



RAPPORT ANNUEL

POUR LA RECHERCHE, POUR LA SANTÉ, POUR DEMAIN

2011



Institut Pasteur





PROFIL

AU COEUR DES **ENJEUX MONDIAUX**

Référence en matière de maladies infectieuses, l'Institut Pasteur lutte quotidiennement contre tous les micro-organismes qui en sont la cause. Ses équipes se consacrent également aux neurosciences, à la biologie du développement, à la génétique et à la génomique. Ses 130 unités de recherche mettent leur expertise au service de la santé et du développement humain. Les nombreuses collaborations avec les grands acteurs mondiaux du secteur témoignent de la grande ouverture internationale de l'Institut Pasteur.



10

LAURÉATS
DU PRIX NOBEL

13

PLATES-FORMES
TECHNOLOGIQUES

À L'AVANT-GARDE DE LA **RECHERCHE** **BIOMÉDICALE**

La stratégie scientifique de l'Institut Pasteur repose sur le développement de nouvelles thématiques de recherche biomédicale, l'approfondissement de la pluridisciplinarité et l'amélioration du transfert des découvertes vers leurs applications. En mettant à disposition les ressources technologiques indispensables à la réactivité de ses équipes, l'Institut Pasteur travaille chaque jour à la réalisation d'une ambition : faire avancer la recherche biomédicale et la connaissance pour remporter de nouvelles victoires contre la maladie.



UNE VÉRITABLE **RÉFÉRENCE INTERNATIONALE**

Outre les nombreux partenariats et projets montés en collaboration avec les grandes instances scientifiques internationales comme l'Organisation mondiale de la santé ou les universités et instituts de recherche du monde entier, l'Institut Pasteur est au cœur d'un réseau international de 32 instituts présents sur les cinq continents. Signataires d'une charte garantissant leur attachement aux mêmes valeurs pasteuriennes, ils partagent les mêmes missions et luttent contre les maladies infectieuses.



500
ÉLÈVES PAR AN

UN **ENSEIGNEMENT** OUVERT SUR LE MONDE

Chaque année, des étudiants du monde entier viennent parfaire leurs connaissances ou compléter leur cursus au sein du centre d'enseignement de l'Institut Pasteur. Une trentaine de cours, faisant largement appel à l'enseignement pratique, sont organisés autour de trois pôles : Mécanismes du vivant, Biologie des micro-organismes et Épidémiologie et santé publique. Ces formations font partie de masters des universités ou du master spécialisé de l'École Pasteur-Cnam de santé publique.



296

MILLIONS D'EUROS
DE BUDGET EN 2011

UN MODÈLE ÉCONOMIQUE ORIGINAL

Le budget de l'Institut Pasteur repose sur quatre sources de financement : la générosité, la subvention de l'État, la valorisation de la recherche pasteurienne et les contrats de recherche. Une caractéristique qui garantit à cette fondation privée reconnue d'utilité publique l'indépendance de sa politique de recherche.



SOMMAIRE

8

RENCONTRE AVEC JEAN-PIERRE JOUYET, PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

10

RENCONTRE AVEC ALICE DAUTRY, DIRECTRICE GÉNÉRALE

12

LA DÉCOUVERTE SCIENTIFIQUE POUR UNE SANTÉ DURABLE

14

UNE RECHERCHE MULTIDISCIPLINAIRE PERFORMANTE

16 BIOLOGIE CELLULAIRE ET INFECTION
18 BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT
20 BIOLOGIE STRUCTURALE ET CHIMIE
22 GÉNOMES ET GÉNÉTIQUE
24 IMMUNOLOGIE
26 INFECTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE
28 MICROBIOLOGIE
30 NEUROSCIENCE
32 PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
34 VIROLOGIE
36 PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES
40 RECHERCHE CLINIQUE ET CENTRE MÉDICAL
43 CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE ET CENTRES COLLABORATEURS DE L'OMS

46

APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

48

LA TRANSMISSION DES VALEURS

50

UN RAYONNEMENT MONDIAL

52

EXPERTISES ET RESSOURCES

54

RESSOURCES HUMAINES

56

DÉVELOPPEMENT DURABLE

58

UN FINANCEMENT DIVERSIFIÉ

60

SITUATION FINANCIÈRE

61

DONS ET LEGS AU SERVICE DE LA RECHERCHE

63

COMMUNICATION ET MÉCÉNAT

66

ORGANISATION GÉNÉRALE

68

ORGANISATION GÉNÉRALE DE L'INSTITUT PASTEUR

69


CONSEIL D'ADMINISTRATION

70

COMITÉ DE DIRECTION

70

CONSEIL SCIENTIFIQUE

A portrait of Jean-Pierre Jouyet, a middle-aged man with short dark hair, wearing a dark suit, white shirt, and dark tie. He is looking directly at the camera with a slight smile. In the top right corner, there is a dark blue speech bubble containing the text 'Président du conseil d'administration'.

Président
du conseil
d'administration

RENCONTRE AVEC **JEAN-PIERRE JOUYET**

Vous avez pris vos fonctions comme président du conseil d'administration de l'Institut Pasteur le 7 juillet dernier. Dans quel état d'esprit êtes-vous ?


Je suis particulièrement heureux d'avoir pris mes fonctions. Rejoindre l'Institut Pasteur, c'est entrer dans une belle et grande famille, qui entretient un esprit et une éthique « Pasteur » à nulle autre pareille. Une famille généreuse, audacieuse, industrielle, ouverte à tous les continents et à toutes les nationalités.

Travailler à l'Institut Pasteur, c'est en effet partager une ouverture d'esprit, un intérêt pour l'autre, quel qu'il soit ; c'est aimer échanger, confronter ses idées, et je dois le dire, pas seulement en matière scientifique. C'est un réel esprit démocratique qui vit à l'Institut Pasteur : rares sont les fondations qui comptent autant de comités et d'assemblées, afin que chacun puisse exprimer son point de vue.


Quels événements vous ont le plus marqué ces six derniers mois ?

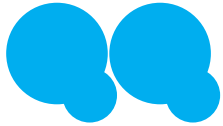
Au-delà de la crise économique et financière de grande ampleur qui a marqué l'année 2011, quatre événements retiennent mon attention.

Le premier est les succès remportés par l'Institut Pasteur aux appels d'offres des Investissements d'avenir lancés par le gouvernement. Les financements obtenus par l'Institut Pasteur et ses partenaires grâce à ce programme permettront d'améliorer notre niveau de technicité dans des domaines clés de la recherche ainsi que nos interactions avec la communauté scientifique au niveau national. Il remporte de beaux succès avec la labellisation de trois projets de laboratoires d'excellence et la création, en lien avec Lyonbiopôle, d'un des six instituts de recherche technologique.



Travailler à l'Institut Pasteur, c'est partager une ouverture d'esprit, un intérêt pour l'autre, quel qu'il soit ; c'est aimer échanger, confronter ses idées.





Je voudrais vous exprimer ma certitude que l'Institut dispose des talents et des atouts nécessaires à son maintien aux meilleurs niveaux, dans toutes ses activités.



Le deuxième événement est la réunion à Paris en novembre dernier des directeurs des Instituts Pasteur du Réseau International. Je voudrais souligner, à cet égard, le dynamisme scientifique qui anime ce réseau, leurs efforts de modernisation et de collaboration sans cesse croissants, ainsi que leur rôle fondamental dans la réponse aux défis actuels de santé, et ce, grâce à leur activité de recherche, de formation, de surveillance de maladies infectieuses, en particulier dans les pays et régions dans lesquels ils sont implantés. J'ai aussi été particulièrement touché par la mobilisation des personnels de l'Institut Pasteur à l'occasion du lancement du Pasteurdon, pour former le logo de l'opération. Enfin, l'année 2011 a également été marquée par la fin des travaux du nouveau bâtiment, qui sera inauguré officiellement en novembre 2012.

Quel regard portez-vous sur la situation financière de l'Institut Pasteur ?

Malgré les difficultés, la communauté pasteurienne a su rester unie et s'est mobilisée pour maintenir l'Institut Pasteur au plus haut niveau, dans tous les domaines. Malheureusement, la crise n'est pas derrière nous et les mois qui viennent seront difficiles, pour notre pays et pour l'Europe.

L'Institut Pasteur dispose d'atouts majeurs pour maintenir le cap qu'il s'est fixé. Néanmoins, les efforts devront être poursuivis. En effet, le contexte actuel est si difficile que nous devons rester particulièrement vigilants.

Lors de ses dernières séances, le conseil d'administration a longuement débattu avec la direction générale sur la capacité de l'Institut Pasteur à faire face à une dégradation économique, cette situation ayant des conséquences sur les ressources publiques, sur les ressources issues de la valorisation de nos recherches, ainsi que sur les dons et sur le mécénat.

L'Institut Pasteur doit être conscient de ses atouts mais doit également comprendre qu'il est essentiel de s'adapter. Il doit en effet être capable de pouvoir réagir à des événements que nul n'est capable de prévoir. Je tiens à souligner la très grande qualité des échanges qui ont eu lieu sur ces sujets entre le conseil d'administration et la direction tout au long de l'année.

Les réformes menées par la direction de l'Institut Pasteur depuis plusieurs mois vont dans le bon sens et devront être poursuivies en 2012, afin que notre fondation conserve les moyens nécessaires à la hauteur de ses missions et de ses ambitions.

Enfin, je voudrais vous exprimer ma certitude que l'Institut dispose des talents et des atouts nécessaires à son maintien aux meilleurs niveaux, dans toutes ses activités.

Quels sont les principaux défis que devra relever l'Institut Pasteur en 2012 ?

Soyez assurés de mon total engagement pour l'Institut Pasteur. Depuis le début de mon mandat, j'ai visité des laboratoires, j'ai eu l'occasion d'échanger avec différentes personnes de l'Institut Pasteur. J'ai en particulier rencontré des chercheurs de différents départements scientifiques ; j'ai ainsi eu le plaisir de m'entretenir avec l'éminent Pr François Jacob.

En 2012, le conseil d'administration aura à cœur de veiller à ce que l'Institut Pasteur conserve les moyens nécessaires à ses ambitions, malgré les contraintes économiques qu'il pourra connaître. Le conseil d'administration continuera à travailler avec la direction pour permettre à notre fondation de poursuivre ses missions, de relever les défis scientifiques du vingt et unième siècle, dans le respect des valeurs humanistes qui fondent son engagement.



Directrice
générale

RENCONTRE AVEC **ALICE DAUTRY**

Que retenir de l'année 2011 ?

L'année 2011 a été à bien des égards une année de rupture à l'échelle internationale. Le printemps arabe, le séisme suivi du tsunami au Japon, la poursuite de la crise économique et financière ont profondément modifié le monde dans lequel nous vivons et la perception que nous en avons. L'Institut Pasteur, depuis toujours au cœur de la société, a bien sûr été concerné par ces ruptures. Dans ce contexte si particulier, nous avons eu à cœur de poursuivre nos missions, en particulier dans notre réseau international, de nouer de nouveaux partenariats et de maintenir nos efforts pour que l'Institut Pasteur puisse toujours disposer des moyens nécessaires à ses ambitions.

Quels ont été les principaux faits marquants de cette année ?

Le contexte international a influencé les activités de l'Institut Pasteur. Plusieurs pays dans lesquels sont implantés des instituts du Réseau International ou avec lesquels nous avons établi des collaborations de long terme ont connu de graves crises politiques. Je tiens à saluer et à remercier nos collègues qui, dans des conditions difficiles et parfois tragiques, ont rempli leurs missions avec beaucoup de courage. Certains d'entre eux ont été terriblement éprouvés : qu'ils soient assurés des plus chaleureuses et amicales pensées de toute la communauté pasteurienne.

L'engagement international de l'Institut Pasteur ne s'est pourtant pas démenti : nous avons ainsi créé l'Association Pasteur International Network, qui a pour objectif la réalisation de projets scientifiques à grande échelle, synergiques et fédérateurs sur les maladies infectieuses; le Department of Health and Human Services, le ministère de la Santé américain, a renouvelé son accord avec notre fondation et des instituts du Réseau International; nous avons également eu le plaisir d'organiser un colloque des jeunes

L'année qui commence sera marquée par l'inauguration de notre nouveau bâtiment, consacré aux maladies émergentes. C'est un projet de très grande envergure.

chercheurs du Réseau International au mois de novembre. À cette occasion, nous avons constaté le développement de jeunes talents dans les pays où existe un Institut Pasteur. De nouveaux accords industriels ont été conclus en 2011, mais j'ai été particulièrement touchée par la signature d'une collaboration avec l'entreprise japonaise Meiji Feed Company, quelques mois après la terrible catastrophe naturelle qu'a connue ce pays. Nous étions tous très émus d'avoir conclu et de construire ensemble de nouveaux projets.

En matière de mécénat, nous avons créé les Prix Sanofi-Institut Pasteur pour encourager l'excellence scientifique au service de la santé, qui soutiendront quatre travaux de recherche innovants susceptibles d'apporter un réel progrès dans les sciences du vivant et des réponses à des problèmes majeurs de santé mondiale. Nous avons également signé un accord avec la Fondation Areva sur des projets VIH-sida. Et puis, malgré les difficultés économiques, le soutien de nos donateurs ne s'est pas démenti. Nous pouvons citer la vente de deux tableaux de Claude Monet et Auguste Renoir au profit de l'Institut Pasteur. Mais l'un des principaux faits marquants concerne bien sûr les succès de l'Institut Pasteur aux appels d'offres lancés par le gouvernement dans le cadre des Investissements d'avenir.

Pouvez-vous nous parler des projets sélectionnés ?

Dans le cadre de ce programme mis en place par le gouvernement, l'Institut Pasteur a répondu aux appels d'offres auxquels il était éligible, en tant que coordinateur, copporteur ou partenaire. C'est un effort collectif considérable qui a été réalisé, grâce à l'engagement d'un très grand nombre de personnes de l'Institut Pasteur. Je tiens à souligner cette mobilisation et cette cohésion remarquables. Les financements obtenus permettront d'améliorer notre niveau de technicité dans des domaines clés ainsi que de développer des recherches et des technologies totalement nouvelles et d'enrichir nos interactions avec la communauté scientifique au niveau national. Nous pouvons ainsi citer la labellisation de trois projets de laboratoires d'excellence (LabEx) portés par l'Institut Pasteur, mais également de trois EquipEx. En outre, l'Institut Pasteur est partenaire dans sept LabEx et deux EquipEx.

L'institut de recherche technologique (IRT) porté par l'Institut Pasteur, de grands acteurs industriels (Sanofi, Danone, Institut Mérieux), une cinquantaine de PME, les organismes de recherche (CNRS, Inserm, CEA) et Lyonbiopôle a également été labellisé. Ce projet nous permettra de développer des approches supplémentaires à nos relations avec les industriels et les PME, qui s'ajouteront à ce que nous faisons déjà et continuerons de faire.

En matière scientifique, quelles sont les principales réalisations de l'Institut Pasteur en 2011 ?

Au cours de l'année écoulée, l'Institut Pasteur a connu des résultats importants dans tous les départements. Citons, à titre d'exemple, la découverte d'une nouvelle stratégie de la bactérie *Listeria* pour reprogrammer à son avantage l'ex-

pression des gènes de la cellule qu'elle infecte; des avancées pour l'utilisation des cellules souches IPS pour la thérapie génique; la découverte d'un nouveau groupe de moustiques capables de transmettre fortement le paludisme; de nouveaux résultats qui soulignent l'importance des gènes synaptiques dans l'autisme; l'étude montrant l'importance de l'ordre des traitements chez des patients coïnfectés par le VIH-sida et la tuberculose ou encore la caractérisation d'un anticorps contre la dengue.

Mais maintenir la qualité des travaux scientifiques de l'Institut Pasteur suppose de recruter en permanence des chercheurs de haut niveau, jeunes et plus expérimentés, au niveau international. L'Institut Pasteur a ainsi créé en 2011 quatre groupes à cinq ans, des G5, qui sont des groupes de recherche, dirigés par de jeunes scientifiques à haut potentiel, qui disposent de financement pour cinq ans afin de construire leur équipe et mener leurs travaux. Par ailleurs, plusieurs nouvelles unités ont été créées, permettant de développer de nouveaux domaines de recherche et d'explorer de nouvelles voies.

S'agissant de la formation des jeunes chercheurs, le programme doctoral international lancé il y a trois ans remporte un très grand succès. Chaque promotion attire de plus en plus de candidats de grand talent. Les étudiants, sélectionnés à l'échelle internationale, préparent leur thèse dans un des 130 laboratoires de l'Institut Pasteur. À l'issue des trois années de recherche, les étudiants soutiennent leur thèse afin d'obtenir leur diplôme de doctorat.

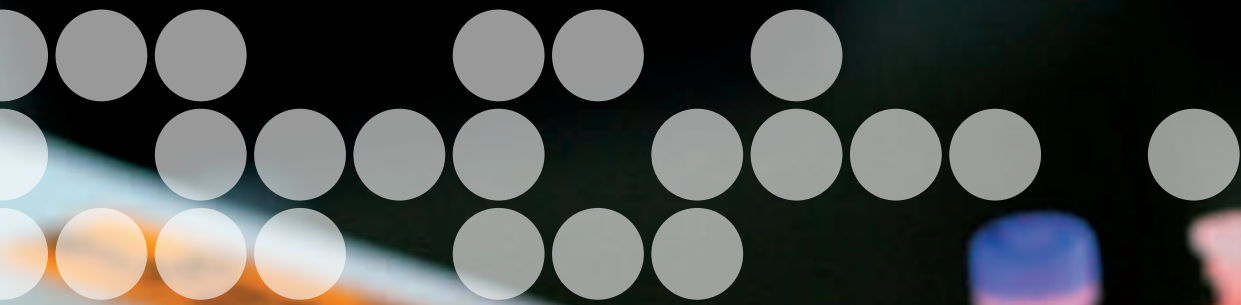
Enfin, cette année encore, la qualité des recherches de l'Institut Pasteur a été distinguée. Nombre de nos chercheurs ont reçu des prix prestigieux; sept d'entre eux ont en particulier obtenu un contrat du European Research Council (ERC): quatre ont été récompensés par un Starting Grant, trois par un Advanced Grant.

Quels sont les grands rendez-vous de l'Institut Pasteur en 2012 ?

L'année qui commence sera marquée par l'inauguration de notre nouveau bâtiment, consacré aux maladies émergentes, qui favorisera les approches pluridisciplinaires et bénéficiera d'équipements de haute technologie. C'est un projet de très grande envergure, qui a mobilisé de nombreuses personnes au cours des dernières années, et que nous avons su mener malgré les difficultés, en particulier économiques. Parallèlement, la modernisation du campus se poursuivra: rénovation de bâtiments, réorganisation des services afin de gagner en efficacité. Les recrutements, en particulier de G5, se poursuivront.

À l'international, nous avons eu le plaisir d'inaugurer l'Institut Pasteur du Laos au mois de janvier 2012: ce nouveau centre de recherche contre les maladies infectieuses et parasitaires contribuera à réduire les risques de pandémie en Asie du Sud-Est, une région particulièrement touchée par ces fléaux.

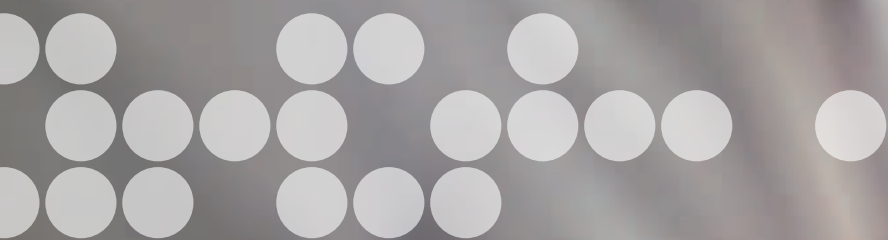
Comme vous le voyez, l'Institut Pasteur poursuivra ses missions en 2012, malgré les contraintes extérieures, uni et fidèle aux valeurs humanistes qui sont les siennes.



LA DÉCOUVERTE SCIENTIFIQUE POUR UNE SANTÉ DURABLE

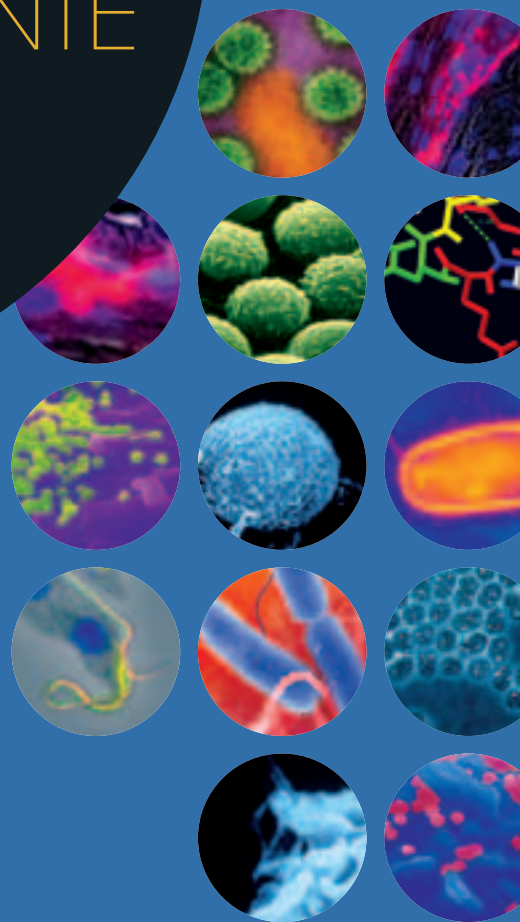
RECHERCHE
VALORISATION
ENSEIGNEMENT
INTERNATIONAL

L'organisation de la recherche à l'Institut Pasteur vise à fournir les moyens nécessaires à la mise en œuvre et à la concrétisation de projets scientifiques ambitieux et variés. L'investissement permanent dans des technologies de pointe, les collaborations régulières avec le Réseau International des Instituts Pasteur, la valorisation des découvertes issues de la recherche pasteurienne et la transmission des savoirs et savoir-faire contribuent à créer une recherche de qualité.

