

# Institut Pasteur une fondation au service de la recherche et de la santé

Rapport  
annuel 2007

120<sup>ème</sup>  
anniversaire



Institut Pasteur

2 600 personnes  
travaillent sur  
le campus  
(chercheurs,  
ingénieurs,  
techniciens,  
administratifs)

340 recrutements  
dont 60 en CDI

233,2 millions  
d'euros de budget  
en 2007

43 % revenus des  
activités propres

30,3 % mécénat  
et produits du  
patrimoine

26,7 % subventions  
de l'État

30 Instituts Pasteur  
sur les 5 continents





## Profil

**Fondation privée reconnue d'utilité publique, l'Institut Pasteur exerce trois missions au service de l'intérêt général depuis sa création, en 1887 : recherche, santé publique et formation, ouvertes à l'international. Il est au cœur d'un Réseau international de 30 Instituts sur les cinq continents. À la source de plusieurs disciplines – microbiologie, immunologie, biologie moléculaire –, il est l'un des centres de recherche biomédicale les plus performants au monde.**

## Sommaire

02	Rencontre avec le Président du Conseil d'administration
04	Rencontre avec la Directrice générale
06	<b>Hier</b>
08	Portfolio
12	<b>Aujourd'hui</b>
14	Portfolio
18	Situation financière
21	Dons et legs
22	Organisation
26	Ressources humaines

28	Activités internationales
30	<b>Chercher et appliquer</b>
32	Biologie cellulaire et infection
35	Biologie du développement
38	Biologie structurale et chimie
41	Génomomes et génétique
44	Immunologie
48	Infection et épidémiologie
52	Microbiologie
55	Neurosciences
58	Parasitologie et mycologie
61	Virologie
64	Plates-formes technologiques

68	Applications de la recherche
70	Recherche clinique et santé publique
72	Centres nationaux de référence et Centres collaborateurs de l'OMS
76	<b>Demain</b>
78	Portfolio
80	Étude prospective
82	<b>Transmettre et échanger</b>
84	Enseignement et formation
86	Communication

**« Repousser  
les limites de la  
connaissance mais  
aussi apporter des  
solutions concrètes  
aux problèmes de  
santé publique. »**

François  
Ailleret,  
Président du  
Conseil d'admini-  
stration

**« Enfin, le très  
important programme  
immobilier en cours  
va se poursuivre pour  
rénover les bâtiments  
anciens de l'Institut. »**

## **Quels sont les points marquants de l'année 2007 ?**

Je retiendrai d'abord l'ambiance de travail sur le campus, mais aussi le lancement d'un lourd programme de rénovation de bâtiments, qui apporte indiscutablement des contraintes, au demeurant acceptées par tous les collaborateurs. Et puis le budget 2007 a été bien tenu, comme les années précédentes d'ailleurs. Enfin, certains chercheurs ont été à l'honneur et c'est un signe fort de qualité ! Donc au global une année satisfaisante.

## **Dans quels domaines le Conseil d'administration s'est-il plus particulièrement investi ?**

Je rappelle d'abord que nous avons accueilli deux nouveaux administrateurs – Jean-Bernard Levy et Lionel Zinsou – qui par leur expérience et leur professionnalisme ont déjà apporté leur contribution aux travaux du Conseil. Sur le plan financier, nous avons approuvé les comptes 2006, suivi régulièrement la réalisation du budget 2007 et approuvé le budget 2008. Pour ce qui concerne l'exercice 2007, le résultat est positif à 9,1 M€, en retrait de 1,2 M€ par rapport à 2006. Les charges courantes sont en ligne avec le budget et les redevances industrielles en retrait sensible ; les recettes des dons du public, du mécénat et des contrats de recherche sont en hausse. La situation financière de l'Institut est saine mais elle appelle à la vigilance. En effet, des brevets importants arrivent en fin de vie, nous avons subi, en début d'année 2008, le gel d'une partie de la subvention de l'État et le recours à la générosité publique est devenu une activité très concurrentielle, tout comme le mécénat d'entreprise.

## **Quels sont les projets à plus long terme ?**

Certaines décisions ont été prises, qui engagent l'avenir. Par exemple, les statuts de l'Institut ont été rafraîchis et révisés avec notamment la fixation à quatre ans, renouvelable une fois, du mandat du directeur général. Par ailleurs, l'étude prospective institutionnelle engagée fin 2006, s'est achevée au 1<sup>er</sup> trimestre 2008. Ce travail a donné lieu à un suivi attentif du Bureau et du Conseil d'administration, qui en a globalement approuvé les analyses et recommandations. Cette étude répond à plusieurs objectifs : éclairer les enjeux à long terme, mettre en relief les risques à éviter et les opportunités à saisir, expliciter les choix incontournables à faire et préciser ou souligner quelques actions prioritaires indispensables. Enfin, le très important programme immobilier en cours va se poursuivre pour rénover les bâtiments anciens de l'Institut, mais aussi par l'engagement d'un projet ambitieux de construction d'un nouveau bâtiment qui abritera le Centre de biologie intégrative des maladies émergentes. Ce sera un laboratoire très innovant, répondant aux exigences d'une recherche moderne et dont la mise en service est prévue en 2011. La recherche à l'Institut Pasteur doit répondre à un double objectif : repousser les limites de la connaissance mais aussi apporter des solutions concrètes aux problèmes de santé publique. Lier avancées de la connaissance et production de solutions est une des valeurs de base de l'Institut, merveilleusement illustrée par Louis Pasteur lui-même. C'est dans cette perspective que le Conseil d'administration a approuvé la création d'un fonds d'investissement pour aider au démarrage d'entreprises issues des recherches de l'Institut.

## **Quels sont les défis à venir pour l'Institut ?**

Comme l'a dit Paul Valéry : « Nous sommes responsables de l'avenir de notre passé ». Cette ambition s'applique à l'Institut Pasteur, qui, pour bien préparer son futur, doit s'appuyer sur une base solide. En 2007, sous la conduite d'Alice Dautry et avec la collaboration de tous les Pasteuriens, l'Institut a avancé. C'est encourageant pour la suite car il reste beaucoup à faire !



« À l'heure du 120<sup>e</sup>  
anniversaire de  
l'Institut Pasteur,  
nous nous situons  
plus que jamais dans  
une dynamique  
d'anticipation  
et de réactivité. »

Alice Dautry,  
Directrice  
générale



« L'année 2007  
a vu la création du  
Centre d'immunologie  
humaine. »

## **Quel est votre bilan pour l'année 2007 ?**

Notre action s'inscrit dans le contexte des grands défis mondiaux que nous avons à relever en matière biomédicale. Nos unités de recherches sont mobilisées aussi bien sur des sujets de santé qui affectent les pays développés (vieillesse, dégénérescence, etc.) que sur les fléaux qui déciment les pays les plus pauvres : sida, paludisme, tuberculose, maladies négligées, etc. Ces maladies touchent malheureusement plus d'un tiers de l'humanité. Elles constituent un frein majeur au développement et accentuent le déséquilibre entre les différentes parties du monde. Il en va de l'avenir de notre planète, le développement durable passe par la résolution de problèmes de santé majeurs. L'axe principal de nos actions s'inscrit donc dans ce cadre. Pour y parvenir, nous cherchons à attirer de jeunes scientifiques talentueux du monde entier dans un cadre de travail ouvert, international qui leur permette de faire des découvertes majeures, des découvertes de « rupture » que notre statut de fondation privée nous permet. Nous avons ainsi créé cette année huit groupes à cinq ans, à la suite d'un appel d'offres international : ce sont des équipes pilotées par de jeunes scientifiques français et étrangers qui disposent ainsi de moyens pour mettre en œuvre de nouveaux projets de recherche en virologie, en biologie *in silico*, en microbiologie, en neurosciences... De même, sept unités de recherches dirigées par un scientifique senior ont vu le jour. Nous avons en parallèle engagé des moyens considérables pour mettre à disposition des équipes de recherche des équipements technologiques de pointe et le personnel qualifié pour les utiliser dans des locaux modernes et adaptés. Enfin nous avons mis en place les conditions pour faciliter les applications de nos recherches en renforçant et en développant notre recherche médicale pour accélérer le passage de la recherche dite « académique » à ses applications.

## **Et en matière de recherche clinique ?**

Nous avons fait en 2007 un effort tout particulier pour faciliter le passage des recherches issues de nos laboratoires vers des applications médicales. L'année 2007 a vu la création du Centre d'immunologie humaine qui assure la promotion de la « recherche translationnelle », celle qui permet à la fois d'appliquer à des situations cliniques des concepts développés de façon expérimentale et de traduire en modèles expérimentaux les questions soulevées par les maladies humaines. Cette approche doit déboucher sur l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et sur la mise au point de modèles d'études plus proches des pathologies. Nous avons également recruté une directrice médicale. Elle a notamment pour mission de faciliter la mise en place d'essais cliniques et de renforcer les liens avec les cliniciens des hôpitaux, dans tous les domaines de compétences de l'Institut Pasteur.

## **Et sur l'enseignement, que peut-on mentionner ?**

En premier lieu, la création d'une École de santé publique, en partenariat avec le Cnam est un des temps forts de l'année. La mise en commun de nos compétences respectives permettra

d'offrir un cursus très complet aux étudiants. Nous avons également ouvert à l'automne notre nouveau centre d'enseignement, entièrement refait, équipé et adapté aux enseignements pratiques. Enfin, nous avons mis en place deux nouveaux cours, en vaccinologie et en épidémiologie.

## **Sur le plan financier, vous avez également développé différentes actions ?**

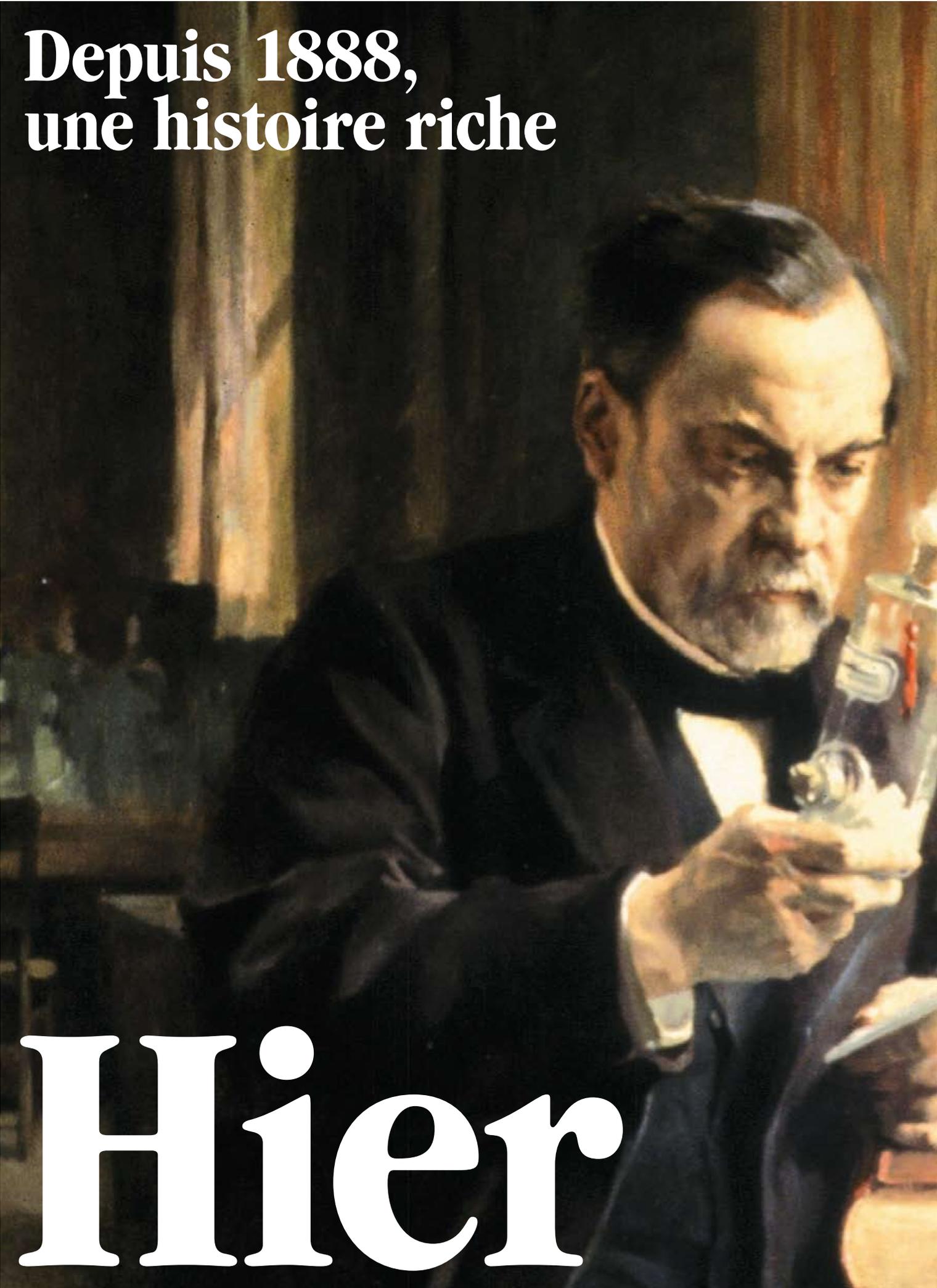
Nous sommes une fondation privée : aussi nos revenus reposent en partie sur les contrats entre nos laboratoires et les institutions nationales, européennes ou internationales (ANR, PCRD...). Pour faciliter l'obtention de tels contrats, nous avons créé en 2007 un bureau des contrats, chargé d'assurer une veille et d'accompagner les porteurs de projets dans la préparation de leur dossier. Une démarche proactive qui commence à porter ses fruits. En parallèle, notre Direction des applications de la recherche s'est engagée dans le développement de nouvelles collaborations avec les industriels sur des préoccupations communes. Nous avons également renforcé le mécénat qui depuis toujours a permis à l'Institut Pasteur de conserver un espace de liberté propice à de grandes découvertes scientifiques. Ainsi nos ressources issues du mécénat sont passées de 13,6 M€ en 2006 à 17,8 M€ hors legs. Enfin, la première édition du Pasteurdon a été l'occasion, pour les chercheurs de l'Institut, d'exprimer *via* des radios partenaires, toute la richesse de nos équipes, la diversité de nos projets et d'encourager les dons du public.

