



« INNOVER »

Accélérer la mise sur le marché
de solutions thérapeutiques, diagnostiques,
vaccinales et biotechnologiques

SOMMAIRE

1 Édito

2 Identité de l'institut Carnot Pasteur Microbes & Santé

2 Le label Carnot

2 Objectifs et périmètre

3 Chiffres clés

5 Bilan de l'activité 2020-2021-2022

6 Mobiliser la recherche face à la crise Covid-19

8 Créer de la valeur économique

12 Accélérer l'innovation

14 Entreprendre

16 Favoriser la collaboration et l'interdisciplinarité

Institut Pasteur / Institut Carnot Pasteur MS - Direction des applications de la recherche et des relations industrielles - 25-28, rue du Docteur Roux - 75724 Paris Cedex 15, France. **Crédits photo :** Institut Pasteur/ Musée Pasteur, Nadar - William Beaucardet - François Gardy - Thomas Lang - Institut Pasteur/ Rémy Robinot, Mathieu Hubert, Vincent Michel, Olivier Schwartz, Lisa Chakrabarti, Jean Marc Panaud - Institut Pasteur Nouvelle-Calédonie/ Arnaud Tarantola - IYIKON - Adobe Stock. **Conception et réalisation :** Couverture - Agence Bergamote | Pages intérieures -  oceanealouda.com — Octobre 2023

Ce rapport est imprimé chez le Fournisseur Vit'Repro, certifié Imprim'vert, avec un papier composé de 100% de fibres recyclées et issues de forêts gérées durablement (certifiées FSC®).



ÉDITO

Jean-Christophe Olivo-Marin

Directeur de l'institut Carnot Pasteur Microbes & Santé (MS)

Isabelle Buckle

Directrice adjointe de l'institut Carnot Pasteur MS et Directrice de la Direction des applications de la recherche et des relations industrielles (DARRI)



REGARDS CROISÉS

Quel bilan faites-vous des années 2020 à 2022 ?

Jean-Christophe Olivo-Marin : Ces années sont celles qui ont suivi l'installation, en 2019, de l'accélérateur de l'innovation pasteurienne, intégré à l'institut Carnot Pasteur MS. Ce dispositif est central puisque, parmi un portefeuille de 2 000 brevets, il nous permet de soutenir une dizaine de projets à fort potentiel de transfert vers l'industrie. Le travail de nos équipes d'experts consiste à « dé-risquer » ces projets, notamment en assurant les développements scientifiques complémentaires nécessaires au transfert de technologie, grâce à des financements Carnot. L'objectif est ensuite d'étudier la meilleure stratégie : soit de les transférer à un partenaire industriel, soit de créer une start-up.

Isabelle Buckle : La conjonction de cet accélérateur et des années de pandémie de Covid-19 a produit un terrain fertile ! Depuis 2019, les chiffres parlent d'eux-mêmes : près de 100 brevets déposés, et plus de 85 nouvelles collaborations industrielles signées ! Et nous avons créé une start-up dans le domaine infectieux de la Covid-19. Même si le projet n'a pu malheureusement aboutir faute de résultats en termes d'efficacité au niveau clinique, il faut souligner que l'Institut Pasteur a été le seul organisme académique français à avoir un candidat vaccin qui est allé jusqu'en essai clinique de phase I. Ce résultat, nous le devons à l'agilité du système Carnot, à la capacité de réaffecter des financements en cas d'urgence, ce qui est particulièrement appréciable quand on veut stimuler l'innovation.

En quoi le dispositif Carnot joue-t-il un rôle clé dans la stratégie d'innovation de l'Institut Pasteur ?

JCOM : Ce dispositif s'inscrit totalement dans la continuité et la déclinaison du plan stratégique de la direction générale de l'Institut Pasteur. En termes concrets, cela signifie que l'on va soutenir et financer des projets en lien avec les axes stratégiques prioritaires. L'angle d'approche est un peu différent de ce qui se fait habituellement, puisqu'il vise à croiser les thématiques et les disciplines scientifiques. Typiquement, on va susciter la rencontre entre la virologie, la biologie cellulaire des maladies infectieuses et les mathématiques, l'imagerie, les modèles épidémiologiques, etc. Les projets peuvent être assez en amont et destinés à faire la preuve du potentiel de

l'approche, ou contribuer à établir des plateformes technologiques qui renforceront l'offre de l'Institut Pasteur.

IB : Le dispositif Carnot est selon moi l'une des meilleures sources de financement de l'innovation en France. Car les équipes et les budgets dédiés servent à combler le fossé scientifique qui existe entre le niveau technique et technologique de la recherche à la paillasse d'un centre académique et les exigences élevées nécessaires à un transfert industriel efficace... ce fossé est ce qu'on appelle classiquement la « vallée de la mort ». Précisons en outre que les produits de la valorisation sont reversés intégralement aux projets de recherche. C'est donc un cercle extrêmement vertueux !

L'institut Carnot Pasteur MS va piloter le futur réseau Carnot pour les maladies infectieuses, quelles sont les ambitions de ce réseau inédit ?

JCOM : Ce réseau, aujourd'hui en gestation, va en effet unir les forces de six instituts Carnot : France Futur Élevage et Agrifood Transition – portés par INRAE –, AP-HP, CEA-Leti, Carnot MINES et Carnot Pasteur MS. Il vise à relever les défis liés aux maladies infectieuses dans une approche One Health, comprenant la lutte contre l'antibiorésistance et les ponts étroits entre santé humaine et santé animale. Sa vocation est double : unir les forces individuelles des instituts Carnot, afin d'apporter des réponses R&D, et élargir l'offre à destination des industriels. Pour cela, nous allons co-construire, mutualiser et mettre en synergie les expertises et compétences individuelles des uns et des autres.