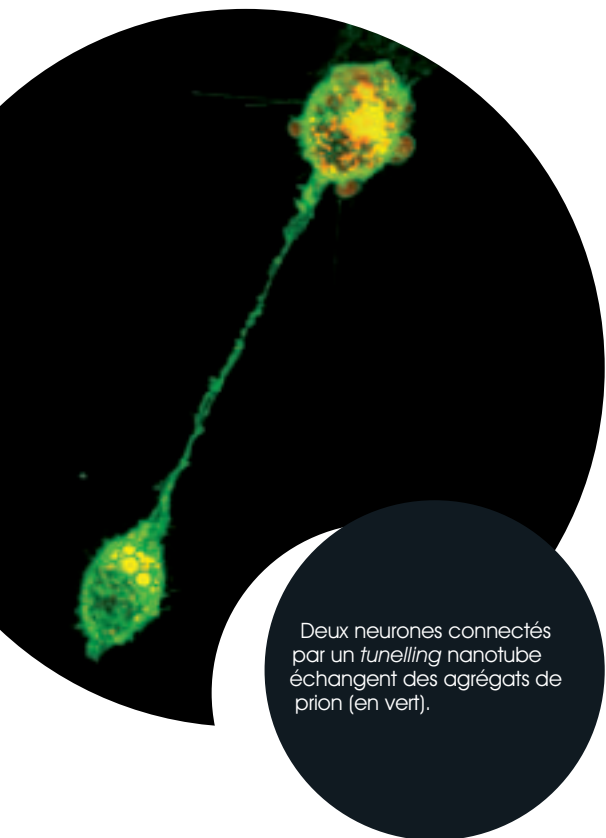


UNE RECHERCHE MULTIDISCIPLINAIRE PERFORMANTE

BIOLOGIE CELLULAIRE ET INFECTION	18
BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT	19
BIOLOGIE STRUCTURALE ET CHIMIE	21
GÉNOMES ET GÉNÉTIQUE	23
IMMUNOLOGIE	25
INFECTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE	29
MICROBIOLOGIE	33
NEUROSCIENCE	35
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	37
VIROLOGIE	41
PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES	42
RECHERCHE CLINIQUE ET CENTRE MÉDICAL	44
CNR ET CCOMS	46



BIOLOGIE CELLULAIRE ET INFECTION



Deux neurones connectés par un *tunneling* nanotube échangent des agrégats de prion (en vert).

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

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.



PLATES-FORMES
TECHNOLOGIQUES

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

CELLULES EN 3D SOUS TOUTES LES COUTURES !

En se basant sur des modèles déformables 3D appelés maillages actifs utilisés pour les jeux vidéo ou le cinéma d'animation, les chercheurs de l'unité Analyse d'images quantitative ont mis au point un nouvel outil d'analyse d'images biologiques 3D. Cette nouvelle méthode de calcul entièrement automatique consiste à créer des maillages qui vont se déformer et épouser avec précision la surface de chaque objet d'intérêt (noyau, cellule, etc.). L'identification robuste des contours de ces objets permet de les repérer et de les suivre d'une image à l'autre. Ainsi, il devient

possible de visualiser avec précision les déformations et interactions cellulaires au cours du temps et d'étudier de façon quantitative l'influence de différents facteurs (drogues, mutations, perturbations, etc.) sur la dynamique des cellules (mobilité, déformation, changements morphologiques). Ce nouvel outil vient compléter les travaux antérieurs de cette unité dirigée par Jean-Christophe Olivo-Marin en analyse d'images et qui trouvent leurs applications dans des domaines tels que la biologie cellulaire, les interactions hôte-pathogène ou encore la morphogenèse.



ENTITÉS DE RECHERCHE

UN FINANCEMENT PASTEUR-WEIZMANN POUR L'ÉTUDE DU PRION

L'association Pasteur-Weizmann attribue tous les ans plusieurs financements à des projets de recherche collaboratifs entre l'Institut Pasteur et l'Institut Weizmann. En 2011, le financement décerné à Chiara Zurzolo (Institut Pasteur) et Elazar Zvulun (Institut Weizmann) pour un projet de lutte par autophagie contre le prion a été doublé par le Prix annuel Hugo et Valérie Ramniceanu. Le prion, ou protéine PrP^{Sc}, est la version anormalement repliée de la protéine PrP^C qui se trouve naturellement dans les cellules des mammifères, bien qu'on ne connaisse pas son rôle. Quand PrP^{Sc} infecte une cellule saine, elle induit un repliement anormal chez PrP^C qui était auparavant correctement repliée. Cette modification de conformation entraîne une accumulation de prions

sous forme d'agrégats qui bloquent plusieurs fonctions cellulaires. À long terme, ces agrégats se disséminent d'un neurone à l'autre dans le cerveau et entraînent des maladies neurodégénératives incurables, telles que la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Les deux équipes primées cherchent à savoir s'il est possible de détruire ces agrégats par autophagie, un processus de dégradation de certains composants cellulaires devenus inutiles ou délétères, enclenché en cas de stress cellulaire. En stimulant artificiellement l'autophagie, et donc en augmentant la présence d'organelles de dégradation (autophagosomes) dans la cellule, les scientifiques espèrent parvenir à détruire les amas de prions pour inverser les symptômes de la maladie.

SUMOSTRESS

Toute protéine fraîchement produite subit des modifications qui vont orienter son action et son destin. Dans une majorité des cas, ces modifications prennent la forme d'un étiquetage par de petits groupements chimiques, de sucres, lipides, résidus inorganiques, ou même de protéines, sur certains acides aminés de la protéine à modifier.

La sumoylation, plus spécifiquement, est l'étiquetage par un ou plusieurs exemplaires de la protéine Sumo sur la protéine à modifier. Elle joue un rôle central dans de très nombreuses fonctions cellulaires dont l'expression des gènes, la réparation de l'ADN, la division et l'architecture cellulaires. Si le processus de sumoylation commence à être bien connu, ses mécanismes de régulation restent largement méconnus ; c'est pourquoi le projet Sumostress mené par Anne Dejean, grâce à un ERC*

Advanced Grant, vise à identifier les signaux de stress qui l'induisent ou l'inhibent et en comprendre les mécanismes.

En utilisant une combinaison de technologies de pointe (biochimie, protéomique, génomique), son unité de recherche Organisation nucléaire et oncogénèse cherche à dévoiler comment la sumoylation modifie l'expression des gènes et comment, en retour, différents états d'expression génique (donc différents états de la cellule) influencent le processus de sumoylation. Une meilleure compréhension de la sumoylation dans des conditions normales et pathologiques pourrait ouvrir de nouveaux espoirs de thérapies pour certaines maladies liées au stress cellulaire, comme l'inflammation et le cancer.

* European Research Council.

Recensement

L'infection par *Chlamydia trachomatis* est, dans les pays en voie de développement, responsable du trachome, la première cause infectieuse de cécité. Des bactéries de cette espèce sont également les agents de maladies sexuellement transmissibles très répandues et l'une des principales causes de stérilité chez la femme. L'unité Biologie des interactions cellulaires s'intéresse aux interactions qu'entretient *C. trachomatis* avec son hôte. Un ERC*

Starting Grant a été décerné en 2011 à Agathe Subtil, chercheur dans cette unité, pour identifier toutes les protéines de *Chlamydia* qui sont sécrétées dans le noyau de la cellule hôte et qui altèrent son fonctionnement. « Ce projet éclairera beaucoup d'aspects encore obscurs de la relation hôte-pathogène, mais aussi des fonctions nucléaires des cellules eucaryotes », explique la lauréate de la bourse.



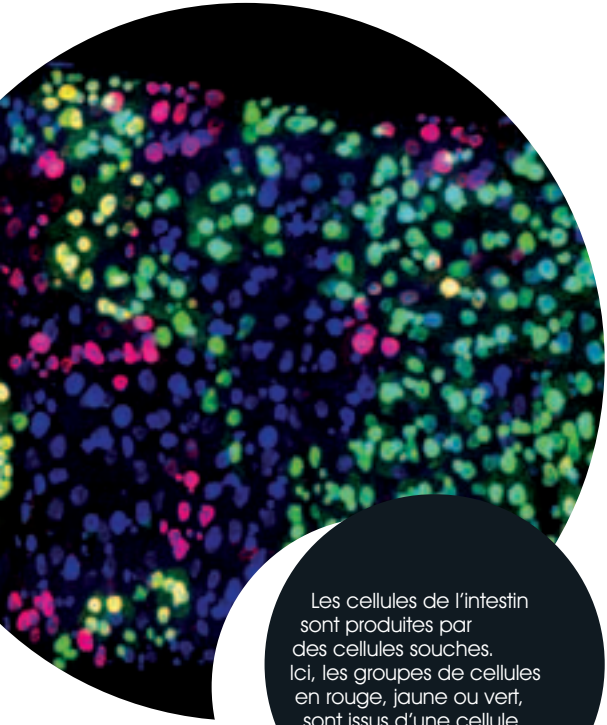
BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT

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.

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

Les sujets de recherche peuvent être regroupés autour de quatre problématiques centrales :

- identifier les mouvements et migrations des cellules de l'embryon nécessaires à la formation des organes et des tissus, ainsi que les échanges d'information utilisés pendant ce processus ;
 - définir comment l'identité de chaque cellule est établie et maintenue à travers les mécanismes de programmation spécifiques ;
 - établir le rôle des cellules souches, prépondérantes dans l'embryogenèse mais également dans les mécanismes de régulation et de maintenance des tissus adultes ;
 - élucider les rôles respectifs de l'inné et des facteurs non génétiques dans le phénotype développé par l'individu et leurs contributions génétiques à la résistance de l'hôte aux maladies infectieuses et/ou aux maladies congénitales et métaboliques.
- Le projet de laboratoires d'excellence (LabEx) présenté par le département dans le cadre du programme Investissements d'avenir a été retenu. Ce financement sur dix ans permettra de fédérer et de coordonner le projet Revive : un réseau pasteurien et francilien d'experts sur les cellules souches pour, à terme, créer un pôle reconnu mondialement en médecine régénérative.



Les cellules de l'intestin sont produites par des cellules souches. Ici, les groupes de cellules en rouge, jaune ou vert, sont issus d'une cellule souche unique.



**CENTRE D'INGÉNIERIE
GÉNÉTIQUE MURINE**

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

L'INFLUENCE DE LA CHROMATINE DANS L'ÉPISSAGE ALTERNATIF DE L'ARN

Le rôle des histones autour desquelles s'enroule l'ADN ne se limite pas à structurer l'ADN : les chercheurs de l'unité Régulation épigénétique dirigée par Christian Muchardt ont démontré qu'elles pouvaient également avoir une influence sur l'épissage alternatif de l'ARN, et donc sur la longueur des protéines produites par les gènes.

Dans certaines conditions, l'histone H3 subit des modifications. Quand cette modification est présente sur le gène CD44 – un gène important pour le cancer et qui sert ici de modèle –, les scientifiques ont observé que l'ARN CD44 mature était plus long et donc codait pour une protéine plus longue. Ainsi, certaines

modifications de l'histone H3 permettent de guider la cellule dans ses décisions d'épissage de l'ARN et influencent ainsi la nature et la fonction des protéines produites par les gènes.

L'épissage alternatif, ou la modification de l'ARN pouvant aboutir à la synthèse de protéines différentes, est un phénomène connu depuis plusieurs années. Mais ses mécanismes de régulation restent largement méconnus : ce résultat représente donc un pas crucial vers une meilleure compréhension des mécanismes qui mènent du gène à la protéine et, peut-être, vers notre capacité à en corriger les dérapages qui sont impliqués dans de nombreuses maladies.



ENTITÉS DE RECHERCHE

LE DÉLICAT ÉQUILIBRE DES CELLULES SOUCHES

Dans un corps en bonne santé, l'intégrité des tissus est le résultat d'un équilibre très subtil au niveau des cellules souches. Celles-ci doivent en effet contrebalancer leur différenciation en cellules de tissu pour l'entretien et la réparation, avec leur multiplication pour assurer le maintien d'un stock suffisant de cellules souches. Une équipe dirigée par François Schweisguth, responsable de l'unité Génétique du développement de la drosophile, a élucidé une partie du mécanisme responsable de ce délicat arbitrage dans le tissu épithélial de l'intestin de la mouche. Ces mécanismes étant bien conservés entre les espèces, il est très probable qu'il soit similaire chez les humains. Les chercheurs ont prouvé que le niveau d'activation d'une voie de signalisation, la voie Notch, régulait le destin de la cellule

souche. Ainsi, un fort niveau d'activation de Notch entraîne la différenciation de la cellule souche en cellule de tissu épithélial de l'intestin, tandis que son inhibition permet le maintien de son identité de cellule souche.

Comme la voie Notch est impliquée dans plusieurs autres fonctions cellulaires, son niveau d'activité varie fréquemment : il est donc important que le seuil d'activation nécessaire pour qu'une cellule souche se différencie soit assez élevé pour éviter une différenciation accidentelle. Le rôle protecteur de ce seuil d'activation de Notch était inconnu avant : il apporte un élément important à notre compréhension des cellules souches, ainsi que du rôle central de Notch dans la vie cellulaire.

REVIVE

Le département Biologie du développement a reçu un financement important de la part du programme gouvernemental Investissements d'avenir pour développer et coordonner le laboratoire d'excellence (LabEx) Revive.

Ce projet à très fort potentiel scientifique et médical vise, dans un premier temps, à fédérer les groupes de recherche sur les cellules souches à l'Institut Pasteur (où 14 unités sont impliquées actuellement) et en Île-de-France* au sein d'un réseau d'échange dynamique. Ce noyau d'experts de très haut niveau devrait stimuler le partage des informations et la création de nouveaux savoirs, tout en attirant d'autres chercheurs internationaux.

Le recrutement sera effectivement l'un des axes majeurs de ce LabEx. Les fonds alloués permettront notamment de créer quatre équipes de recherche à l'Institut Pasteur : deux groupes à cinq ans et deux unités pour des chercheurs confirmés, tout en recrutant plusieurs étudiants en thèse et des postdoctorants.

L'ambition de Revive, à terme, est de positionner l'Institut Pasteur et l'Île-de-France comme des centres de référence mondiaux en recherche sur les cellules souches, la médecine régénérative et le vieillissement. Ces thématiques de recherches sont de plus en plus importantes et deviennent même essentielles en biomédecine : elles ouvrent des voies totalement innovantes dans les domaines de la régénération des tissus et de l'identification de candidats médicaments qui pourraient déboucher, dans plusieurs années, sur de nouvelles thérapies.

*Centres de recherche partenaires : CNRS, Inserm, Enva, Inra, université Pierre-et-Marie-Curie (Paris VI). Hôpitaux partenaires : hôpital Necker, hôpital Georges-Pompidou, hôpital la Pitié-Salpêtrière. Partenaires industriels : Axenis, Collectis, Diagenode, Roche, Sanofi.

Distinction

Les recherches de Margaret Buckingham de l'unité Génétique moléculaire du développement ont révélé de nouveaux aspects de la régulation génétique qui explique le comportement de cellules souches du muscle ainsi que l'origine de cellules qui forment le cœur. En 2011, ses recherches lui ont valu le titre de Foreign Associate de la National Academy of Science des États-Unis. « Cette élection est une très bonne nouvelle. Elle marque la reconnaissance de la communauté scientifique internationale pour tous les travaux menés à l'Institut Pasteur », explique Margaret Buckingham.



UN CADRE BAYÉSIEN POUR LA BIOLOGIE STRUCTURALE DE LA CELLULE

À l'heure où les technologies d'analyse structurale de molécules ou de complexes plus gros se multiplient, la diversité des résultats, tant en terme de pertinence que de fiabilité, en fait autant. Or, s'il est très difficile de comparer les résultats de l'analyse d'un objet par cristallographie avec ceux du même objet par spectrométrie ou microscopie électronique, ces informations peuvent néanmoins être complémentaires et mutuellement informatives.

Michael Nilges a reçu un ERC* Advanced Grant pour développer, au sein de l'unité Bio-informatique structurale, les logiciels informatiques qui permettront de lier les données issues de ces différentes techniques d'analyse structurale. Ce projet vise tout

d'abord à synthétiser des résultats disparates pour en déduire la structure précise de gros complexes protéiques, mais également à calculer un indice de fiabilité des différentes données utilisées, ainsi que de la structure globale qui en résulte. Ces indices de fiabilité sont très importants car, chaque méthode d'analyse ayant ses biais propres, il est nécessaire d'évaluer leur fiabilité individuelle pour savoir dans quelle mesure la structure globale, calculée sur la base de ces données, est réaliste.

Ce projet répond aux exigences actuelles de l'essor de la biologie structurale, et ses résultats pourront être mis en application dans de très nombreux domaines des sciences de la vie.

* European Research Council.

CENTRE D'ANALYSE DE SYSTÈMES COMPLEXES DANS LES ENVIRONNEMENTS COMPLEXES

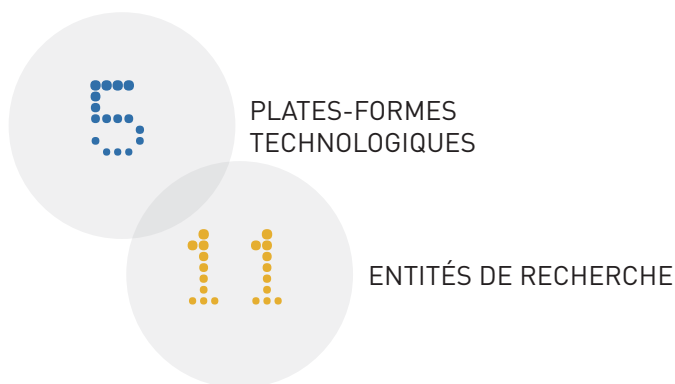
L'Institut Pasteur* coordonnera, en collaboration avec l'Institut de biologie physico-chimique et l'université Paris V, la mise en place du Cacsice, le Centre d'analyse de systèmes complexes dans les environnements complexes. Derrière ce label obscur se cachent un financement EquipEx de 7,5 millions d'euros issu des investissements d'avenir 2011 et un projet réellement innovant. Ce projet consiste à créer une plate-forme d'analyse pour la biologie structurale qui sera composée d'une panoplie d'équipements comme la microscopie électronique, la cristallographie aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire à l'état liquide et solide (RMN), la diffusion des rayons X aux petits angles et la spectrométrie de masse structurale.

En effet, les chercheurs sont de plus en plus confrontés à des complexes regroupant plusieurs molécules dont il est très difficile, voire impossible, de déterminer la structure complète avec

une seule méthode d'analyse. Il est donc crucial d'avoir accès à des méthodes diversifiées d'analyse dont les scientifiques puissent croiser les données pour reconstituer l'image 3D de toutes les parties d'un complexe. D'autre part, cette plate-forme permettra l'observation des mécanismes moléculaires dans leur environnement naturel, c'est-à-dire dans la cellule ou dans un environnement complexe reconstitué.

Ainsi, ces équipements de pointe mettront à la portée des laboratoires français des travaux de recherche qui doivent actuellement être réalisés à l'étranger et permettront de positionner l'Institut Pasteur et la région parisienne comme des centres majeurs en biologie structurale.

* Cinq départements de l'Institut Pasteur sont impliqués dans la création du Cacsice.



GÉNOMES ET GÉNÉTIQUE

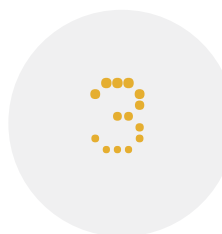
En découvrant sans cesse de nouveaux gènes, mettant en lumière de nouvelles fonctions biologiques, la génétique multiplie les questions et offre un vaste champ d'investigations pour les chercheurs du département Génomes et génétique.

Le département Génomes et génétique explore l'information génétique de l'organisme humain et des micro-organismes tels que les levures ou les bactéries. Ici, les génomes des bacilles de la tuberculose, des streptocoques, des vibrios, des légionelles et d'autres bactéries pathogènes ou modèles font l'objet d'investigations poussées qui visent à comprendre leurs modes de vie et les déterminants de leur caractère pathogène. Les levures sont également étudiées, à la fois comme organismes à part entière et comme modèles pour mieux comprendre la génétique humaine.

Le département se penche en outre sur l'évolution des agents infectieux et les pressions sélectives qu'ils ont exercées sur les gènes humains au cours du temps. L'avancée de ces programmes de recherche bénéficie fortement des progrès que connaissent actuellement les nouvelles technologies de séquençage et de génotypage.



Mycobacterium tuberculosis, agent de la tuberculose, en microscopie électronique à balayage (image colorisée).



PLATES-FORMES
TECHNOLOGIQUES

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

DIVERSITÉ GÉNÉTIQUE ET PHARMACOPÉE

Les interférons (IFN) sont des protéines qui contribuent à la stimulation de nos défenses naturelles. Il en existe trois types qui diffèrent par leurs fonctions et leur variabilité génétique. Une équipe de chercheurs dirigée par Lluis Quintana-Murci, responsable de l'unité Génétique évolutive humaine*, a pu identifier, par une approche de génétique des populations, les interférons qui seraient essentiels à notre survie et ceux qui joueraient un rôle secondaire. Démonstration.

La diversité génétique des différents membres de la famille des IFN de type 1 est assez hétérogène. Certains sont extrêmement conservés, ce qui témoigne de leur rôle essentiel pour notre survie, tandis que la diversité génétique d'autres IFN révèle une redondance immunologique importante.

À l'inverse, l'unique IFN de type 2 ne présente aucune mutation d'un individu à l'autre. Cette grande stabilité indique une action extrêmement spécifique et irremplaçable, notamment dans la réponse immunitaire aux mycobactéries.

La famille des IFN de type 3 présente des particularités selon l'origine géographique des individus : les populations d'origines européenne et asiatique possèdent certaines mutations qui leur ont conféré des avantages pour mieux s'adapter, probablement aux pressions de sélection exercées par les virus.

Ces résultats plaident pour une utilisation médicale des interférons plus fine et plus ciblée. L'IFN alpha2, par exemple, utilisé dans le traitement de l'hépatite C chronique ou de certains cancers, est responsable d'effets secondaires. Identifier un sous-type d'IFN de type 1 au mode d'action plus ciblé permettrait peut-être d'y échapper. Ces résultats, qui nécessitent d'être confirmés avant toute mise en application, ouvrent de nouvelles perspectives pour renforcer l'arsenal thérapeutique contre de nombreuses maladies comme l'hépatite C, la sclérose en plaques et certains cancers.

*Unité mixte Institut Pasteur-CNRS.



ENTITÉS DE RECHERCHE

TUBERCULOSE ET FACTEURS DE VIRULENCE

Mycobacterium tuberculosis est la bactérie pathogène responsable de la tuberculose. Encore aujourd'hui, ce bacille est responsable de près de 1,5 million de décès par an dans le monde et de l'apparition de 8 millions de nouveaux cas. Cette virulence intrigue les scientifiques qui recherchent, en comparant les différents membres du genre *Mycobacterium*, les facteurs à l'origine de cette redoutable pathogénicité.

Roland Brosch, qui dirige l'unité Pathogénomique mycobactérienne intégrée, s'intéresse aux systèmes de sécrétion des protéines chez cette bactérie, dont un en particulier, appelé ESX-1, dont les protéines sont impliquées dans cette virulence. Les chercheurs de son équipe ont montré que la suppression des

gènes de ce système de sécrétion atténue la virulence du bacille. Il semblerait même que c'est l'absence de ce système chez le bacille de Calmette et Guérin (le fameux BCG) qui expliquerait l'innocuité de cette souche atténuée utilisée pour la vaccination des enfants contre la tuberculose.

Cette unité cherche maintenant à comprendre quel est véritablement le rôle de ces protéines issues de cet appareil de sécrétion, comment elles interagissent entre elles et comment elles stimulent l'action du système immunitaire, notamment celle des lymphocytes T. Des investigations qui permettront de mieux comprendre les défaillances du BCG et d'améliorer les qualités des candidats vaccins contre la tuberculose.