## **Quelles sont vos priorités pour 2008 ?**

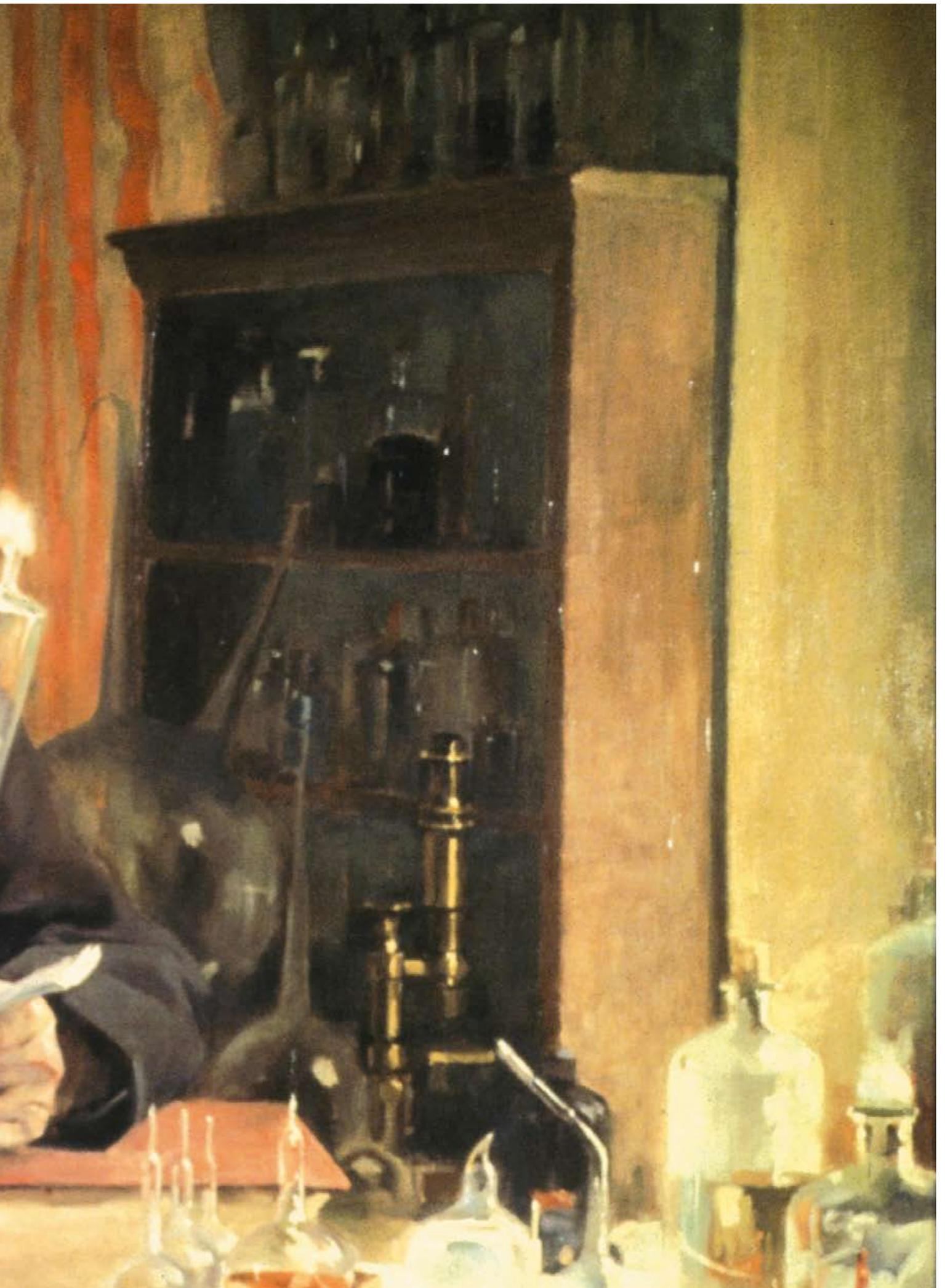
Nous poursuivons la grande rénovation du campus, et l'installation des équipes dans des locaux réaménagés. En 2007 nous avons entièrement rénové le bâtiment Guérin. Pendant cette période, l'aile « Bertrand » du bâtiment Duclaux a également subi une rénovation de fond afin de recevoir des groupes de recherche en microbiologie médicale, moléculaire ou/et cellulaire. Ses trois étages seront entièrement restaurés d'ici à la fin 2008. Ils pourront accueillir 280 personnes sur 4 000 m<sup>2</sup>. À l'international, nos actions portent sur les maladies émergentes : laboratoire de sécurité P3 au Cambodge, programme de surveillance de la grippe aviaire en Asie et en Afrique... Il nous faut faire preuve d'anticipation et de réactivité pour être en mesure de connaître les agents à l'origine de ces maladies et trouver des moyens pour les prévenir et les traiter.

Dans cette démarche, nous allons poser la première pierre d'un centre de recherche sur les maladies émergentes. Le concept est de créer un centre de recherche qui favorisera la pluridisciplinarité et la transversalité. En parallèle, nous poursuivons la dynamique de création d'unités : nouvelle unité de neurosciences, recrutement de jeunes chercheurs... Enfin, nous finalisons, avec des partenaires financiers, la mise en place du fond d'amorçage Marco Polo, destiné à faciliter la création de start up à partir de nos recherches. À l'heure du 120<sup>e</sup> anniversaire de l'Institut Pasteur, nous nous situons plus que jamais dans une dynamique d'anticipation et de réactivité, au service de la santé humaine.

Depuis 1888,  
une histoire riche



Hier



**1908.** Élie Metchnikoff reçoit le prix Nobel pour sa découverte de l'immunité cellulaire. Il partage le prix avec Paul Ehrlich pour ses travaux sur les anticorps. Tous deux sont considérés comme les fondateurs de l'immunologie. En 1919, le prix Nobel est décerné à Jules Bordet qui a élucidé le mode d'action des anticorps et le rôle d'un ensemble de protéines, le complément, dans la défense contre les agents infectieux.

Metchnikoff



**1888-1894.** Émile Roux et Alexandre Yersin découvrent la toxine responsable de la diphtérie. Puis, Émile Roux, Louis Martin et Auguste Chaillou mettent au point la sérothérapie qui sauvera des dizaines de milliers de vies. Plus tard, Gaston Ramon utilisera des anatoxines – toxines rendues inactives – pour vacciner les enfants. Il sera, avec Charles Zöeller, à l'origine des vaccinations associées, dont le vaccin diphtérie-tétanos (1922-1926).

**1936-1947.** Jacques et Thérèse Tréfouël, Daniel Bovet et Federico Nitti découvrent l'action anti-infectieuse des sulfamides, seul traitement efficace contre des infections bactériennes avant les antibiotiques. Puis Jacques Tréfouël et ses collaborateurs découvrent une autre catégorie de médicaments, les sulfones.

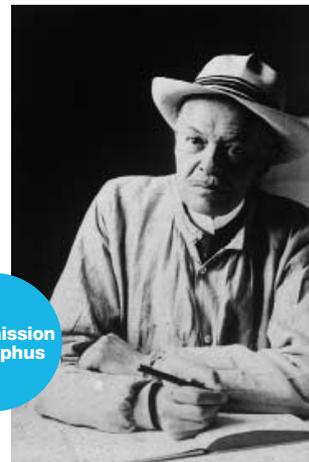


**1894-1898.** À Hong Kong, en pleine épidémie de peste, Alexandre Yersin découvre l'agent de la maladie. Un sérum est mis au point à l'Institut Pasteur. En 1898, Paul-Louis Simond montre que la peste est transmise à l'Homme par les puces. Les mesures de protection peuvent être renforcées.



**1921.** Le BCG est mis au point par Albert Calmette et Camille Guérin. La vaccination contre la tuberculose, associée aux progrès de l'hygiène et à l'antibiothérapie, protégera des millions de vies.

**1909.** Charles Nicolle démontre que le typhus est transmis par le pou. La lutte contre les épidémies devient possible. Charles Nicolle reçoit le prix Nobel en 1928.

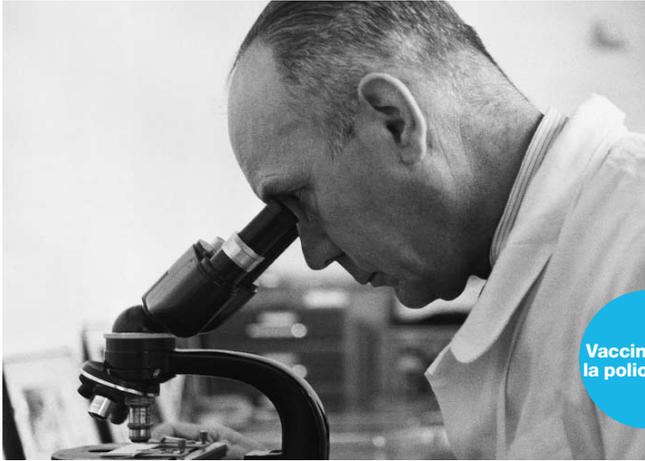


Transmission du typhus

**1907.** Alphonse Laveran reçoit le prix Nobel pour ses travaux en parasitologie. Il a notamment découvert le parasite responsable du paludisme.



Parasite du paludisme



Vaccin contre la poliomyélite

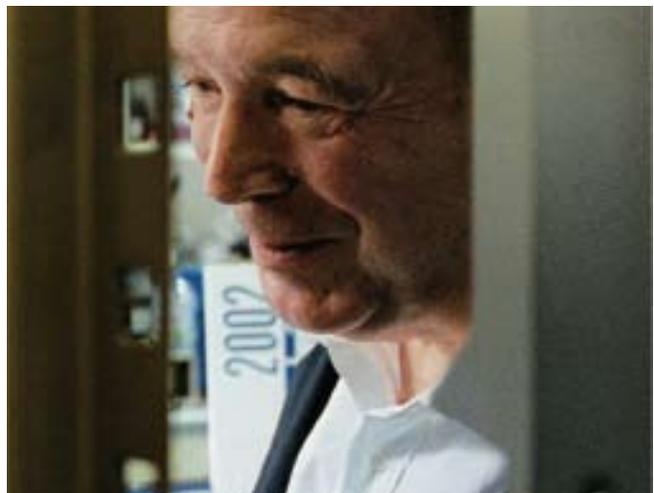
**1954–1955.** Pierre Lépine en France et Jonas Salk aux États-Unis mettent au point simultanément un vaccin contre la poliomyélite. En France, la généralisation de la vaccination, obligatoire dès 1956, fait pratiquement disparaître la paralysie infantile.



