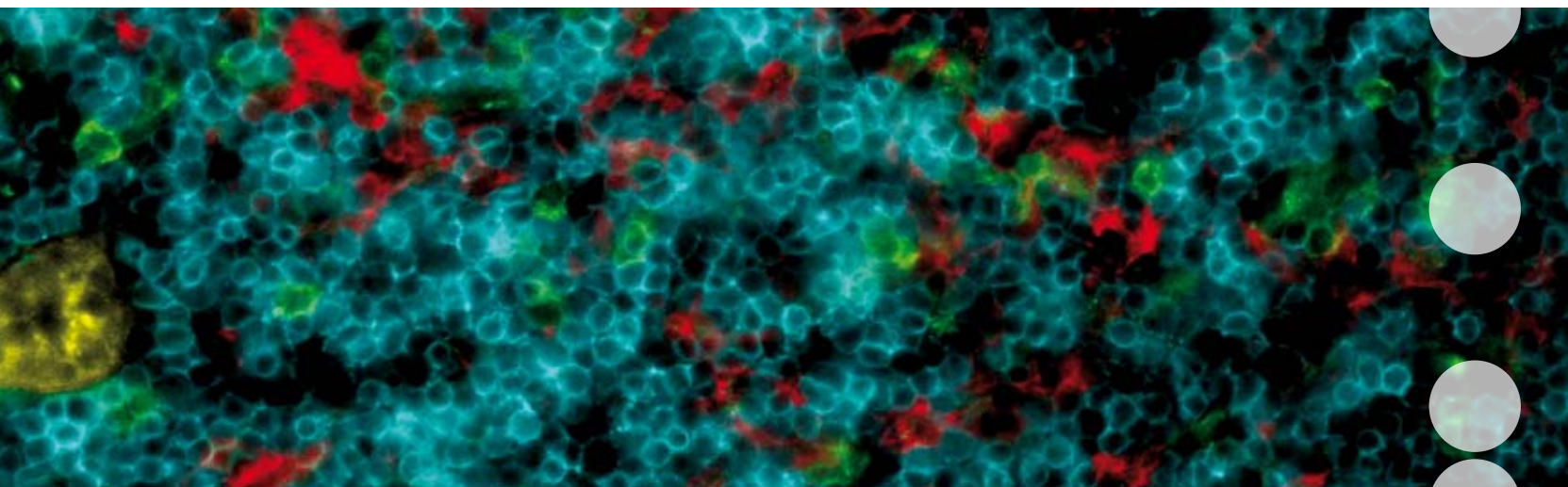
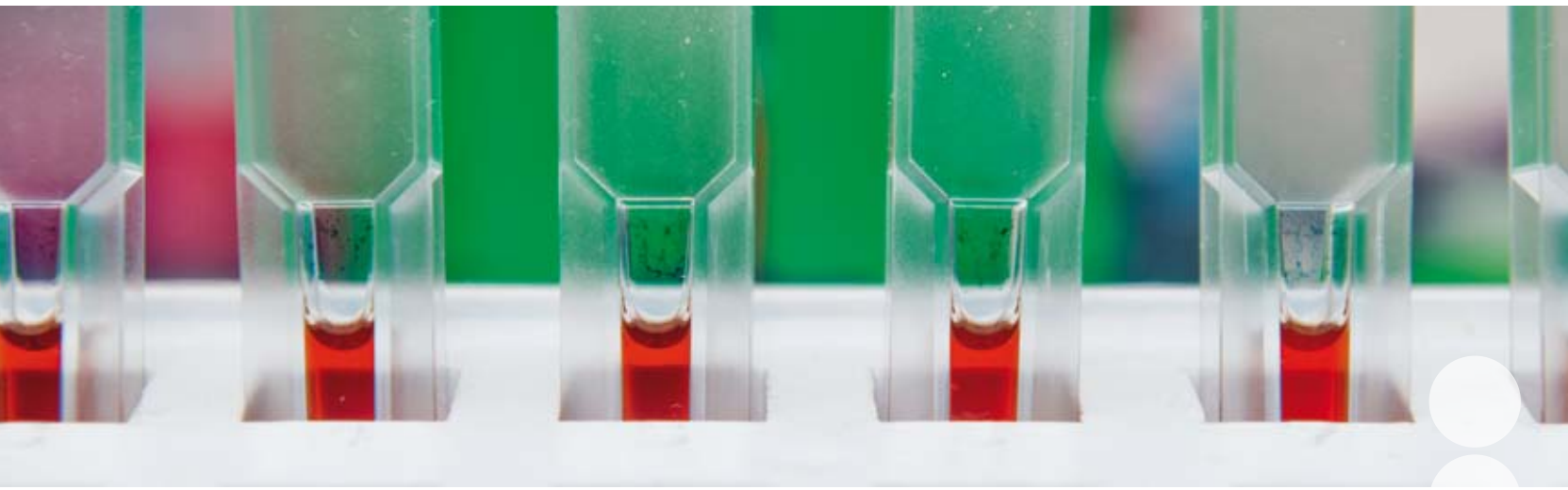
POUR PLUS D'INFORMATIONS

Le rapport bisannuel du RIIP 2012 est disponible en ligne : www.pasteur-international.org/ ; l'archive bibliographique en ligne HAL-RIIP permet le dépôt et la consultation des travaux scientifiques du RIIP : hal-riip.archives-ouvertes.fr/.

Enseignements internationaux

Plus de 100 scientifiques du RIIP sont venus en 2012 compléter leur formation en suivant des cours ou en effectuant un stage à l'Institut Pasteur à Paris. Chaque année, des activités de formation sont organisées au sein du RIIP. Elles sont destinées aux chercheurs, techniciens ou étudiants locaux des instituts, mais également aux personnels extérieurs (ministères, universités), qui peuvent ensuite utiliser leur acquis dans d'autres structures nationales ou régionales. En 2012, 15 cours et ateliers financés par le RIIP ont été dispensés dans huit pays dont quatre en Afrique, un en Asie, un en Amérique latine et deux en Afrique du Nord.