NOUVELLES ENTITÉS

Deux nouvelles entités ont vu le jour en 2011 au sein du département Génomes et génétique. La première, l'unité Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses, dirigée par Anavaj Sakuntabhai, étudie les bases génétiques de la sensibilité à deux maladies infectieuses humaines majeures transmises par des moustiques : le paludisme et la dengue. L'objectif est d'identifier de nouveaux gènes contrôlant, chez la personne infectée, différents aspects de ces pathologies (les manifestations cliniques, la transmissibilité, etc.) mais aussi de comprendre la fonction de ces gènes dans le développement de ces maladies. Le groupe à cinq ans Régulation spatiale des génomes, dirigé par Romain Koszul, étudie quant à lui l'organi-

sation des chromosomes dans le noyau et comment cette organisation spatiale influe sur les processus métaboliques de l'ADN (réplication, réparation, etc.), avec quelles conséquences pour la stabilité des génomes. Les travaux de cette équipe portent principalement sur la levure de boulangerie *Saccharomyces cerevisiae* et des espèces proches. Leur approche, qui nécessite l'expertise de mathématiciens et de physiciens, est basée sur des méthodes de génétiques de séquençage à haut débit et d'imagerie quantitative. Les mécanismes observés, corrélés à ceux observés chez les mammifères, devraient apporter des éclairages nouveaux sur certains processus de tumorigenèse.

Bio-informatique

L'Institut Pasteur a organisé la 12^e édition du colloque JOBIM (Journées ouvertes en biologie, informatique et mathématiques), le rendez-vous annuel de la communauté bio-informatique francophone, placé sous l'égide de la Société française de bio-informatique (SFBI). L'édition 2011 a réuni 450 participants. « *Les thèmes abordés par JOBIM couvrent le spectre de la bio-informatique au sens large. Cela comprend à la fois les aspects méthodologiques en amont (modélisations mathématiques, informatique, statistiques, physique), les outils logiciels et des contributions plus appliquées, allant jusqu'à l'établissement de nouveaux résultats en biologie* », explique Ivan Moszer, responsable de la plate-forme Bioanalyse génomique à l'Institut Pasteur.

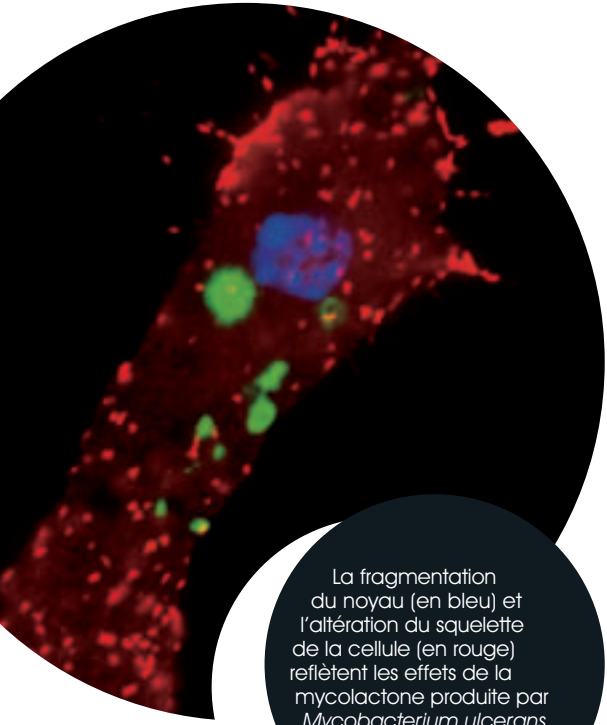


Le département Immunologie étudie le développement du système immunitaire, les réponses immunitaires, protectrices et pathologiques, et leurs régulations.

Les travaux du département Immunologie se regroupent 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) présenté par le département dans le cadre du programme Investissements d'avenir a été retenu. Ce financement sur dix ans permettra de fédérer et de coordonner le projet Milieu intérieur qui vise à identifier les facteurs génétiques et environnementaux qui influent sur la variabilité de la réponse immunitaire d'un individu à l'autre.



La fragmentation du noyau (en bleu) et l'altération du squelette de la cellule (en rouge) reflètent les effets de la mycolactone produite par *Mycobacterium ulcerans* (en vert) dans les cellules infectées.



ENTITÉS DE RECHERCHE

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

DÉVELOPPEMENT LYMPHOCYTAIRE ET ONCOGÈNE

Venant des États-Unis, Ludovic Deriano a officiellement rejoint l'Institut Pasteur pour créer le groupe à cinq ans Développement lymphocytaire et oncogénèse, à l'automne 2011. Son projet de recherche vise à définir les mécanismes impliqués dans la stabilité du génome et l'oncogénèse.

Les lymphocytes, cellules de notre système immunitaire, réarrangent naturellement certaines sections de leur ADN pour produire les récepteurs ou les anticorps adaptés à la multitude de pathogènes contre lesquels ils nous défendent. Ce processus de recombinaison ou « coupé-collé » si bénéfique en temps normal peut parfois dériver et créer des aberrations génomiques potentiellement cancérogènes.

Ludovic Deriano et sa future équipe utiliseront des modèles murins génétiquement modifiés pour étudier les mécanismes à l'œuvre lors de ces recombinaisons génétiques, normales ou délétères. Ces résultats lui permettront ensuite de déterminer quelles sont les étapes par lesquelles les lymphocytes acquièrent des aberrations génomiques puis deviennent cancéreux. Son équipe espère identifier des marqueurs qui permettraient d'identifier ce risque assez tôt pour développer des tests de diagnostic précoce, et pourquoi pas des cibles thérapeutiques prometteuses ?



PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES

DR JEKYLL ET MR HYDE CHEZ LES TOXINES

La toxine mycolactone, sécrétée par la bactérie *Mycobacterium ulcerans*, provoque chez l'homme des ulcères cutanés invalidants et difficiles à traiter. C'est son côté Mr Hyde. En effet, les chercheurs de l'unité de Caroline Demangel, Immunobiologie de l'infection, ont réussi à décrire un mécanisme tout à fait original et unique par lequel cette molécule permet à la bactérie d'échapper au système immunitaire.

La mycolactone inhibe l'expression de la L-sélectine, un récepteur normalement présent à la surface des lymphocytes T, ces cellules du système immunitaire qui jouent un rôle clé dans l'élimination des pathogènes. En temps normal, ce récepteur permet aux lymphocytes T de s'orienter pendant leur circulation dans le corps, et notam-

ment de se diriger vers les ganglions lymphoïdes où ils entrent en contact avec des cellules sentinelles donnant l'« alerte au pathogène ». En évitant cette rencontre, la mycolactone empêche donc le système immunitaire de repérer l'envahisseur et de le combattre.

Ce mécanisme immunosuppresseur développé par *M. ulcerans* fait de la mycolactone un Mr Hyde extrêmement dangereux. Mais il pourrait potentiellement se changer en Dr Jekyll et devenir un allié thérapeutique puissant. Des travaux récents menés dans la même unité indiquent en effet que des molécules de synthèse inspirées de la mycolactone pourraient permettre de mieux contrôler certains emballements du système immunitaire observés dans les maladies auto-immunes, par exemple.

DES SOURIS « HUMANISÉES »

Pour contourner les limitations inhérentes aux tests murins, les chercheurs de l'unité Immunité innée dirigée par James Di Santo ont « humanisé » leurs souris en les greffant avec des cellules humaines. Grâce à des souris mutantes créées au laboratoire, ils ont obtenu des animaux qui hébergent un système immunitaire humain et, plus récemment, ils ont créé une lignée dont le foie peut être constitué en partie de cellules humaines. Au-delà de l'exploit scientifique de leur création, ces souris « humanisées » représentent des espoirs immenses en recherche thérapeutique. Elles ont notamment participé à un projet collaboratif de recherche innovant, publié en octobre 2011 dans *Nature*. Des chercheurs de l'université de Cambridge et du Sanger Institute ont d'abord prélevé des cellules de la peau de patients atteints d'une maladie génétique du foie ; ils les ont ensuite mises en

culture pour leur ôter leur spécificité et leur conférer les propriétés de cellules souches pluripotentes. Puis ils ont corrigé, par génie génétique, la mutation responsable de la maladie et ont finalement engagé ces cellules souches devenues « saines » à se redifférencier en cellules de foie humaines.

Les chercheurs de l'Institut Pasteur ont alors testé ces cellules hépatiques humaines sur leur modèle animal, obtenant des souris chimériques avec un foie humanisé, prouvant ainsi que les cellules humaines étaient parfaitement fonctionnelles.

Les souris « humanisées » sont également très convoitées pour d'autres projets de recherche. Les chercheurs ont établi des modèles qui combinent un système immunitaire et un foie humanisé afin de tester des nouvelles thérapies contre les maladies du foie telles que les hépatites B et C.

Allergie

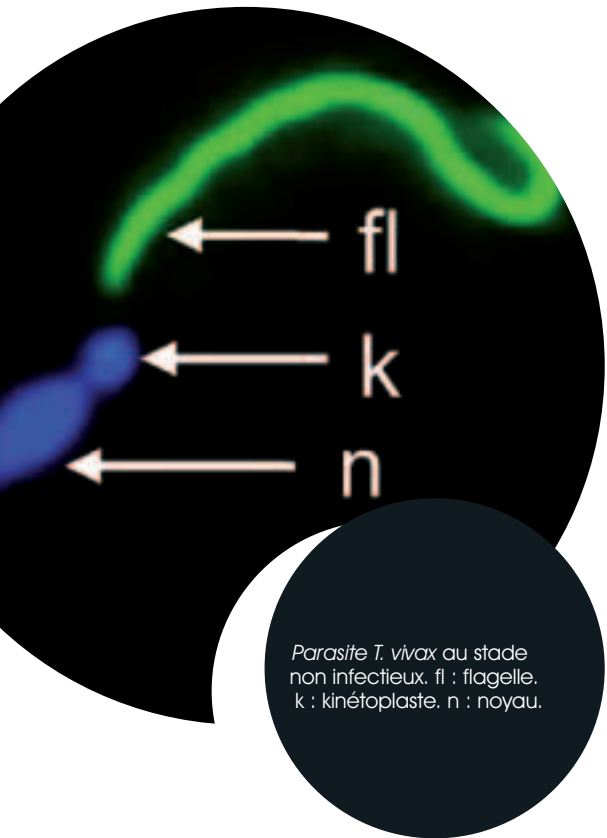
L'allergie est une réaction paradoxale du système immunitaire qui rend malade au lieu de protéger lorsqu'il réagit à des substances aussi inoffensives que du pollen, du poil de chat ou même de la nourriture. Pour l'expliquer, les immunologistes ont fait appel à d'autres mécanismes que ceux de la réaction immunitaire protectrice. Les travaux de l'équipe de Marc Daëron, responsable de l'unité de recherche Allergologie moléculaire et cellulaire, démontrent qu'il n'en est rien, que les mêmes anticorps et les mêmes cellules sont en jeu, mais étroitement contrôlés, et que c'est l'efficacité de ce contrôle qui fait que la réponse est protectrice ou pathogène. Ces résultats suggèrent de nouveaux traitements pour ces affections de plus en plus fréquentes et graves.



INFECTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

En 2011, le département Infection et épidémiologie a pris une part importante dans la crise *E. coli* qui a sévi en Europe à travers le CNR* qui lui est dédié. Un événement qui illustre toute l'étendue des activités et des recherches de ce département.

Le département Infection et épidémiologie étudie les maladies infectieuses dans leur globalité : réservoirs et modes de transmission des agents pathogènes, facteurs de virulence, processus physiopathologiques de l'hôte, réponse immunitaire innée et place des vaccins. Il fait appel pour cela à plusieurs disciplines, comme l'immunologie, l'épidémiologie, la bactériologie 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. Grâce à plusieurs unités spécialistes des risques épidémiologiques, aux neuf centres nationaux de référence et aux trois centres collaborateurs de l'OMS qu'il héberge dans ses unités, le département développe une part importante d'activité de santé publique. La Cellule d'intervention biologique d'urgence, en collaboration avec la plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique, intervient sur l'émergence à potentiel épidémique.



Parasite *T. vivax* au stade non infectieux. fl : flagelle. k : kinétoplaste. n : noyau.

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

UNE SALMONELLE MULTIRÉSISTANTE AUX ANTIBIOTIQUES

Les bactéries du genre *Salmonella* sont une des premières causes d'infections alimentaires chez l'homme. Le CNR* des *Salmonella*, à l'Institut Pasteur en collaboration avec l'InVS**, avait détecté de manière très précoce l'émergence, à partir de 2002, d'un type de salmonelle chez un petit nombre de voyageurs de retour d'Égypte, du Kenya et de Tanzanie. Cette bactérie, appelée *Salmonella* Kentucky, présentait des résistances à de nombreux antibiotiques, notamment aux fluoroquinolones, l'un des traitements clés des infections sévères à *Salmonella*. Dans le cadre d'une vaste étude internationale, les chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inra et de l'InVS, dirigés par François-Xavier Weill, ont retracé l'évolution de cette bactérie au cours des cinquante dernières années et ont déterminé la chronologie de l'apparition des différentes résistances, en ont décrypté les

mécanismes et ont identifié la volaille comme le principal vecteur de la souche. Leurs observations indiquent que l'Égypte pourrait être le berceau géographique des résistances aux antibiotiques. Mais aujourd'hui, dans plus de 10 % des cas, les patients n'ont pas déclaré de séjour à l'étranger. La bactérie commence selon toute vraisemblance à s'implanter en Europe. Les résultats de cette étude soulignent l'importance d'une veille microbiologique sur le plan international, en particulier pour les pays du Sud. Ils rappellent le risque pour la santé humaine de l'utilisation non réglementée des antibiotiques dans les élevages, qui favorise l'apparition et la propagation des gènes de résistance chez des bactéries responsables d'infections alimentaires.

* Centre national de référence.

** Institut de veille sanitaire.

CRYPTOCOCCOSE : DÉCRYPTAGE

La cryptococcose est une infection grave provoquée par le champignon (une levure) *Cryptococcus neoformans*. Elle atteint principalement les patients immunodéprimés tels que les malades du sida. La France reste un pays peu touché en raison de l'accès aux trithérapies pour les patients infectés par le VIH, mais l'on estime à près d'un million le nombre annuel de cas de cryptococcose dans le monde et environ 600 000 décès, en majorité en Afrique subsaharienne et en Asie du Sud-Est.

La plupart des études portant sur l'immunité anti-*C. neoformans* utilisent des souches de référence et non des souches cliniques. Partant de l'hypothèse que la diversité des souches cliniques est en partie responsable de la diversité de présentation clinique et d'évolution de la maladie chez les patients, l'unité Mycologie moléculaire dirigée par Françoise Dromer a utilisé les données

cliniques et les souches récoltées dans le cadre d'une étude multicentrique nationale mise en place en 1997. Les chercheurs ont mis au point un modèle d'interactions entre une lignée de macrophages et les souches cliniques. Ils ont démontré que les souches issues de patients pour lesquels l'évolution de l'infection n'était pas favorable se comportaient différemment, à l'intérieur des macrophages, de celles de patients pour lesquels le traitement était efficace.

Ces résultats démontrent, pour la première fois, que des facteurs propres au champignon, et pas seulement les caractéristiques du patient, influencent l'évolution de l'infection. Les scientifiques souhaiteraient maintenant trouver d'autres marqueurs pronostiques qui pourraient permettre de mieux cibler le traitement.

BOÎTE À OUTILS

La « maladie du sommeil » transmise par la célèbre mouche tsé-tsé n'atteint pas seulement les hommes ; les animaux domestiques et le bétail en sont également la cible. Dans les pays d'Afrique ou d'Amérique latine où elle sévit, cette maladie, le Nagana, est à l'origine de graves problèmes économiques et alimentaires (elle prive les populations de moyens de traction pour leurs exploitations agricoles et décime les élevages). Cette maladie est provoquée par un parasite, *Trypanosoma vivax*, du même genre que celui responsable de la forme humaine. Mais à l'inverse de son homologue humain, les recherches sur *T. vivax* sont longtemps restées limitées, faute d'outils d'analyses spécifiques de biologie moléculaire et de génie génétique.

L'équipe de Paola Minoprio (laboratoire Processus infectieux à *Trypanosoma*) a mis au point un protocole inédit qui permet désormais d'étudier ce parasite sous toutes les coutures. À partir de la

souche de terrain, les chercheurs ont pu développer un modèle expérimental *in vivo* où la réponse immunitaire et la pathologie induites chez l'hôte sont les mêmes que celles des animaux infectés. Ils ont ensuite mis au point le protocole d'étude *in vitro* qui permet de cultiver toutes les formes évolutives du parasite et de différencier les souches infectantes des non infectantes, une étape primordiale pour comprendre le cycle de vie du parasite et la façon dont la maladie se déclare et évolue. Ils ont également construit le premier vecteur approprié pour modifier génétiquement le parasite et pouvoir ainsi analyser son génome et ses caractéristiques.

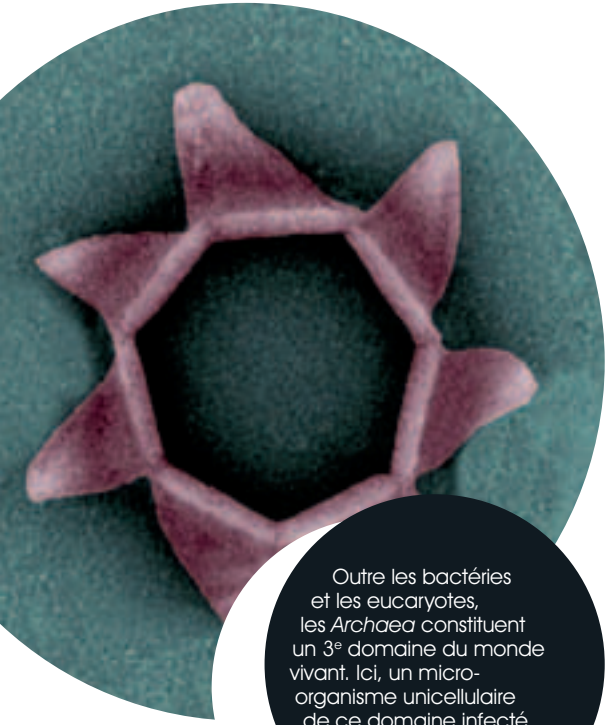
À l'aide de ces outils, les chercheurs se concentrent maintenant sur une protéine bien particulière du parasite, la proline racémase qui semble jouer un rôle essentiel dans la différenciation du parasite en forme infectante et dans sa capacité à fuir les réponses immunitaires.



MICROBIOLOGIE

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.

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



Outre les bactéries et les eucaryotes, les *Archaea* constituent un 3^e domaine du monde vivant. Ici, un micro-organisme unicellulaire de ce domaine infecté par un virus.



CENTRE DE RESSOURCES
BIOLOGIQUES

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

TROP NICKEL!

Helicobacter pylori est une bactérie responsable de 10 % des ulcères gastroduodénaux et de 1 à 3 % des cancers gastriques. Elle infecte la moitié de la population mondiale, la plupart du temps de façon asymptomatique. Son incidence est plus importante dans les régions pauvres. Pour résister à l'acidité de l'estomac, *H. pylori* utilise une enzyme particulière, l'uréase, qui fonctionne à l'aide de nickel.

Pour satisfaire ce besoin en nickel sans que son acquisition ne dépasse le seuil de toxicité qui lui serait néfaste, la bactérie a besoin d'un régulateur très sensible. Ce régulateur, appelé NikR, détecte les concentrations de nickel dans la cellule et, active ou réprime l'acquisition, le transport, le stockage, la distribution et l'incorporation du nickel dans la cellule. Les chercheurs de l'unité Pathogenèse de *Helicobacter* dirigée par Hilde de Reuse ont montré qu'il existait différents degrés de régula-

tion : au fur et à mesure que la concentration en nickel augmente, la bactérie stocke des réserves qui lui seront utiles par la suite en évitant la toxicité. Si la concentration augmente davantage, jusqu'à dépasser un certain seuil de toxicité, la bactérie diminue la synthèse des transporteurs et donc l'import du nickel dans la cellule.

Cette étude révèle une régulation dépendante de la concentration en nickel qui est graduelle et temporelle et permet une réponse adaptée aux besoins de la cellule. Elle ouvre des perspectives pour la compréhension des mécanismes d'actions des traitements contre *H. pylori* à base de bismuth, un autre métal dont le mécanisme d'action reste à découvrir. Ils révèlent de plus des nouvelles cibles thérapeutiques à envisager : les mécanismes de stockage et de transport du nickel qui sont essentiels à la survie de la bactérie.

13

ENTITÉS DE RECHERCHE

3

COLLECTIONS DE
MICRO-ORGANISMES

UNE PETITE BOUFFÉE D'AMMONIAC

Alors que la production de composés volatils et parfois odorants par les bactéries est un phénomène bien connu, le rôle biologique de ces molécules dans les interactions bactéries/bactéries est encore très peu exploré. En effet, alors que des études ont démontré l'influence de composés volatils bactériens sur la biologie d'organismes aussi divers que des plantes, des champignons ou des vers nématodes, seule une étude portant sur la bactérie *Escherichia coli* suggérait qu'un composé volatil inconnu émis par cette bactérie pouvait modifier à distance la résistance de ses voisines à l'ampicilline et à la tétracycline. L'unité de recherche Génétique des biofilms dirigée par Jean-Marc Ghigo est allée plus loin et a montré que la libération d'ammoniac par *E. coli* est responsable d'une modification du spectre de résistance aux antibiotiques chez

toutes les bactéries exposées, incluant *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylocoque aureus*, ou encore *Bacillus subtilis*. Les chercheurs ont montré chez *E. coli* que la libération d'ammoniac par dégradation d'un acide aminé, l'aspartate, modifie la perméabilité de la paroi membranaire des bactéries exposées, menant à une résistance accrue à certains antibiotiques. Cette étude met donc en évidence un des premiers signaux chimiques volatils modifiant à distance la physiologie de bactéries réceptrices. Les auteurs suggèrent que d'autres composés volatils bactériens pourraient également jouer un rôle biologique important dans des milieux complexes (sols, intestins, biofilms) où des molécules volatiles constitueraient d'excellents signaux de communication entre bactéries physiquement séparées.

INÉDIT

Contrairement aux bactéries et aux eucaryotes (organismes dont le génome est protégé par un noyau et dont font partie les êtres humains), les *Archaea*, des micro-organismes qui représentent un troisième domaine du monde vivant, sont encore assez mal connus. Il en va de même pour les virus qui les infectent et qui répondent eux-mêmes à des caractéristiques encore très peu analysées. Pourtant, leur étude d'un point de vue de l'évolution ou de leur rôle dans la biosphère présente un intérêt pour mieux comprendre les lois biologiques qui régissent certains écosystèmes. En particulier, certaines archées et leurs virus dominent les écosystèmes volcaniques et peuvent vivre à des températures supérieures à celles qui conviennent aux bactéries et aux eucaryotes. L'équipe de David Prangishvili de l'unité Biologie moléculaire du

gène chez les extrémophiles s'est intéressée à ces virus atypiques dont les formes et les génomes n'ont rien de commun avec ce que les scientifiques connaissent. Les chercheurs ont découvert un mode de sortie de la cellule infectée très particulier : après leur entrée dans la cellule, les particules virales (virions) se multiplient et mettent en place au niveau des membranes des structures pyramidales par lesquelles elles vont pouvoir sortir de la cellule. Pour laisser passer les virions, ces pyramides s'ouvrent, prenant alors la forme d'une étoile à plusieurs branches, percée en son centre. Un tel processus était jusqu'ici inconnu, il révèle des mécanismes d'interaction très spécifiques et totalement nouveaux, qui mettent en valeur la capacité des virus à produire des mécanismes biologiques particulièrement originaux.