Biologie moléculaire

**Années 50.** Naissance de la biologie moléculaire. Les travaux de l'École pasteurienne, qui ont valu le prix Nobel à André Lwoff, Jacques Monod et François Jacob en 1965, ont porté sur les mécanismes d'expression des gènes, et notamment sur les mécanismes de régulation qui font que certains gènes et pas d'autres sont exprimés dans telle ou telle cellule.

**1957.**  
**Daniel Bovet reçoit le prix Nobel pour ses découvertes des antihistaminiques et des curarisants de synthèse.**

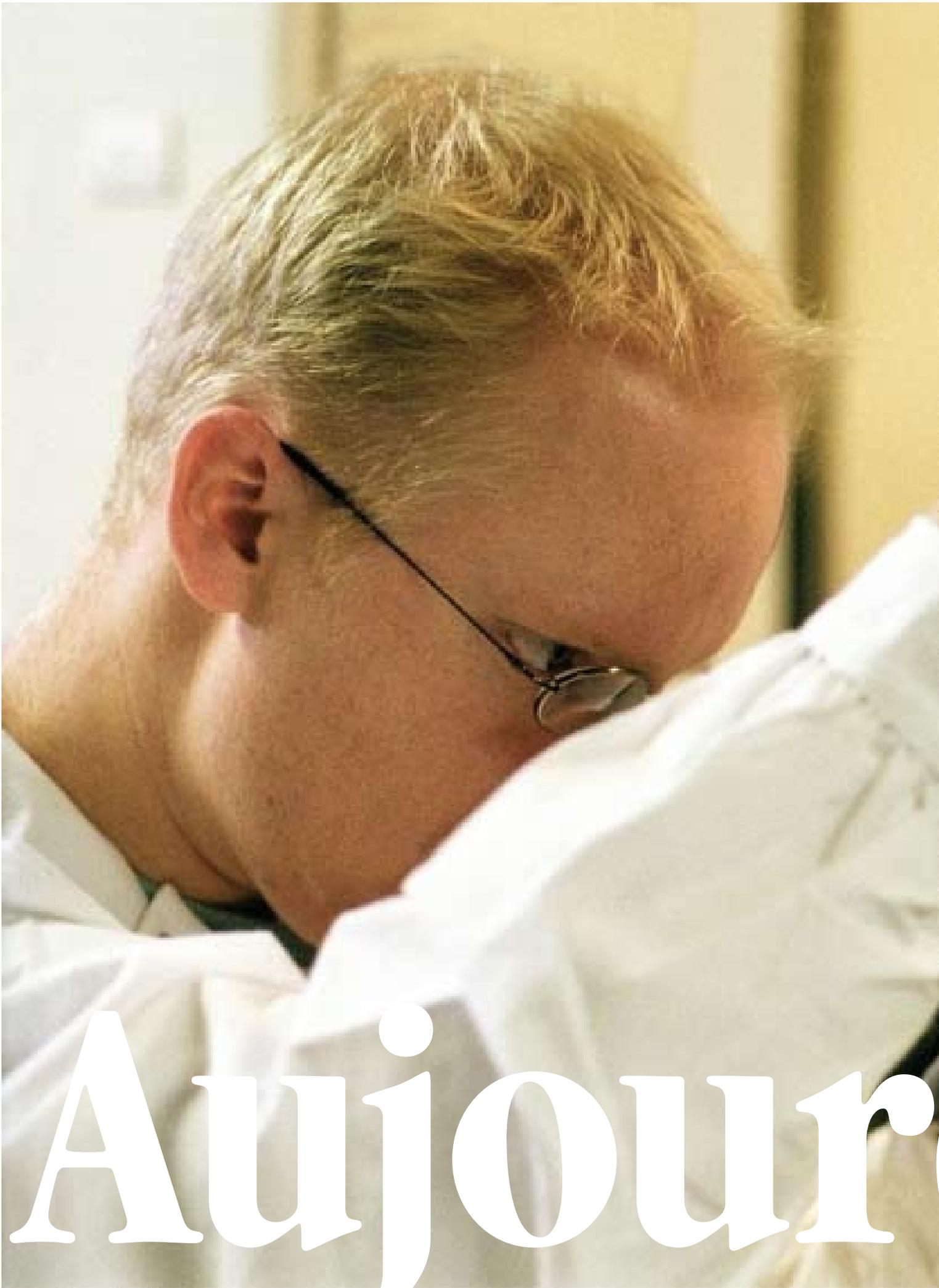


**1970.** Jean-Pierre Changeux isole le premier récepteur à un neurotransmetteur, le récepteur nicotinique de l'acétylcholine. Ces travaux ont contribué à fonder la

neurobiologie moléculaire, avec des retombées pour la pharmacologie du système nerveux, la neurologie, la psychiatrie, les sciences cognitives.



**1983. Découverte du virus du Sida, VIH1 par Luc Montagnier, Françoise Barré-Sinoussi, Jean-Claude Chermann en collaboration avec des chercheurs et cliniciens de l'Assistance publique.**



# Aujourd'hui



# d'hui



**Des moyens de haute technologie**  
**18 postes d'ingénieurs ont été créés.**  
**Un investissement important a porté sur les équipements d'imagerie, la protéomique et la génomique.**



### **Une dynamique de recrutements**

Huit groupes à cinq ans, pilotés par de jeunes scientifiques français et étrangers, ont été créés, après un appel d'offres international, dans les domaines de la virologie, la biologie *in silico*, la biologie cellulaire, la microbiologie et les neurosciences. Sept unités de recherche ont été créées. De plus, dix jeunes chercheurs ont été recrutés.

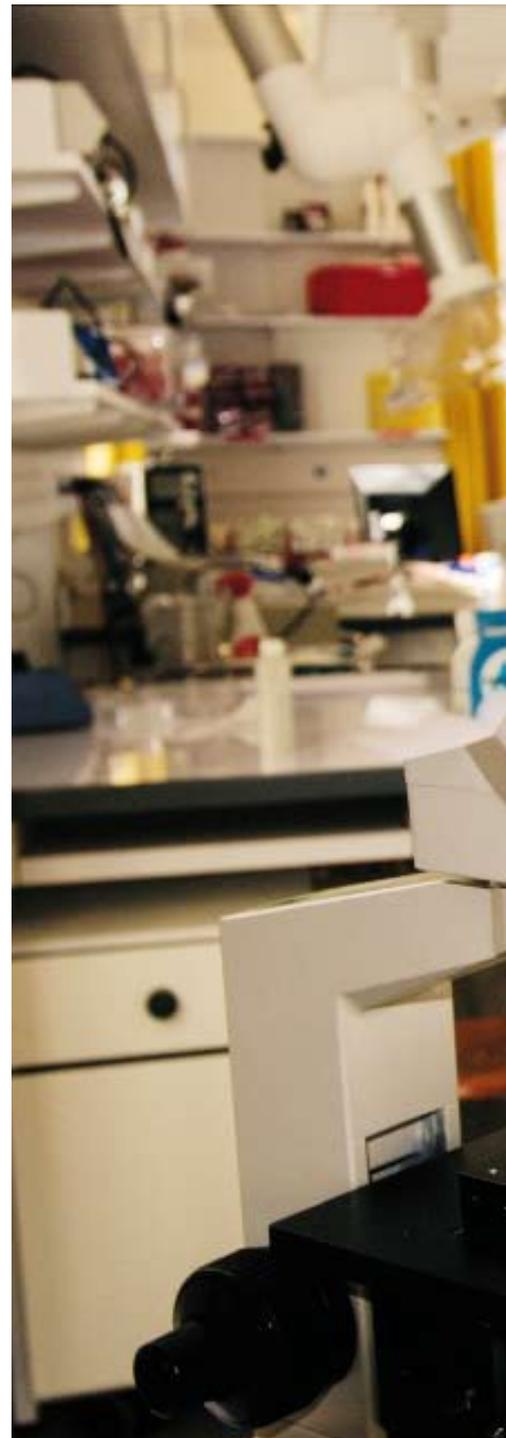


### **Une recherche translationnelle**

Le Centre d'immunologie humaine a été créé dans le but de promouvoir la recherche au service du patient. Le CIH est un lieu où scientifiques et médecins travaillent sur des projets communs axés notamment sur l'immunothérapie des tumeurs, l'immunopathogénèse des cancers, les maladies infectieuses, autoimmunes et les réactions allergiques.

### **L'Institut Pasteur est membre fondateur**

du Réseau thématique de recherche avancée sur l'infectiologie à Lyon et du réseau thématique de recherche et de soins « Voir et Entendre » de nombreux partenaires.



### **Des moyens ont été mobilisés**

pour mettre en place de nouvelles collaborations avec l'Inra, l'Institut Curie, l'AP-HP, l'université, au travers d'accords et de programmes de recherche communs.



Collaboration  
avec les  
universités

**Dans le cadre du Pacte pour la recherche, l'Institut Pasteur a reçu le label Carnot pour l'ensemble de ses activités relatives aux maladies infectieuses.**

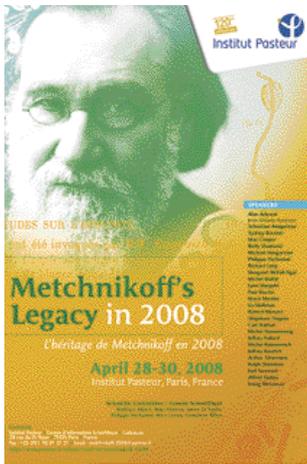
### **Rénovation de deux édifices du campus**

Le bâtiment Guérin a été entièrement remodelé afin de pouvoir accueillir 40 chercheurs dans le domaine des agents pathogènes. Ses quatre étages, d'une surface totale de 645 m<sup>2</sup>, ainsi réhabilités vont accueillir deux centres nationaux de référence, celui des Arbovirus et celui des Anaérobies, ainsi que des unités de recherche déjà constituées ou récentes qui comprendront des laboratoires de sécurité. L'aile « Bertrand » du bâtiment Duclaux a également subi une rénovation de fond afin de recevoir des groupes de recherche en microbiologie médicale, moléculaire ou/et cellulaire. Ses trois étages seront entièrement restaurés d'ici la fin 2008. Ils pourront accueillir 280 personnes sur 4 000 m<sup>2</sup>.

## **De nouveaux partenariats**

**Des accords de coopération ont été signés avec les universités Paris 6 et Paris 7, permettant de renforcer nos partenariats dans le contexte actuel de la réforme des universités.**

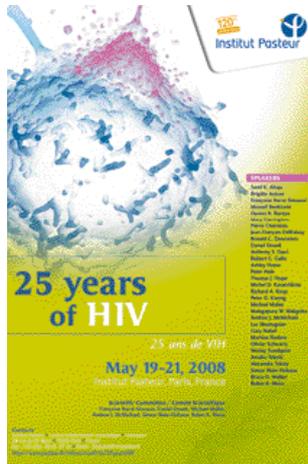
# Célébration des 120 ans de l'Institut Pasteur



## 28-30 avril Colloque « L'héritage de Metchnikoff en 2008 »

C'est à Metchnikoff que l'on doit les débuts de la compréhension de l'immunité cellulaire. Cela lui valut le prix Nobel en 1908. Ce colloque a rassemblé les plus grands spécialistes actuels de l'immunologie.

L'héritage de  
Metchnikoff  
en 2008

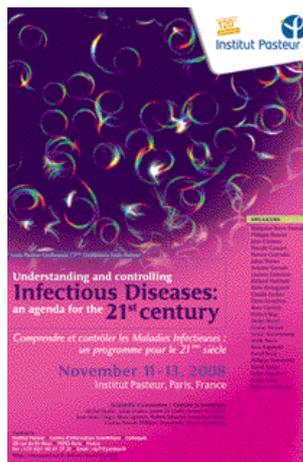


## 19-21 mai Colloque « 25 ans de VIH »

Il y a 25 ans, le VIH était découvert à l'Institut Pasteur. Plus qu'un retour sur l'année 1983, ce colloque a fait le point sur les connaissances actuelles du virus et sur les dernières avancées en matière d'essais cliniques. Ont aussi été discutés les problèmes du vaccin et de la résistance aux médicaments.