Expertises et



ressources

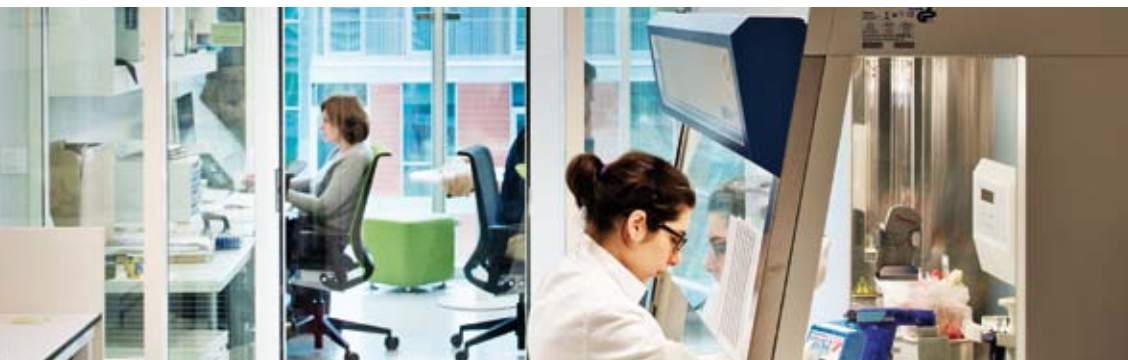


Le développement de l'Institut Pasteur repose sur celui de ses collaborateurs, aux cultures variées et aux expertises complémentaires. Conscient de sa responsabilité en matière de pratiques environnementales et sociales, l'Institut Pasteur porte en outre une attention particulière à son engagement en faveur du développement durable. Son équilibre économique original garantit à l'Institut son autonomie, sa liberté de recherche et sa réactivité.

46 Ressources humaines	48 Développement durable	50 Structure de financement	52 Situation financière	53 Communication et mécénat	56 Dons et legs
-------------------------------------	---------------------------------------	--	--------------------------------------	--	------------------------------

Évolution des organisations et accompagnement au changement, emploi des seniors et égalité professionnelle, tels sont les grands axes de la politique RH menée en 2012.

Ressources humaines



RELATIONS SOCIALES

En matière de relations sociales, l'année 2012 a vu la concrétisation de deux accords importants.

L'accord relatif à l'emploi des seniors, qui arrivait à échéance, a été prorogé. Celui-ci vise à maintenir la part des salariés de 55 ans et plus à au moins 20 % de l'effectif sur les trois prochaines années. Les quatre domaines d'actions actés dans l'accord ont pour but d'anticiper l'évolution des carrières professionnelles, de développer les actions de formation à destination des seniors, d'aménager les fins de carrière en anticipant les nombreux départs à la retraite à venir, et d'assurer une transmission des savoirs et des compétences. Conformément aux dispositions législatives, ces actions seront combinées avec une nouvelle négociation relative au contrat de génération, portant sur l'emploi des jeunes.

Enfin, un accord relatif à l'égalité professionnelle entre les hommes et les femmes a été conclu. Outre la nécessité pour l'Institut Pasteur de répondre à une obligation légale de négocier sur ce sujet, l'accord signé par l'ensemble des partenaires sociaux a été l'occasion de présenter la situation positive de l'Institut au regard de cette question. En effet, l'Institut affiche des résultats très satisfaisants, tant en termes de répartition des effectifs hommes/femmes que d'égalité de traitement, d'accès à la formation ou encore de garanties sociales permettant de concilier vie professionnelle et vie personnelle.

L'accord retient trois domaines d'actions :

- l'embauche, pour rééquilibrer la part des hommes et des femmes dans certains métiers ou filières très spécifiques ;

- la promotion professionnelle, afin de s'assurer notamment que le nombre de demandes de promotions est cohérent avec les effectifs de chaque qualification concernée ;
- l'articulation vie professionnelle/vie personnelle, afin de poursuivre les actions concourant au concept de parentalité en entreprise, engagées depuis déjà bien longtemps à l'Institut Pasteur.

ÉVOLUTION DE LA DIRECTION DES RESSOURCES HUMAINES

L'année écoulée a vu l'évolution de l'organisation de la direction des ressources humaines. La réflexion initiée par le nouveau directeur des ressources humaines a visé à rapprocher davantage les équipes RH des pasteuriens dans une logique de services, de conseils et d'accompagnement.

La nouvelle organisation repose sur trois grandes fonctions. La première est une proximité avec les personnels de l'Institut Pasteur, à travers quatre binômes RH, chacun en charge d'un certain nombre de départements de recherche et de directions. Ces binômes sont les interlocuteurs privilégiés des pasteuriens et sont destinés à les accompagner dans l'ensemble de leurs démarches en matière de RH. Ensuite, des fonctions d'expertises, venant en support de la proximité, regroupent l'ensemble des différents métiers de la fonction RH, dont le pilotage social, les questions juridiques, l'ingénierie en matière de formation et de recrutement, la communication et les relations sociales. Enfin, des fonctions opérationnelles assurent le



Rapprocher davantage les équipes RH des pasteuriens dans une logique de services, de conseils et d'accompagnement.

suivi, l'administration, la paie et la gestion du personnel ainsi que le suivi médical. Cette nouvelle organisation, construite en liaison avec l'ensemble des équipes, se met progressivement en place depuis le début 2013.

ORGANISATION ET ÉVOLUTION

L'ouverture en 2012 du nouveau bâtiment François Jacob a été l'occasion de mettre en place une organisation «pilote» du travail des laboratoires de préparation (nettoyage des surfaces, vaisselle de la verrerie de laboratoire, élimination des déchets, préparation de milieux), après une réflexion sur l'évolution de l'organisation des activités de ces laboratoires. Axé sur la création de plates-formes spécialisées dédiées à une seule activité, ce nouveau schéma organisationnel vise à répondre à une démarche qualité, à moderniser les installations et à professionnaliser les métiers, tout en rationalisant les moyens. Le ménage de l'ensemble des surfaces du nouveau bâtiment (parties communes et laboratoires) a par ailleurs été confié à une société extérieure spécialisée.

Afin d'assurer la réussite de ce programme, un accompagnement au changement spécifique des équipes a été conduit pour faciliter les ajustements organisationnels. Du bilan de cette organisation «pilote» dépendra son éventuelle application à d'autres bâtiments du campus.



2 404

COLLABORATEURS
(EFFECTIF AU 31 DÉCEMBRE 2012),

1 877 salariés de l'Institut Pasteur, dont 76 % en CDI

464 salariés d'organismes extérieurs de recherche et d'enseignement supérieur

63 stagiaires

59 %

DE FEMMES

52,4 %

DE FEMMES PARMIS LES EMPLOIS CADRES SALARIÉS

41,7 ans

ÂGE MOYEN

En 2012, l'Institut Pasteur a maintenu la dynamique de son programme Campus vert, destiné à promouvoir et à renforcer ses pratiques en faveur de l'environnement. En confirmant son adhésion au Pacte mondial des Nations unies, il a également fait évoluer cet engagement vers une démarche Campus responsable, intégrant plus largement les trois dimensions économique, sociale et environnementale du développement durable.