Prix

Le groupe d'Ivo G. Boneca, Biologie et génétique de la paroi bactérienne, étudie la paroi bactérienne dont le rôle est essentiel à la survie des bactéries : les mécanismes moléculaires de sa biosynthèse et son implication dans les interactions entre bactéries et hôtes (notamment l'homme). La paroi bactérienne est la cible de nombreux antibiotiques. « Aujourd'hui, avec la multiplication des résistances à ces médicaments et les difficultés que rencontre le développement de nouvelles molécules, d'autres stratégies thérapeutiques doivent émerger, explique Ivo G. Boneca. Dans cette optique, nous utilisons la bactérie *Helicobacter pylori*, responsable d'ulcères et de cancers de l'estomac, comme modèle d'étude de la voie de biosynthèse de la paroi. » En 2011, ces travaux ont valu à Ivo G. Boneca le Prix Pasteur Vallery-Radot délivré par la Bibliothèque nationale de France. Une récompense partagée avec Philippe Bousso, chef de l'unité Dynamiques des réponses immunes.



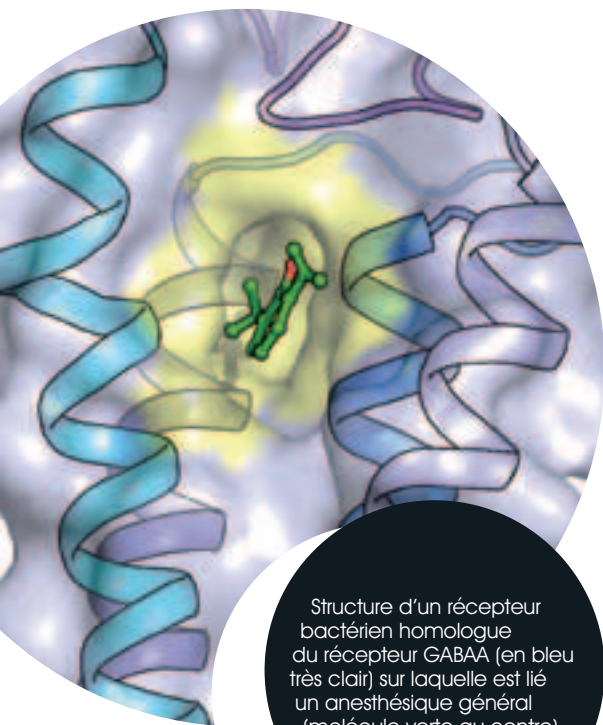
NEUROSCIENCE

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

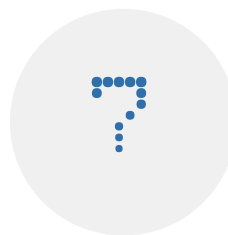
Plusieurs équipes du département ont défini leurs champs d'investigation au cours d'études génétiques menées dans des pathologies humaines mal comprises, comme les surdités, l'autisme ou les addictions. Les molécules identifiées servent aujourd'hui de point d'entrée pour le décryptage fin des assemblages moléculaires assurant des fonctions complexes des cellules nerveuses ou sensorielles et de leur évolution au cours du temps afin d'assurer la plasticité et l'adaptation du système nerveux à l'environnement.

La compréhension de l'adaptabilité, qu'elle soit celle de la forme d'un récepteur chimique, du squelette cellulaire, d'une synapse, d'un réseau de neurones, d'une population neuronale nouvellement formée, ou du comportement d'un enfant vis-à-vis de son environnement, constitue le point focal vers lequel se dirigent les différentes équipes du département.

Ces dernières années, le département s'est enrichi d'un plateau d'imagerie dynamique qui permettra de visualiser de nombreuses structures et mécanismes neuronaux pour étudier de façon plus fine les liens entre structure et fonction des neurones.



Structure d'un récepteur bactérien homologue du récepteur GABA_A (en bleu très clair) sur laquelle est lié un anesthésique général (molécule verte au centre).



ENTITÉS DE RECHERCHE

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

PREMIER MODÈLE HUMAIN POUR L'ÉTUDE DE LA MALADIE DE SANFILIPPO

Une équipe de chercheurs dirigée par Delphine Bohl, de l'unité Rétrovirus et transfert génétique, a mis au point le premier modèle de neurones humains pour étudier la maladie de Sanfilippo. Cette découverte ouvre des perspectives de recherche fondamentale et thérapeutique très innovantes.

La technologie mise au point se déroule en deux étapes : tout d'abord, les scientifiques reprogramment des cellules de peau prélevées sur des patients pour obtenir des cellules souches dites « pluripotentes induites ». Puis ces dernières sont programmées pour se différencier en neurones. Les analyses ont montré que les neurones ainsi obtenus développaient les défauts cellulaires caractéristiques de la maladie de Sanfilippo

et constituaient donc un excellent modèle de recherche. La maladie de Sanfilippo est due à une mutation génétique qui entraîne l'accumulation anormale de mucopolysaccharides dans plusieurs tissus de l'organisme. Elle se manifeste par un retard mental important et une espérance de vie inférieure à trente ans. Il n'existe pas de traitement actuellement.

Ce nouveau modèle permettra de lever le voile sur les mécanismes de cette terrible maladie et éventuellement d'identifier des cibles thérapeutiques potentielles. D'autre part, la technologie mise au point pourrait permettre de créer des modèles pour l'étude d'autres maladies neurodégénératives et ainsi faire progresser la recherche dans différents domaines.

ÉLUCIDATION DE LA STRUCTURE 3D DES SITES D'ACTION DE DEUX ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX

Les chercheurs du groupe Récepteurs-canaux et de l'unité Dynamique structurale des macromolécules, dirigés respectivement par Pierre-Jean Corringer et Marc Delarue, ont élucidé pour la première fois la structure 3D de deux anesthésiques généraux : le propofol et le desflurane, en association avec un récepteur bactérien homologue au récepteur GABAA.

Le récepteur GABAA relaie la majorité des messages nerveux inhibiteurs chez l'homme et est la cible principale des anesthésiques généraux. Il forme un canal à travers la membrane cellulaire. L'analyse des complexes récepteur/anesthésique par diffraction aux rayons X a permis d'en déterminer la structure avec une résolution atomique, allant même jusqu'à identifier les sites de liaison précis où l'anesthésique se positionne à l'intérieur du récepteur. Les scientifiques ont ainsi pu déterminer que deux

anesthésiques, le propofol et le desflurane, se fixent précisément sur la face externe du canal du récepteur. Ils ont aussi pu visualiser comment les changements dans la structure de ces sites de liaison pouvaient moduler l'activité de l'anesthésique. Cette étude apporte pour la première fois des éléments structuraux à haute résolution pour expliquer précisément le mode d'action des anesthésiques généraux. En effet, si ces molécules ont révolutionné la pratique médicale depuis presque deux siècles, leur mécanisme d'action reste encore obscur. Ces résultats permettront d'en approfondir la compréhension tout en ouvrant la voie à la conception et à la mise au point, en association avec les technologies de modélisation moléculaire, de nouvelles molécules plus spécifiques et avec moins d'effets secondaires.

UN NOUVEAU MÉCANISME IMPLIQUÉ DANS L'AUDITION

Comment l'oreille transforme-t-elle l'onde acoustique – mécanique – qui lui parvient en courant électrique interprétable par le cerveau ? Les chercheurs de l'unité Génétique et physiologie de l'audition, dirigée par Christine Petit, ont apporté un élément de réponse important à cette question fondamentale.

Cette transduction du signal, dite « mécanoélectrique », a lieu dans les cellules sensorielles de l'oreille, au sein de structures qui ont l'apparence de cils, les stéréocils. Ceux-ci sont organisés en trois rangées de taille croissante et sont reliés par leur sommet aux stéréocils plus grands de la rangée voisine à l'aide de filaments obliques. La tension exercée sur ces filaments lors du passage de l'onde acoustique génère le courant électrique qui est ensuite transformé en influx nerveux véhiculé par le nerf auditif vers les centres auditifs.

Les chercheurs ont montré que la protéine intracellulaire, appelée Sans, forme un complexe avec les protéines constitutives des filaments obliques. L'inhibition, chez la souris, du gène qui code pour Sans, entraîne une diminution de l'amplitude du signal électrique transduit, une perte de la forme oblongue caractéristique des stéréocils à leur extrémité et une diminution de leur taille.

L'identification de ce couplage entre transduction mécanoélectrique et architecture des stéréocils ouvre la voie à d'autres recherches sur la coordination de ces deux fonctions. Cette compréhension est nécessaire au développement de stratégies réparatrices des stéréocils qui sont la cible majeure des atteintes auditives.

Imagerie

Le plateau d'imagerie dynamique biphotonique et de photostimulation est devenu totalement opérationnel en 2011 ; il permet aux chercheurs de visualiser des neurones vivants dans leur environnement naturel. « Cet équipement de pointe nous permettra d'étudier plus précisément la communication au niveau des synapses, dans un réseau de neurones », explique David

DiGregorio, directeur du plateau. L'altération des communications entre neurones serait à l'origine de maladies liées aux troubles de la mémoire, telles que la maladie d'Alzheimer ou l'autisme. L'étude dynamique de ces processus est donc essentielle pour une meilleure compréhension du fonctionnement du cerveau, normal et pathologique.



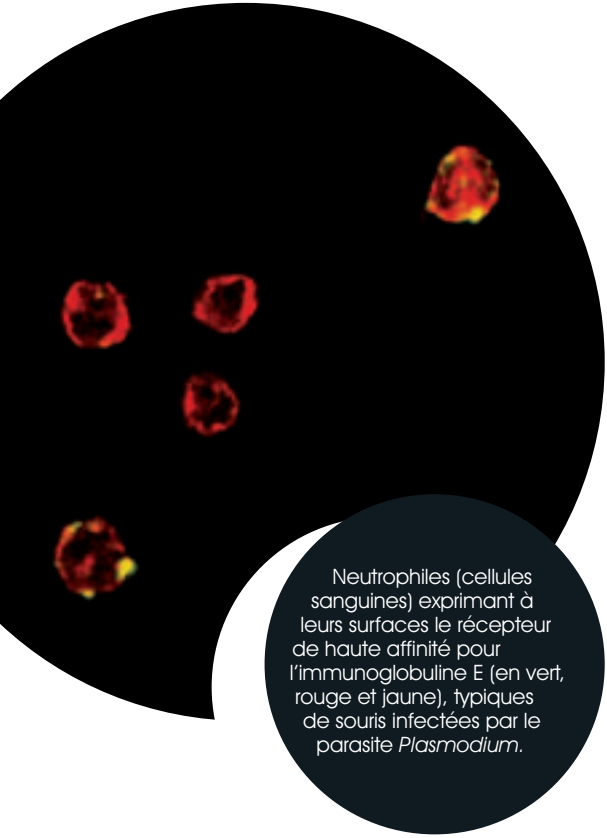
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

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.

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

Les travaux du département associent à la recherche fondamentale – sur des modèles *in vitro* et *in vivo* – des recherches biomédicales, des travaux de terrain et des essais cliniques de vaccins. De nouveaux modèles et outils expérimentaux sont développés pour mieux comprendre les interactions dynamiques 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.



Neutrophiles (cellules sanguines) exprimant à leurs surfaces le récepteur de haute affinité pour l'immunoglobuline E (en vert, rouge et jaune), typiques de souris infectées par le parasite *Plasmodium*.



ENTITÉS DE RECHERCHE

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

NEUROPALUDISME

Le neuropaludisme est une forme très sévère du paludisme touchant principalement les enfants de moins de 5 ans. Cette maladie, qui se manifeste par une forte fièvre et des convulsions suivies de coma, est responsable, quand elle n'est pas mortelle, de séquelles neurologiques très graves.

Une équipe dirigée par Salah Mécheri de l'unité Biologie des interactions hôtes-parasites* s'est intéressée à la façon dont le neuropaludisme survient quand la réponse immunitaire est mal contrôlée au niveau du cerveau. Les chercheurs ont pu démontrer que le développement du neuropaludisme n'était pas directement lié au parasite se développant dans le globule rouge mais à la mise en place *de novo* d'un processus inflammatoire de type allergique. Dans des modèles murins mimant la pathologie humaine, les chercheurs ont montré que le parasite induit la production d'un récepteur pour les anticorps de type immunoglobulines E (IgE), les acteurs essentiels

de l'allergie, sur un type particulier de globules blancs, les neutrophiles. Or, les neutrophiles sont des cellules du système immunitaire généralement dépourvues de ce type de récepteur. Le couple IgE-récepteur ainsi formé provoque alors une cascade d'événements inflammatoires à l'origine du neuropaludisme.

Cette étude apporte de nouveaux éclairages dans la compréhension du neuropaludisme expérimental. Étape suivante : identifier la présence de ces neutrophiles et de ce mécanisme chez l'homme, une avancée qui ouvrirait la voie vers une cible thérapeutique potentielle. En effet, les traitements antiallergiques, dirigés contre les récepteurs des IgE pour prévenir les phénomènes d'allergie chez certains individus, pourraient alors être utilisés comme traitement préventif contre le neuropaludisme.

* Étude de l'Institut Pasteur et du CNRS, en collaboration avec l'Inserm et l'université Paris-Diderot.



CENTRE DE PRODUCTION ET INFECTION DES ANOPHÈLES (CEPIA)

COMPORTEMENTS INATTENDUS

Jusqu'à présent, les études de terrain visant à étudier l'aptitude des moustiques *Anopheles gambiae* à transmettre le paludisme avaient été entreprises en suivant l'hypothèse que les hommes se font principalement piquer la nuit, au sein même des habitations. La collecte des insectes vecteurs était donc réalisée dans les villages, à l'intérieur des maisons. Kenneth Vernick, responsable de l'unité Génétique et génomique des insectes vecteurs* et ses équipes ont considéré que les moustiques collectés ne représentaient qu'une partie de l'ensemble des populations d'*A. gambiae*. Les échantillonnages réalisés ne permettent en effet de recueillir que les moustiques qui piquent et se reposent dans les maisons, et non ceux qui n'y rentrent que pour se nourrir et en ressortent après leur repas sanguin, ni ceux qui n'entrent jamais dans les maisons.

Dans le cadre d'un vaste projet au Burkina Faso visant à cartographier chez *A. gambiae* les gènes de sensibilité au parasite du paludisme, les scientifiques ont échantillonné pendant quatre ans, sur une bande de plus de 400 km à travers le pays, les insectes adultes et les larves présents dans les zones domes-

tiques et péri-domestiques, à l'intérieur comme à l'extérieur des habitations. Les chercheurs ont ainsi découvert une nouvelle sous-population d'*A. gambiae*, jamais décrite auparavant, qui représente plus de la moitié des moustiques prélevés. Baptisés *A. gambiae Goundry*, ils présentent une forte sensibilité au parasite du paludisme qui se développe efficacement dans leur organisme et sont particulièrement aptes à transmettre la maladie. Cette découverte surprenante expliquerait en partie pourquoi les mesures de lutte antivectorielle actuelles, appliquées à l'intérieur des maisons, ne parviennent pas à réduire de façon satisfaisante la transmission du paludisme à l'homme. Elle souligne la nécessité de redéfinir les stratégies de contrôle de la maladie, en tenant compte de la composante comportementale des moustiques afin de pouvoir toucher l'ensemble des insectes vecteurs.

* Unité Institut Pasteur-CNRS URA 3012, en collaboration avec le Centre national de recherche et de formation sur le paludisme [Ouagadougou, Burkina Faso], l'université du Minnesota (États-Unis) et l'université Harvard (États-Unis).

DIFFÉRENCIATION

La trypanosomiase humaine africaine, plus tristement connue sous le nom de maladie du sommeil, est une maladie parasitaire transmise à l'homme par la piqûre de la mouche tsé-tsé. Mortelle en l'absence de traitement, cette maladie menace près d'un million de personnes dans les régions subsahariennes, principalement les populations rurales. Pour mieux comprendre les différentes étapes de la transmission du parasite à l'homme, l'équipe de l'unité Biologie cellulaire des trypanosomes, dirigée par Philippe Bastin, s'intéresse plus particulièrement à la vie du parasite chez la mouche infectée. Le parasite s'y déplace depuis l'intestin médian jusqu'aux glandes salivaires où il pourra être transmis à l'homme par la piqûre de l'insecte quand celui-ci prendra son repas sanguin. Le parasite doit donc s'adapter à différents environ-

nements et subir donc des changements morphologiques et biochimiques. L'équipe de Philippe Bastin a ainsi identifié une nouvelle famille de protéines appelées ALBA jouant un rôle clé à tous les stades de développement. Elle a constaté que l'inhibition de ces protéines au stade de l'intestin médian entraîne seulement une différenciation partielle vers le stade suivant, c'est-à-dire vers l'intestin antérieur, et que l'expression forcée au stade de l'intestin antérieur ralentit fortement la capacité du parasite à atteindre les glandes salivaires. Cela constitue une découverte importante pour mieux comprendre comment évolue le parasite jusqu'à son passage dans les glandes salivaires de la mouche et identifier le mécanisme qui lui permet de passer de la forme non infectante (dans l'intestin) à la forme infectante (dans les glandes salivaires).

Leishmanioses

Le département étudie également des maladies parasitaires dites négligées, comme les leishmanioses qui touchent dans le monde près de 12 millions de personnes selon l'OMS. Un groupe, LeishRIIP, coordonné par la toute nouvelle unité Parasitologie moléculaire et signalisation dirigée par Gerald Späth, a été créé pour faciliter les échanges entre les différents instituts du Réseau International des Instituts Pasteur. « *LeishRIIP vise à identifier les synergies et les complémentarités entre les projets individuels et à augmenter notre compétitivité pour les financements nationaux et internationaux* », explique Gerald Späth. Actuellement, LeishRIIP couvre neuf instituts avec un total de 16 laboratoires impliqués.

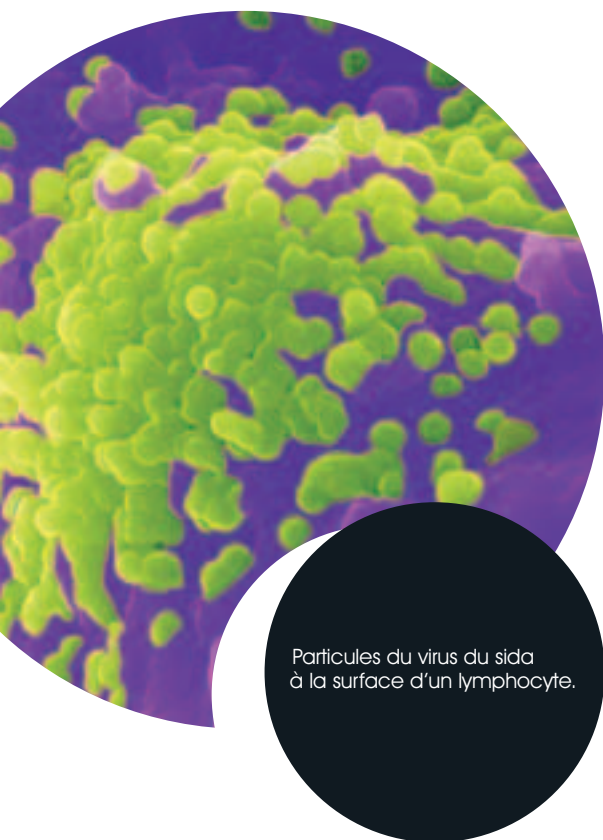


Responsables d'infections chroniques, ponctuelles, plus ou moins sévères, voire mortelles, les virus pathogènes pour l'homme sont légion. Le département Virologie s'attache à les étudier sous tous leurs aspects pour mieux les combattre.

Les 19 unités du département se consacrent à l'étude des virus : leur organisation moléculaire, les interactions avec leur hôte et les déterminants de pathogénicité. Parmi les virus étudiés, on trouve 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, les rétrovirus tels que le VIH ou le HTLV, des virus respiratoires et des virus à l'origine de cancers comme les papillomavirus ou les virus des hépatites B et C.

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 quatre des 15 centres nationaux de référence (CNR) et des centres collaborateurs de l'OMS, le département Virologie joue un rôle prépondérant dans la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses.



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



ENTITÉS DE RECHERCHE

●●● ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

STATIONNEMENT INTERDIT

De rares individus infectés par le VIH-1 (moins de 1 % des séropositifs) contrôlent la multiplication du virus dans leur organisme depuis de nombreuses années. Appelés « contrôleurs du VIH », ces patients sont séropositifs, infectés depuis plus de dix ans, mais n'ont pas de virus détectable dans leur plasma. Ils contiennent naturellement l'infection en l'absence de thérapie et ne développent pas de maladie.

L'équipe de Gianfranco Pancino au sein de l'unité Régulation des infections rétrovirales s'intéresse de près aux mécanismes qui permettent à ces patients de garder le virus sous contrôle strict. Cette équipe avait déjà montré lors de précédents travaux que

les cellules T8 tueuses de ces patients sont capables d'éliminer efficacement les cellules T4 infectées. Les chercheurs viennent de mettre en évidence un autre mécanisme de contrôle viral : ils ont démontré que, chez ces patients, les T4 et les macrophages, cellules de l'immunité qui sont les cibles principales du VIH-1, bloquent le virus dès son entrée dans la cellule avant qu'il ne puisse y intégrer son matériel génétique, limitant ainsi les réservoirs viraux que les thérapies n'arrivent pas à éliminer. Une avancée majeure dans la compréhension des mécanismes de l'infection par le VIH qui ouvre des perspectives pour la mise au point de thérapies préventives ou vaccinales.

PASSER AU CRIBLE

Comprendre les interactions entre les protéines d'un virus et celles de son hôte est essentiel pour l'élucidation des mécanismes moléculaires responsables de la pathogénicité d'un virus et de répondre à des questions cruciales. Par exemple : comment le virus pirate le réseau cellulaire ? Quelles sont les protéines cellulaires cibles ? Quelles sont, en conséquence, les perturbations topologiques du réseau ?

Les méthodes d'étude à haut débit actuelles qui permettent de répondre à ces questions restent assez lourdes à mettre en œuvre d'un point de vue expérimental. Par ailleurs, les résultats obtenus se heurtent à plusieurs écueils : ces tests génétiques sont réalisés chez la levure de boulanger (*Saccharomyces cerevisiae*), donc dans un modèle cellulaire assez éloigné du contexte

infectieux. De plus, cette méthodologie génère un taux important de faux positifs susceptibles de compromettre la fiabilité des résultats.