**20 au 27 septembre**  
**2<sup>e</sup> édition du Pasteurdon,**  
**opération d'appels aux**  
**dons menée en partenariat**  
**avec les grandes radios**  
**nationales.**



**22 et 23**  
**novembre**  
**Portes**  
**ouvertes.**  
**Tout au**  
**long de**  
**l'année,**  
**conférences**  
**dans toute**  
**la France.**

**11-13 novembre**  
**Conférence Louis**  
**Pasteur : « Comprendre**  
**et contrôler les maladies**  
**infectieuses :**  
**un programme pour**  
**le XXI<sup>e</sup> siècle »**

Les meilleurs experts mondiaux en épidémiologie, santé publique, microbiologie et immunologie, présenteront les avancées les plus récentes dans la lutte contre les maladies infectieuses : contrôle des épidémies, nouveaux traitements et vaccins.

Un défi mondial

L'Institut Pasteur ouvert au public

**14 novembre**  
**« La santé : un défi**  
**majeur pour le**  
**développement durable**  
**dans le monde »**

Centré sur les préoccupations de santé publique à l'échelle mondiale, ce colloque réunira des spécialistes internationaux des mondes politique, économique et de la santé. Il se tiendra le jour anniversaire de l'inauguration de l'Institut Pasteur en 1888.



# Structure de financement : ressources courantes

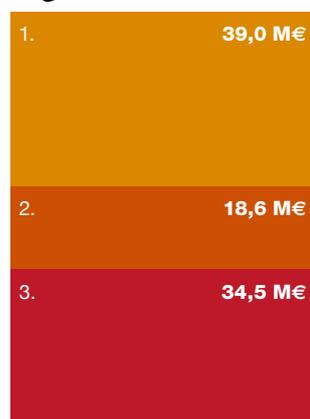
## 233,2 millions d'euros

L'Institut  
Pasteur en  
chiffres

Revenus  
des activités propres

92,1 M€

43 %<sup>(1)</sup>



Ils comprennent :

- les redevances industrielles (39 M€ et 18,2 % des ressources), constituent un enjeu essentiel pour l'Institut Pasteur. Elles résultent directement des travaux de recherche menés sur le campus. Elles sont en réduction sensible par rapport à 2006, exercice qui avait enregistré, il est vrai, des revenus exceptionnels liés à la résolution d'un litige ;
- les ventes et prestations (18,6 M€) comprennent des activités liées à la valorisation (expertises, conseils pour industriels, etc.), 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 (34,5 M€) sont en forte progression, aussi bien pour les contrats publics avec la montée en puissance de l'Agence nationale de recherche (ANR) et les grands programmes destinés aux instituts du réseau, que pour les financements européens et étrangers.

Mécénat et  
produits du patrimoine

64,9 M€

30,3 %<sup>(1)</sup>



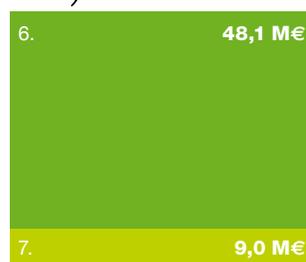
Les produits du patrimoine (22,1 M€) regroupent les produits financiers courants, les loyers des immeubles de rapport et les produits agricoles de propriétés inscrits au patrimoine de l'Institut Pasteur.

Le mécénat (42,8 M€) recouvre l'ensemble des dons et legs ainsi que la taxe d'apprentissage. La progression sensible du montant des dons collectés en 2007 résulte à la fois du développement des campagnes de collecte auprès des particuliers et des efforts de communication engagés tout au long de l'année. Ils prennent en compte comme en 2005 et 2006 la contribution de la société Sanofi-Aventis au financement des programmes de recherche sur les maladies parasitaires. Les legs, pour la part affectée aux produits courants, apparaissent en progression malgré la diminution du nombre des nouveaux legs constatée en 2007. Les montants comptabilisés en 2007 correspondent à des legs terminés, pour la plupart ouverts au cours des années précédentes.

Subventions  
de l'État

57,1 M€

26,7 %<sup>(1)</sup>



Elles sont constituées pour l'essentiel par la subvention du ministère chargé de la Recherche qui s'élève en 2007, comme en 2006, à 48,1 M€.

Elles comprennent également la contribution annuelle de l'Institut de veille sanitaire (InVS), qui couvre une partie du coût des activités des Centres nationaux de référence (5,3 M€). Elles intègrent un financement de l'État de 4 M€, assuré grâce à la dotation exceptionnelle effectuée en 2005 à partir du compte d'affectation spéciale des produits de cessions de titres, parts et droits de sociétés, et destiné à soutenir les programmes de recherche sur les maladies parasitaires parallèlement à l'aide apportée par la société Sanofi-Aventis.

Non  
répartis

19,1 M€

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

### Structure de financement 2007<sup>(1)</sup>

1. Redevances industrielles	18,2%
2. Prestations	8,7%
3. Contrats de recherche	16,1%
4. Mécénat	20,0%
5. Produits du patrimoine	10,3%
6. Subvention recherche	22,5%
7. Autres fonds publics	4,2%

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

**224,1 M€**

en 2007

**104 M€**

Frais de personnel

**86,5 M€**

Fonctionnement

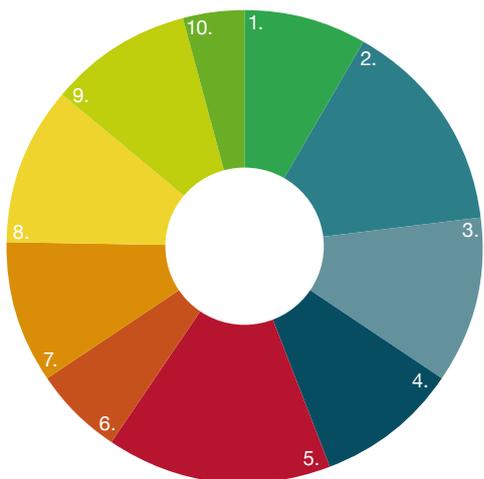
**10 M€**

Amortissement

**23,6 M€**

Provisions et engagements à réaliser

Charges courantes



### La structure des dépenses de recherche

montre que près de 60% de l'activité est consacrée aux travaux sur les maladies infectieuses (virales, bactériennes, fongiques ou parasitaires).

1. Biologie cellulaire et infection	8,2%
2. Infection et épidémiologie	14,7%
3. Microbiologie	11,4%
4. Parasitologie et mycologie	9,6%
5. Virologie	15,3%
6. Biologie du développement	6,1%
7. Biologie structurale et chimie	9,7%
8. Génomiques et génétique	10,9%
9. Immunologie	9,8%
10. Neurosciences	4,2%

Situation financière

# La situation financière

**En 2007, le résultat courant s'élève à 9,1 M€ en retrait de 1,3 M€ par rapport à l'exercice précédent. Il intègre d'une part le résultat financier correspondant aux revenus des placements (17,1 M€), et d'autre part un transfert des ressources exceptionnel de legs pour 6 M€.**

L'excédent net s'élève en 2007 à 42,4 M€ et est en retrait de 12,2 M€ par rapport à 2006. Ce résultat est essentiellement dû aux opérations exceptionnelles.

### Les opérations courantes

Les produits courants progressent en moyenne de 4,5% par rapport à 2006 avec des évolutions contrastées selon les postes. Les subventions de l'État restent stables. Les redevances industrielles sont en net repli alors que les contrats de recherche et les

revenus du mécénat enregistrent des progressions sensibles. Ces évolutions mettent clairement en évidence la fragilité des ressources financières de l'Institut Pasteur. Les dépenses courantes augmentent de 4,5% par rapport à 2006, avec une hausse sensible des frais de personnel qui tient compte notamment du recrutement d'une soixantaine de postdoctorants supplémentaires, précédemment rémunérés sur des libéralités. Parmi les missions de l'Institut Pasteur, les activités de recherche concentrent la majeure partie de ces dépenses (près de 90%), les activités de santé publique représentent 8% et l'enseignement 2%.

### Les opérations exceptionnelles

Elles se soldent en 2007 par un excédent de 33,4 M€ (contre 44,4 M€ en 2006). Les deux principales composantes qui concourent à ce résultat sont >>

les libéralités d'une part, et la gestion des titres de placement d'autre part. La part de chaque libéralité (don ou legs) inférieure à 300 000 euros est comptabilisée en ressource courante.

La part qui excède ce montant est portée en ressource exceptionnelle (hormis le montant transféré en exploitation en application de l'article 19 des statuts, soit 6 M€ en 2007). En 2007, le montant ainsi comptabilisé en produits exceptionnels s'élève à 17,1 M€ (contre 9,8 M€ en 2006).

Au total, les legs comptabilisés en 2007, en ressources courantes et en ressources exceptionnelles atteignent 42,3 M€ contre 31,8 M€ en 2006. Les fonds patrimoniaux de l'Institut Pasteur sont gérés par plusieurs établissements financiers spécialisés, dans le cadre de conventions de gestion. L'allocation d'actifs retenue, dans une perspective à long terme, correspond à un équilibre entre les actions et

les obligations. En 2007, les marchés financiers ont vu les actions comme les obligations stagner ; l'indice moyen ne progressant que de 0,3 %.

Le rendement global du portefeuille pour 2007 est de 0,6 %, donc légèrement supérieur à l'indice de référence. Le rendement annuel moyen sur les trois dernières années est de 6,5 %.

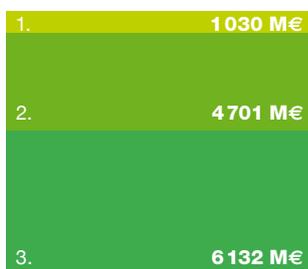
Ces résultats se situent de façon générale en retrait par rapport à 2006, traduisant un resserrement des marges de manœuvre de l'Institut Pasteur. Ils soulignent la fragilité de l'équilibre budgétaire de l'Institut dont une part significative des ressources n'est pas récurrente. Elles dépendent directement du maintien du soutien de l'État, de la générosité des donateurs et testateurs et également de la capacité de valoriser les résultats des travaux de recherches menés sur le Campus.



Soirée donnée par le Rotary International au profit de l'Institut Pasteur. Orchestre de la Garde républicaine.

# Dons et legs

2005



2006



2007



## Évolution de la collecte en milliers d'euros

Catégorie	Montant (M€)
1. Taxe	1 100
2. Entreprises	7 716
3. Particuliers	9 200

**Le mécénat, est une ressource primordiale pour l'Institut Pasteur. En effet, la générosité des particuliers et des entreprises, par la souplesse qu'elle nous accorde, permet d'investir sur des projets innovants, de recruter de nouvelles équipes et de mobiliser très rapidement des chercheurs en cas d'alerte. En 2007, les dons et legs franchissent un nouveau cap.**

### Dons

En 2007, les dons ont progressé de 18 % et représentent 16,3 M€, contre 13,8 M€ en 2006. Cette augmentation significative s'explique par le développement des actions de communication et de collecte, par la signature de nouveaux accords avec des entreprises et par le succès de la première édition du Pasteurdon concept créé autour de

huit radios nationales qui ont mobilisé leurs antennes pour appeler le public à soutenir l'Institut. En 2007, près de 50 000 personnes ont pour la première fois fait un don au profit de nos recherches, tandis que les donateurs fidèles ont largement renouvelé leur confiance.

### Mécénat international

À l'étranger, plusieurs associations d'amis de l'Institut Pasteur lèvent des fonds pour le financement de chercheurs postdoctoraux qui effectuent des recherches à l'Institut Pasteur. Le Gala annuel de la Pasteur Foundation à New York, a permis de recueillir plus d'1,1 million de dollars. À Montréal, le Gala annuel et un colloque à Tokyo, ont contribué à la notoriété de l'Institut Pasteur.

### Taxe d'apprentissage

La collecte de la taxe d'apprentissage, auprès des entreprises, s'est élevée

à 1,086 M€ (+11 %), et contribue à la réalisation de notre mission d'enseignement.

### Éthique et transparence

Contrôlés par un commissaire aux comptes, les comptes de l'Institut Pasteur sont soumis à l'approbation du Conseil d'administration. La collecte de fonds de l'Institut est agréée par le Comité de la Charte, qui veille à la transparence et la rigueur de la gestion des organismes affiliés. Enfin, les donateurs sont régulièrement tenus informés. Chaque année, ils reçoivent un extrait des comptes.