Développement durable



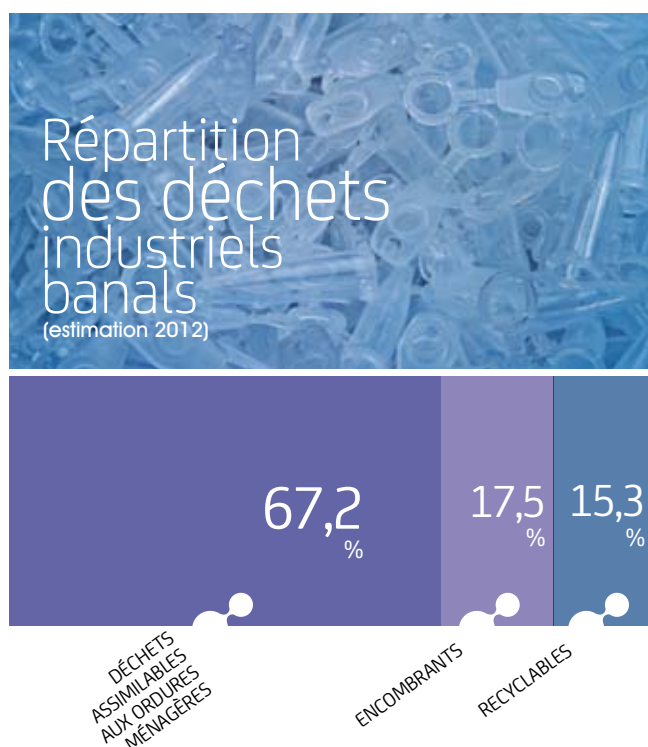
Les actions menées par l'Institut Pasteur en matière de développement durable s'inscrivent pleinement dans une démarche d'amélioration continue. Les objectifs à atteindre sont fixés et revus annuellement par un comité de pilotage. Un plan d'actions correspondant est établi et mis en œuvre par les différentes fonctions concernées.



ADHÉRER AU PACTE MONDIAL DES NATIONS UNIES ET COMMUNIQUER SUR LES PROGRÈS

L'Institut Pasteur adhère au Pacte mondial des Nations unies depuis 2010. Principale initiative mondiale d'entreprises citoyennes, ce pacte vise à promouvoir la légitimité sociale des entreprises, et plus généralement des organisations. Celles-ci s'engagent ainsi à intégrer dans leurs pratiques plusieurs principes, relatifs aux droits de l'homme, aux droits du travail, à la protection de l'environnement et à la lutte contre la corruption, et à les soutenir et les diffuser au sein de leurs sphères d'influence.

Pour l'Institut Pasteur, l'adhésion au Pacte mondial constitue un véritable moteur dans la mise en œuvre et la diffusion publique de sa politique et de ses pratiques environnementales et sociales. Elle génère un questionnement permanent sur les évolutions qui lui sont nécessaires. L'Institut Pasteur a rédigé, pour la deuxième année consécutive, une « Communication sur le progrès » (COP), disponible sur le site internet des Nations unies et sur le site de l'Institut Pasteur, synthétisant les améliorations réalisées au cours de l'année écoulée.



RENFORCER LA VALORISATION ET LE RECYCLAGE DES DÉCHETS BANALS

L'Institut Pasteur génère annuellement et en moyenne 1 350 tonnes de déchets banals. Jusqu'en 2011, ces déchets étaient répartis et traités selon trois filières : les déchets assimilables aux ordures ménagères (DAOM), les papiers-cartons (recyclables) et les encombrants-déchets de chantier (triés et valorisés). En 2012, une nouvelle filière de tri a été créée. Celle-ci permet désormais le recyclage des canettes en aluminium et des bouteilles en plastique. Elle sera renforcée en 2013.

BILAN DES ÉMISSIONS DE GAZ À EFFET DE SERRE

L'année 2012 a été l'occasion pour l'Institut Pasteur de dresser un nouveau bilan de ses émissions de gaz à effet de serre (GES), conformément à la loi Grenelle 2 du 12 juillet 2010 et à ses engagements pris dans son programme Campus vert. Ce bilan fait suite au premier bilan carbone réalisé en 2009 de façon volontaire. L'Institut Pasteur s'est pour cela appuyé sur l'outil Bilan Carbone® V7 fourni par l'association Bilan Carbone et sur un des guides méthodologiques élaborés dans le cadre des travaux du Pôle de la coordination nationale sur les bilans d'émissions de gaz à effet de serre. Le volume des émissions de GES produit par les activités et les installations de l'Institut Pasteur a été estimé pour deux postes :

- les émissions directes, liées au fonctionnement des installations techniques (combustibles utilisés par les groupes électrogènes et les véhicules possédés, fluides frigorigènes, gaz) ;
 - les émissions indirectes, liées à l'énergie (électricité, vapeur pour le chauffage) qui représentent le principal poste d'émission de GES.
- Pour réduire ces émissions, lorsque cela est possible, et limiter leur augmentation compte tenu des développements en cours, l'Institut Pasteur a défini un plan d'actions en partie mis en œuvre en 2012 et qui se prolongera en 2013 et 2014. Ce plan d'actions comprend notamment :
- le remplacement de plusieurs centrales de production de froid par un seul système mutualisé plus performant, dans le cadre de la construction du bâtiment François Jacob ;
 - la rénovation de l'isolation thermique d'un bâtiment ;
 - le remplacement progressif des systèmes d'éclairage actuels (ampoules basse consommation) par un système LED, moins consommateur d'énergie ;
 - le remplacement des pompes de distribution de chauffage et d'eau glacée par des systèmes permettant de régler les débits au plus proche des besoins réels et ainsi de limiter les émissions inutiles de GES ;
 - l'intégration de critères « développement durable » dans les procédures d'achats ;
 - la planification d'un diagnostic énergie envisagé en 2013 sur l'ensemble de l'Institut Pasteur afin de dégager les pistes d'amélioration réalisables pour les prochaines années.

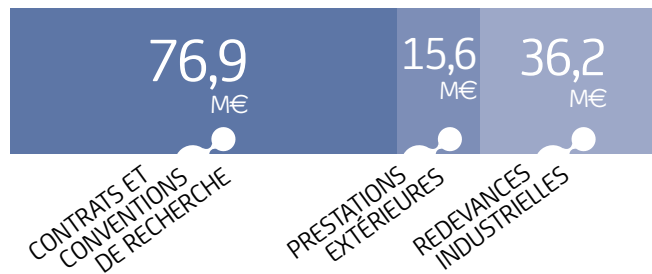
Le bilan des émissions ainsi que ce plan d'actions sont disponibles sur le site internet de l'Institut Pasteur.