L'équipe d'Yves Jacob de l'unité Génétique, papillomavirus et cancer humain a mis au point une nouvelle méthode capable de tester et de valider directement les interactions protéines virales - protéines cellulaires dans une cellule humaine. L'interaction moléculaire est révélée par l'émission d'une lumière bleue (480 nm) dont les photons peuvent être quantifiés.

Outre l'aspect pratique pour les chercheurs, cette technique doit permettre d'identifier de nouvelles cibles potentielles pour la mise au point de molécules thérapeutiques capables de déstabiliser, d'invalider de telles interactions pathogènes.

INTERFÉRON, LE RETOUR

L'interféron (IFN), une protéine essentielle dans la réponse immunitaire, est naturellement produit par notre organisme en réponse à une infection virale. Le virus de l'hépatite C (VHC) a élaboré différentes stratégies pour éviter cette induction. C'est pourquoi la thérapie actuelle utilisée contre le VHC utilise un apport exogène d'IFN (en association avec la ribavirine, une molécule antivirale qui stimule également la réponse immunitaire et, depuis peu, des agents antiviraux directs). Malheureusement, cette thérapie est souvent accompagnée d'effets secondaires lourds (syndrome grippal, hallucinations, etc.).

L'équipe d'Eliane Meurs de l'unité Hépacivirus et immunité innée vient d'identifier une nouvelle voie de signalisation qui est

déclenchée par le VHC au plus tôt de son infection (deux heures après son entrée dans la cellule) afin d'empêcher la synthèse d'IFN. Pour cela, le VHC recrute une protéine cellulaire, la PKR, afin de détourner à son profit différents éléments de la voie classique d'induction d'IFN. Les chercheurs ont constaté qu'en neutralisant un domaine de la PKR, ils réenclenchaient la production d'interféron.

Cette découverte ouvre des voies thérapeutiques inédites dans le traitement contre l'hépatite C. En effet, il semble possible de préserver la production intrinsèque d'IFN du patient en ciblant la PKR, plutôt que d'associer aux traitements des IFNs aux effets collatéraux importants.

Pathodisc

Depuis 2009, le programme Pathodisc (Pathogen Discovery) vise à identifier des agents pathogènes, majoritairement viraux, responsables de maladies d'étiologie inconnue mais dont l'origine infectieuse est suspectée. « Ce programme tire parti des méthodes de séquençage à très haut débit qui ont profondément accru les capacités de détection de nouveaux virus, directement à partir des échantillons biologiques. Il a permis d'identifier de nouveaux virus ou genres viraux chez l'homme (polyomavirus, gyrovirus), chez l'animal (pasivirus chez le porc) », explique Marc Eloit, le responsable de ce programme. Pathodisc collabore étroitement avec les hôpitaux français et le Réseau International des Instituts Pasteur, notamment l'Institut Pasteur du Cambodge. Il s'appuie sur une collaboration entre différentes plates-formes et unités de l'Institut Pasteur, ainsi que sur une start-up récemment créée (Pathoquest).





PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES

Avec 13 plates-formes technologiques organisées en trois pôles, ainsi que l'animalerie centrale, le centre d'ingénierie génétique murine et le centre de production et d'infection des anophèles, l'Institut Pasteur met à la disposition de ses équipes tous les moyens nécessaires à la réalisation d'une recherche de pointe.

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 et la caractérisation des polymorphismes à très grande échelle 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. L'étude de la

transcription à grande échelle combinant le séquençage et les puces à ADN permet de comprendre le fonctionnement d'un organisme dans un état normal ou pathologique et d'aborder des questions fondamentales en microbiologie et dans l'étude de la programmation génétique et épigénétique au cours du développement embryonnaire, du processus cancéreux ou de la différenciation des cellules souches. Pour mieux répondre aux besoins de la communauté des généticiens de l'homme et de la souris, une plate-forme Génotypage des eucaryotes a été créée. Une composante majeure de ces études réside dans l'analyse informatique des données générées. La plate-forme Bioanalyse génomique nouvellement créée développe et met en œuvre, en collaboration avec le centre d'Informatique pour la biologie et les autres plates-formes de la Genopole, les méthodes informatiques pour l'analyse et la gestion des données génomiques et

postgénomiques. Au sein de la Genopole, 34 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 IBI SA et partenaires de l'infrastructure nationale en biologie santé France Génomique.

PROTÉOPOLE

La Protéopole (labellisée IBI SA depuis 2008) 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 ;
- production d'anticorps monoclonaux et recombinants ;
- identification et analyse de protéines 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.

La Protéopole valorise les complémentarités entre approches méthodologiques et permet ainsi de répondre aux problématiques présentes ou non encore soupçonnées des équipes scientifiques qui la sollicitent.

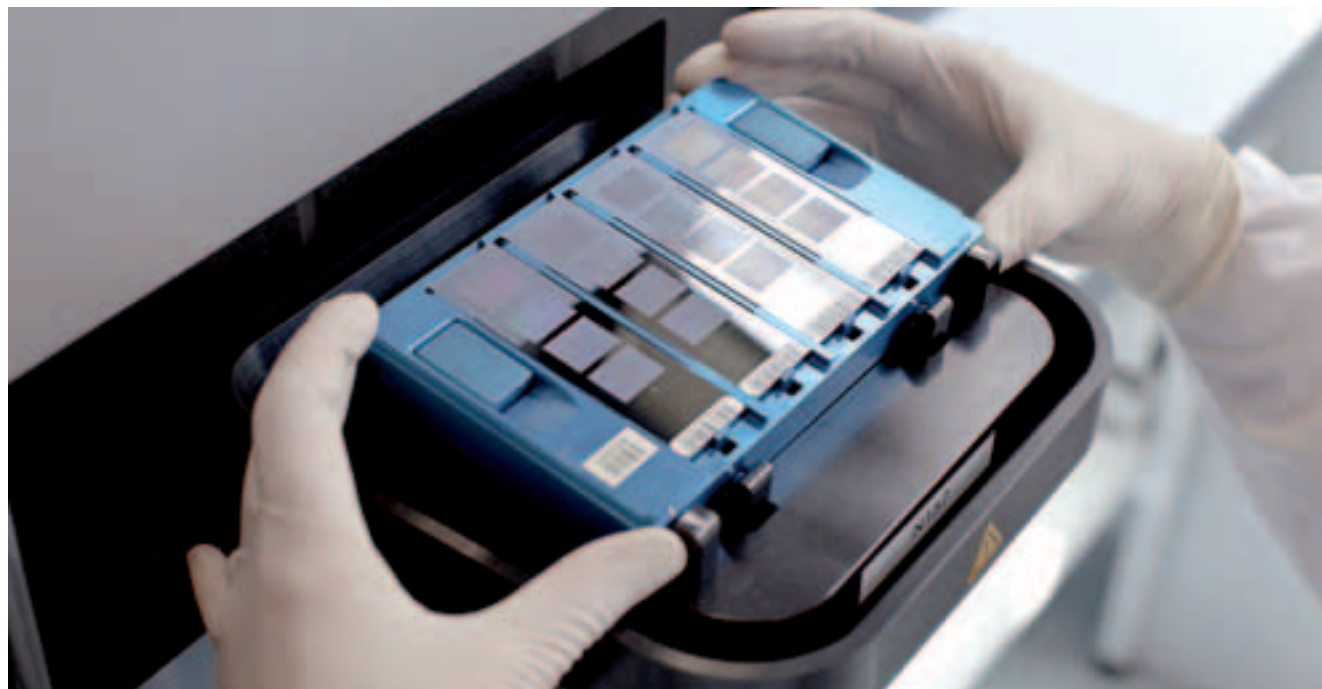
Ses 32 collaborateurs, répartis au sein de ses quatre plates-formes, assurent un ensemble large de prestations. Ils sont for-

tement impliqués dans de nombreux projets de recherche fondamentale ou méthodologique, en collaboration avec des unités de l'Institut Pasteur et d'autres institutions françaises ou étrangères, notamment dans le domaine de la biologie structurale des maladies infectieuses.

IMAGOPOLE

L'Imagopole est un pôle dédié aux recherches en sciences de la vie, qui regroupe quatre plates-formes technologiques : l'Imagerie dynamique, la Microscopie ultrastructurale, la Cytométrie en flux et, plus récemment, le centre d'Immunologie humaine (CIH). Labellisé par IBI SA (2009-2013), il contient une quarantaine de systèmes d'imagerie qui sont utilisés à l'échelle de 40 000 heures par an pour un total d'environ 500 utilisateurs. L'Imagopole est utilisé par plusieurs centaines de chercheurs à l'Institut Pasteur et en France ; sa réputation internationale permet de développer d'importantes collaborations avec des chercheurs étrangers. L'Imagopole vient de renouveler sa certification ISO 9001-2008 qui valide son engagement à améliorer en permanence la qualité de ses prestations et les relations avec ses utilisateurs.

La mission de l'Imagopole est de rendre disponibles les technologies conventionnelles ou élaborées d'imagerie qualitative et quantitative, notamment pour l'étude des maladies infectieuses, systémiques et tumorales, aussi bien au niveau moléculaire que fonctionnel. Actuellement, l'Imagopole compte 35 ingénieurs de recherche experts en microscopie ultrastructurale, en microscopie optique, en cytométrie, en culture cellulaire, biologie moléculaire et en imagerie depuis la cellule jusqu'à l'animal.





Pour s'assurer que les méthodes les plus pertinentes seront mises à la disposition des chercheurs en biologie, le développement d'une approche de microscopie corrélative ou l'acquisition de systèmes d'imagerie pour le criblage à haut débit sont notamment mis en œuvre.

Imagerie de l'infection

Sont développées et appliquées des méthodes pour étudier les interactions hôtes-pathogènes au niveau moléculaire et cellulaire, mais aussi à l'échelle de tissus ou même d'organismes entiers. Ces travaux incluent les aspects dynamiques *in situ* comme les paramètres spatio-temporels basés sur l'observation de traceurs fluorescents et/ou bioluminescents. L'analyse des données est facilitée par le développement et la gestion d'approches mathématiques, bio-informatiques et statistiques. À l'heure actuelle, les principaux exemples de pathogènes ciblés par les technologies d'imagerie *via* l'Imagopole incluent des parasites comme *Plasmodium* (responsable du paludisme) et *Leishmania* (responsable de la leishmaniose viscérale). L'infection par des virus comme le virus du sida (VIH), le virus de l'hépatite C et les papillomavirus humains est également traitée. Sont également étudiées les infections par les bactéries comme *Listeria* et *Shigella* ou les mycobactéries responsables de la tuberculose. De plus, les technologies d'imagerie sont également utilisées dans les recherches sur les maladies émergentes comme le SRAS, la grippe aviaire et le chikungunya. En 2011, l'Imagopole s'est impliqué dans l'obtention de plusieurs financements ANR. Les plates-formes Imagerie dynamique et Microscopie ultrastructurale vont être relocalisées dans le bâtiment de Biologie intégrative des maladies émergentes à partir du deuxième trimestre 2012 afin de mieux répondre aux attentes des chercheurs et développer de nouvelles approches expérimentales.

CENTRE D'INGÉNIERIE GÉNÉTIQUE MURINE (CIGM)

La découverte de nouveaux gènes, de nouveaux promoteurs ou de nouvelles régions régulatrices offre la possibilité de générer de nouvelles souris transgéniques. Ces outils sont de puissants moyens d'études pour la compréhension de fonctions biologiques et la confirmation, dans un contexte génomique global, de profils d'expression et de mécanismes de régulation génétique.

Depuis sa création en 2003, le centre d'Ingénierie génétique murine génère chaque année de nombreuses souris génétiquement modifiées à partir de techniques de transgénèse « classique » et « ciblée ». La transgénèse « classique » consiste en la micro-injection de transgènes (fragments d'ADN) dans des embryons de souris afin de les intégrer dans son génome. La transgénèse « classique » additive moyennant lentivirus est aussi réalisée au sein de la plate-forme, et cette technique a été optimisée pour la modification génétique d'embryons de rats. À son tour, la modification génétique par transgénèse « ciblée », utilisant la technique de recombinaison homologue dans les cellules souches embryonnaires, a permis la manipulation fine du génome murin et l'obtention d'un nombre important de souris mutantes KO/KI pour les gènes souhaités. Les quatre membres de l'équipe du CIGM possèdent des compétences diverses et très spécifiques en biologie et 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 des petits rongeurs. La capacité totale d'hébergement est de 15 000 cages, dont 1 200 d'entre elles sont consacrées aux rongeurs infectés par des agents biologiques de classe 2 et 3 pour les besoins de la recherche sur les maladies qu'ils provoquent. L'équipe de 47 personnes est dirigée par trois vétérinaires.

L'animalerie centrale 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 centre de Biologie intégrative des maladies émergentes entrera en fonction en mai 2012. Dotée d'équipements modernes et performants (en particulier une laverie robotisée), elle regroupera une grande zone d'élevage et d'expérimentation de rongeurs d'excellent statut sanitaire et une zone A3 mitoyenne de laboratoires P3, pour une capacité totale d'environ 11 000 cages. Cette étape est la première d'un vaste programme de réorganisation des installations d'animalerie, pour une plus grande qualité de service et en réponse aux nouvelles exigences réglementaires.

CEPIA

L'activité et l'organisation du centre de Production et d'infection des anophèles (Cepia) ont pour objectifs de permettre les études des interactions du parasite *Plasmodium*, agent du paludisme, avec ses hôtes mammifères (souris ou lignées cellulaires) et insectes (moustiques du genre *Anopheles*). La plate-forme produit en masse deux espèces d'*Anopheles* (*An. gambiae*, vecteur africain, et *An. stephensi*, vecteur asiatique). Elle s'est spécialisée dans la réalisation d'infections expérimentales des moustiques avec le parasite humain *P. falciparum* et représente la seule structure française possédant cette spécificité. Divers équipements et locaux sont mis à disposition pour l'étude des interactions *Anopheles-Plasmodium* (biologie cellulaire, génomique fonctionnelle) et pour la production des stades parasitaires infectieux pour l'hôte mammifère, les sporozoïtes. Ainsi, plus de 15 utilisateurs de l'Institut Pasteur travaillent au sein de la plate-forme de manière hebdomadaire. 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*.

La plate-forme est partenaire dans plusieurs programmes collaboratifs sur le campus ou en externe, dont un projet européen Infracvec. Le Cepia répond également à des sollicitations externes en Île-de-France, en France et à l'étranger, et accueille occasion-



nellement des stagiaires étrangers. La plate-forme s'est inscrite dans une démarche qualité en vue d'obtenir la certification ISO 9001 en juillet 2012. À côté des activités de production de moustiques et de *P. falciparum*, le Cepia s'engage dans l'amélioration et le développement de nouveaux outils tels que la purification de gamétocytes et la production *in vitro* de stade ookinètes de *P. falciparum*. La plate-forme est également impliquée dans la création de lignées transgéniques d'*An. gambiae*, en collaboration avec l'unité Génétique et génomique des insectes vecteurs.



RECHERCHE CLINIQUE ET CENTRE MÉDICAL

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.

L'année 2011 a notamment été marquée par :

- l'appel à candidature, sous l'égide de l'Institut de veille sanitaire et de la direction générale de la Santé, pour le renouvellement des centres nationaux de référence (CNR) en microbiologie (mandat 2012-2016). L'Institut Pasteur héberge désormais 15 CNR et quatre laboratoires associés ;
- la mise en production opérationnelle des lots vaccinaux en vue des essais cliniques concernant les vaccins contre le cancer du sein, la maladie du charbon et l'essai de thérapie génique pour la maladie de Sanfilippo B ;
- les réponses aux demandes croissantes de la Commission européenne en matière de cadrage éthique des projets déposés aux appels d'offres européens ;
- le lancement de deux nouveaux appels d'offres commun, l'un avec l'Anses et l'autre avec l'AP-HP, ainsi que la mise en place de postes d'accueil entre l'AP-HP et l'Institut Pasteur, contribuant ainsi à ancrer des partenariats pérennes avec ces structures publiques de soins et de recherche.

DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE À LA RECHERCHE CLINIQUE : UNE PROFESSIONNALISATION CROISSANTE

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. En 2011, 52 nouveaux projets de recherche clinique sur la personne ou les produits de santé ont été examinés par le comité



ACTES VACCINAUX
(SOIT 84 197 VACCINS
ADMINISTRÉS)

de Recherche clinique (CoRC) au regard de leur conformité réglementaire, juridique et éthique. 29 % concernaient le Réseau International des Instituts Pasteur. L'Institut Pasteur s'est porté promoteur-responsable légal de 62 % 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. Depuis 2008, 169 dossiers ont été examinés par le CoRC : en 2011, 64 étaient suivis dans l'attente des autorisations de démarrage, 23 ont pu démarrer (les autres étant en cours, clos ou abandonnés). En 2011, le Pirc a également été sollicité pour deux projets majeurs : (i) laboratoires d'excellence – projet Milieu intérieur (Contrôle génétique et environnemental de la variabilité de la réponse immunitaire, vers une médecine personnalisée); (ii) projet ERC Evoimmunopop (Human Evolutionary Immunogenomics : Population Genetic Variation in Immune Responses).

Développement des thérapies innovantes : de la préclinique à la clinique

L'année 2011 a également vu l'avancée de plusieurs projets d'envergure pilotés par le Pirc :

- projet RMV-HIV, réalisation de l'essai clinique de phase I d'un candidat vaccin contre le VIH; analyse des résultats en cours;
- projet Charbon, entrée en phase opérationnelle préclinique d'un candidat vaccin contre la maladie du charbon, en partenariat avec la DGA;



- projet MAG-Tn3, mise au point de la formulation finale du candidat vaccin contre le cancer du sein;
- projet de thérapie génique Sanfilippo B, début des études pré-cliniques réglementaires (production du premier lot technique, étude de toxicologie chez l'animal).

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 de l'essai clinique et le projet Antiflu (grippe) dont le Pirc est responsable de la coordination des activités précliniques.

La plate-forme Investigation clinique et accès aux ressources biologiques

La plate-forme Investigation clinique et accès aux ressources biologiques (ICAReB) a amplifié ses collaborations avec les équipes de recherche pasteurienne et extérieures, en 2011. Elle poursuit également une activité de recherche sur les bioressources. Un site internet spécifique a été lancé en 2011.

Former... et informer

Pour la troisième 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 seconde 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 DE L'INSTITUT PASTEUR (CMIP)

Le CMIP est la seule entité de l'Institut en contact direct avec les patients (centre de vaccinations, consultations antirabiques, en pathologies infectieuses et tropicales, en médecine des voyages et allergologie).

14 632

CONSULTATIONS EN PATHOLOGIES
INFECTIEUSES ET TROPICALES
ET EN MÉDECINE DES VOYAGES

2 360


CONSULTATIONS
POUR LA RAGE

7 478

CONSULTATIONS
EN ALLERGOLOGIE

Outre les vaccinations et les conseils aux voyageurs, 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 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 près de 7 500 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 collaboration avec l'hôpital Necker et la plate-forme ICAReB), vaccinologie (interaction des vaccins fièvre jaune et rougeole chez l'enfant), traitement du paludisme d'importation, physiopathologie de l'anosmie postinfectieuse.



CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE ET CENTRES COLLABORATEURS DE L'OMS

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

L'année 2011 a été marquée par le lancement de l'appel à candidature pour le renouvellement des centres nationaux de référence (CNR) en microbiologie (mandat 2012-2016). Placé sous l'égide de l'Institut de veille sanitaire (InVS) et du ministère de la Santé, il a permis la désignation de 15 unités de recherche du campus comme CNR et de deux unités de recherche à l'Institut Pasteur de Guyane comme laboratoires (au nombre de quatre) associés aux CNR métropolitains (arrêté ministériel du 30/12/2012). Ces CNR permettent d'appuyer les autorités sanitaires dans les missions de diagnostic, surveillance épidémiologique et recherche concernant les maladies infectieuses transmissibles. Ces centres sont des laboratoires experts constituant des observatoires microbiologiques des maladies transmissibles en France. Parmi ces 15 CNR, sept sont également centres collaborateurs pour l'OMS (CCOMS) et un CNR-CCOMS a été désigné laboratoire de référence de l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale). Enfin, l'activité des CNR bénéficie de l'environnement scientifique des unités qui les hébergent et

des structures d'appui telles que la plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique (PF8) et la Cellule d'intervention biologique d'urgence (Cibu).

CNR DES *E. COLI* ET *SHIGELLA*

Trois épidémies à *Escherichia coli* hémorragiques (Ehec) sont survenues de mai à fin juin 2011 en Allemagne, puis à Lille et Bordeaux. Elles ont entraîné une très forte augmentation de l'activité du CNR des *E. coli* et *Shigella* du fait d'un envoi massif de prélèvements (selles et sérums) et de souches bactériennes. Ainsi entre le 1^{er} janvier et le 1^{er} octobre 2011, le nombre de coprocultures à la recherche de *E. coli* a été multiplié par quatre, le nombre de souches expertisées a été multiplié par deux et le nombre de sérologies a été augmenté de 59 % par rapport à la même période en 2010 (année normale de référence). Ces épidémies ont conduit à la mise au point, en urgence, de nouvelles



méthodes moléculaires de détection de la souche de *E. coli* O104:H4 ainsi que la réalisation de techniques de typage moléculaire très fines (*optical mapping* et *whole genome sequencing*) pour le suivi des souches épidémiques. L'analyse de l'ensemble des prélèvements et souches reçus a permis de confirmer des cas et d'en identifier de nouveaux. L'utilisation des différentes méthodes moléculaires de dernière génération a contribué à mieux comprendre l'origine et la circulation des différentes souches épidémiques et à mettre en évidence rapidement la souche O104:H4 dans l'épisode bordelais. Cela a permis d'orienter le questionnaire alimentaire et de trouver la source dans les plus brefs délais. Les responsables du CNR ont été fortement sollicités par les médias nationaux (plus de 100 interviews dans la presse, radio et télévision) pour expliquer les méthodes de prévention vis-à-vis des Ehec.

CNR DES SALMONELLA

Ce centre a mis en évidence une augmentation préoccupante des cas de salmonelloses dues à un variant monophasique du sérotype *Typhimurium* (de formule antigénique 4,5,12:i:). En 2011, cette population est devenue la plus grande pourvoyeuse de salmonelloses chez l'homme en France (plus de 2000 cas confirmés en 2011 contre une cinquantaine annuellement avant 2005), dépassant les sérotypes prévalents classiques comme *Typhimurium* et *Enteritidis*. De même, elle a été responsable des deux principales épidémies nationales investiguées en 2011 : l'une de source inconnue avec plus de 1000 cas, une deuxième avec plus de 300 cas suite à une consommation de saucisson

sec. Enfin, la salmonellose apparaît très homogène sur le plan génétique, nécessitant, en cas d'épidémies, des investigations moléculaires poussées (PFGE, MLVA, Crispol...) afin de discriminer les cas épidémiques des cas sporadiques.

CNR DES MÉNINGOCOQUES (CNRM)

Il participe à la mission de surveillance épidémiologique des infections invasives à méningocoque (IIM) en France et en Europe et contribue à l'élaboration de la politique de vaccination contre le méningocoque en France. Les résultats de typage des souches indiquent que les IIM sévissant sous forme de cas sporadiques en Europe sont provoquées par des souches hétérogènes. En France, les données de surveillance de 2011 montrent que l'incidence annuelle est stable (inférieure à 1/100 000).