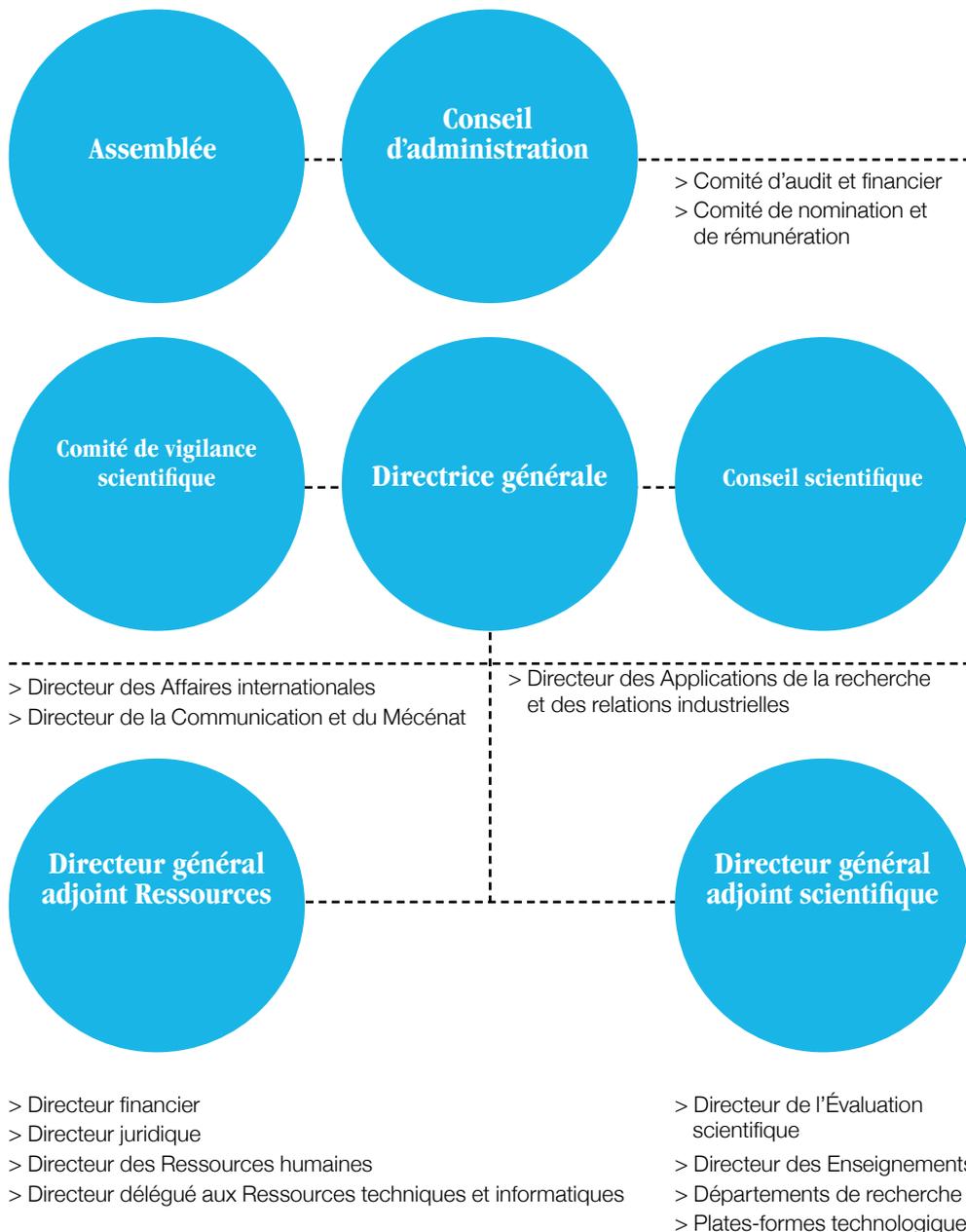
### Legs et donations

L'année 2007 a été marquée par la sortie du décret d'application de la réforme sur la tutelle administrative. Cette réforme simplifie les formalités administratives nécessaires pour le règlement des legs et donations qui sont consentis aux établissements

reconnus d'utilité publique. Cette année, les legs comptabilisés représentent la somme de 42,3 M€, soit une contribution en hausse de 25 % par rapport à l'an dernier. Le nombre de dossiers soumis au Bureau du Conseil est de 113 pour un montant global de 25,1 M€, soit une baisse sensible par rapport à 2006 qui s'explique par l'absence de legs importants cette année et des montants moyens plus faibles. Un nouveau dépliant pour obtenir une brochure d'information sur les legs et donations a été adressé à tous les notaires et conseillers en patrimoine, à l'attention de leurs clients.

# Organisation générale de l'Institut Pasteur

Mai 2008



# Conseil d'administration

## Président

### François Ailleret

Directeur général honoraire  
EDF

## Vice-président

### Alain Fischer

Unité d'immunologie  
et d'hématologie pédiatriques  
Hôpital Necker – Enfants  
malades

## Trésorier

### Hugues Bied-Charreton

Chef de service à la direction  
du Budget, ministère du  
Budget, des comptes publics  
et de la fonction publique

## Secrétaire

### Agnès Labigne

Chef de l'unité de Pathogénie  
bactérienne des muqueuses  
Institut Pasteur

### Catherine Bréchignac

Présidente du CNRS

### André Syrota

Directeur général de l'Inserm

### Renaud Denoix de Saint Marc

Membre du Conseil  
constitutionnel

### Jean-Yves Fleurance

Service du Matériel  
scientifique, Institut Pasteur

### Antoine Gessain

Chef de l'unité d'Épidémiolo-  
gie et physiopathologie  
des virus oncogènes  
Institut Pasteur

### Carine Giovannangeli

Direction générale de la  
Recherche et de l'innovation  
ministère de la Recherche

### Benoît Lesaffre

Conseil général Agriculture,  
alimentation et espaces ruraux  
ministère de l'Agriculture  
et de la pêche

### Jean-Bernard Lévy

Président du Directoire  
VIVENDI

### Daniel Louvard

Directeur de la section  
de Recherche Institut Curie

### Christine Petit

Chef de l'unité de Génétique  
des déficits sensoriels  
Institut Pasteur

### Bruno Rémond

Conseiller-maître à  
la Cour des comptes

### Didier Sicard

Ancien chef de service  
de Médecine interne  
Hôpital Cochin  
Président d'honneur du  
Comité consultatif national  
d'éthique

### Patricia Tortevoye

Unité d'Épidémiologie et  
physiopathologie des virus  
oncogènes, Institut Pasteur

### Rose-Marie van Lerberghe

Présidente du Directoire  
Korian

### Lionel Zinsou

Associé gérant  
Rothschild & Cie

# Comité de direction





Mai 2008

**Alice Dautry**

Directrice générale

**Bernard Dujon**

Directeur général  
adjoint scientifique

**Marc Mortureux**

Directeur général adjoint  
Ressources  
*(jusqu'en avril 2008)*

**Yves Charpak**

Directeur des Affaires  
internationales  
*(absent sur la photo)*

**Alain Guédon**

Directeur des Applications  
de la recherche et des  
relations industrielles

**Alain Israël**

Directeur de l'Évaluation  
scientifique

**Isabelle Saint-Girons**

Directeur des Enseignements

**Muriel Eliazewicz**

Directrice médicale

**Dominique Blossier**

Directeur financier

**Armelle Delécluse**

Directeur des  
Ressources humaines

**Marie Glomet**

Directeur juridique

**Sylvain Coudon**

Directeur de la Communication  
et du Mécénat

**Pierre-Yves Letournel**

Directeur délégué aux  
Ressources techniques et  
informatiques

Organisation

# Conseil scientifique

**Membres pasteuriens,  
chefs d'unité**

**Élus**

**Nancy Guillen-Aghion**

Directeur de recherche au CNRS  
Unité de Biologie cellulaire  
du parasitisme

**Vice-président**

**Alain Jacquier**

Directeur de recherche au CNRS  
Unité de Génétique des inter-  
actions macromoléculaires

**Président**

**Claude Leclerc**

Professeur à l'Institut Pasteur  
Unité de Régulation  
immunitaire et vaccinologie

**Patrick Trieu-Cuot**

Chef de laboratoire à l'Institut  
Pasteur  
Unité de Biologie des bactéries  
pathogènes à Gram-positif

**Nommés**

**Arnaud Fontanet**

Chef de laboratoire à l'Institut  
Pasteur  
Unité de Recherche et  
d'expertise Épidémiologie  
des maladies émergentes  
**Secrétaire**

**Olivier Schwartz**

Chef de laboratoire à l'Institut  
Pasteur  
Unité Virus et immunité

**Jean-François Nicolas**

Professeur à l'Institut Pasteur  
Unité de Biologie moléculaire  
du développement

**Pierre-Marie Lledo**

Directeur de Recherche au  
CNRS unité de Perception et  
mémoire

**Membres extérieurs**

**Lynn W. Enquist**

Department of Molecular  
Biology Princeton University  
États-Unis

**Jörg Hacker**

Robert Koch-Institut (RKI)  
Berlin  
Allemagne

**Paola Ricciardi-Castagnoli**

Singapore Immunology  
Network (SigN)  
Singapour

**Gabriel Waksman**

School of Crystallography  
University of London,  
Birkbeck College  
Royaume-Uni

**Søren Brunak**

Center for Biological Sequence  
Analysis Biocentrum-DTU  
Technical University of Denmark  
Danemark

**Per Brandtzaeg**

Laboratory for  
Immunohistochemistry and  
Immunopathology (LIIPAT)  
Department of Pathology Oslo  
Norvège

**Richard Moxon**

University of Oxford Molecular  
Infectious Diseases Group  
and Department of Paedia-  
trics Institute for Molecular  
Medicine  
Royaume-Uni

**David Sibley**

Department of Molecular  
Microbiology  
Washington University School  
of Medicine  
États-Unis

# Les femmes et les hommes de l'Institut Pasteur

**L'année 2007 a principalement été marquée par la poursuite de la politique d'accueil des jeunes chercheurs initiée en 2006.**

**Elle a également vu la signature d'accords significatifs avec les partenaires sociaux.**

## Relations sociales

La négociation annuelle a permis la conclusion de plusieurs accords importants soutenus par une large majorité d'organisations, voire pour deux d'entre eux, par l'ensemble des organisations syndicales. En matière de rémunération et en complément de l'enveloppe budgétaire de 2% destinée aux augmentations individuelles, une augmentation générale de 1,3% à compter du mois d'avril a été appliquée. L'année 2007 a également vu l'adaptation de l'accord relatif aux garanties « Prévoyance/ Frais médicaux ». Fruit d'un important travail mené en amont avec la Commission technique prévoyance/retraite du CE, l'accord signé à l'unanimité limite la hausse

des cotisations en réaménageant les garanties proposées afin de mieux maîtriser les dépenses, notamment en matière d'optique, poste en augmentation régulière. Enfin, l'accord relatif au droit individuel à la formation (DIF), mis en œuvre fin 2005, a été reconduit, à l'unanimité, pour deux nouvelles années.

## Recrutement, accueil et insertion

L'année 2007 a été marquée par une forte activité en termes de recrutements. Soixante salariés ont ainsi été engagés en CDI et 19 ont vu leurs CDD transformés en CDI. Par ailleurs, plus de 280 embauches en CDD ont été réalisées ; il s'agit majoritairement de jeunes doctorants et post-doctorants. Cet effort qui représente un coût financier non négligeable s'inscrit dans la politique d'accueil, sous statut salarié, de jeunes chercheurs accueillis auparavant comme stagiaires. L'Institut Pasteur a poursuivi la mise en œuvre du contrat d'apprentissage. Quatorze nouveaux apprentis ont ainsi été accueillis pour préparer, au sein des équipes pasteurienne, un diplôme

allant du BEP au Master professionnel dans les domaines de la biologie, de l'hygiène et sécurité mais aussi de l'électromécanique ou de la comptabilité. Quant aux stagiaires, toujours très nombreux, ils bénéficient depuis 2006, si leur stage est de plus de trois mois, d'une gratification de stage. Celle-ci a concerné, en 2007, 151 stagiaires pour un montant total de 260 000 €.

## Formation professionnelle

Un budget de 1,3 M€ et près 950 actions de formation réalisées. L'accompagnement des nouveaux responsables de structure au management d'équipe et la formation aux technologies de pointe restent deux axes forts. En complément de ces actions réalisées au titre du plan de formation, les actions réalisées à l'initiative des salariés rencontrent un succès croissant qu'il s'agit des DIF (97 actions contre 39 en 2006), de la validation des acquis de l'expérience (VAE), du bilan de compétence ou encore du congé individuel de formation (CIF).