IB : L'ambition de ce réseau est grande et les enjeux auxquels il veut répondre sont immenses. Son intérêt sera d'aborder les questions de manière transversale, en mode projet, avec des expertises pointues et complémentaires de chacun des instituts Carnot. En combinant la santé humaine et la santé animale, nous aurons la capacité d'élargir le spectre des pathogènes étudiés en couvrant les agents zooniques qui se transmettent à l'homme ou présentent un risque de transmission, mais aussi de capitaliser sur les stratégies et méthodes éprouvées en santé animale pour avoir des retombées en santé humaine. Une hybridation qui promet d'être riche ! ●



IDENTITÉ DE L'INSTITUT CARNOT PASTEUR MICROBES & SANTÉ

LE LABEL CARNOT

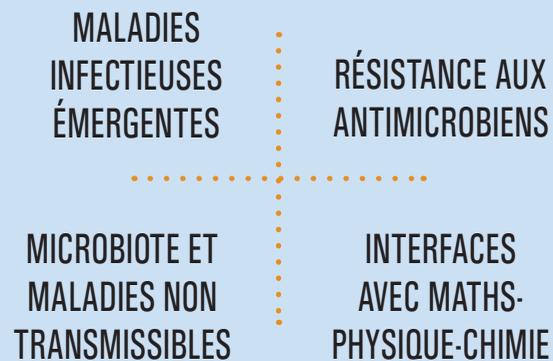


- Créé en 2006, le **label Carnot a vocation à développer la recherche partenariale**, c'est-à-dire la conduite de travaux de recherche menés par des laboratoires publics en partenariat avec des acteurs socio-économiques, principalement des entreprises (de la PME aux grands groupes), en réponse à leurs besoins.
- La recherche partenariale constitue un levier important pour l'économie en favorisant **l'innovation des entreprises**, gage de compétitivité et de croissance.
- Le label Carnot est attribué à des **structures de recherche publique**, les instituts Carnot, qui mènent simultanément des activités de recherche en amont, propres à renouveler leurs compétences scientifiques et technologiques, et une politique volontariste en matière de recherche partenariale au profit du monde socio-économique.
- Le **ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESR)** attribue le label aux instituts Carnot à l'issue d'un appel à candidatures très sélectif.

OBJECTIFS ET PÉRIMÈTRE

La mission de l'institut Carnot Pasteur Microbes & Santé est de développer la recherche translationnelle afin d'accroître l'impact des résultats fondamentaux sur les enjeux de santé publique.

Acteur majeur dans le domaine des maladies infectieuses et chroniques, l'institut Carnot Pasteur MS s'articule autour de 4 thématiques qui forment un continuum entre la recherche fondamentale et ses applications concrètes :

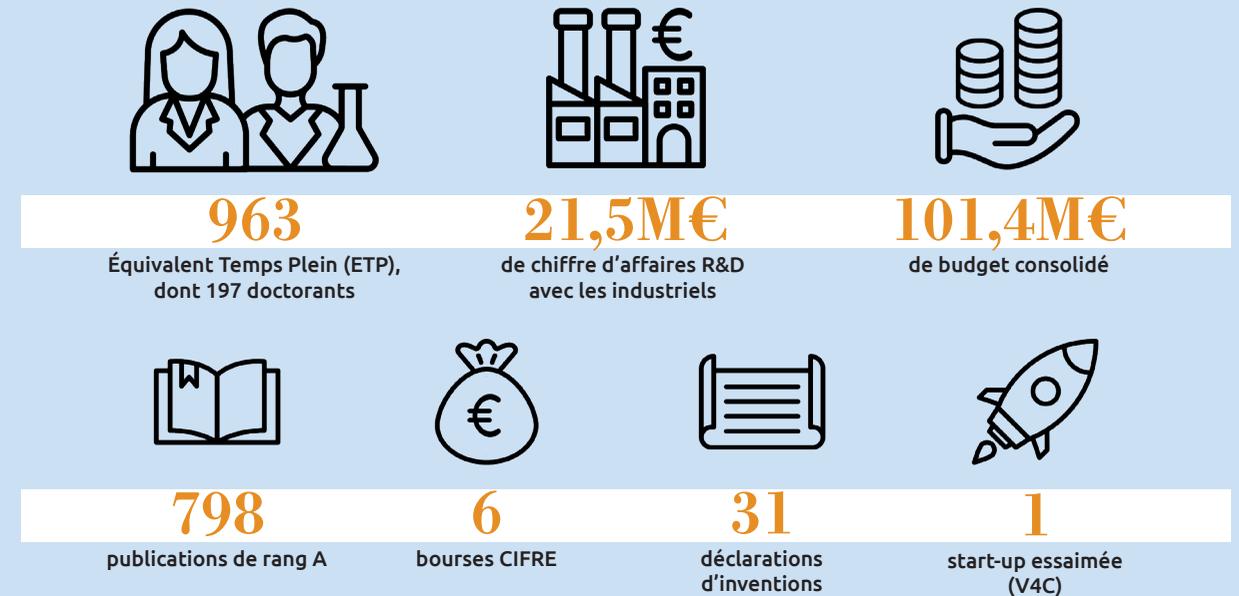


Le périmètre de l'institut Carnot Pasteur MS est pensé pour accélérer la mise sur le marché de solutions thérapeutiques, diagnostiques, vaccinales et biotechnologiques :