Le sérotype B reste le plus fréquent (69 %), suivi du sérotype C (17 %), le sérotype Y (10 %) et le sérotype W135 (2 %). Un fait marquant : la poursuite de la baisse des cas dus au méningocoque C. Ce phénomène est amplifié depuis la recommandation de la vaccination contre le méningocoque C. L'augmentation du nombre des cas dus au méningocoque Y est confirmée en 2011.

En 2011, le laboratoire a été nommé centre collaborateur de l'OMS et a participé au typage des souches isolées en Afrique. En Afrique subsaharienne, les IIM sévissent sous forme d'épidémies saisonnières, dues à des génotypes homogènes, qui déterminent la gravité de l'infection parmi des populations immunologiquement naïves.



CNR DES *LISTERIA*

Le centre a poursuivi sa surveillance microbiologique. Un nombre de cas similaires aux dernières années a été déclaré, et les souches correspondantes ont été caractérisées et typées. Le CNR a décrit un nouveau profil PCR de sérogroupage.

À ces activités de surveillance s'ajoutent celles de santé publique et de recherche. L'étude prospective cas-témoins Monalisa (*clinical trials* NCT01520597) qui vise à étudier de façon prospective les caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques et génétiques de cette infection s'est poursuivie : plus de 200 cas de septicémie, 100 cas d'infection du système nerveux central et 60 cas d'infections materno-fœtales ont été inclus. Le CNR a également publié la première série de listériose ostéo-articulaires, une forme rare de cette infection. En parallèle, le CNR a poursuivi son étude de la biodiversité de l'espèce *Listeria monocytogenes* et a montré, à partir d'un échantillonnage mondial de souches collectées dans le cadre de ses activités de CCOMS, que les clones majeurs avaient une distribution ubiquitaire.

CNR DES BACTÉRIES ANAÉROBIES ET BOTULISME

En 2011, il a procédé au diagnostic biologique du botulisme humain : un total de neuf foyers de botulisme regroupant 15 cas a été identifié. Le CNR a notamment diagnostiqué deux foyers de botulisme de type A, survenus à Avignon et Amiens, responsables de sept formes graves, suite à la consommation d'un aliment du commerce à base d'olives. Le botulisme d'origine alimentaire était la forme la plus fréquente (huit foyers sur neuf, par ingestion de toxine préformée dans l'aliment), un cas de botulisme infantile (toxi-infection botulique, de type A) a été identifié. Bien que rare, il est plus régulièrement signalé au cours de ces dernières années. Contrairement aux années précédentes, le botulisme de type A a été le plus fréquemment identifié (cinq foyers, 10 cas) ; alors que le type B représentait deux foyers (deux cas) ; le type E, un foyer (un cas) ; et, dans un autre foyer (deux cas), le type était indéterminé.

CNR DE LA COQUELUCHE ET AUTRES BORDETELLOSES

Le CNR a poursuivi ses travaux sur l'évolution des espèces du genre *Bordetella* suite au remplacement du vaccin coquelucheux à germes entiers par un vaccin acellulaire ne contenant que quelques protéines de *Bordetella pertussis*, agent principal de la coqueluche. L'hypothèse selon laquelle l'immunité induite par ce nouveau type de vaccin pourrait conduire à l'augmentation de la circulation d'isolats de *Bordetella pertussis*, mais aussi de *Bordetella parapertussis* qui n'expriment pas un des antigènes vaccinaux, si la couverture vaccinale de la population est suffisamment élevée, semble se vérifier. En effet, ces dernières années, la proportion de tels isolats augmente régulièrement. La pertactine (une adhésine) représente l'antigène dont l'expression est inhibée. Ces données indiquent l'importance de la surveillance des espèces microbiennes ciblées par la vaccination et des espèces voisines qui peuvent se modifier en fonction de l'immunité de la population. Concernant le diagnostic de la coqueluche, la RT-PCR *Bordetella*, recommandée par le consensus européen de 2005, est 50 fois plus sensible que les PCR antérieures, mais n'est pas spécifique de *Bordetella pertussis*, agent de la coqueluche. Le CNR a donc réalisé une étude rétrospective et montré que 20 % des prélèvements d'adultes et adolescents ayant été diagnostiqués comme des cas de coqueluche étaient en fait porteurs de *B. holmesii* et non de *B. pertussis*. Il faut rappeler que le vaccin acellulaire contenant quatre antigènes de *B. pertussis* ne protège pas contre *B. holmesii*. Le diagnostic biologique actuel par RT-PCR (cible IS 481) est donc un diagnostic de *Bordetella*. La confirmation de coqueluche, notamment chez un adolescent ou un adulte, repose sur un faisceau d'arguments cliniques, microbiologiques et épidémiologiques, incluant le statut vaccinal.



APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

La direction des Applications de la recherche et des relations industrielles (Darri) s'est impliquée fortement dans la constitution des dossiers de réponse aux appels d'offres émis dans le cadre des Investissements d'avenir. En parallèle, des actions d'amélioration significatives ont été engagées pour optimiser la génération d'innovation et la gestion du portefeuille de brevets.

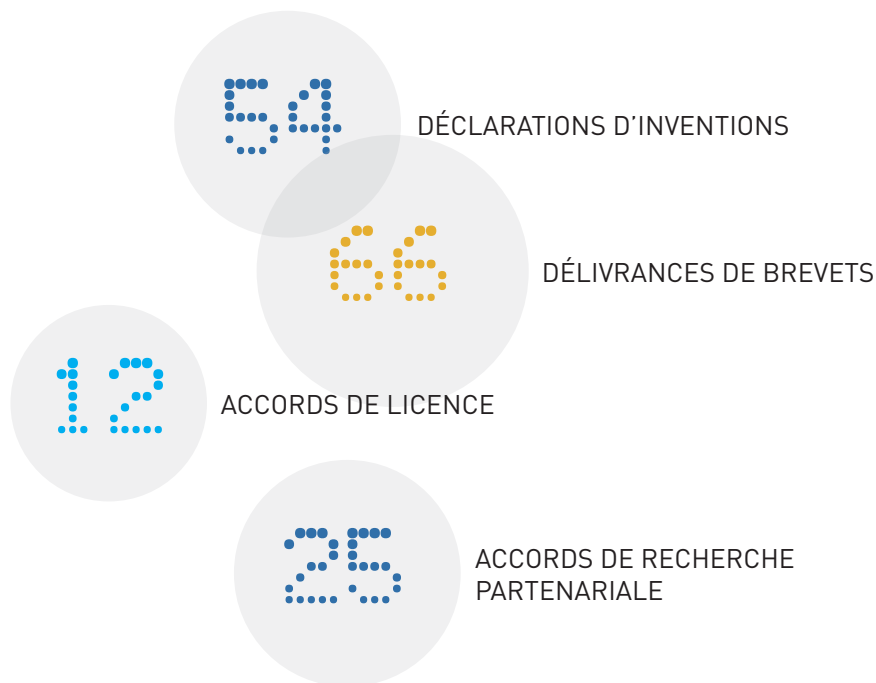
L'année 2011 a été placée sous le signe des Investissements d'avenir. La direction des Applications de la recherche et des relations industrielles a élaboré, en propre ou en partenariat, les dossiers d'appel d'offres orientés vers la valorisation et les partenariats industriels. Le succès a été total. Tous les dossiers présentés ont été sélectionnés par les différents jurys. Appel d'offres Institut Carnot : succès avec l'Institut Carnot Maladies infectieuses porté par l'Institut Pasteur, avec l'Institut Carnot Voir et entendre, lequel est porté en partenariat. Appel d'offres Instituts Carnot international : succès avec le projet Global Care dont l'Institut Pasteur est le porteur. Appel d'offres « consortium de valorisation » : succès avec le projet CVT-Sud, en partenariat avec l'IRD et le Cirad. Appel d'offres « société d'accélération de transfert technologique » : succès avec le projet Île-de-France Innov dont l'Institut Pasteur est partenaire stratégique. Appel d'offres « instituts de recherche

technologiques » : succès avec le projet Bioaster coporté avec Lyonbiopôle.

Par ailleurs, pour chacun des nombreux autres dossiers déposés par l'Institut Pasteur, la Darri a contribué à identifier les partenaires industriels potentiels pour les laboratoires du campus et a défini le schéma de valorisation des innovations attendues.

OPTIMISER LA CAPACITÉ D'INNOVATION

À la suite d'une analyse précise de la cartographie de la production de déclarations d'inventions par les unités de l'Institut au cours des dix dernières années, la Darri a mis en œuvre un nouveau programme de rencontres systématiques avec l'ensemble



des responsables d'unités (environ 100 rencontres). L'objectif est de sensibiliser les chercheurs aux différents aspects de la valorisation et de mettre en place une collaboration pour l'identification d'opportunités nouvelles. Dès 2012, cette action devrait générer une augmentation de 10 à 20 % de la production de déclarations d'inventions.

RATIONALISER LE PORTEFEUILLE DE BREVETS

L'analyse du portefeuille de brevets a été poursuivie afin d'éliminer les titres sans potentiel de valorisation. Il en a résulté une économie substantielle sur le budget des redevances.

PERMETTRE LA MATURATION DE PROJETS À POTENTIEL

Au travers de l'Institut Carnot Maladies infectieuses ou *via* ses propres appels d'offres, la Darri supporte les activités de maturation d'une quinzaine de projets issus des travaux du campus. Ces activités permettent de valider les approches et d'augmenter très significativement la valeur potentielle de ces projets.

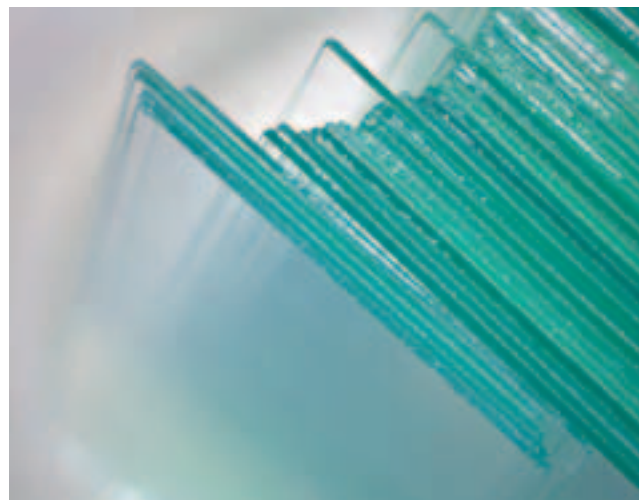
ACCOMPAGNER LES JEUNES ENTREPRISES

Quatre jeunes sociétés sont accueillies dans l'incubateur Biotop. Une nouvelle entreprise a été créée en 2011 et deux projets ont été maturés, permettant d'envisager des créations éventuelles en 2012. Présent dans huit conseils d'administration de jeunes sociétés, l'Institut Pasteur veut jouer activement et pleinement son rôle d'actionnaire. Ainsi, les représentants et le processus de participation ont été renouvelés.

RENFORCER LA RECHERCHE PARTENARIALE

Des contrats de collaboration significatifs ont été signés avec de grands partenaires (Sanofi, Institut Mérieux, Danone, Roche, Meiji...) ou avec des partenaires émergents comme la firme de thérapie génique nord-américaine Bluebird Bio qui porte deux essais de thérapie génique (adrénoleucodystrophie et bêta-thalassémie) dont le succès repose sur la mise en œuvre d'une technologie issue de l'Institut.

Les recettes de la recherche partenariale ont ainsi plus que doublé entre 2010 et 2011. À signaler, également, le dépôt de trois brevets sur de nouveaux virus pathogènes résultant des recherches menées en collaboration avec Pathoquest, jeune entreprise issue du campus.





LA TRANSMISSION DES VALEURS

À la fois théoriques et pratiques, les cours dispensés par le centre d'enseignement de l'Institut Pasteur sont organisés et assurés par des chercheurs français ou étrangers, de l'Institut ou d'autres organismes. Pour répondre aux attentes des scientifiques et des professionnels de la santé, le contenu des cours et des formations évolue en permanence.

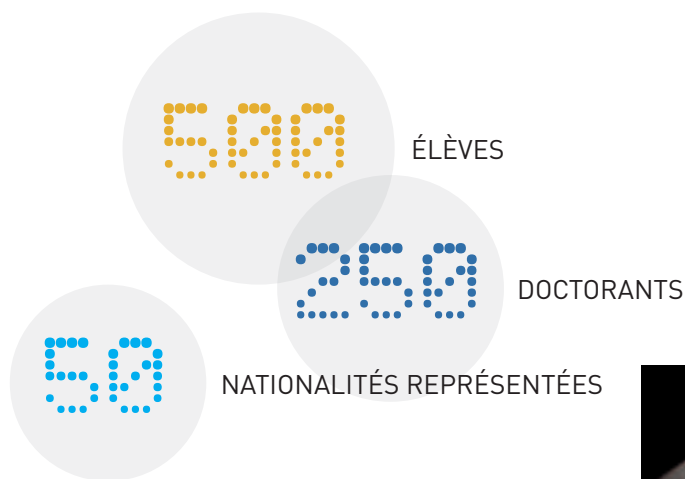
Depuis la création en 1889 du cours de Microbie technique, premier cours de microbiologie au monde, l'enseignement est l'une des missions de l'Institut Pasteur. Chaque année, environ 500 élèves suivent les cours dispensés au centre d'enseignement. L'Institut Pasteur est également un creuset de formation : 250 doctorants réalisent leur projet de recherche dans les laboratoires de l'Institut, et une cinquantaine d'étudiants y effectuent leur stage de master.

UN ENVIRONNEMENT DÉDIÉ ET DES COURS DIVERSIFIÉS

Le centre d'enseignement, installé dans l'ancien hôpital Pasteur, dispense aussi bien des cours pratiques de biologie que

des enseignements théoriques qui sont organisés en trois grands pôles : épidémiologie et santé publique, mécanismes du vivant et biologie des micro-organismes. Et couvrent un large spectre de disciplines relevant de la santé publique, dont la microbiologie, la génomique, l'immunologie, la vaccinologie, les neurosciences, l'épidémiologie, la biologie cellulaire. Ces pôles 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. Une trentaine de cours, de une à douze semaines, sont organisés chaque année.

De nombreux enseignements sont accrédités dans des cursus diplômants, à la fois de deuxième année de master des universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie, Paris-Diderot,



Paris-Sud 11 et Versailles - Saint-Quentin-en-Yvelines, 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, vétérinaires venant du monde entier. Ainsi, chaque année, 150 élèves d'une cinquantaine de nationalités viennent suivre des cours. 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 2011 a vu l'arrivée des doctorants de la troisième 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 étudiants ayant effectué leurs études dans une université étrangère. Il s'agit d'une formation de trois ans menant à une thèse de doctorat d'université. La promotion 2011 Georges Canetti accueille sept étudiants venant d'Allemagne, d'Angleterre, des États-Unis, du Portugal et de Singapour.



Quant au mastère spécialisé en santé publique, accrédité par la Conférence des grandes écoles, il est réalisé en collaboration avec le Conservatoire national des arts et métiers (Cnam) dans le cadre de l'École Pasteur-Cnam de santé publique. Un accord de partenariat a également été signé en 2011 entre cette école et l'École des hautes études en santé publique (EHESP). Après une formation théorique de six mois, les étudiants effectuent un stage de six à huit mois, en France ou dans l'un des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur, sur des sujets de recherche sur les maladies infectieuses.

UN RAYONNEMENT MONDIAL

L'Institut Pasteur est au cœur d'un vaste réseau de coopération internationale en santé publique, enseignement et recherche. Présent sur les cinq continents, le Réseau International des Instituts Pasteur regroupe 32 entités.

Né de la volonté de Louis Pasteur, le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) est un acteur incontournable de la lutte contre les maladies infectieuses au niveau mondial. Il réunit, sur les cinq continents, 32 instituts de recherche et de santé publique, parfaitement intégrés dans les systèmes de santé et travaillant en collaboration avec le monde médical et universitaire du pays. Leurs actions s'appuient sur un vaste réseau de chercheurs issus des universités et formés dans les instituts. Les activités du réseau couvrent les trois missions de l'Institut Pasteur – la recherche scientifique, la santé publique et la formation – dont les cibles principales sont les maladies infectieuses et émergentes, les résistances aux traitements anti-infectieux, les maladies tropicales négligées, l'évaluation des stratégies diagnostiques et thérapeutiques. Dans chacun de ces secteurs, les instituts du RIIP interviennent comme des partenaires clés auprès des ministères de la Santé en France et à l'étranger, des principales institutions de recherche nationales et internationales, des universités et des organisations internationales.

Le réseau est l'un des partenaires essentiels de l'OMS dans l'accès au diagnostic des maladies infectieuses des populations les plus vulnérables. Les huit centres collaborateurs de l'OMS (CCOMS) à Paris, ainsi que les 10 CCOMS et plus de 45 centres de référence nationaux reconnus par l'OMS au sein du RIIP en sont la preuve.

Plusieurs accords internationaux ont été signés en 2011 dont deux au Niger, le premier avec Areva pour un projet sur le palu-



BOURSES EN 2011

disme, le second avec la principauté de Monaco sur un projet méningites.

AUJOURD'HUI, LE RIIP S'ENGAGE DANS DES PROGRAMMES AMBITIEUX :

- surveillance de la grippe et des infections respiratoires sévères en Asie du Sud-Est et en Afrique avec le soutien du département de la Santé américain (HHS-ASPR) ;
- mise en place d'un réseau de laboratoires de référence pour la surveillance des maladies infectieuses associant 13 pays du pourtour méditerranéen [projet européen Episouth] ;
- surveillance des méningites bactériennes au Niger et dans le nord du Cameroun ;
- renforcement des capacités de recherche médicale existantes en Guyane afin de mieux répondre aux risques sanitaires d'origine infectieuse encourus par la population guyanaise avec le programme STRonGer* d'une durée de trois ans, doté d'un budget

BOURSES FINANÇÉES PAR LA DIVISION INTERNATIONALE DE L'INSTITUT PASTEUR :



BOURSES D'ÉTUDES POUR SUIVRE DES COURS À PARIS
DONT 10 BOURSES AMSUD-PASTEUR



BOURSES DE STAGES DONT 2 BOURSES D'INTERNES, 1 BOURSE DOCTORALE
POUR 3 ANS À SHANGHAI ET 1 BOURSE DOCTORALE POUR 2 ANS AU CAMBODGE



BOURSES DE CONGRÈS

financé par la Commission européenne et coordonné par l'Institut Pasteur de la Guyane ;

- développement d'un réseau de laboratoires utilisant les techniques modernes de biologie moléculaire pour la détection de la tuberculose multirésistante aux traitements antibiotiques avec le projet Upgrade Laboratory Network for Tuberculosis Diagnosis and Drug Testing in Africa piloté par Brigitte Gicquel de l'unité de recherche Génétique mycobactérienne. Prévu sur une durée de deux ans, ce projet regroupe huit pays d'Afrique subsaharienne à travers leurs laboratoires nationaux de référence (Bénin, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, République centrafricaine, Guinée-Bissau, Niger, Togo) et quatre pays référents du Nord (France – Institut Pasteur et Union internationale de lutte contre la tuberculose –, Italie, Belgique, Danemark). Ce projet soutenu par l'Ofid (Opec Fund for International Development) prévoit la formation, l'équipement et la mise en place coordonnée des dernières techniques moléculaires afin de développer un réseau Sud-Sud de compétences permettant d'implémenter et de mutualiser le savoir-faire pour lutter contre l'émergence de la tuberculose multirésistante dans ces régions.

ÉVÉNEMENTS

Plusieurs instituts du RIIP ont fêté leur anniversaire en 2011 :

- 120 ans de l'Institut Pasteur de Hô Chi Minh-Ville, créé par Albert Calmette le 18 novembre 1891 ;
- 50 ans de l'Institut Pasteur de Bangui inauguré le 25 février 1961 ;
- 5 ans de l'Institut Pasteur de Montevideo, créé en 2006.

BOURSES COFINANÇÉES PAR LA DIVISION INTERNATIONALE DE L'INSTITUT PASTEUR ET DES PARTENAIRES :



BOURSES DE LA FONDATION
PIERRE LEDOUX-JEUNESSE
INTERNATIONALE



BOURSES DE LA PRINCIPAUTÉ
DE MONACO

Le colloque scientifique international des jeunes chercheurs du RIIP organisé à l'Institut Pasteur à Paris à l'occasion du 44^e conseil des directeurs a rassemblé plus de 250 scientifiques internationaux et a donné lieu à l'attribution de trois Prix Jeunes chercheurs.

Deux réunions régionales du RIIP ont eu lieu en 2011 :

- réunion régionale Asie-Pacifique à Phnom Penh (Cambodge) avec l'organisation d'un symposium international sur « La surveillance et la recherche dans le domaine des maladies respiratoires et autres maladies infectieuses émergentes » qui a représenté la conclusion du projet Sisea (Surveillance and Investigation of Epidemics in South-East Asia) ;
- réunion régionale Europe à l'Institut Pasteur – Fondation Cenci Bolognetti (Rome) avec l'organisation de trois ateliers sur les hépatites, les infections neurologiques et les infections respiratoires.

Le Pr Mireille Dosso, directrice de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, a été récompensée du Prix scientifique Nkwame-Nkruma de l'Union africaine pour ses travaux dans les domaines des sciences médicales.

POUR PLUS D'INFORMATIONS

Le rapport bisannuel du RIIP 2010 est disponible en ligne sur le site web www.pasteur-international.org

L'archive bibliographique en ligne HAL-RIIP permet le dépôt et la consultation par thématique, auteur, institut... des travaux scientifiques du RIIP : <http://hal-riip.archives-ouvertes.fr/>

*Strengthening Transdisciplinary Research on Infectious and Emerging Diseases in French Guiana: linking fieldwork, benchside and bedside.

Enseignements internationaux

Plus de 100 scientifiques du RIIP viennent chaque année compléter leur formation en suivant des cours ou en effectuant un stage à Paris. En 2011, 20 cours et ateliers financés par le RIIP ont été dispensés dans neuf pays dont deux en Afrique, quatre en Asie, deux en Amérique latine et un en Europe. Trois cours et ateliers ont également été dispensés dans le cadre du partenariat AmSud-Pasteur.



EXPERTISES ET RESSOURCES

- 54 RESSOURCES HUMAINES
- 56 DÉVELOPPEMENT DURABLE
- 58 STRUCTURE DE FINANCEMENT
- 60 SITUATION FINANCIÈRE
- 61 DONS ET LEGS AU SERVICE DE LA RECHERCHE
- 62 COMMUNICATION ET MÉCÉNAT



RESSOURCES HUMAINES

De nombreux accords au cœur des relations sociales, un accompagnement au changement, le développement des compétences et l'évolution des effectifs ont rythmé la politique des ressources humaines tout au long de l'année 2011.