L'effectif total de l'Institut Pasteur au 31 décembre 2007 était de 2 578 personnes se répartissant en :

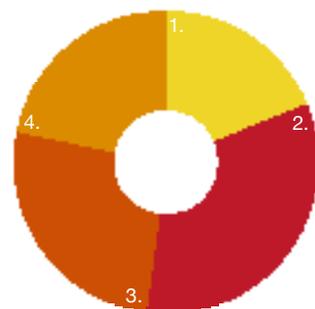
1 876 salariés de l'Institut Pasteur (dont 83 % en CDI)

483 salariés d'organismes extérieurs de recherche

219 stagiaires de 60 nationalités

### Répartition des CDI par grandes qualifications

1. Cadres de recherche	8,2%
2. Cadres administratifs et techniques	14,7%
3. Techniques/laboratoires	11,4%
4. Administration/techniques	9,6%



**Les 1 876 salariés de l'Institut Pasteur se répartissent globalement en 1 149 femmes (61,2%) et 727 hommes (38,8%).**

Les femmes salariées représentent 52,2% des emplois cadres dont :

- 1. Des emplois de scientifique
- 2. Des emplois de cadre administratif et technique/médecin
- 3. Des emplois d'ingénieur



## Le Réseau international des Instituts Pasteur

Le Réseau international des Instituts Pasteur regroupe aujourd'hui 30 Instituts à travers le monde. L'Institut Pasteur du Laos, créé en novembre 2007, est en cours de construction.

### Projets régionaux dans le RIIP :

> Projet sur la grippe aviaire et les infections respiratoires en Asie du Sud-est (Cambodge, Laos, Vietnam).  
> Projet sur les fièvres hémorragiques virales en Afrique (Côte d'Ivoire, Cameroun, République centrafricaine, Madagascar, Sénégal).

> Programme « Survac-Net », associant les Instituts de la région Europe, dédié à la recherche et à la surveillance épidémiologique et microbiologique des maladies infectieuses à prévention vaccinale.

### Faits marquants en 2007

> Institut Pasteur de Corée phase II : inauguration du nouveau site de Pangyo qui accueillera l'institut dans la province de Gyeonggi en Corée.  
> Création de l'Institut Pasteur du Laos : pose de la première pierre à Vientiane et signature du décret par le Premier ministre lao.  
> Mise au point de bandelettes

pour le diagnostic rapide de la shigellose, de la peste du choléra et de certaines méningites bactériennes.

> Contribution du RIIP à la politique d'aide au développement : signature d'un protocole d'accord entre le ministère des Affaires étrangères et l'Institut Pasteur.  
> Inauguration en Égypte d'un nouveau site de recherche ANRS (Agence nationale de recherches sur le sida) sur les hépatites virales au Caire.  
> Le laboratoire d'Hygiène des aliments et de l'environnement de l'Institut Pasteur de Madagascar a obtenu la notification d'accréditation Cofrac.



○ Réseau international des Instituts Pasteur

○ Coopération Amsud-Pasteur

# international



Activités internationales

# L'Institut Pasteur développe deux volets de collaborations internationales

**Celles d'un institut de recherche dynamique en relation avec la communauté internationale des chercheurs et des institutions de recherche: plus de 1 100 collaborations européennes et internationales. D'autre part, l'Institut Pasteur est au cœur du Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) qui regroupe une trentaine d'instituts établis dans toutes les régions du monde.**

## **Les actions européennes**

L'Institut Pasteur est associé à 67 projets de recherche collaborative du 6<sup>e</sup> PCRDT, dont 12 au titre de coordinateur et à 29 actions de formation Marie Curie. L'Institut Pasteur a soumis 11 projets de recherche en réponse aux appels d'offres du 7<sup>e</sup> PCRDT, dont trois en tant que coordinateur. Le RIIP est associé à respectivement 9 et 4 projets de recherche du 6<sup>e</sup> et 7<sup>e</sup> PCRDT.

## **L'Organisation mondiale de la santé (OMS)**

L'Institut Pasteur abrite 8 Centres

collaborateurs OMS à Paris, ainsi qu'une dizaine dans le Réseau international des Instituts Pasteur. L'Institut Pasteur est très impliqué dans le Bureau OMS de surveillance et d'alerte des maladies transmissibles, créé en 2001 à Lyon.

## **L'Agence française de développement**

finance le projet régional SISEA (Surveillance et investigation des situations épidémiques) en Asie du Sud-Est. Ce projet associe les trois Instituts Pasteur du Vietnam en collaboration avec le Cambodge, le Laos et la Chine.

## **L'Alliance pour le développement porte sur un partenariat avec le**

ministère des Affaires étrangères, Veolia et Sanofi sur un projet au Vietnam de lutte biologique de la dengue par le mésocyclope.

## **Un programme sur les méningites bactériennes en Afrique**

(Mali, Burkina Faso, Niger) et un programme sur la grippe en Asie et en Afrique sont

soutenus respectivement par les ministères français des Affaires étrangères et de la Santé.

## **Le département de la Santé américain**

et l'Institut Pasteur ont signé un accord de coopération pour l'appui, le renforcement des capacités et la formation dans le cadre d'un programme sur la surveillance de la grippe aviaire en Asie du Sud-est (Cambodge, Laos, Vietnam) et en Afrique (Côte-d'Ivoire, Cameroun, Sénégal, RCA, Madagascar).

## **Coopération Amsud-Pasteur**

Un réseau de 51 partenaires en Amérique latine.

## **Pasteur-Weizmann**

Collaboration depuis 1975 pour promouvoir la recherche dans le domaine de la santé, en particulier sur le cancer. Cette collaboration se traduit par des projets de recherche conjoints, des échanges de chercheurs, l'organisation de colloques et des bourses doctorales et postdoctorales.



# Chercher et appliquer

**131 entités  
de recherche  
réparties dans  
10 départements**

**24 plates-formes  
technologiques**

**20 centres  
nationaux  
de référence  
et 2 laboratoires  
associés**

**8 centres  
collaborateurs  
de l'OMS**

**24 660  
consultations**

**85 308  
vaccinations**

**485 brevets  
prioritaires**

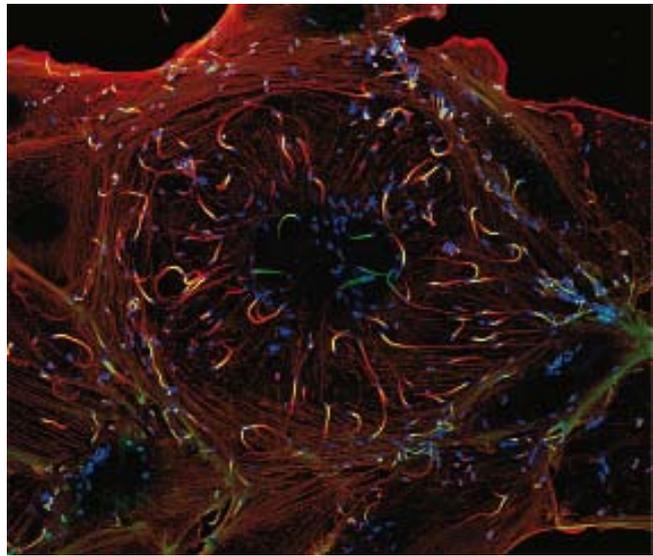
**13 jeunes  
entreprises  
de biotechnologie**

Sommaire

- 32 Biologie cellulaire et infection
- 35 Biologie du développement
- 38 Biologie structurale et chimie
- 41 Génomes et génétique
- 44 Immunologie
- 48 Infection et épidémiologie
- 52 Microbiologie
- 55 Neurosciences
- 58 Parasitologie et mycologie
- 61 Virologie
- 64 Plates-formes technologiques
- 68 Applications de la recherche
- 70 Recherche clinique et santé publique
- 72 Centres nationaux de référence (CNR) et Centres collaborateurs de l'OMS (CCOMS)

# Biologie cellulaire et infection

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.



01



**Le département comporte maintenant, en plus d'unités bien établies, 3 groupes à 5 ans (G5) animés par de très jeunes leaders.**

01. *Listeria monocytogenes*.



## L'infection en quatre dimensions

Lorsqu'un pathogène rencontre une cellule, celle-ci est souvent prise de cours. Le pathogène adhère sur sa surface et éventuellement pénètre. L'infection commence. Rapidement, la cellule réagit par des mécanismes directs plus ou moins efficaces de destruction de l'agent pathogène ou par des mécanismes plus sophistiqués d'alarme. Elle envoie au noyau de la cellule une série de signaux qui vont reprogrammer l'expression génétique et mettre en place une lutte programmée contre l'envahisseur. On assiste d'abord à l'arrivée sur le site d'infection de cellules tueuses attirées par des signaux envoyés. C'est l'inflammation. Pendant ce temps, l'agent pathogène se propage dans les tissus et les organes. C'est cette lutte que le département essaie d'analyser de façon spatio-temporelle en s'appuyant sur les plates-formes d'imagerie dynamique et de microscopie électronique. Les cellules étudiées sont les premières rencontrées par les agents infectieux : les cellules du tractus intestinal ou des poumons. Ces cellules, bien que ne faisant pas partie à proprement parler du système immunitaire, sont essentielles à la mise en place d'une réaction immunitaire efficace.

## Des bactéries modèles

Certaines bactéries plus faciles à étudier que d'autres constituent des modèles pour comprendre des phénomènes fondamentaux. *Listeria monocytogenes* et *Shigella flexneri* sont des modèles de bactéries intracellulaires responsables de maladies intestinales. *Shigella flexneri*, responsable de la dysenterie bacillaire, fait des ravages chez les jeunes enfants. La maladie commence par l'invasion des cellules intestinales. Des chercheurs du département s'intéressent à diverses facettes de l'infection et ont en particulier montré comment les cellules sentent l'arrivée de cette bactérie et déclenchent des signaux d'alarme. Ils ont aussi montré comment la bactérie module la réponse inflammatoire pour assurer sa survie. Ces travaux se matérialisent par des essais cliniques d'un candidat-vaccin contre des souches de *Shigella*. Une équipe se penche sur les mécanismes de pénétration des cellules par *Listeria*, responsable d'infections alimentaires mortelles dans 30 % des cas. *Listeria* traverse la barrière intestinale et aussi les barrières fœto-placentaire et neuro-méningée. Cette équipe du département, qui utilise les informations venant du génome pour identifier les facteurs de virulence de la bactérie, a récemment mis en évidence un nouveau mécanisme utilisé par les bactéries pour échapper au mode de défense général (inné) des cellules. Le déroulement de l'infection est aussi analysé dans des modèles animaux. Une grande avancée avait été réalisée en créant un modèle animal particulièrement adapté à l'étude de la listériose : des souris transgéniques exprimant un récepteur humain et que l'on peut infecter par voie orale. L'infection est maintenant observée chez l'animal vivant par bioluminescence et en quatre dimensions.

## D'autres agents infectieux : des problèmes de santé publique importants

Des chercheurs du département étudient l'infection par *Chlamydia*. Ces bactéries sont responsables de maladies sexuellement transmises, de cécités, d'infections pulmonaires et pourraient être impliquées dans l'athérosclérose mais elles ne peuvent pas être facilement cultivées. Les études sur ces bactéries profitent des concepts établis sur les bactéries modèles.

## Les prions

Ils sont responsables d'encéphalopathies spongiformes transmissibles, dont la maladie de la vache folle, la tremblante du mouton ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'Homme. Ils correspondent à la forme pathologique d'une protéine prion normale dont la fonction demeure mystérieuse. Comprendre le rôle de la protéine normale et la transformation de la protéine normale en prion infectieux, c'est ce que deux équipes s'efforcent d'élucider.

### Les amibes

Ce sont des parasites responsables d'infections très graves dans les pays tropicaux, des organismes très mobiles qui détruisent la muqueuse intestinale et se propagent jusqu'au foie. Une équipe du département s'intéresse à la mobilité de ce parasite et à son rôle dans l'infection avec pour but ultime de pouvoir diagnostiquer facilement l'infection et la traiter.

### La cellule, objet d'étude

Comprendre une maladie, infectieuse ou non, passe par la compréhension des événements normaux qui se déroulent au niveau cellulaire. Les études conduites dans le département sont en général faites sur des cellules de mammifères, mais d'autres systèmes servent de modèles. Ainsi sont aussi étudiés un ver modèle appelé *Caenorhabditis elegans* et la levure *Saccharomyces cerevisiae*. Plusieurs phénomènes cellulaires fondamentaux sont étudiés.