- Interdisciplinarité avec les **six départements infectieux de l'Institut Pasteur** (Biologie cellulaire et infection / Santé globale / Microbiologie / Parasites et insectes vecteurs / Virologie / Mycologie) ainsi que plusieurs unités d'**immunologie**, de **neurosciences**, de **biologie structurale** et de **chimie**. L'interdisciplinarité est indispensable pour étudier les **maladies impliquant le système immunitaire** (infection chronique, maladies auto-immunes) ou d'origine neurodégénérative et cérébrale comme les **maladies d'Alzheimer ou de Parkinson**.
- Technologies de pointe appliquées à la biologie, telles que le **criblage chemogénomique**, l'**imagerie** et la **microfluidique**, avec l'intégration de plusieurs unités et plateformes technologiques. Sources d'innovation, elles ouvrent de nouvelles perspectives en **recherche biomédicale**, avec l'identification de biomarqueurs ou de cibles thérapeutiques par exemple.
- Soutien des projets à haut potentiel de transfert vers l'industrie avec l'**Accélérateur de l'Innovation**. En combinant stratégies de financement, support scientifique et technique, et expertise commerciale, l'ambition est de **réduire les délais** d'octroi de licences et les délais de commercialisation des découvertes scientifiques.

CHIFFRES CLÉS

EN 2022, L'INSTITUT CARNOT PASTEUR MICROBES & SANTÉ C'EST :



MARCHÉS ADRESSÉS

- TESTS DIAGNOSTIC
- ANTI-INFECTIEUX
- VACCINS
- BIOTECHNOLOGIES MÉDICALES
- DISPOSITIFS MÉDICAUX INNOVANTS
- TECHNOLOGIES POUR LES SCIENCES DE LA VIE
- ALICAMENTS
- PROBIOTIQUES
- INNOVATIONS DANS L'AGROALIMENTAIRE
- INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Des atouts indéniables pour les partenaires industriels :

- Diversité des thèmes de R&D issus des innovations de l'Institut Pasteur
- Possibilité de répondre ensemble aux appels à projets nationaux et internationaux
- Éligibilité au crédit d'impôt recherche (CIR) de 60 %
- Accès facilité à toutes les compétences scientifiques et technologiques de l'Institut Pasteur
- Une politique de propriété intellectuelle lisible et équilibrée



BILAN DE L'ACTIVITÉ 2020-2021-2022

L'institut Carnot Pasteur MS finance, à l'issue de divers processus de sélection (GO / NO GO selon un plan de développement), des actions déclinées en 3 axes définis par le niveau de maturité technologique, ou TRL (*Technology Readiness Level*) :

- **Axe 1 : Ressourcement scientifique et technologique.** Cet axe regroupe les actions en recherche fondamentale permettant de conserver ou développer une avance de phase scientifique sur les thématiques dont les résultats, à terme, permettront d'identifier les principes de base de l'innovation, en esquissant l'application considérée et fournissant une analyse appuyant le concept.
- **Axe 2 : Professionnalisation et développement de partenariats.** Cet axe regroupe les actions en recherche visant un produit et permettant d'être en forte connexion avec les attentes du monde socio-économique, pour faciliter un futur transfert vers des partenaires industriels et/ou la création de start-up.
- **Axe 3 : Intégration du dispositif Carnot,** c'est-à-dire des projets menés avec un autre institut Carnot – France Futur Élevage –, afin d'associer leurs compétences pour favoriser l'interdisciplinarité, ainsi que des actions de visibilité du label Carnot.



MOBILISER LA RECHERCHE FACE À LA CRISE COVID-19

CELLULES BRONCHIQUES HUMAINES (EN BLEU) INFECTÉES PAR SARS-COV-2 (ORANGE).
IMAGE OBTENUE PAR MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE PUIS COLORISÉE.

La Covid-19 a repositionné les maladies infectieuses au centre des enjeux de santé publique et la crise sanitaire mondiale a rappelé à quel point la recherche sur ces sujets constitue encore aujourd'hui un véritable défi. Sur la période 2020 – 2022, l'institut Carnot Pasteur Microbes & Santé a ainsi concentré une partie de son action (axe 1) sur les recherches menées sur l'épidémie.

QUELQUES CHIFFRES

11 projets financés sur l'axe 1 pour la période 2020-2022

5 bourses pour organiser ou participer à des congrès scientifiques :

- Great Wall Symposium
- BioImage Informatics 2021 (BII 2021)
- Congrès International sur l'Hépatite B
- 14^{ème} École d'été internationale IEEE-EMBS en Imagerie Biomédicale
- 7th International Symposium on Antimicrobial Peptides (AMP2022)