En matière de relations sociales, 2011 a été marquée par l'accord relatif à l'uniformisation des règles concernant les cotisations au régime de prévoyance-frais médicaux. L'ensemble des partenaires sociaux ont élaboré un nouvel accord sur les modalités de cotisations.

Autre accord important : le texte relatif à la prévention des risques psychosociaux. Sur la base d'un accord de méthode et d'un travail de groupe – réunissant des représentants du département de Santé au travail, du CHSCT, de la direction déléguée Environnement, Sécurité, Logistique et de la DRH –, la réflexion engagée dès 2010 a permis de déboucher sur un protocole d'accord. Au final, trois types d'actions ont été arrêtés : la sensibilisation et la formation à destination des principaux acteurs concernés, l'identification des situations et la prévention par l'intermédiaire, notamment, d'une cellule de prévention. Ces différents volets seront progressivement mis en place en 2012.

Par ailleurs, une négociation annuelle au titre de l'année 2012 s'est conclue par un protocole d'accord portant sur plusieurs mesures salariales importantes, à la fois d'ordre général – augmentation générale et prime exceptionnelle –, mais également catégoriel, à destination des scientifiques qui ont vu les modalités de calcul de leur prime semestrielle évoluer. Il permettra de revaloriser en deux temps le montant de cette prime et de faire bénéficier les scientifiques d'une prime proche des autres catégories de personnel.

ORGANISATION ET ÉVOLUTION

Engagées fin 2010, plusieurs réorganisations de services support ont été finalisées en 2011. Ces évolutions ont concerné les secteurs achat, logistique, gestions, services techniques et res-



COLLABORATEURS (EFFECTIF DE L'INSTITUT PASTEUR AU 31 DÉCEMBRE 2011), SE RÉPARTISSANT EN :



STAGIAIRES



SALARIÉS ISSUS D'ORGANISMES EXTÉRIEURS DE RECHERCHE ET D'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR



SALARIÉS DE L'INSTITUT PASTEUR DONT 78 % EN CDI

sources informatiques. Une direction déléguée aux Systèmes d'information, regroupant l'ensemble des activités informatiques du campus, a été créée en début d'année. Pour accompagner ces changements, des formations adaptées ont été développées pour répondre à une logique de gestion des emplois et des compétences. Par ailleurs, des possibilités d'évolution professionnelle sont régulièrement proposées aux salariés des secteurs concernés.

L'ensemble de ces évolutions s'inscrit dans un programme plus large de modernisation du campus, destiné à permettre à l'Institut Pasteur de s'adapter aux évolutions de l'organisation de la recherche et d'optimiser la qualité des prestations proposées. Une large réflexion a été engagée sur l'évolution des systèmes d'information qui associe les directions support et fonctionnelles. Elle vise à mettre en place un système de gestion intégrée (ou ERP) couvrant l'essentiel des fonctionnalités indispensables à une bonne gestion et permettant la mise en commun d'informations et de données.

En parallèle, une réflexion a également concerné le devenir des laboratoires de préparation dans la perspective de l'ouverture prochaine du nouveau bâtiment dédié à la biologie intégrative des maladies émergentes. La conception innovante des surfaces de travail sera l'occasion de revoir l'organisation et le fonctionnement des activités support. Pour accompagner ces évolutions d'ordre structurel et en faire des succès partagés, l'Institut Pasteur va faire appel à des spécialistes reconnus de la conduite du changement.

ÉVOLUTION DES EFFECTIFS

La politique de maîtrise des effectifs salariés s'est également poursuivie en 2011. S'appuyant sur l'arrivée à l'âge de la retraite d'un grand nombre de pasteuriens, elle repose sur le non-rem-

placement systématique des postes en CDI ainsi libérés. Au 31 décembre, l'Institut Pasteur comptait 1 867 salariés inscrits à l'effectif dont 78 % sous contrat à durée indéterminée (en diminution). Parallèlement, l'effectif CDD croît régulièrement. Cet effectif, composé à 73 % de jeunes chercheurs, essentiellement doctorants et postdoctorants, a pour principaux motifs de recrutement l'aide financière individuelle à la formation par la recherche, l'accueil de jeunes chercheurs étrangers résidant temporairement en France, ou encore l'accueil dans le cadre de convention internationale. Autre fait notable de l'effectif de l'Institut Pasteur, sa forte féminisation... plus de 60 % des pasteuriens sont des pasteuriennes.





DÉVELOPPEMENT DURABLE

L'Institut Pasteur souhaite exercer sa responsabilité d'entreprise responsable de manière toujours plus précise. Il veille pour cela à équilibrer ses performances sur les trois piliers économique, social et environnemental du développement durable.

La démarche de l'Institut Pasteur en matière de responsabilité sociale et environnementale s'appuie sur deux référentiels internationalement reconnus en matière de contribution des entreprises au développement durable : le Pacte mondial des Nations unies et la norme ISO 26000. Cette année, l'Institut Pasteur a maintenu la dynamique Campus vert initiée en 2010 par la direction générale. Cet engagement de l'Institut Pasteur pour l'environnement s'est notamment traduit en 2011 par la rédaction de deux guides assurant la promotion de pratiques responsables.

ADHÉSION AU PACTE MONDIAL DES NATIONS UNIES

L'Institut Pasteur adhère au Pacte mondial des Nations unies depuis 2010. Le Pacte mondial est une initiative qui s'attache à promouvoir la responsabilité civique des organisations. Le Pacte mondial invite en effet les entreprises à adopter, soutenir et



NOUS SOUTENONS
LE PACTE MONDIAL

<http://www.unglobalcompact.org/>

appliquer, dans leur sphère d'influence, un ensemble de valeurs fondamentales dans les domaines des droits de l'homme, des normes de travail et de l'environnement et de lutte contre la corruption. L'Institut Pasteur communique annuellement, directement sur le site des Nations unies, sur les progrès qu'il réalise dans ces domaines.

GUIDE LE DÉVELOPPEMENT DURABLE AU CŒUR DES ORGANISMES SANS BUT LUCRATIF

En 2011, l'Institut Pasteur a participé au premier groupe de travail interfondations-associations sur le thème du développement durable dans les organismes sans but lucratif. Ce groupe de travail, composé d'associations et de fondations, dont l'Institut Pasteur, d'Ideas*, du Centre français des fonds et fondations et d'une consultante en développement durable, s'est constitué dans le but de faciliter la prise en compte du développement durable dans le secteur des associations et des fondations. L'idée de sa création a germé lors de la conférence sur le développement durable organisée en 2010 au Sénat par l'Afta (Association française des trésoriers et responsables d'associations et autres organismes sans but lucratif). L'Institut Pasteur y est intervenu à plusieurs reprises pour un retour d'expérience sur son approche et ses actions en matière de développement durable (stratégie, bilan carbone, démarche ISO 26000). Cette collaboration multipartite a abouti à la publication du guide *Le Développement durable au cœur des organismes sans but lucratif*, disponible sur internet, qui vise à exposer le contenu, les enjeux



et les opportunités du développement durable dans les fondations et les associations, présenter les démarches possibles de mise en œuvre et informer le lecteur sur quelques réalisations « bonnes pratiques ».

* Ideas est une association d'intérêt général qui a pour vocation de favoriser les convergences philanthropiques, c'est-à-dire de faire se rencontrer les attentes des philanthropes et celles des associations et des fondations faisant appel au don.



PREMIER GUIDE DU LABORATOIRE ÉCO-RESPONSABLE

En 2011, l'Institut Pasteur a maintenu la dynamique Campus vert initiée en 2010 par plusieurs initiatives. Il a, par exemple, mis en place un groupe de travail sur le thème du développement durable dans les activités de laboratoires. Ce groupe, composé de représentants d'unités de recherche de l'Institut Pasteur, a travaillé à l'élaboration du premier *Guide du laboratoire éco-responsable* de l'Institut Pasteur. Ce guide, à destination des laboratoires de recherche de l'Institut Pasteur, a été conçu pour faire la promotion des pratiques éco-responsables dans la mise en œuvre des activités de recherche. La publication interne de ce guide est prévue début 2012.

ÉVALUATION RESPONSABILITÉ SOCIÉTALE AFAQ 26000



« Il n'y a pas de progrès sans mesures. » Pour progresser dans quelque domaine que ce soit, une entreprise doit savoir, à tout moment, où elle en est et où elle va. Pour se positionner objectivement dans sa démarche de responsabilité sociétale et se fixer des objectifs pertinents et réalistes, l'Institut Pasteur a sollicité Afnor Certification pour une évaluation Afaq 26000. Cette évaluation a eu lieu en mars 2011. Elle a porté sur les pratiques stratégiques, managériales et opérationnelles ainsi que sur la pertinence et la performance des indicateurs économiques, sociaux et environnementaux de l'Institut Pasteur. Comme son nom l'indique, cette évaluation s'appuie sur la norme ISO 26000, première norme internationale de lignes directrices sur la responsabilité sociétale, publiée le 1^{er} novembre 2010. Cette évaluation a permis d'estimer le niveau de maturité de l'Institut Pasteur au regard du contenu de cette norme. L'Institut Pasteur a obtenu le niveau « progression », deuxième niveau sur une échelle de quatre. L'Institut Pasteur est la première fondation à avoir mis en œuvre une évaluation de ce type. Cette évaluation a montré que les fondamentaux de l'Institut Pasteur en matière de responsabilité sociétale sont bons mais également que ses marges de progression sont enthousiasmantes.

STRUCTURE DE FINANCEMENT

RESSOURCES COURANTES EN 2011

243,6 M€

99,6 M€

REVENUS DES ACTIVITÉS PROPRES

46,2 %⁽¹⁾

54,2 M€

MÉCÉNAT ET PRODUITS DU PATRIMOINE

25,1 %⁽¹⁾

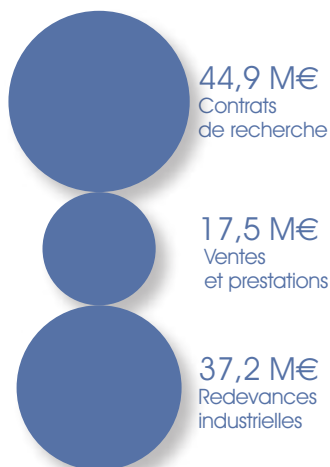
61,9 M€

SUBVENTIONS DE L'ÉTAT

28,7 %⁽¹⁾

27,9 M€

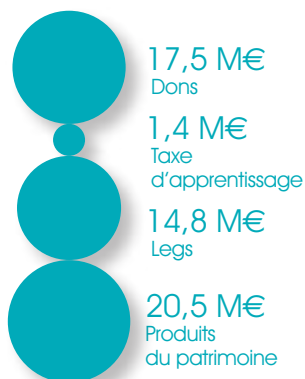
NON RÉPARTIS



Les redevances industrielles (37,2 M€ et 17,2% 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 2010.

Les ventes et prestations (17,5 M€ et 8,1% des ressources) comprennent des activités liées à la valorisation (expertises, conseils pour industriels...), des activités de santé publique menées au sein du centre médical et des activités de services rendus notamment aux instituts du réseau. Ces revenus sont stables dans le temps.

Les contrats de recherche (44,9 M€ et 20,8% des ressources) avec le secteur public progressent cette année en raison principalement de la signature, dans le cadre des Investissements d'avenir, de trois importants contrats conclus avec l'Agence nationale de la recherche au titre des laboratoires d'excellence. Les contrats de recherche et développement avec l'industrie augmentent en 2011 grâce à la signature de nouveaux accords-cadres, avec des industriels, relatifs au diagnostic et à la recherche thérapeutique.



Les produits du patrimoine (20,5 M€) regroupent les produits financiers courants, les loyers des immeubles de rapport et les produits agricoles de propriétés inscrits au patrimoine de l'Institut.

Le mécénat (33,7 M€) recouvre l'ensemble des dons et legs ainsi que la taxe d'apprentissage. Le chiffre global de la collecte, incluant les dons constatés en exploitation, ceux constatés en exceptionnel et les subventions d'équipement, progresse de 10 % par rapport à l'an passé, pour atteindre, en 2011, 21,7 M€, contre 19,7 M€ en 2010. Les legs, pour la part affectée aux produits courants, sont en diminution par rapport à 2010. Les montants constatés en ressources correspondent à des legs terminés, pour la plupart ouverts au cours des années précédentes.

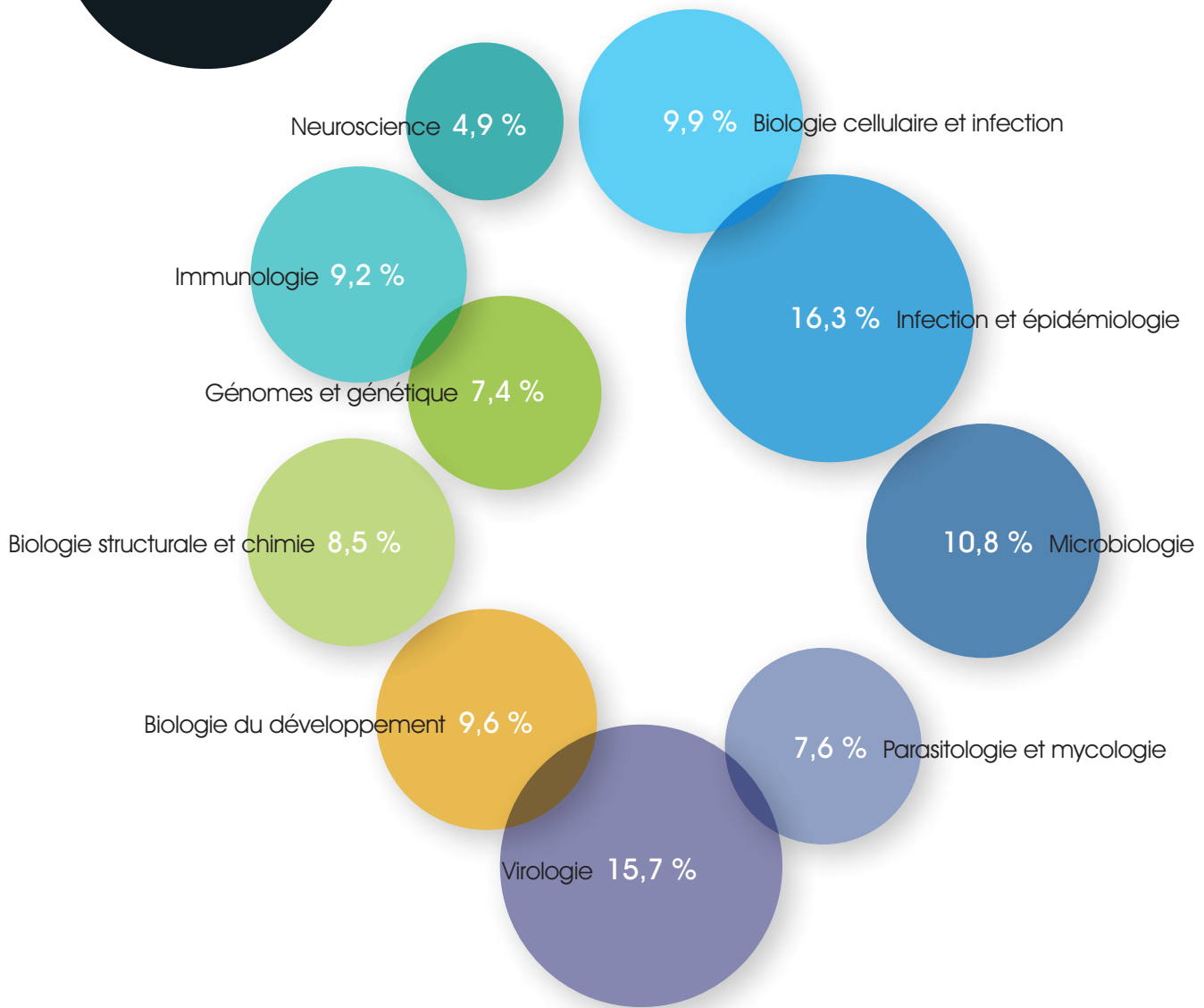


Elles sont constituées de la subvention du ministère chargé de la Recherche et de celle de l'Institut de veille sanitaire (InVS), qui couvre une partie du coût des activités des centres nationaux de référence.

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

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

CHARGES
COURANTES
EN 2011
242,1 M€



115,4 M€	81,5 M€	13,7 M€	31,5 M€
FRAIS DE PERSONNEL	FONCTIONNEMENT	AMORTISSEMENTS	PROVISIONS ET ENGAGEMENTS À RÉALISER



SITUATION FINANCIÈRE

En 2011, l'excédent courant s'élève à 1,4 M€, sensiblement constant par rapport à l'exercice précédent. Il se compose du résultat d'exploitation (-11 M€), structurellement déficitaire, et du résultat financier correspondant aux revenus des placements (12,4 M€).

LES OPÉRATIONS COURANTES

Les produits courants diminuent de 2,5 % par rapport à 2010 avec des évolutions contrastées selon les postes, et comme fait notable la disparition de l'effet non récurrent enregistré l'an dernier de la résolution de plusieurs différends industriels majeurs.

Cette année, les conventions et contrats de recherche, grâce à l'obtention de trois laboratoires d'excellence dans le cadre des Investissements d'avenir connaissent une importante progression. Le soutien financier des pouvoirs publics, et particulièrement du ministère de la Recherche, s'est globalement maintenu au niveau des exercices précédents.

Le résultat d'exploitation, structurellement déficitaire, montre que l'équilibre du résultat courant de l'Institut est lié à une optimisation de la gestion du patrimoine mobilier et immobilier.

Les dépenses courantes diminuent de 3,1 % par rapport à 2010, notamment pour des raisons liées à des événements 2010 non récurrents. Parmi les missions de l'Institut Pasteur, les activités de recherche concentrent la majeure partie de ces dépenses, le reste concerne les activités de santé publique et l'enseignement.

LES OPÉRATIONS EXCEPTIONNELLES

Le déficit exceptionnel, constitué d'une partie des legs et des résultats réalisés sur la gestion des placements financiers à

long terme, s'élève à -26,9 M€ et constitue structurellement la plus grande part du déficit net annuel.

La part de chaque libéralité (don ou legs) inférieure à 300 000 euros est comptabilisée en ressource courante. La part qui excède ce montant est portée en ressource exceptionnelle. En 2011, le montant ainsi comptabilisé en produits exceptionnels s'élève à 15,7 M€, contre 12,2 M€ en 2010. Au total, les legs comptabilisés en 2011, en ressources courantes et en ressources exceptionnelles, atteignent 30,4 M€, contre 35,9 M€ en 2010.

L'évolution de l'ensemble des marchés financiers mondiaux a permis de constater une charge nette exceptionnelle sur le portefeuille de placement à long terme (42,7 M€). Les fonds patrimoniaux de l'Institut Pasteur sont gérés par plusieurs établissements financiers spécialisés, dans le cadre de conventions de gestion. L'allocation d'actifs retenue, dans une perspective à long terme, correspond à un équilibre entre les actions et les obligations. La performance du portefeuille s'élève en 2011 à -6,4 %.

Au final, le déficit net s'élève cette année à 25,5 M€ et est essentiellement imputable aux charges exceptionnelles constatées sur les placements à long terme, compte tenu des baisses significatives enregistrées cette année sur l'ensemble des marchés financiers mondiaux.



DONS ET LEGS AU SERVICE DE LA RECHERCHE

Le don et le soutien du public ont été à l'origine même de la création de l'Institut Pasteur grâce à une souscription internationale initiée à l'époque par Louis Pasteur. Aujourd'hui, la générosité du public et des entreprises, à travers les dons, les legs et le mécénat, représente l'un des quatre piliers du budget de l'Institut Pasteur. Un gage d'indépendance, de réactivité et de liberté indispensable aux chercheurs de l'Institut.

En février 2011, l'Institut Pasteur a reçu la certification ISO 9001 pour l'activité de « conseil et gestion des libéralités et gestion du patrimoine immobilier » délivrée par l'Afnor. 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 très impliqués eux aussi dans cette démarche qualité. L'Institut Pasteur est le seul établissement reconnu d'utilité publique en France à être ainsi certifié pour cette activité.

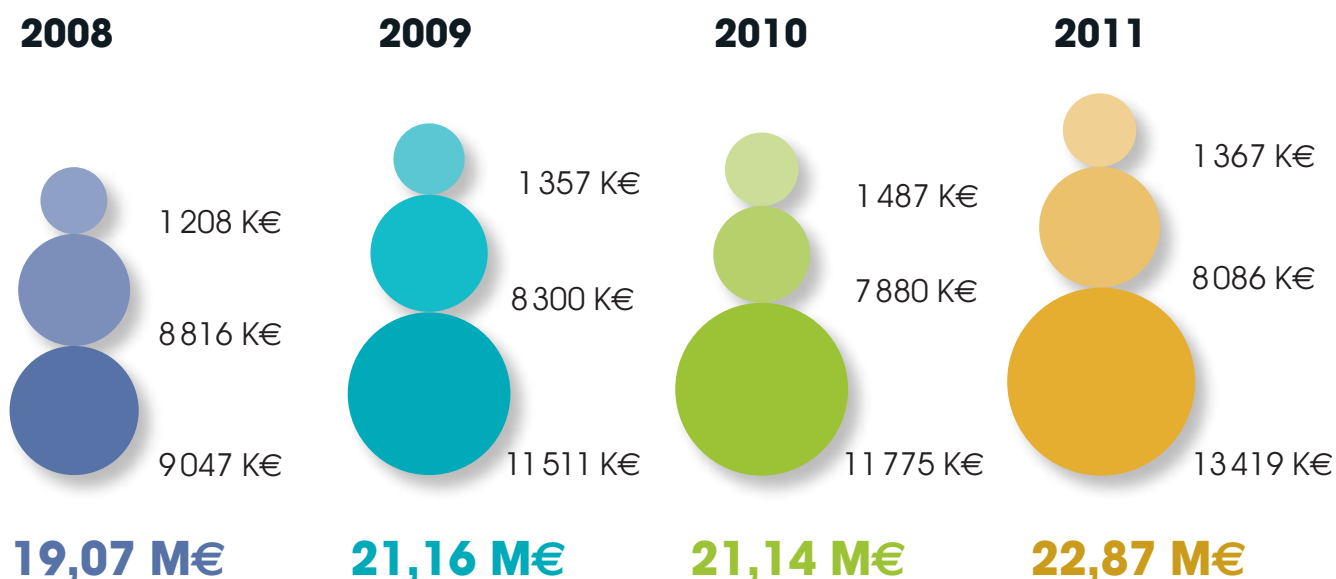
LES DONS : TOUJOURS PLUS DE SOUTIENS

L'année 2011 marque une nouvelle étape dans la progression de la collecte de fonds. Avec 21,7 millions d'euros collectés (dons et

taxe d'apprentissage), la croissance des produits de la générosité est de 10 %. Un résultat dû, notamment, au succès de la campagne de dons ISF, qui a permis à elle seule de collecter 2 millions d'euros.