Structure de financement

Ressources courantes

270,5 M€
EN 2012

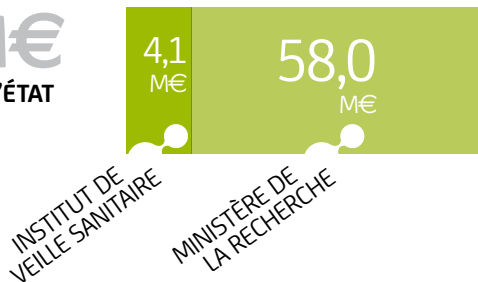
128,7 M€
REVENUS DES
ACTIVITÉS PROPRES
47,6 %⁽¹⁾



75,2 M€
GÉNÉROSITÉ PUBLIQUE ET
PRODUITS DU PATRIMOINE
27,8 %⁽¹⁾



62,1 M€
SUBVENTIONS DE L'ÉTAT
23,0 %⁽¹⁾



4,5 M€
AUTRES
1,7 %



REVENUS DES ACTIVITÉS PROPRES

Les **contrats et conventions de recherche** (76,9 M€ et 28,4 % des ressources) constituent le poste de ressource en plus forte croissance ces deux dernières années et reflètent les 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 **contrats de recherche et développement** avec l'industrie s'élèvent à 7,7 M€ et augmentent de 2,2 M€ en 2012 grâce à la signature de nouveaux accords-cadres relatifs à la recherche thérapeutique.

Enfin, les autres financements, correspondant aux fonds reçus d'organismes privés (AFM, Ligue nationale contre le cancer, Fondation de France, Fondation pour la recherche médicale...), s'élèvent à 6,0 M€, en progression de 0,3 M€ par rapport à 2011.

Les **redevances industrielles** (36,2 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 sont stables par rapport à celles perçues en 2011.

Les **prestations extérieures** (15,6 M€ et 5,8 % 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. La cession du laboratoire d'analyses médicales en novembre 2011 entraîne une légère baisse de ces ressources sur l'exercice 2012.

GÉNÉROSITÉ PUBLIQUE ET PRODUITS DU PATRIMOINE

Les **produits du patrimoine** (31,3 M€) regroupent les produits financiers courants, les loyers des immeubles de rapport et les produits agricoles de propriétés inscrites au patrimoine de l'Institut.

La **générosité publique** (43,9 M€) recouvre l'ensemble des dons et legs ainsi que la taxe d'apprentissage. Le chiffre global de la collecte de dons s'établit à 20,4 M€ en 2012, en légère diminution par rapport à l'an passé en raison d'un accord de mécénat initié en 2011 et suspendu en 2012 avant d'être repris en 2013.

Les legs, pour la part affectée aux produits courants (16,8 M€), sont en progression par rapport à 2011. Les montants constatés en ressources correspondent aux legs clos sur l'exercice.

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 (39 %) 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.

Charges courantes

270,5 M€
EN 2012



FRAIS DE PERSONNEL

FONCTIONNEMENT

AMORTISSEMENTS

PROVISIONS ET
ENGAGEMENTS À RÉALISER

La structure des dépenses de recherche montre que plus de 78 % de l'activité est consacrée aux travaux sur les maladies infectieuses (virales, bactériennes ou parasitaires).

En 2012, le déficit d'exploitation s'élève à - 23,2 M€, fortement impacté par d'importantes charges d'exploitation non récurrentes. Le résultat financier (23,2 M€), correspondant aux revenus des placements, permet d'équilibrer le résultat courant de l'exercice. Le résultat exceptionnel porte le résultat net de l'Institut Pasteur à 71,5 M€.

Situation financière



LES OPÉRATIONS COURANTES

Les produits courants (voir page 50) progressent de 10,9 % par rapport à 2011.

Les plus fortes hausses sont enregistrées sur les conventions et contrats de recherche, les produits du patrimoine (essentiellement financiers) et le soutien financier de nos donateurs. Le soutien financier, stable, des pouvoirs publics, en particulier du ministère de la Recherche, reste majeur dans l'équilibre du résultat courant de l'Institut Pasteur.

Les dépenses courantes (voir page 51) augmentent de 11,6 % par rapport à 2011, fortement impactées par la mise en service du nouveau bâtiment François Jacob et la dotation aux provisions d'indemnités de départ en retraite. Retraité de ces charges non récurrentes, le déficit d'exploitation est stable par rapport à l'an passé. 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.