LISTE DES PROJETS FINANCÉS

- **Capture-Cov : séquençage complet du génome du SARS-CoV-2**
(Marc Monot, Vincent Enouf)
- **Implications neurologiques de l'infection SARS-CoV-2 – une étude transversale**
(Pierre-Marie Lledo, Marc Lecuit, Hervé Bourhy)
- **Étude des facteurs déterminants du tropisme du SARS-CoV-2 dans un modèle humain 3D de cellules épithéliales pulmonaires**
(Lisa Chakrabarti, Samy Gobaa)
- **Repli-Phagy - Analyse du remodelage endomembranaire de la cellule hôte par le virus**
(Thomas Wollert, Yves Jacob)
- **Étude d'interactions d'orthohantavirus avec leurs hôtes en contexte de pathogénicité et de persistance (Hantavirus)**
(Noël Tordo)
- **Cov2-HuLung: modélisation de l'infection humaine au SARS-CoV-2 chez des souris avec des xélogreffes pulmonaires humaines**
(Hélène Strick-Marchand, Samy Gobaa)
- **Cibler l'autophagie pour inhiber la réplication du SARS-CoV-2**
(Thomas Wollert)
- **Rosa : restriction de la réplication du SARS-CoV-2 par des gènes codants et non codants**
(Nolwenn Jouvenet, Olivier Schwartz, Marc Monot)
- **Financement de l'accès à la technologie Organes-sur-Puce en partenariat avec la société Emulate**
(Samy Gobaa)
- **« Maisons de famille » : transmission du SARS-CoV-2 et immunité post-infection chez des résidents d'EHPAD en Île-de-France**
(Milena Hasan, Arnaud Fontanet, Bruno Hoen, Sandrine Fernandes-Pellerin, Laurie Pinaud, Sylvie van der Werf, Olivier Schwartz, Michael White, Pierre Charneau, Darragh Duffy, James Di Santo)
- **Mecha-Long-Covid : décryptage des mécanismes du Covid long : des symptômes cliniques aux modèles expérimentaux**
(Hélène Strick-Marchand)

FOCUS SUR TROIS PROJETS

Ce projet a examiné l'invasion neuronale du SARS-CoV-2 chez l'humain, chez l'animal et dans des modèles expérimentaux de cultures cellulaires, pour comprendre le mécanisme moléculaire impliqué dans la propagation de l'infection de la muqueuse nasale et des poumons par le SARS-CoV-2 au système nerveux central. Le chemin emprunté jouerait un rôle clé dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë observé chez les patients touchés par la Covid-19.

Les coronavirus ont développé un mécanisme dédié pour répliquer leur génome tout en le cachant de la surveillance immunitaire de l'hôte dans les vésicules à double membrane (VDM). Comment les protéines virales favorisent la formation de ces VDM reste une question ouverte. Les coronavirus appartiennent au groupe des virus à ARN simple brin positif. Une propriété commune de ces virus est la génération d'organites de réplication spécialisés appelés vésicules à double membrane VDM. Ces vésicules sont essentielles à la réplication virale et générées par le remodelage du réticulum endoplasmique de la cellule hôte. Le projet étudie le rôle de l'autophagie lors de la formation de VDM pour développer des inhibiteurs à base de peptides qui empêchent la réplication d'une large gamme de virus à ARN+. Cela offrirait une option de traitement contre le SARS-CoV-2, ainsi que pour les coronavirus qui pourraient émerger dans le futur.

La Covid-19 est une maladie d'expression polymorphe, tant par sa présentation clinique que par sa gravité et sa durée. Dès la fin de la première vague épidémique au printemps 2020, la persistance de symptômes après la guérison apparente de l'infection a été décrite chez plus de 20 % des patients après cinq semaines et plus, et chez plus de 10 % des patients après trois mois. Ces formes prolongées posent des questions scientifiques et médicales, et nécessitent une recherche coordonnée translationnelle de la clinique à la biologie fondamentale, et vice versa. Ce projet vise à mieux comprendre la physiopathologie du Covid long, identifier des marqueurs diagnostiques et pronostiques du Covid long. Ceci pour envisager des stratégies thérapeutiques innovantes dans la prise en charge des patients.

CRÉER DE LA VALEUR ÉCONOMIQUE

L'axe 2 « Professionnalisation & Partenariats » regroupe les actions en recherche orientée vers les attentes du monde socio-économique. Ces actions se déclinent en trois programmes de financement, en plus des projets labellisés de l'Accélérateur de l'Innovation (pages 12 et 13) et de la création de startups (page 14 et 15).

CARNOT PASTEUR ÉMERGENCE (TRL 2 - 3)



L'objectif de ce programme est l'identification d'une application potentielle pour des sujets de recherche fondamentale, afin d'augmenter le pipeline de projets innovants et d'enrichir le portefeuille de propriété intellectuelle. La sélection de projets se fait sous forme d'appel à projet.

CARNOT PASTEUR CONSOLIDATION (TRL 2 - 3)



Il s'agit du financement de projets identifiés visant à consolider les revendications de demandes de dépôt de brevet dans l'année de priorité.

CARNOT PASTEUR MATURATION (TRL 3 - 5)



L'objectif de ce programme est de soutenir le développement de la preuve de concept de projets orientés vers l'innovation et ayant une application identifiée. La sélection des projets se fait sous forme d'appel à projet.