### L'endocytose

Une équipe se focalise sur le mécanisme qui permet l'entrée de molécules ou particules dans la cellule. Ces travaux rejoignent plusieurs aspects étudiés dans le cas des agents infectieux. D'où l'utilisation d'approches communes ou d'outils communs.

### Le noyau

Au cœur de la cellule, cette structure intègre aussi tous les signaux que la cellule reçoit, en particulier au moment d'une agression infectieuse. Plusieurs groupes étudient son organisation, sa structure, l'expression des gènes qu'il renferme et le rôle de la localisation des gènes dans leur expression. Une équipe s'intéresse aussi à des perturbations affectant le noyau et son fonctionnement et intervenant dans la genèse de tumeurs. Cette équipe s'intéresse aussi à une modification des protéines nucléaires par la voie SUMO qui a des conséquences importantes dans l'oncogénèse et le développement embryonnaire.

### La signalisation

Une équipe travaille sur deux systèmes de signalisation qui reprogramment chacun l'expression génique, avec une cascade d'activation différente. Dans chaque cas, une protéine clé atteint le noyau. Dans le système « Notch », après un signal, une protéine de la surface de la cellule se fragmente avant de gagner le noyau et d'y réaliser son action. Dans le système appelé « NF- $\kappa$ B », la protéine

est séquestrée dans le milieu intracellulaire par un inhibiteur. Dès qu'apparaît un signal, déclenché par l'arrivée de l'agent pathogène, l'inhibition est levée et la protéine, libérée, se dirige vers le noyau où elle intervient sur l'expression génique. Certaines altérations de la voie NF- $\kappa$ B correspondent à des maladies génétiques bien identifiées qui sont l'objet de coopération avec des médecins hospitaliers.

### La migration cellulaire

Les cellules bougent au cours du développement, lors d'une réponse inflammatoire ou pendant le développement d'un cancer. Un groupe s'intéresse à la migration des cellules, en utilisant des astrocytes (cellules de cerveau de rats) qui servent de modèles. Ces cellules en culture forment un tapis que l'on peut « blesser », créant deux groupes séparés de cellules. La façon dont ces cellules se rejoignent permet d'étudier le mouvement polarisé des cellules. Cette migration est étudiée à tous les niveaux : modifications du cytosquelette, molécules à la surface des cellules qui vont permettre le mouvement, etc.

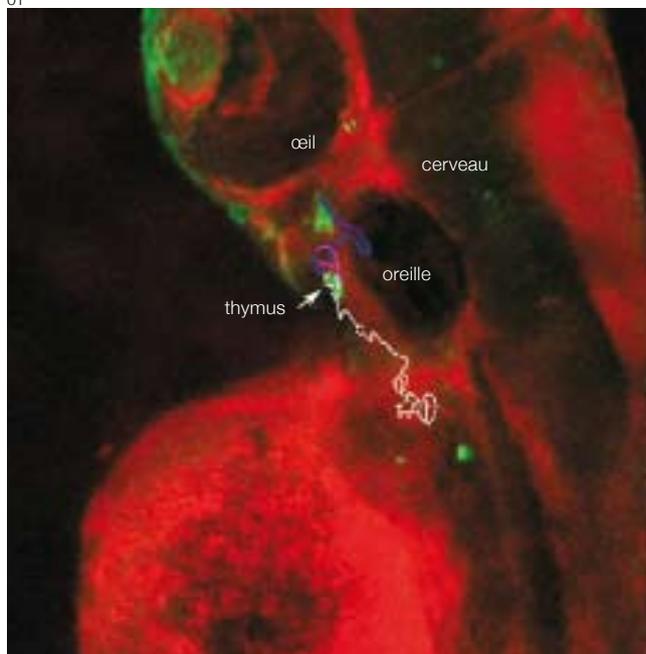
**Ce département  
collabore avec plusieurs  
autres pour bénéficier  
de compétences en  
immunologie, génomique  
ou microbiologie.**

# Biologie du développement

Comment un organisme multicellulaire, tel que l'Homme, peut-il se former à partir d'un œuf fertilisé ? Dans ce processus, quels sont les rôles respectifs de l'inné et des facteurs non génétiques ? Comment fonctionnent les cellules souches ? Quel est leur rôle et quels sont leurs mécanismes de régulation ? Comment un organisme multicellulaire assure-t-il sa coordination et son fonctionnement intégré à travers des années voire des décennies ? Voilà le type de questions qui sont explorées au sein du département.

01. La transparence de l'embryon de « poisson-zèbre » (danio zébré) permet de suivre en temps réel, de façon non invasive, les migrations des cellules dans l'organisme vivant, ici par microscopie de fluorescence confocale. Les pointillés blancs, bleus, et roses retracent les migrations respectives de trois cellules précurseurs de lymphocytes pendant une dizaine d'heures jusqu'au thymus naissant (unité Macrophages et développement de l'immunité).

01



## L'unité Cellules souches et développement

Elle utilise des outils génétiques pour étudier les cellules souches et leurs descendants au cours du développement embryonnaire et postnatal du muscle squelettique, afin de comprendre comment se forme ce tissu, et comment il se régénère après blessure ou dans les pathologies musculaires. Avec des approches de biologie cellulaire et vidéomicroscopie, une attention particulière est portée aux mécanismes d'auto-renouvellement des cellules souches à travers des divisions cellulaires symétriques ou asymétriques. Le groupe de « Génétique fonctionnelle de la souris » caractérise la biologie des cellules souches embryonnaires et adultes, grâce à des mutations ciblées chez la souris. Ils ont récemment pu déterminer les étapes de la différenciation des cellules souches des mélanocytes et démontré qu'elles dépendent de l'activité de la voie Notch/RBP-J. Notchless (/Nle/) initialement identifié chez la drosophile comme un modulateur de l'activité de la voie Notch, également impliqué dans la survie des cellules souches embryonnaires et dans le maintien des cellules souches adultes, mélanocytaires et hématopoïétiques.

La transition entre cellule souche pluri-ou totipotente et cellule différenciée dépend en grande partie des mécanismes épigénétiques qui sont étudiés par trois des unités du département, dont l'unité de Génétique moléculaire murine qui poursuit ses recherches sur l'inactivation du chromosome X, paradigme par excellence du contrôle épigénétique. Ces recherches récentes ont, pour partie, exploré la relation entre la pluripotence, assurée par les facteurs tels que Nanog, Oct3/4 et Sox2 et la mise en place de l'inactivation du chromosome X. La relation entre ces facteurs et la régulation de Xist, facteur clé dans l'initiation de l'inactivation, a pu être démontrée. D'autres études portant sur l'analyse génomique comparée du Xic (X-inactivation centre) chez les primates et chez les marsupiaux cherchent à mieux cerner les éléments impliqués dans l'initiation de l'inactivation et leur conservation au cours de l'évolution.

## L'unité de Génétique du développement humain

Le groupe de « Génétique et épigénétique de la drosophile » étudie la fonction et le mécanisme d'action des petits ARN chez la drosophile. Une partie de ses activités concerne la caractérisation de l'expression des miRNA au cours de la métamorphose. Ainsi, ils ont pu détecter trois miRNA induits spécifiquement à cette période du développement, probablement en réponse au pic de l'hormone stéroïde ecdysone. Une deuxième activité concerne la caractérisation de gènes candidats potentiellement impliqués dans la biogenèse des miRNA en combinant un crible RNAi pangénomique et un système indicateur génétique normalement réprimé de façon constitutive par des miRNA.

Les recherches du groupe de « Régulation épigénétique » explorent la régulation de la transcription par la chromatine avec un intérêt particulier pour les mécanismes impliquant des ARN. Ils ont récemment montré que des protéines de la famille HP1 contrôlaient la répression du promoteur du VIH1 et que leur recrutement dépend de la transcription par la RNAPII de l'ARN court régulateur nommé TAR. Le groupe poursuit également l'étude du rôle des facteurs de la chromatine dans la régulation de l'épissage alternatif en exploitant un système couplant transcription et épissage *in vitro*.

Cette idée de l'importance, à la fois, des facteurs génétiques et épigénétiques dans le fonctionnement des tissus se retrouve dans les études de la détermination sexuelle et l'infertilité chez l'Homme menées dans l'unité de Génétique du développement humain. Les erreurs de la détermination sexuelle chez l'Homme conduisant à des réversions sexuelles sont souvent associées à des anomalies chromosomiques. L'unité a entrepris avec succès une analyse, par microarrays, de la présence de microréarrangements génomiques chez des patients >>

présentant des anomalies du développement gonadique (*High resolution comparative genomic hybridization*). En parallèle, la recherche des causes, génétiques et épigénétiques de l'infertilité masculine sont poursuivies par analyse des gamètes de patients présentant une faible qualité spermatique.

### L'unité de Génétique moléculaire du développement

Elle étudie la formation du muscle du squelette et du cœur, en utilisant les outils génétiques chez la souris. Ils ont démontré que les facteurs Six1/4 (avec P. Maire), aussi bien que Pax3, régulent directement le gène de détermination myogénique, Myf5, l'activité transcriptionnelle de Pax3 dépendant à son tour de la voie de signalisation Wnt/PKC (avec S. Brunelli). L'unité a d'autre part mis en évidence un deuxième champ cardiaque dont ils démontrent que la contribution au cœur est contrôlée par une boucle de régulation entre le facteur Nkx2.5 et les signaux Bmp2/Smad1 (avec R. Harvey). L'analyse de marqueurs génétiques et du comportement clonal a donné de nouveaux aperçus sur la formation cardiaque, avec des implications pour les malformations congénitales de la voie efférente du cœur.

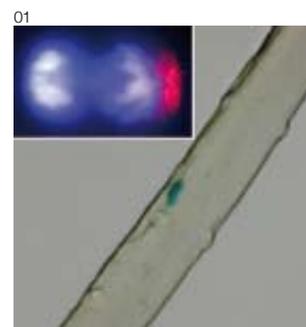
### L'unité de Génétique moléculaire de la morphogenèse

Elle étudie le rôle des gènes de la famille Msx dans le patterning et la morphogenèse du membre, dans la spécification des territoires dorsaux du tube neural et la formation des vaisseaux sanguins à l'aide des mutants conditionnels. Ainsi le rôle des gènes Msx dans la spécification du territoire présomptif du pouce et le contrôle de l'apoptose dans ce territoire, en relation avec la voie de signalisation Shh/Gli3R a pu être établi.

Les activités du département émergent sur des maladies sur quatre points : les petits ARNs et les activités antivirales de ces molécules, les études sur le gène HNF1 et la polykystose, les études génétiques et moléculaires sur la sensibilité au diabète de type 1 et aux maladies infectieuses.

Le laboratoire d'Expression génique développement et maladies a démontré que l'inactivation du gène HNF1beta spécifiquement dans le rein induit une polykystose rénale (PKD) dès la naissance. Ce phénotype est lié à un défaut d'expression de plusieurs gènes cibles impliqués dans la PKD. De façon surprenante, quand le gène HNF1beta est inactivé chez des souris adultes, aucune anomalie rénale n'est observée. Ces résultats suggèrent que HNF1beta joue un rôle crucial dans le maintien de la structure tubulaire dans le contexte prolifératif qui caractérise l'élongation des tubules rénaux pendant la morphogenèse rénale.

Le groupe de Génétique fonctionnelle de la souris étudie l'infection de la souris par les agents pathogènes responsables de la Fièvre de la Vallée du Rift, à l'origine de fièvres hémorragiques, de la Fièvre du Nil occidental qui cause des encéphalites mortelles, et de la peste afin d'identifier les mécanismes impliqués dans la sensibilité aux maladies infectieuses. Leurs analyses récentes ont permis de caractériser les régions chromosomiques impliquées dans la résistance des souris/Mus spretus/SEG/Pas à la Peste et dans l'extrême sensibilité des souris MBT/Pas à la Fièvre de la Vallée du Rift.