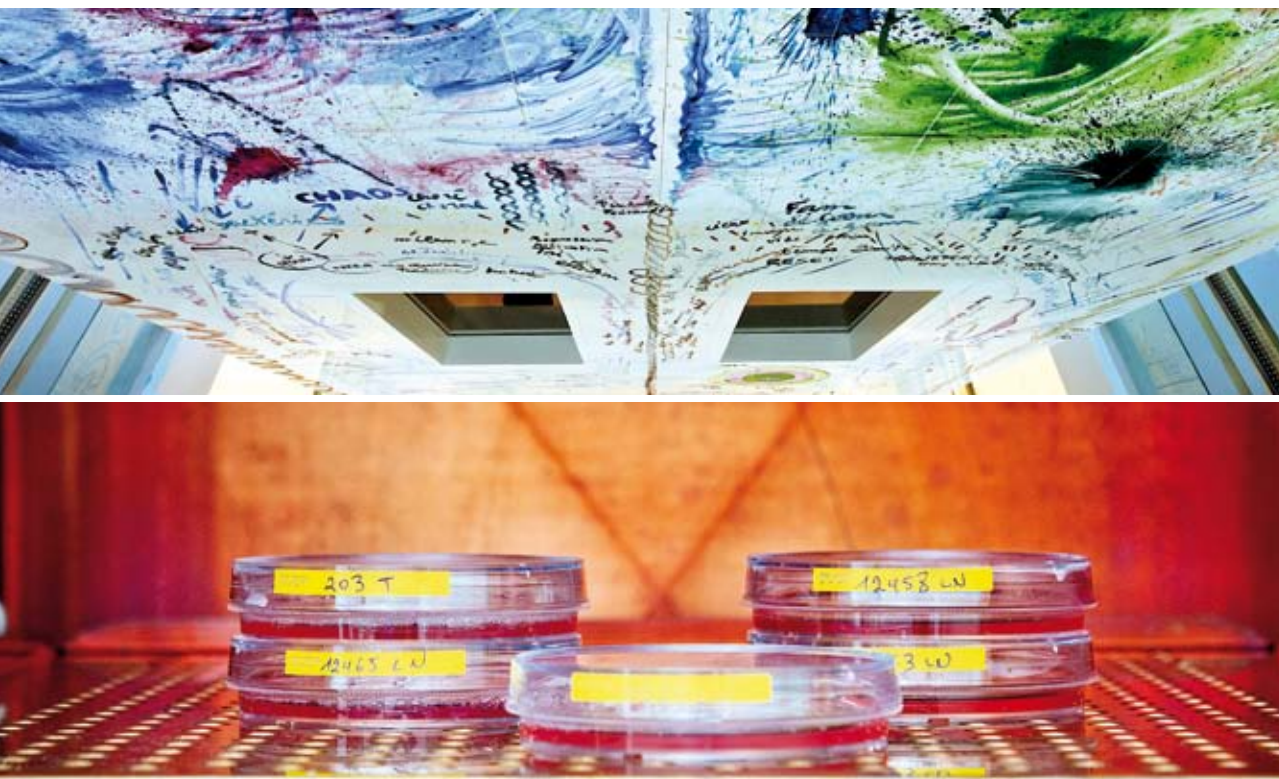
LES OPÉRATIONS EXCEPTIONNELLES

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 2012, la part des dons et legs comptabilisée en exceptionnel s'élève à 13,8 M€, en légère diminution (- 1,9 M€) par rapport à 2011. En revanche, la composante financière (26,1 M€) progresse fortement.

Le résultat exceptionnel comprend également cette année une plus-value de 31,7 M€ réalisée sur la cession de quatre immeubles de rapport et du domaine de Combray.

Le résultat exceptionnel permet ainsi à l'Institut Pasteur d'enregistrer un résultat net de 71,5 M€.



Communication et mécénat

L'année 2012 a été pour l'Institut Pasteur particulièrement riche en événements, avec en première ligne l'inauguration du nouveau bâtiment François Jacob. Tout au long de l'année, les équipes de la direction de la communication et du mécénat se sont également investies pour faire connaître à ses différents publics les réalisations et les succès qui ont contribué à renforcer la notoriété de l'Institut Pasteur, tout en assurant la mise en œuvre de la collecte de fonds.

En 2012, la direction de la communication et du mécénat s'est consacrée, en particulier au second semestre, à l'organisation de trois événements majeurs. Elle a tout d'abord orchestré la communication

autour de l'inauguration du nouveau bâtiment de l'Institut Pasteur, le bâtiment François Jacob, dédié aux recherches sur les maladies émergentes. Dans ce cadre, elle a entretenu nombre de relations avec les médias, qui ont donné lieu à d'importantes reprises dans la presse. Elle a également contribué à la diffusion sur France 5, le 13 novembre 2012, en *prime time* d'un documentaire intitulé *Les Héritiers Pasteur* financé grâce au soutien de la Fondation Total. Ce nouveau centre a été inauguré le 14 novembre 2012, date symbole en référence à l'inauguration officielle de l'Institut Pasteur, cent vingt-quatre ans auparavant, jour pour jour. Plus de 700 personnes ont assisté à l'événement en présence du chef de l'État, François Hollande, et du Pr François Jacob, pasteurien à la carrière exceptionnelle et Prix Nobel de médecine en 1965.

Le 2 octobre a par ailleurs été officiellement révélée, en présence de 500 personnes, la fresque monumentale que l'artiste Fabrice Hyber a offerte à l'Institut Pasteur et qui est installée dans ce nouveau bâtiment. Enfin, au chapitre des événements 2012, la première édition des Prix Sanofi-Institut Pasteur a permis de récompenser quatre scientifiques de renommée internationale au cours d'une cérémonie qui s'est tenue dans les locaux de Sanofi, le 13 novembre. La seconde édition des prix aura lieu en 2013, grâce au renouvellement du soutien de Sanofi.



Tout au long de l'année, la direction a en outre conforté, auprès de tous les publics, son travail de pédagogie : faire partager l'action et les valeurs de l'Institut Pasteur et expliquer ses succès et réussites. Sur les 27 communiqués de presse diffusés en 2012, une vingtaine a présenté les avancées des travaux des chercheurs.

Une nouvelle charte graphique a par ailleurs été éditée. Elle redéfinit le cadre des « bonnes pratiques » de l'utilisation de l'identité visuelle de l'Institut Pasteur. Renforçant sa stratégie digitale, celui-ci s'est aussi particulièrement mobilisé sur les réseaux sociaux pour augmenter à la fois la diffusion de ses contenus et sensibiliser un nouveau public à ses recherches.

Enfin, le volet communication interne a été particulièrement sollicité en 2012, aussi bien dans le cadre du Pasteurdon qu'avec la présentation aux 2 400 collaborateurs, en avant-première le 11 juin, du nouveau bâtiment... L'occasion pour le public interne d'en savoir plus sur les coulisses et les entrailles de ce site de recherche de haut niveau.

ET LE PASTEURDON POURSUIT SON DÉVELOPPEMENT

Soutenu par de grandes entreprises françaises et organisé en partenariat avec 13 chaînes de la TNT, le Pasteurdon, opération annuelle d'appel à dons de l'Institut Pasteur, a connu en 2012 d'importantes retombées médiatiques. Outre les chaînes partenaires – qui ont diffusé gracieusement des programmes courts –, une campagne a accompagné cette sixième édition autour du slogan « Tous les dons sont permis ». L'opération a été l'occasion de sensibiliser le public à

la science, à la recherche biomédicale... et à l'importance des dons, au service de la santé. L'édition 2012 du Pasteurdon s'est tenue du 12 au 14 octobre et a permis de recueillir 1,2 million d'euros de promesses de dons. La comédienne Alexandra Lamy a apporté pour la seconde année consécutive son soutien à la cause.

DES MÉCÈNES ACTIFS

Dans un contexte économique délicat, les entreprises partenaires et les donateurs institutionnels ont continué à s'engager auprès de l'Institut Pasteur, reconnu comme un acteur de référence dans ses domaines d'expertise. Aux côtés de soutiens fidèles comme la Fondation Total, Sanofi, la Fondation Areva ou la Fondation Le Roch-Les Mousquetaires, de nouveaux soutiens ont rejoint l'Institut Pasteur dans son engagement en faveur de la recherche, comme le groupe AG2R La Mondiale qui a lancé dans le cadre du Tour de France cycliste l'opération « Roulons solidaires ».

CHEZ M. PASTEUR

Le musée continue de développer des actions pour améliorer la visibilité du patrimoine historique et culturel de l'Institut Pasteur. Les conférences du cycle « Du côté de chez M. Pasteur » ont réuni 428 auditeurs en 2012, contre 147 l'année précédente. Le musée s'est par ailleurs vu décerner en mars 2012 le label « Maisons des illustres » par le ministère de la Culture et de la Communication. Créé en 2011, ce label souligne les lieux dont la vocation est de conserver et transmettre la mémoire de ceux et celles qui les ont habités.