QUELQUES CHIFFRES SUR LA PÉRIODE 2020-2021-2022

19 projets financés sur l'axe 2

1 849 200 € affectés sur l'axe 2

DÉTAIL DES PROJETS FINANÇÉS

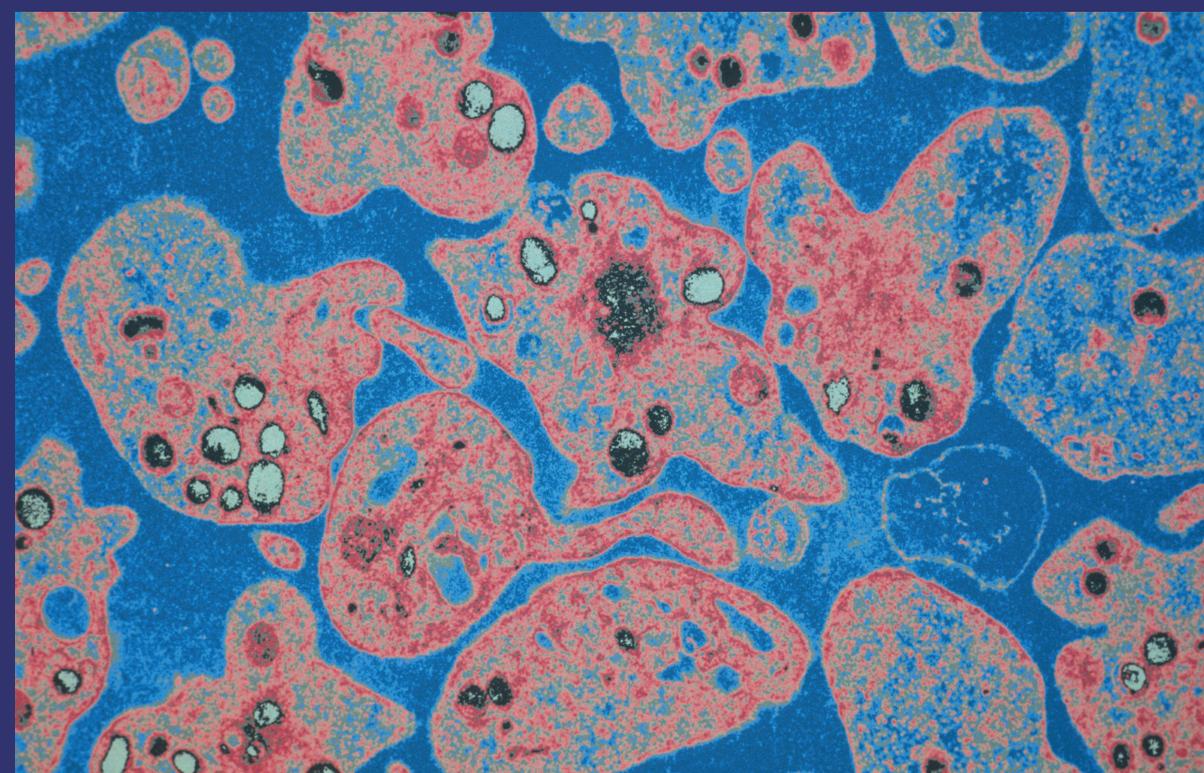
- **Développement d'un nouveau médicament antipaludique ciblant une phospholipase de l'hôte (AntiMalDrug)**
(Chetan Chitnis, Rogerio Amino, Lhousseine Touqui, Olivier Sperandio, Fabrice Agou)
- **Ciblage de l'adhésion des bactéries dépendantes des pili de type IV**
(Guillaume Duménil)
- **Optimisation de l'anticorps inhibiteur CD16 pour traiter et prévenir la thrombocytopénie (THERA)**
(Pierre Bruhns)
- **Thérapies à base de probiotiques pour les maladies neurodégénératives (Neurobiotics)**
(Damien Rei)
- **Signature de biomarqueurs circulants pour la prévention et la détection précoce de la préneoplasie gastrique et du cancer**
(Eliette Touati)
- **Identification d'un nouvel orthobunyavirus dans l'encéphalite humaine**
(Marc Eloit, Philippe Perot)
- **Exploitation du virome du moustique pour concevoir de nouvelles stratégies de suppression contre les arbovirus**
(Carla Saleh)
- **Développement d'un vaccin à ARNm contre le paludisme à *P. falciparum* induisant immunité humorale et cellulaire protectrice**
(Rogerio Amino)
- **Développement de conjugués glucides-ARN en tant que nouveaux outils thérapeutiques à base d'oligonucléotides (CarbRNA)**
(Marcel Hollenstein)
- **Synthèse de longues séquences d'ARN par stratégie chimioenzymatique (RiboSyn)**
(Marcel Hollenstein)
- **Un flavivirus vivant et atténué comprenant une protéine M mutée**
(Rogerio Amino)
- **Production de nucléoprotéine (N) recombinante issue du SARS-CoV-2 émergent, et d'anticorps polyclonaux anti-N pour le développement d'un kit sérologique Covid-19**
(Nicolas Escriou, Pierre Lafaye, Stéphane Petres, Sylvie van der Werf)
- **HPV RNA-Seq, un nouveau test moléculaire unique qui permet la détection de lésions précancéreuses du col de l'utérus à partir d'échantillons cervicaux**
(Marc Eloit)
- **Test PCR pour la détection sensible de longue date du SARS-Cov2 et de ses variantes**
(Pascal Pineau, Agnès Marchio)
- **Conception, croissance et évaluation de l'innocuité d'un *P. falciparum* transgénique IL-6 humain à développer en tant que candidat vaccin**
(Salah Mecheri)
- **Évolution accélérée des nanocorps à l'aide de rétroéléments générateurs de diversité**
(David Bikard)
- **Développement d'oligonucléotides antisens et d'ADNzymes comme agents thérapeutiques contre le SARS-CoV-2**
(Fabrice Agou, Marcel Hollenstein)
- **Protéine P5 comme candidat vaccin contre *H. influenzae* non typable**
(Muhamed-Kheir Taha)
- **Un anticorps de capture ciblant le rocuronium pour inverser le blocage neuromusculaire profond**
(Pierre Bruhns)

FOCUS SUR DEUX PROJETS

Le purpura thrombopénique immunologique (PTI) est une maladie rare (concerne 9,5 pour 100 000 personnes aux Etats-Unis) pour laquelle il existe encore un besoin médical non satisfait, car les solutions thérapeutiques disponibles ne sont pas satisfaisantes. Un anticorps a été sélectionné par l'équipe de Pierre Bruhns pour son action inhibitrice sur le récepteur CD16, qui est une cible validée pour cette maladie. Il permet de prévenir l'induction de la thrombocytopénie, mais surtout de traiter la thrombocytopénie chronique et de restaurer des numérations plaquet-taires normales en quelques jours dans un modèle animal. Le projet a pour but de transformer cet anticorps chimérique en un candidat médicament pour l'homme.