Le soutien des particuliers, donateurs réguliers, grands philanthropes ou donateurs plus modestes, représente 13,4 millions d'euros. Point d'orgue de l'année, la cinquième édition du Pasteurdon a donné, en octobre dernier, l'occasion au grand public de mieux appréhender les travaux menés par les chercheurs de l'Institut et de les encourager. Tout aussi essentiel, le soutien des entreprises, avec notamment l'accord développé avec Sanofi qui prévoit la création d'un prix scientifique majeur, le Prix Sanofi-Institut Pasteur ou le développement de la carte BPE Altruïs qui propose aux clients de la banque un moyen original de soutenir les recherches de l'Institut Pasteur. À cela s'ajoute la participation de plusieurs centaines de PME aux

ÉVOLUTION DE LA COLLECTE EN M€ (DE HAUT EN BAS : TAXE D'APPRENTISSAGE, ENTREPRISES, PARTICULIERS)



travaux de l'Institut Pasteur par des dons ou le versement de la taxe d'apprentissage. Par ailleurs, la Fondation Pasteur Suisse et la Pasteur Foundation à New York permettent aux donateurs suisses et américains de s'engager aux côtés des chercheurs de l'Institut Pasteur. En France, de nombreux mécènes comme la Fondation Total, Areva, BNP Paribas Corporate Investment Banking, Natixis ou le Rotary choisissent de s'engager dans des soutiens impliquant des instituts du Réseau International.

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

LES LEGS FONT LA PART BELLE AUX IMPRESSIONNISTES

Le 16 mars 2011, une importante collection de tableaux dépendant de la succession de M^{me} Haegel (de la famille du fondateur des Grands Moulins de Pantin) a été vendue à Drouot par le ministère de M^e Christophe Joron Derem. Deux œuvres majeures de Claude Monet (*La Promenade d'Argenteuil, un soir d'hiver*) et d'Auguste Renoir (*Portrait de jeune femme au chapeau fleuri*) ont été adjugées au prix de 2 250 000 euros pour le premier et 500 000 euros pour le second, outre les frais.

Alertés par une large publicité internationale, associée à une conférence de presse, des acheteurs du monde entier se sont rassemblés dans une salle comble ou ont porté les enchères par téléphone. Cette exceptionnelle succession, de près de

14 millions d'euros, illustre la confiance réciproque qui peut s'instaurer entre les testateurs et l'Institut Pasteur, avec lequel ils ont entretenu des rapports suivis pendant près de vingt ans. Avec près de 120 nouveaux legs, pour un montant de plus de 40 millions d'euros accepté par le bureau du conseil, l'année 2011 renoue avec les niveaux précédemment atteints, contrairement à 2010 qui avait enregistré une baisse sensible des nouveaux dossiers. En outre, on relève une progression sensible des assurances-vie reçues représentant 8,6 M€ en 2011, soit une progression de 89 %.

INCONTOURNABLES ASSISES DE LA PHILANTHROPIE

Placée sous le signe de la philanthropie internationale, la deuxième édition des Assises de la philanthropie, coorganisée par le journal *Le Monde* et l'Institut Pasteur, a accueilli de nombreuses personnalités venues débattre devant plus de 400 personnes. Ce rendez-vous pluridisciplinaire, le seul à rassembler tous les professionnels de la gestion de patrimoine (avocats, conseils en gestion de patrimoine indépendants, banquiers privés, notaires, universitaires), s'inscrit désormais dans le calendrier des événements de la sphère de la philanthropie. Il représente aussi un formidable lieu d'échanges pour l'ensemble de ces professionnels qui viennent y comparer leurs approches, leurs structures et leurs méthodes d'optimisation afin de faire aboutir les projets philanthropiques qui leur sont soumis. C'est aussi l'occasion d'aborder collégialement les problèmes rencontrés, d'y apporter des solutions immédiates ou d'extrapoler sur des modifications légales ou fiscales que les pouvoirs publics devraient mettre en place.



COMMUNICATION ET MÉCÉNAT

La direction de la Communication et du mécénat a pour mission de consolider la place de l'Institut Pasteur dans l'univers de la recherche biomédicale. En 2011, elle a précisé le contenu des réalisations, des succès et contribué à renforcer la notoriété de l'Institut Pasteur, tout en favorisant les conditions visant à développer la collecte de fonds.

En 2011, la direction de la Communication et du mécénat a conforté, auprès de tous les publics, son travail de pédagogie : faire partager l'action et les valeurs de l'Institut Pasteur, expliquer ses succès et réussites, et assumer plus encore son besoin de dons en développant le Pasteurdon. Cette meilleure visibilité et notoriété de l'Institut Pasteur ont également pour objectif de favoriser la collecte de fonds, qui fait l'objet d'une stratégie spécifique. À cette fin, la campagne de communication *corporate* de 2010 a été diffusée de nouveau en 2011 pour créer une meilleure appropriation. Elle a permis d'éclairer le public sur les missions de l'Institut Pasteur. Par ailleurs, la direction a déployé une signature *corporate* transversale « pour la santé, pour la recherche, pour demain ». En parallèle, elle a mis en place une stratégie d'explication interne et externe des grandes réussites de l'Institut Pasteur dans le cadre des appels d'offres « investissements d'avenir » : obtention de trois LabEx, création de l'IRT Bioaster...

Concernant plus spécifiquement les outils et les moyens, la direction de la Communication et du mécénat a édité et regroupé pour la première fois une collection des rapports de l'année 2010 : rapport annuel, rapport financier, rapport sociétal et environnemental, rapport international. Enfin, un important travail a été initié pour revoir totalement la présence digitale de l'Institut Pasteur, en particulier autour du site pasteur.fr dont la nouvelle formule sera mise en ligne fin 2012.

QUAND LE PASTEURDON MOBILISE...

Soutenu par de grandes entreprises françaises et organisé en partenariat avec toutes les chaînes de la TNT, le Pasteurdon 2011 a connu d'importantes retombées médiatiques. Outre les 14 chaînes de la TNT – qui ont diffusé gracieusement des programmes courts –, une campagne a accompagné cette cinquième édition du Pasteurdon « Vaccinez nos chercheurs contre



De g. à d. : **Karine Ferri** (Direct 8), **Sandra Lou** (TMC), **Joan Faggianelli** (Gulli), **Sonia Mabrouk** (Public Sénat), **Cyril Hanouna** (France 4), **Ruth Elkrief** (BFM TV), **Alexandra Lamy**.

le manque de moyens ». Lors de cet événement, l'Institut Pasteur a ouvert ses portes au public le week-end du 15 octobre, proposant ainsi d'aller à la rencontre des scientifiques. Cette opération a permis de sensibiliser le public à la science, à la recherche biomédicale... et à l'importance des dons pour continuer à être au service de la santé. De nombreux salariés de l'Institut Pasteur se sont mobilisés ainsi que des bénévoles de la fondation AXA Atout Cœur.

TOUJOURS PLUS DE MÉCÈNES FIDÈLES

Les entreprises partenaires et les donateurs institutionnels sont toujours aussi nombreux à s'engager auprès de l'Institut Pasteur, reconnu comme un acteur de référence dans ses domaines d'expertise. Aux côtés de soutiens fidèles comme la Fondation Total, la Fondation le Roch les Mousquetaires ou Danone, de nouveaux soutiens ont rejoint l'Institut Pasteur dans son engagement en faveur de la recherche comme les cinémas Gaumont-Pathé, dans le cadre du Pasteurdon, ou le courtier en assurance Gras Savoye, à l'occasion du Gras Savoye Grand

Steeple Chase de Paris. Par ailleurs, un important soutien a été obtenu auprès de notre partenaire Sanofi qui se concrétisera en 2012 par la remise de quatre prix scientifiques internationaux.





marraine du Pasteurdon 2011, **Maya Lauqué** (I-Télé), **Patrick Chêne** (LCP), **Rebecca Fitoussi** (NT1), **Matthieu Delormeau** (NRJ12), **Ayden** (DirectStar), **Faustine Bollaert** (W9).

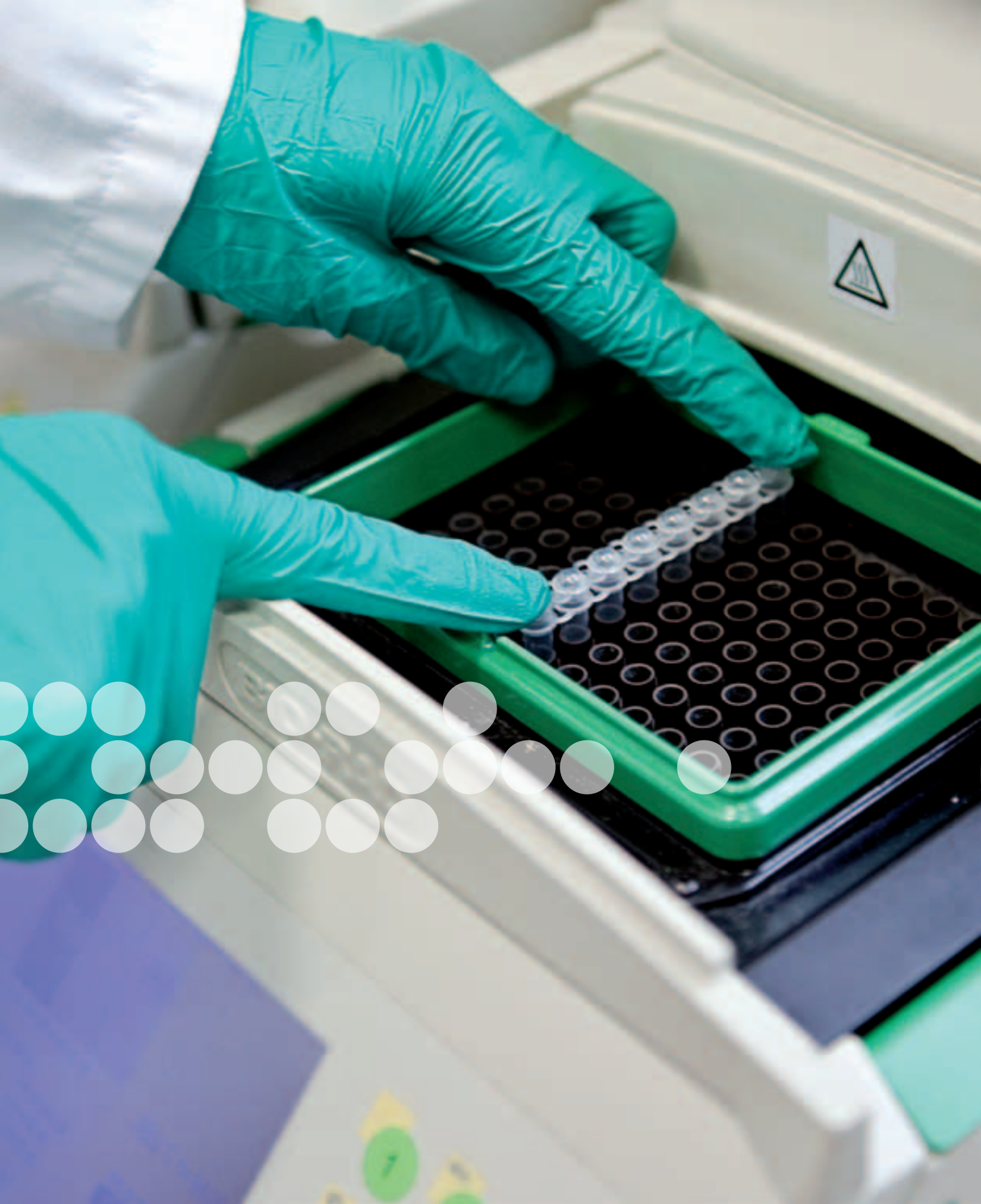
LE DÉVELOPPEMENT DE LA FONDATION PASTEUR SUISSE

Outre sa fondation installée à New York, aux États-Unis, l'Institut Pasteur a créé en 2010 une fondation de droit suisse : la Fondation Pasteur Suisse. Constituée de membres bénévoles, elle vise à développer des partenariats scientifiques et à collecter les fonds nécessaires pour les mettre en œuvre. Son siège social est situé à Genève. En 2011, une stratégie de communication et de développement a été structurée avec l'édition d'une plaquette de présentation, des relations avec la presse suisse et la tenue d'un dîner de collecte de fonds qui a rassemblé un grand nombre de donateurs particuliers.

DES EXPLICATIONS SCIENTIFIQUES... AU MUSÉE

L'Institut Pasteur a continué de valoriser et d'expliquer ses recherches auprès du public. Sur les 30 communiqués de presse diffusés cette année, 20 ont présenté les avancées des travaux

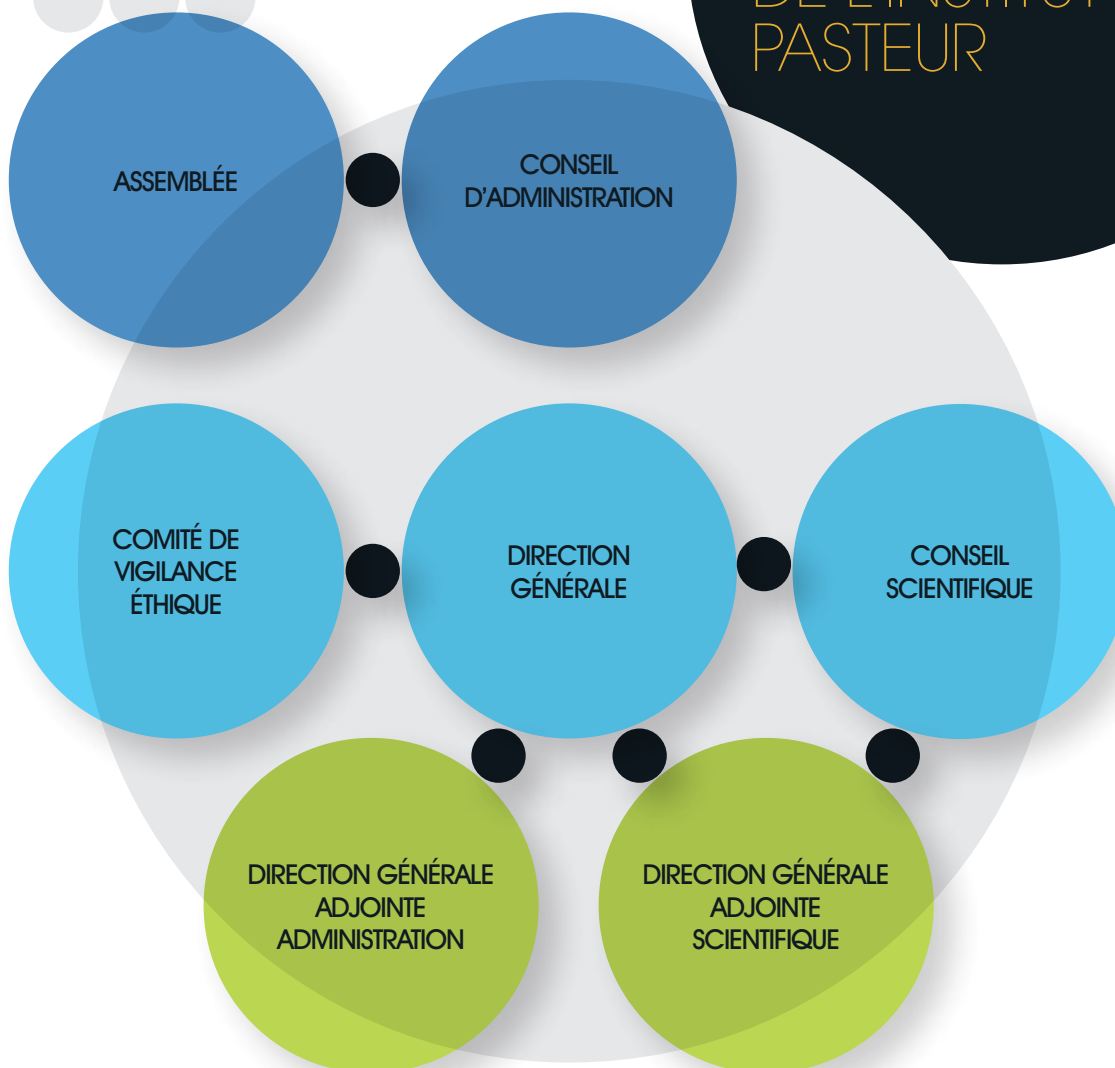
des chercheurs. De nombreuses conférences ont été organisées à Paris ou en région. Les conférences « Mystères de la science » ou « Du côté de chez M. Pasteur » ont attiré un large public. Le musée Pasteur, qui conserve le souvenir de la vie et de l'œuvre de Louis Pasteur dans l'appartement qu'il occupa durant les sept dernières années de sa vie, contribue par ses actions, à une meilleure connaissance et diffusion de l'histoire pasteurienne. Le musée développe sa communication externe et participe à différentes actions. Il a ainsi été sollicité pour la réalisation d'un docu-fiction intitulé *Pasteur, l'homme qui a vu*, diffusé sur France 2 et qui a réuni 4 560 000 téléspectateurs, en mars 2011. Le musée a ainsi suivi l'écriture du scénario et mis à disposition sa documentation et son iconographie. Les mois suivants, ce film a attiré de nombreux visiteurs puisqu'ils ont été plus de 10 000 à visiter le musée en 2011.



ORGANISATION GÉNÉRALE

- 68 ORGANISATION GÉNÉRALE
DE L'INSTITUT PASTEUR
- 69 CONSEIL D'ADMINISTRATION
- 70 COMITÉ DE DIRECTION
- 70 CONSEIL SCIENTIFIQUE

ORGANISATION GÉNÉRALE DE L'INSTITUT PASTEUR



CONSEIL D'ADMINISTRATION

depuis juillet 2011

BUREAU DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Président

Jean-Pierre Jouyet

Président de l'Autorité
des marchés financiers

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 du
Budget, des Comptes publics,
de la Fonction publique
et de la Réforme de l'État

Secrétaire

Alain Jacquier

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

Membre du bureau

Bruno Rémond

Conseiller maître
à la Cour des comptes

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 Périère

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

Yves Farge

Président de la commission
société et technologies,
Académie des technologies

Alain Fuchs

Président-directeur général
du CNRS

Jean-Yves Grall

Directeur général de la Santé,
ministère du Travail, de l'Emploi
et de la Santé

Claude Leclerc

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

Benoît Lesaffre

Vice-président
de l'université Paris-Est

Jean-Bernard Levy

Président du directoire, Vivendi

Isabelle Pelletier-Doucement

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

Armelle Phalipon

Chef de laboratoire, unité
Pathogénie microbienne
moléculaire, Institut Pasteur

Thierry Planchenault

Service des contrats de
recherche, Institut Pasteur

André Syrota

Président-directeur général
de l'Inserm

Rose-Marie Van Lerberghe

Membre du Conseil supérieur
de la magistrature

Lionel Zinsou

Directeur général, PAI Partners

COMITÉ DE DIRECTION DE L'INSTITUT PASTEUR



Alice Dautry
Directrice générale

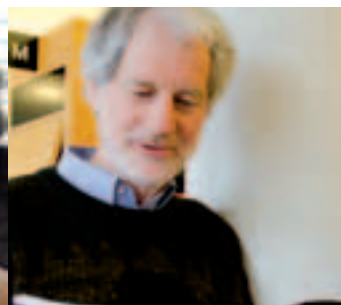
Jean Derégnaucourt
Directeur des applications de la recherche
et des relations industrielles



Marie Glomet
Directeur juridique



Muriel Eliaszewicz
Directeur médical



Anthony Pugsley
Directeur général
adjoint scientifique

CONSEIL SCIENTIFIQUE

juin 2012

MEMBRES PASTEURIENS, CHEFS D'UNITÉ ÉLUS

Andrés Alcover

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

Pedro Alzari

Professeur à l'Institut Pasteur
Responsable de l'unité
Microbiologie structurale
Département Biologie structurale et chimie

MEMBRES PASTEURIENS, CHEFS D'UNITÉ NOMMÉS

Ana Cumano

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur et
directeur de recherche à l'Inserm
Responsable de l'unité Lymphopoïèse
Département Immunologie

Arnaud Fontanet

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur
Responsable de l'unité
de recherche et d'expertise Épidémiologie
des maladies émergentes
Département Infection et épidémiologie

MEMBRES EXTÉRIEURS NOMMÉS

Søren Brunak

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

Michel C. Nussenzweig

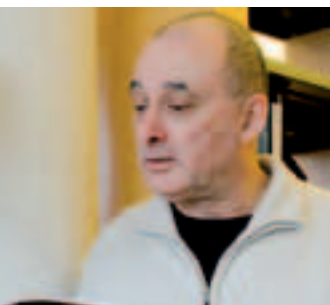
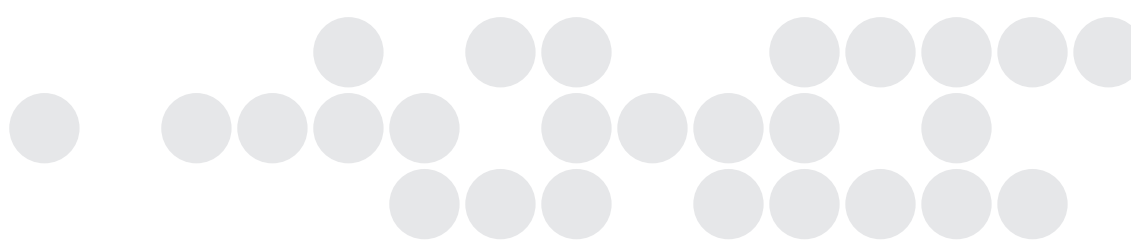
Laboratory of Molecular Immunology,
The Rockefeller University
Howard Hugues Medical Institute
(New York, USA)

Richard Moxon

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

David Sibley

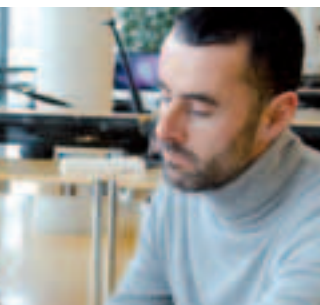
Washington University School of Medicine,
Department of Molecular Microbiology
(Saint Louis, USA)



Alain Israël
Directeur
de l'évaluation
scientifique



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



Christophe Mauriet
Directeur général
adjoint administration



Sylvain Coudon
Directeur de la communication
et du mécénat



Valérie Gadaud
Directeur financier

Christophe d'Enfert

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

Frédéric Tangy (vice-président)

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

Antoine Gessain (président)

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

Lluís Quintana-Murci (secrétaire)

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

Claudio D. Stern

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

Jörg Hacker

Deutsche Akademie der Naturforscher
Leopoldina (Halle, Germany)

Lynn W. Enquist

Department of Molecular Biology,
Princeton University (Princeton, USA)

Gabriel Waksman

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

Direction de la communication et du mécénat, Institut Pasteur • **Conception et réalisation : avantgarde** – tél. : 01 45 74 61 61
• **Crédits photos** : Institut Pasteur, Thomas Lang, Yann Dejardin, Maxyma.

Ce document a été réalisé dans le respect des normes environnementales, avec un papier Satimat green et une impression à base d'encre végétales.



Institut Pasteur

Institut Pasteur

25-28, rue du Docteur-Roux
75724 Paris Cedex 15

www.pasteur.fr