TOUS LES DONS SONT PERMIS



 **PASTEURDON**
du 12 au 14 octobre
☎ 32 27*
pasteurdon.fr

POUR ENVOYER LES MALADIES AU TAPIS, LES CHERCHEURS DE L'INSTITUT PASTEUR ONT BESOIN DE VOUS. DONNEZ AU 3227* OU SUR PASTEURDON.FR
PASTEURDON : PENSEZ À NOUS, PENSEZ À VOUS.



AVEC LE SOUTIEN DE :   



*0,15 € / min depuis un poste fixe

La générosité du public est à l'origine même de la création de l'Institut Pasteur. Aujourd'hui, les dons, les legs et le mécénat sont toujours au cœur de son financement et constituent l'un des quatre piliers de son budget. Un gage d'indépendance, de réactivité et de liberté, qui accompagne depuis toujours les chercheurs dans leurs découvertes.

Dons, legs : la générosité au service de la recherche



DONS

UNE ANNÉE DYNAMIQUE MALGRÉ UN CONTEXTE ÉCONOMIQUE DÉLICAT

En 2012, les indicateurs de la collecte de dons ont été, pour la septième année consécutive, très positifs, avec un résultat global à hauteur de 21,7 millions d'euros. La légère érosion observée par rapport à 2011 est liée à l'enregistrement d'un don exceptionnel. La collecte bénéficie à l'ensemble des recherches de l'Institut Pasteur et s'appuie en priorité sur un soutien accru des donateurs particuliers, qui progresse de 5 % par rapport à 2011. Qu'ils donnent de manière ponctuelle ou régulière, de petits ou de gros montants, qu'ils soient français ou étrangers, les donateurs prouvent encore une fois leur engagement auprès des chercheurs de l'Institut Pasteur, et ce malgré un contexte économique difficile et une fiscalité en mutation avec année électorale, qui tendent habituellement à influencer à la baisse la générosité. À noter que le nombre de nouveaux donateurs reste très important.

Les dons provenant des entreprises se maintiennent à un très bon niveau, à 6,3 millions d'euros. De nouveaux mécènes ont rejoint les partenaires historiques qui restent fortement engagés aux côtés de l'Institut Pasteur, notamment dans le cadre du Pasteurdon 2012. L'opération annuelle d'appel à dons de l'Institut Pasteur a une nouvelle fois permis de sensibiliser un large public aux besoins de financement de la recherche. La collecte de la taxe d'apprentissage, au

profit du centre d'enseignement de l'Institut Pasteur, se maintient à 1,3 million d'euros.

L'Institut Pasteur soumet avec succès sa gestion au contrôle du comité de la charte du don en confiance, dont il est membre fondateur. Les comptes sont certifiés par un commissaire aux comptes indépendant et sont diffusés à l'ensemble des donateurs.

LEGS

LA CONFIANCE AU CŒUR DE L'ACTION PHILANTHROPIQUE

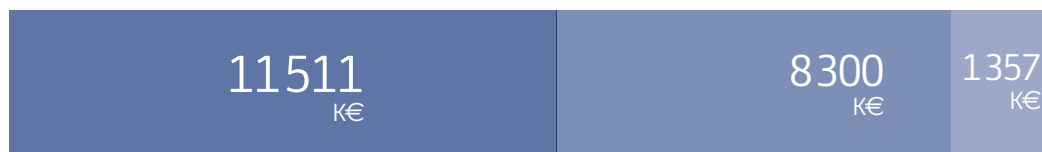
En 2012, l'Institut Pasteur a bénéficié de plus de 30,5 millions d'euros de legs de toute nature (legs universels, legs à titre universel et legs particuliers). La part de ces legs affectée au budget s'est élevée à 16,8 millions d'euros, et environ 13,8 millions d'euros sont venus s'inscrire en résultat exceptionnel. Quoique en baisse par rapport à 2011, ce dernier résultat reste cependant d'un niveau remarquable. La part des assurances vie se maintient notamment à un niveau élevé, à plus de 8,8 millions d'euros collectés.

Afin de mieux répondre aux attentes des personnes envisageant de consentir un legs ou une donation, l'équipe du service des legs et de gestion du patrimoine immobilier s'est développée en 2012 en accueillant une personne spécialement chargée de la relation avec les testateurs. Ils trouveront auprès d'elle une écoute attentive et les

ÉVOLUTION DE LA COLLECTE

(de gauche à droite : particuliers, entreprises, taxe d'apprentissage)