Le paludisme reste une maladie redoutable et un énorme problème de santé publique qui n'est toujours pas résolu, ni par la lutte contre les moustiques vecteurs, ni par les médicaments. La mise au point d'un vaccin efficace contre le paludisme est une priorité de l'OMS. Le projet de Rogerio Amino propose pour la première fois d'utiliser un vaccin ARN pour bloquer le parasite au stade hépatique, c'est-à-dire avant l'invasion du sang et la phase symptomatique de la mala-die. Cela permettra d'induire une réponse à la fois humorale et cellulaire, maximisant l'efficacité et le potentiel à long terme du vaccin.

En 2022, une licence a été signée avec eTheRNA, une société belge spécialisée dans le dévelop-pement de vaccins à ARN, qui fait suite à une collaboration initiée en 2020 avec l'unité Infection et immunité paludéennes de Rogerio Amino.



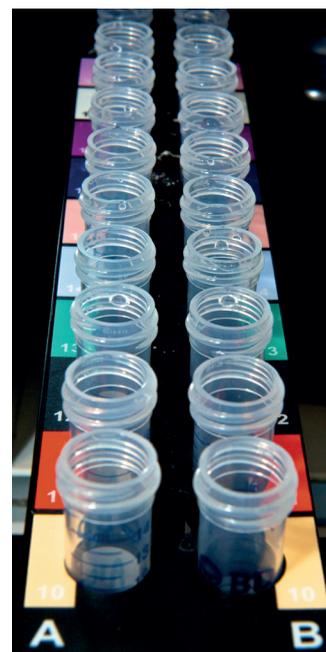
PLAQUETTES SANGUINES (THROMBOCYTES) HUMAINES. PETITES CELLULES SANS NOYAU, IMPLIQUÉES DANS LA COAGULATION SANGUINE. IMAGE COLORISÉE.

ACCÉLÉRER L'INNOVATION



MOUSTIQUE *Aedes Aegypti* FEMELLE. *Aedes Aegypti* EST VECTEUR D'ARBOVIROSES (DENGUE, CHIKUNGUNYA, ZIKA)

Créé en 2019, l'Accélérateur de l'innovation de l'Institut Pasteur fait partie intégrante de l'Institut Carnot Pasteur Microbes & Santé. Il a pour objectif d'accompagner les applications les plus prometteuses de la recherche et d'augmenter leur transférabilité vers le monde socio-économique. L'évaluation se fait par un comité consultatif de labellisation (interne et externe). L'objectif est d'identifier des projets avec un fort potentiel d'innovation de rupture et répondant à un besoin médical/technologique, mais aussi de compléter certaines étapes de dérisquage et de développabilité, en favorisant leur maturation, avant transfert vers un partenaire industriel ou création d'une startup. L'accompagnement proposé rend les projets sélectionnés (« labellisés ») davantage matures et en phase avec les exigences et besoins industriels.



TUBES DE RÉACTIFS POUR SÉQUENCEUR
PLATE-FORME GÉNOMIQUE INSTITUT PASTEUR

LES PROJETS LABELLISÉS SUR LA PÉRIODE 2020-2022

- **Thérapies à base de probiotiques pour les maladies neurodégénératives (Neurobiotics)** (Damien Rei)

HPV RNA-Seq, un nouveau test moléculaire unique qui permet la détection de lésions précancéreuses du col de l'utérus à partir d'échantillons cervicaux (Marc Eloit)

- **Nouveaux inhibiteurs épigénétiques de l'infection au stade sanguin de *P. falciparum* actifs dans des souches résistantes au Cambodge et dans un modèle de paludisme chez les rongeurs** (Paola Arimondo, Artur Scherf)

- **Un anticorps de capture ciblant le rocuronium pour inverser le blocage neuromusculaire profond** (Pierre Bruhns)

- **MOPEVAC, une plateforme innovante et polyvalente de vaccins à vecteur viral vivant atténué** (Sylvain Baize)

Signatures de biomarqueurs circulants pour la détection des lésions de préneoplasie et de cancer gastrique (Eliette Touati)

- **Développement de tests immunologiques de diagnostic *in vitro* pour explorer les sources d'allergies, évaluer la gravité et guider la thérapie** (Thierry Rose)

- **Optimisation de l'anticorps inhibiteur CD16 pour traiter et prévenir la thrombocytopénie (THERA)** (Pierre Bruhns)

Amélioration du diagnostic et du pronostic de la dengue : valeur d'un nouveau complexe formé entre le virus de la dengue NS1 et les lipoprotéines humaines de haute densité (Marie Flamand)

- **Inhibiteurs sur mesure du translocateur Sec61 pour l'oncologie** (Caroline Demangel)

- **Criblage de composés thérapeutiques par imagerie multimodale à haut débit pour les maladies mitochondriales dans les cellules humaines** (Timothy Wai)

FOCUS SUR TROIS PROJETS

Le papillomavirus est l'infection la plus courante de l'appareil reproducteur et est responsable de plus de 99 % des cas de cancer du col de l'utérus. Le dépistage et le traitement des lésions précancéreuses chez les femmes de 30 ans et plus constituent un moyen de prévenir ce cancer, qui peut être guéri s'il est diagnostiqué à un stade précoce.

Les tests de diagnostic moléculaire commercialisés, basés sur la détection de l'ADN ou de l'ARN viral, ont une faible valeur prédictive positive pour l'identification des lésions cancéreuses ou précancéreuses et pour le triage. Le test de Papanicolaou, quant à lui, manque de sensibilité.

L'équipe du Pr Marc Eloit a mis au point un nouveau test de diagnostic moléculaire *in vitro*, le « HPV RNA-Seq », capable d'utiliser des frottis cervicaux standards pour détecter la présence de cellules précancéreuses en plus du typage HPV. Il s'agit d'un test unique qui combine les avantages des tests moléculaires et ceux de la cytologie cervicale en utilisant la RT-PCR à large spectre couplée au séquençage nouvelle génération (NGS).

Le cancer gastrique reste la quatrième cause de mortalité liée au cancer et le cinquième cancer le plus diagnostiqué. Le cancer gastrique est généralement associé à un mauvais pronostic, avec un taux de survie global à 5 ans de 20 %, ce qui souligne l'importance de sa détection précoce.

À l'heure actuelle, le cancer gastrique ne peut le plus souvent être diagnostiqué qu'à un stade avancé, par endoscopie gastrique, principalement réalisée sous anesthésie générale. Le développement de méthodes de diagnostic non invasives, comme celles basées sur des biomarqueurs sanguins circulants, est crucial : non seulement pour la détection précoce et la prévention des patients à risque, mais aussi pour surveiller l'évolution de lésions déjà présentes, et suivre la réponse au traitement, afin de prédire au plus tôt une récurrence de la maladie.

L'objectif de ce programme de maturation est de confirmer les combinaisons de candidats biomarqueurs préalablement identifiés pour prédire la présence d'une préneoplasie et d'un cancer gastrique. Ces données constitueront la première étape du développement d'un test de diagnostic du prototype, permettant un dépistage précoce et une stratification des patients à risque de cancer gastrique.

Actuellement, la dengue est l'une des maladies infectieuses épidémiques les plus importantes chez l'homme. La mortalité due à la dengue pourrait être réduite à presque zéro en mettant en œuvre une gestion clinique appropriée et opportune qui implique entre autres un diagnostic clinique et de laboratoire précoce. Il n'existe pas de test pronostique pour prédire la dengue sévère. Or cela permettrait d'anticiper l'évolution de la maladie et de mieux prendre en charge le patient.

La détection de l'antigène NS1 circulant dans le sang est actuellement utilisée pour établir des diagnostics précoces. Les données de l'équipe de Marie Flamand ont montré que les particules de lipoprotéines NS1-HDL pourraient être un marqueur plus sensible que le NS1 seul et apporter une valeur pronostique supplémentaire.

Le projet consiste à développer divers produits biologiques contre les différents types de complexes lipoprotéiques, à mettre au point des tests ELISA pour la détection des complexes lipoprotéiques NS1 et à confirmer la valeur diagnostique et pronostique de ces nouvelles cibles.

ENTREPRENDRE



La création de start-ups joue un rôle majeur dans le développement aval des technologies issues de la recherche académique. En fondant sa première spin-off il y a vingt-cinq ans, l'Institut Pasteur s'est positionné en précurseur du soutien à la création et au développement d'entreprises de biotechnologie. L'appartenance au réseau des instituts Carnot est un atout supplémentaire pour accompagner les projets de création d'entreprise par la formation, le financement de la maturation du projet scientifique et sa pré-incubation avec des partenaires extérieurs. Depuis 2020, trois startups ont ainsi été créées dans le périmètre de l'institut Carnot Microbes & Santé.

3 startups créées depuis 2020



AVATAR MEDICAL



Jean-Baptiste Masson

Responsable du laboratoire Decision and Bayesian Computation à l'Institut Pasteur

AVATAR MEDICAL développe des solutions de visualisation d'images médicales en 3D qui permettent de générer instantanément une représentation d'un patient en réalité virtuelle sur la base de scanners ou d'IRM. Cette innovation est le fruit de plusieurs années de recherche sur des algorithmes de machine learning et d'interaction homme-données menées à l'Institut Pasteur et l'Institut Curie. Les avatars de patients ainsi générés peuvent être utilisés pour la planification préopératoire, ou pour sécuriser la réalisation de certaines procédures chirurgicales. La technologie développée par AVATAR MEDICAL permet également d'enseigner l'anatomie et les pathologies aux étudiants en santé. Elle a reçu l'agrément de la Food and Drug Administration (FDA) en juin 2023, lui permettant d'être commercialisée aux États-Unis.

SPIKIMM



Hugo Mouquet

Responsable du laboratoire d'Immunologie Humorale de l'Institut Pasteur

SpikImm développe des anticorps monoclonaux notamment contre le SARS-CoV-2, pour la prévention de la Covid-19 chez les personnes immunodéprimées, qui ne répondent pas suffisamment à la vaccination. Ces patients représentent 30 à 40% de l'ensemble des hospitalisations pour la Covid-19 avec un niveau de formes graves et de mortalité beaucoup plus élevé qu'en population générale. Les anticorps mis au point par SpikImm, à l'origine découverts par le laboratoire d'Immunologie Humorale de l'Institut Pasteur, ont démontré une puissante activité neutralisante *in vitro* contre le SARS-CoV-2 et plusieurs variants préoccupants, ainsi qu'une excellente efficacité thérapeutique *in vivo* sur les modèles animaux de référence. Les essais de phase 2 sur des patients immunodéprimés sont actuellement en cours.