2009
ÉVOLUTION
21,16 M€



2010
ÉVOLUTION
21,14 M€



2011
ÉVOLUTION
22,87 M€



2012
ÉVOLUTION
21,70 M€

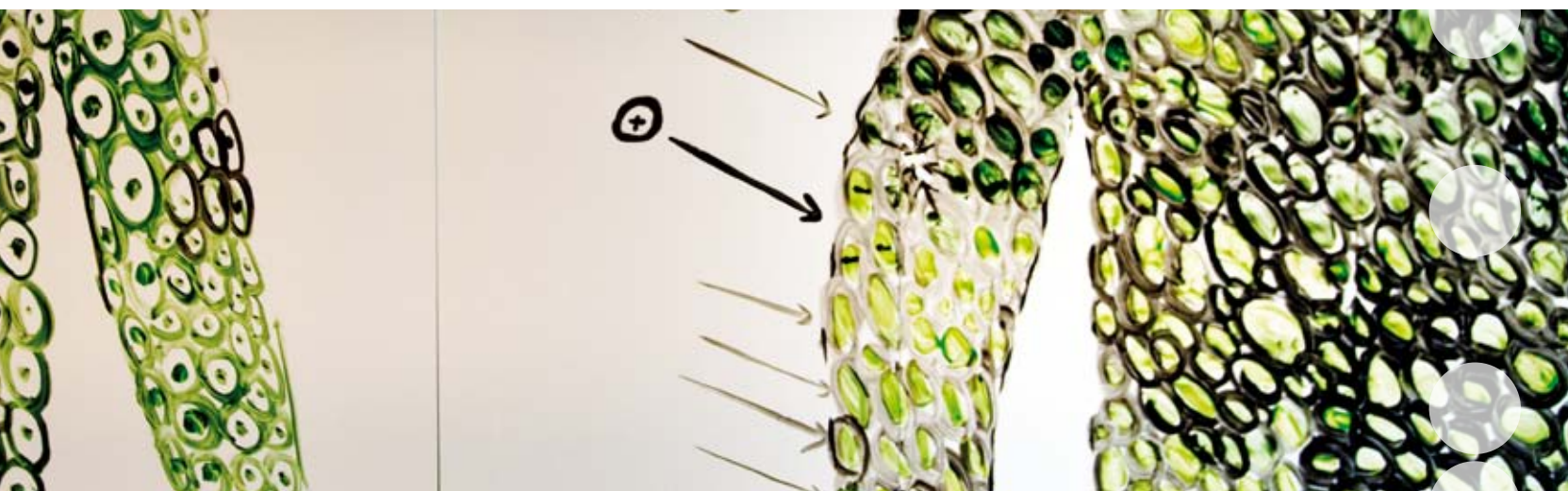


conseils pour mener à bien leur généreux projet, tout en favorisant les rapports humains. La relation de confiance instaurée entre les testateurs et l'Institut Pasteur est au cœur de l'action philanthropique. Après la certification Afnor de l'activité de « conseil et gestion des libéralités et gestion du patrimoine immobilier », en 2011, le bureau des legs a poursuivi en 2012 sa démarche qualité engagée pour la gestion des legs et donations et du patrimoine immobilier. L'Institut Pasteur est aujourd'hui le seul établissement reconnu d'utilité publique en France à être ainsi certifié pour cette activité. C'est la consécration de plusieurs années d'efforts pour structurer une méthode de travail, définir un cadre d'activité et viser la satisfaction de tous ses interlocuteurs, parmi lesquels les particuliers, souhaitant obtenir des renseignements sur les legs et donations, et les notaires, partenaires quotidiens très impliqués eux aussi dans cette démarche qualité.

Un laboratoire d'idées pour la philanthropie

Le *think tank* Fiducie philanthropique mis en place par l'Institut Pasteur au lendemain des premières assises du même nom, en 2009, rassemble aujourd'hui plus de 300 membres appelés à échanger sur des questions liées à la philanthropie. Un comité d'experts, rassemblant les plus éminents professionnels (avocats, notaires, universitaires) et praticiens de ce secteur, a émis de nombreux avis techniques sur les dispositifs juridiques et fiscaux propres à encourager la philanthropie. Cette plate-forme de discussion d'accès libre est actuellement la seule du genre.

Organisation



générale



La gouvernance de l'Institut Pasteur repose sur la direction, le conseil d'administration et l'assemblée. Responsable de la politique et du bon fonctionnement de l'Institut, la directrice générale est nommée par le conseil d'administration. Celui-ci règle les affaires de l'Institut Pasteur et se prononce sur les orientations stratégiques présentées par la directrice générale. Il vote les budgets et approuve les comptes. L'assemblée, elle, approuve le rapport annuel du conseil d'administration et élit 16 de ses membres.

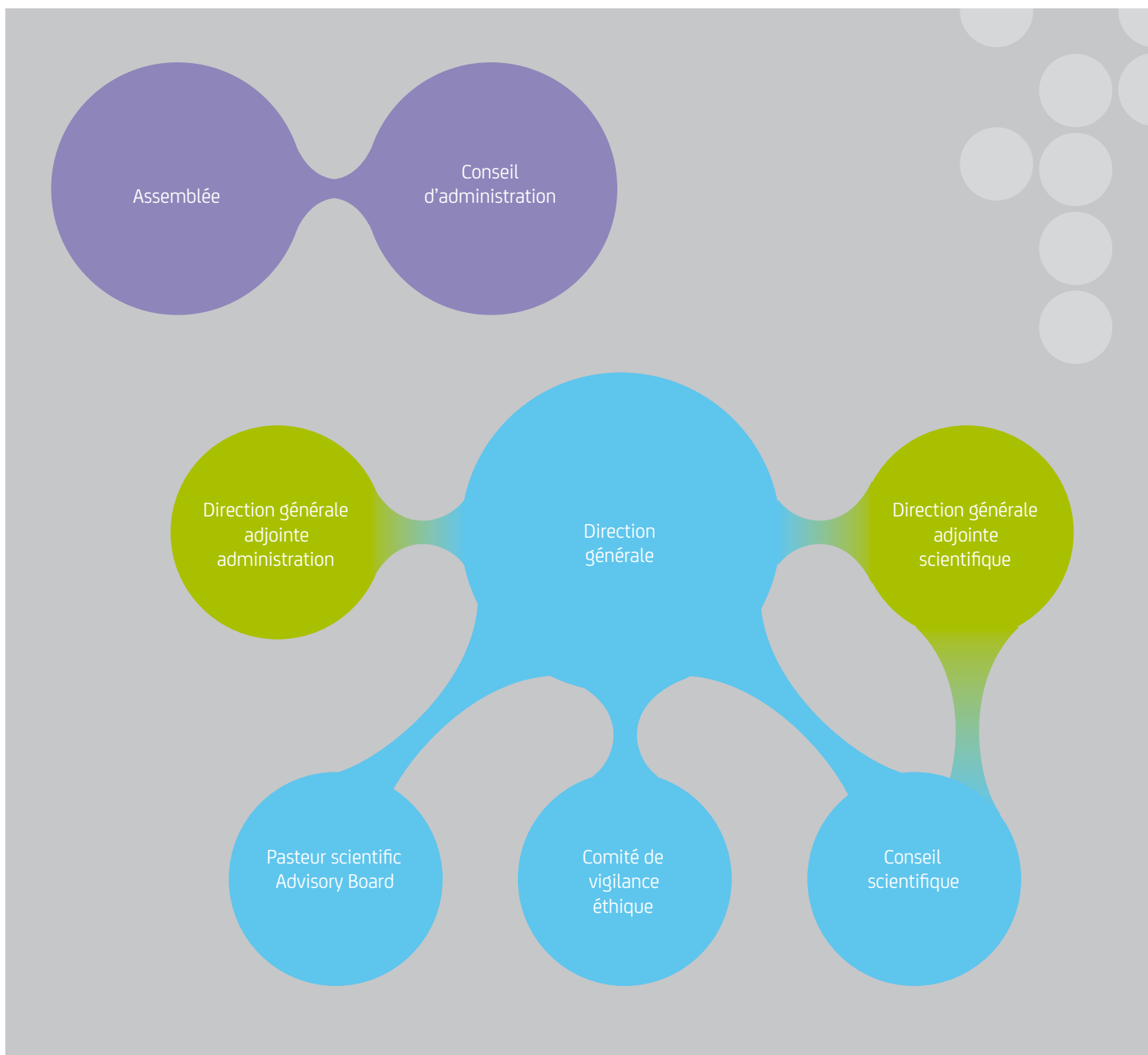
60
Organisation
générale

61
Conseil
d'administration

62
Comité
de direction

62
Conseil
scientifique

Organisation générale



Conseil d'administration

BUREAU DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

PRÉSIDENT

JEAN-PIERRE JOUYET⁽¹⁾

Directeur général de la Caisse des dépôts,
président de la Banque publique
d'investissement