V4C



Anavaj Sakuntabhai

Directeur de l'unité Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur.

V4C (« Vaccine for Communities ») a été créée pour mener jusqu'au marché le développement d'un candidat vaccin contre la dengue en première intention, et le rendre accessible aux pays en développement. Contrairement au seul vaccin disponible contre la dengue ou ceux actuellement en développement, le vaccin développé par V4C ne cible pas l'immunité conférée par les anticorps (réponse humorale), mais celle assurée par les lymphocytes T (réponse cellulaire). Il offre une immunisation de longue durée contre les 4 sérotypes du virus de la dengue, tout en évitant le phénomène d'ADE (« Antibody-Dependent Enhancement ») qui conduit à une aggravation de l'infection induite par les anticorps. Ces travaux ont été menés dans l'unité génétique fonctionnelle des maladies infectieuses, dirigée par Anavaj Sakuntabhai à l'Institut Pasteur.



FAVORISER LA COLLABORATION ET L'INTERDISCIPLINARITÉ

ACTIONS INTER-CARNOT

Depuis 2014, à travers leur appel à projets conjoint, l'institut Carnot Pasteur MS et l'institut Carnot France Futur Elevage soutiennent des projets collaboratifs.

L'appel à projets commun se fait sur des thématiques à l'interface des domaines de compétences des deux instituts pour en améliorer la couverture :

- Résistance aux antimicrobiens et aux antiparasitaires
- Maladies émergentes et ré-émergentes par exemple la grippe ou encore l'étude de la comparaison du SARS-CoV-2 avec des coronavirus animaux
- Les maladies à transmission vectorielle et les vecteurs.

LES PROJETS FINANCÉS VIA L'AXE 3 (INTÉGRATION)

- **Identification rapide de l'émergence à l'aide de dispositifs de séquençage à longues lectures (FIELD)**
(Valérie Caro – Institut Pasteur, Jean-Luc Guerin – INRAe)

- **Ciblage de l'immunité innée pendant la période néonatale comme nouvelle stratégie de lutte contre les zoonoses (TINEO)**
(Catherine Werts – institut Carnot Pasteur MS, Sonia Lacroix-Lamande – INRAe)

Développement de larves de poisson zèbre gnotobiotiques pour générer des adultes standardisés et spécifiques sans pathogène pour la recherche biomédicale et en aquaculture (ZebraBiome)
(Pierre Boudinot – INRAe, Jean-Marc Ghigo – Institut Pasteur)

- **Première édition de la Journée Pasteur Innov' en Juillet 2022**

SUCCÈS POUR LA 1^{ÈRE} ÉDITION DE LA JOURNÉE PASTEUR INNOV !



Organisée par la direction de l'institut Carnot Microbes & Santé, la direction de la Technologie, la direction des Applications de la recherche et des relations industrielles, la 1^{ère} journée Pasteur Innov a permis d'accueillir le 7 juillet 2022 **une centaine de partenaires industriels et académiques.**

« **Il n'y a pas d'innovation sans technologie** » était le mot d'ordre de cette journée riche en échanges et discussions avec des industriels intéressés par l'expertise et le savoir-faire technologique exceptionnels de l'institut pour lever leurs verrous technologiques. Douze unités et plateformes technologiques de l'institut Carnot Pasteur MS ont ainsi participé à l'événement.

Chaque plateforme présentait ses travaux et son expertise à travers un stand dédié. Lors de la session d'ouverture, le Professeur Stewart Cole, directeur général de l'Institut Pasteur, a rappelé que la recherche fondamentale est à l'origine des innovations de rupture et que le continuum pasteurien est la clef de notre modèle d'innovation. Isabelle Buckle, directrice des Applications de la recherche et des relations industrielles, est notamment revenue sur l'importance des technologies dans les innovations récentes en biologie. Franck Mouthon, président de France Biotech, a lancé l'événement en expliquant qu'il s'inscrivait parfaitement dans l'ambition de la France de devenir leader européen de l'innovation en santé.

La session de l'après-midi était consacrée aux dispositifs pour promouvoir la collaboration entre industriels et académiques, avec les interventions de Pascal Giat de l'ANRT, Romain Vidal de la Région Île-de-France, Jérémy Berthuin de Bpifrance, Antoine Pau, directeur général délégué de la startup SpikImm, et Gabriel Sirat, directeur scientifique de BioAxial. ●

FOCUS SUR LE PROJET ZEBRABIOME

Le projet ZebraBiome vise à réduire la variabilité biologique due au manque de standardisation de l'élevage du poisson zèbre *D. rerio*, un modèle biologique majeur. Pour cela, une installation pilote dédiée aux poissons zèbres EOPS (exempt d'organismes pathogènes spécifiques) a été mise en place sur le site INRAe de Jouy-en-Josas. L'objectif principal est d'étudier l'effet de la réintroduction précoce d'un microbiote spécifique, non pathogène et protecteur, dans des larves de poissons zèbres axéniques sur le développement du système immunitaire, et la susceptibilité aux infections bactériennes et virales jusqu'à l'âge adulte. À terme, le projet vise à établir une structure de production de poissons zèbres EOPS gnotobiotiques unique en Europe, située sur le campus de Jouy-en-Josas.



DANIO RERIO (ZEBRAFISH) « SAUVAGE »



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



@institutpasteur



Institut Pasteur



Institut Pasteur



institutpasteur



institutpasteurvideo

www.pasteur.fr/fr/innovation
Fondation reconnue d'utilité publique

Pour contacter l'institut Carnot Pasteur MS
carnot.microbesetsante@pasteur.fr