VICE-PRÉSIDENT

DANIEL LOUVARD

Directeur de la section
de Recherche, Institut Curie

VICE-PRÉSIDENT

BERNARD GUIRKINGER

Directeur général adjoint,
Suez environnement

TRÉSORIER

GUILLAUME GAUBERT

Chef de service à la direction
du Budget, ministère délégué
auprès du ministère de l'Économie
et des Finances chargé du budget

SECRÉTAIRE

ALAIN JACQUIER

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

AUTRES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

JEAN-PIERRE BOURGUIGNON

Directeur de l'Institut des hautes études
scientifiques

JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY

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

DOMINIQUE DEVILLE DE PERRIÈRE

SPFCO – B4, direction générale
de la Recherche et de l'Innovation,
ministère de l'Enseignement
supérieur et de la Recherche

YVES FARGE

Président du comité des travaux,
Académie des technologies

ALAIN FUCHS

Président-directeur général
du CNRS

JEAN-YVES GRALL

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

CLAUDE LECLERC

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

BENOÎT LESAFFRE

Vice-président, université Paris-Est

JEAN-BERNARD LEVY

Président-directeur général, Thalès

ISABELLE PELLETIER-DOUCEMENT

Unité Biologie
des virus entériques,
Institut Pasteur

ARMELLE PHALIPON

Unité Pathogénie microbienne moléculaire,
Institut Pasteur

THIERRY PLANCHENAUT

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

BRUNO RÉMOND

Conseiller maître à la Cour
des comptes

ANDRÉ SYROTA

Président-directeur général
de l'Inserm

ROSE-MARIE VAN LERBERGHE⁽¹⁾

Membre du Conseil supérieur
de la magistrature

LIONEL ZINSOU

Président, PAI Partners

(1) Jean-Pierre Jouyet ayant démissionné de la présidence tout en restant administrateur, Rose-Marie Van Lerberghe prend la présidence à partir du 1^{er} mai 2013.

Comité de direction



ALICE DAUTRY

Directrice générale
jusqu'au 30 septembre 2013



CHRISTOPHE MAURIET

Directeur général
adjoint administration



MURIEL DELEPIERE

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



CORINNE FORTIN

Directeur financier



OLIVIER GRAMAIL

Directeur des ressources
humaines

Conseil scientifique

juin 2013

Membres pasteurien
s, chefs d'unité élus

ANDRÉS ALCOVER

Professeur à l'Institut Pasteur
Responsable de l'unité Biologie cellulaire
des lymphocytes
Département Immunologie

Membres pasteurien
s, chefs d'unité nommés

CARMEN BUCHRIESER

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur
Responsable de l'unité Biologie des
bactéries intracellulaires
Département Génomes et génétique

Membres extérieurs
nommés

SØREN BRUNAK

Center for Biological Sequence Analysis,
Technical University of Denmark
(Lyngby, Denmark)

JÖRG HACKER

Deutsche Akademie der Naturforscher
Leopoldina (Halle, Germany)

**ANTHONY PUGSLEY**

Directeur général
adjoint scientifique

SYLVAIN COUDON

Directeur de la
communication
et du mécénat

JEAN DERÉGNAUCOURT

Directeur des applications
de la recherche et des
relations industrielles

ALAIN ISRAËL

Directeur
de l'évaluation
scientifique

MARIE GLOMET

Directeur juridique

**MURIEL
ELIASZEWICZ**

Directeur médical
jusqu'au 10 avril 2013

CHRISTOPHE D'ENFERT

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur
Responsable de l'unité Biologie
et pathogénicité fongiques
Département Génomes et génétique

JEAN-PAUL LATGÉ

Professeur à l'Institut Pasteur
Responsable de l'unité Aspergillus
Département Parasitologie et mycologie

FRÉDÉRIC TANGY (vice-président)

Directeur de recherche au CNRS
Responsable de l'unité Génétique
virale et vaccination
Département Virologie

PASCALE COSSART

Professeur à l'Institut Pasteur
Responsable de l'unité Interactions
bactéries-cellules
Département Biologie cellulaire et infection

ANTOINE GESSAIN (président)

Professeur à l'Institut Pasteur
Responsable de l'unité Épidémiologie
et physiopathologie des virus oncogènes
Département Virologie

LLUIS QUINTANA-MURCI (secrétaire)

Directeur de recherche au CNRS
Responsable de l'unité Génétique
évolutive humaine
Département Génomes et génétique

MICHEL C. NUSSENZWEIG

Laboratory of Molecular Immunology,
The Rockefeller University
(New York, USA)

ARTURO CASADEVALL

Department of Microbiology and Immunology
Albert Einstein College of Medicine
(New York, USA)

CLAUDIO D. STERN

Department of Cell & Developmental Biology,
UCL (London, UK)

RICHARD MOXON

Weatherall Institute of Molecular Medicine,
John Radcliffe Hospital, Headington
(Oxford, UK)

DAVID SIBLEY

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

GABRIEL WAKSMAN

Institute of Structural & Molecular Biology,
UCL & Birkbeck (London, UK)

Merci à nos mécènes

Fondation Total
Sanofi
LHW Stiftung
Fondation des Fondateurs
Fonds Axa pour la recherche
BNP Paribas
Danone
Janssen
Fondation Cassius
Fondation Philanthropia
Fondation Areva
Reckitt Benckiser France
Fondation Le Roch-Les Mousquetaires
Banque Privée Européenne
Fondation Cognacq-Jay
Conny-Maeva Charitable Foundation
The Baladi Trust
RSI-Camplp
Fondation Orange
Fondation Raoul Follereau
Fondation EDF Diversiterre
Rotary International
AG2R La Mondiale
Humanis
Natixis
Stavros Niarchos Foundation



INSTITUT PASTEUR / DIRECTION DE LA COMMUNICATION ET DU MÉCÉNAT – CONCEPTION ET RÉALISATION : **AVANTGARDE**
CRÉDITS PHOTO : INSTITUT PASTEUR, WILLIAM BEAUCARDET, MAXYMA

CE DOCUMENT SERA RÉALISÉ DANS LE RESPECT DES NORMES ENVIRONNEMENTALES, AVEC UN PAPIER ISSU DE FORÊTS GÉRÉES DURABLEMENT 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