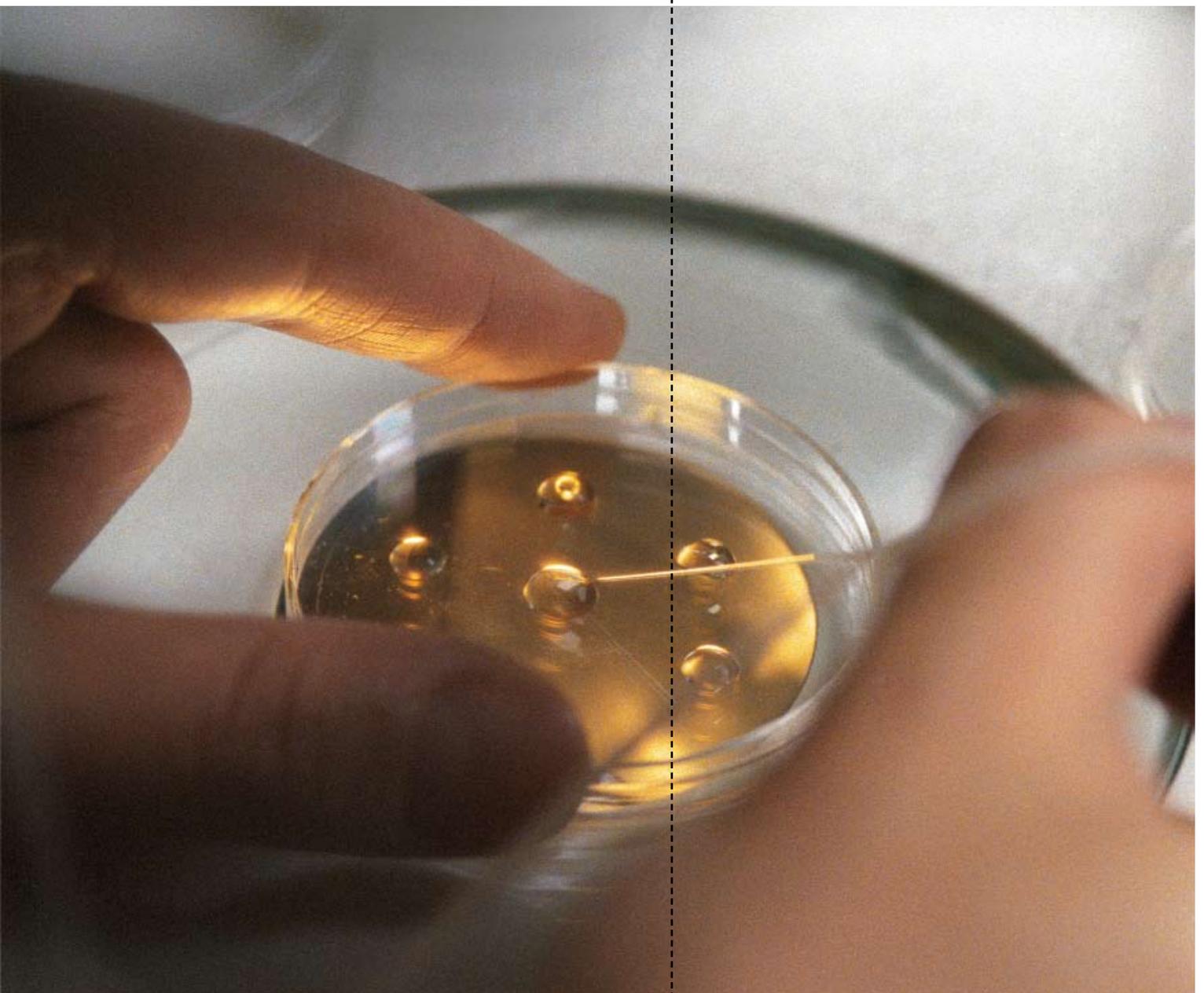
01. Au stade postnatal et adulte, les cellules satellites du muscle squelettique représentent une population potentielle de cellules souches. Ces cellules peuvent être identifiées avec des souris génétiquement modifiées Myf5nlacZ/+ comme on peut le voir sur les fibres (en bleu). Les myoblastes primaires dérivés des cellules satellites

peuvent se diviser de façon asymétrique (encadré; le facteur Numb en rouge dans une des cellules filles; ADN bleu) ou symétrique durant la division cellulaire. La division asymétrique est considérée comme un mécanisme d'autorenouvellement des cellules souches (unité Cellules souches et développement).

## Les mouvements cellulaires

L'importance du comportement cellulaire, mouvement, croissance et destin pour le développement embryonnaire est explorée par l'unité de Biologie moléculaire du développement. Ses études utilisent comme système d'analyse, tantôt des embryons de souris, de poissons-zèbres et d'un chordé invertébré, l'amphioxus et exploitent une approche combinant l'analyse clonale rétrospective LaacZ à une approche prospective dans laquelle des clones de cellules sont marqués à un moment précis du développement. L'étude du comportement des cellules de l'ectoderme de surface, du neurectoderme et du mésoderme durant la gastrulation et l'élongation de l'embryon a ainsi été abordée permettant de montrer comment

le comportement des cellules affecte l'organisation et la forme du tissu et comment le contrôle de l'état d'indifférenciation des cellules est exploité dans la morphogenèse. Cette idée de l'importance des mouvements cellulaires dans l'embryogenèse se retrouve également dans les travaux de l'unité Macrophages et développement de l'immunité qui étudie la mise en place du système immunitaire et la transition entre le système hématopoïétique primitif et le système définitif chez le poisson-zèbre. Leurs travaux ont permis de visualiser, pour la première fois chez un vertébré en temps réel, l'émergence des cellules souches hématopoïétiques dans l'embryon, puis les voies de leur migration pour aller coloniser les tissus hématopoïétiques ainsi que le thymus naissant.





**D'autres études portent sur la caractérisation structurale et fonctionnelle d'antigènes d'agents infectieux.**

# Biologie structurale et chimie

Les recherches menées dans le département visent à comprendre les relations entre la structure et les fonctions des molécules biologiques au niveau atomique, et plus particulièrement le rôle de ces dernières en pathologie humaine. À cette fin, les chercheurs privilégient l'étude des structures tridimensionnelles et des interactions de ces molécules par des approches biophysiques et biochimiques. Les connaissances ainsi acquises, associées aux recherches en chimie, peuvent permettre d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques.

## Détermination des structures 3D

La détermination des structures tridimensionnelles des protéines et acides nucléiques est indispensable pour comprendre leur fonction au niveau moléculaire et atomique. Le département utilise, à cette fin, plusieurs méthodes : diffraction des rayons X, résonance magnétique nucléaire (RMN), modélisation et caractérisation biochimique et biophysique. La radiocristallographie fournit des images haute résolution très détaillées, idéales pour engager des études de conception de médicaments sur des cibles potentielles. La RMN permet d'accéder à la structure de molécules en solution et éventuellement de caractériser leurs interactions avec d'autres partenaires, tels que des protéines, de l'ADN ou d'autres molécules. Cette approche est complémentaire de la cristallographie puisqu'elle permet d'étudier, à l'échelle atomique, des complexes de faible affinité. La modélisation informatique joue un rôle clé dans le travail structural, que ce soit pour la détermination des structures ou pour leur exploitation. Parallèlement aux recherches de méthodes d'affinement des structures, d'importants efforts sont déployés pour caractériser et comprendre les modifications structurales qui accompagnent la fixation de ligands. Les activités de biologie structurale sont étayées de recherches en chimie de synthèse qui visent à concevoir des molécules biologiquement actives (peptides, glycoconjugués, nucléotides modifiés, etc.) présentant un intérêt d'un point de vue thérapeutique (par exemple, inhibiteurs d'enzymes ou vaccins) et fondamental. En plus de ses neuf entités de recherche, le département comporte sept plates-formes technologiques : production de protéines et d'anticorps monoclonaux, cristallogénèse et diffraction des rayons X, protéomique, microscopie ultrastructurale, analyse et microséquençage des protéines, synthèse d'oligonucléotides longs, biophysique.

## Structure, fonction et thérapie

Les structures tridimensionnelles de nombreuses protéines de différents pathogènes ont été résolues dans le département. De récents travaux ont permis la détermination, aux rayons X, de plusieurs structures de cristaux de protéines susceptibles de représenter des cibles de médicaments en raison de leur importance pour le pathogène, telles que la proline racémase du *Trypanosoma cruzi*, la 6-phosphogluconolactonase du *T. brucei*, le régulateur global de la synthèse des acides gras présent chez certaines bactéries pathogènes à Gram+ (*Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*), les Ser/Thr protéines kinases et phosphatases de *Mycobacterium tuberculosis* ou la phosphatidyl-inositol-mannosyl-transférase (PimA), une enzyme de synthèse de la paroi cellulaire mycobactérienne.

D'autres études se portent sur la caractérisation structurale et fonctionnelle d'antigènes d'agents infectieux qui sont des candidats vaccins ou des cibles pour la conception de médicaments. En 2007, les travaux sur les antigènes de *Plasmodium* et *Shigella flexneri* se sont poursuivis, à l'instar des recherches sur les recombinaisons spécifiques du site et les phospholipases A2 neurotoxiques et anticoagulants. Dans le cadre du développement d'un vaccin glucidique synthétique contre la shigellose, des déterminants antigéniques ont été étudiés par cristallographie et RMN. L'apparition rapide d'une résistance des pathogènes aux traitements exige la mise au point de nouveaux agents thérapeutiques. Les travaux effectués au sein du département ont récemment permis la caractérisation structurale détaillée de l'un des mécanismes de résistance aux médicaments.

Des avancées majeures ont été réalisées au niveau fonctionnel et structural grâce aux études menées sur la protéine NEMO, un facteur central de régulation de la voie NF- $\kappa$ B. En effet, cette protéine jouant un rôle dans la maladie (cancer, inflammation), les connaissances acquises sur sa structure offrent de précieuses informations sur sa fonction. Les cristaux diffractants d'une >>

grande partie de cette protéine ont été obtenus, et la structure d'un doigt de zinc de cette dernière a été déterminée par RMN. La RMN a aussi été employée pour caractériser les protéines bactériennes impliquées dans l'acquisition de l'hème, les facteurs de transcription viraux et les interactions des domaines PDZ dans les infections virales. La modélisation moléculaire constitue un autre outil précieux pour l'étude des interactions de protéines. Un très grand nombre de molécules peuvent ainsi être criblées et fixées virtuellement sur ordinateur pour identifier des inhibiteurs potentiels. Ces molécules sont ensuite testées expérimentalement. Le criblage virtuel réalisé au sein du département a permis l'identification de plusieurs composés inhibant des protéines essentielles des agents du paludisme et de la tuberculose.

Les changements et la flexibilité conformationnels jouent un rôle majeur dans les interactions protéine-ligand. La protéine FapR en est le parfait exemple. La structure de cette protéine a été déterminée avec son effecteur naturel et dans un état libre, montrant un changement conformationnel important entre les deux états. À l'aide de techniques de modélisation moléculaire, les chercheurs du département se sont efforcés de caractériser de manière détaillée ces transitions conformationnelles afin, par exemple, d'imaginer une voie entre ces deux états. Indépendamment du fait que ces transitions présentent un intérêt fondamental, leur simple compréhension pourrait ouvrir de nouvelles perspectives de conception d'agents thérapeutiques.

### Déterminants antigéniques et développement de vaccins

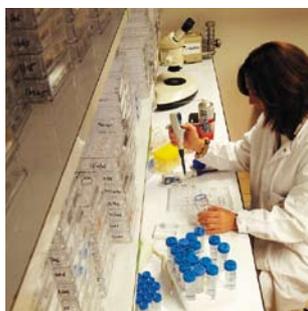
La synthèse et la caractérisation structurale et biochimique de déterminants antigéniques, ainsi que des mécanismes de reconnaissance antigéniques, constituent un autre aspect des recherches menées dans le département. Ces travaux ont un intérêt biomédical évident pour le développement de nouvelles stratégies vaccinales prophylactiques et/ou thérapeutiques. Les déterminants antigéniques étudiés peuvent être de nature

protéique et/ou glucidique. Les travaux menés au sein du département visent à caractériser, *via* une approche structurale et l'appui de la chimie synthétique, les structures de ces antigènes, ainsi que les complexes de ces antigènes avec des anticorps spécifiques neutralisants. Une connaissance détaillée des mécanismes de reconnaissance moléculaire apporte des informations capitales pour l'optimisation de tels candidats vaccins.

L'association de la chimie de synthèse aux études immunologiques a permis l'identification d'un pentadécaoside, qui constitue un excellent mime fonctionnel de la partie polyosidique (antigène O) du lipopolysaccharide de *Shigella flexneri* de sérotype 2a. Un candidat vaccin glucidique synthétique a été proposé pour lutter contre cette infection. Les recherches physicochimiques et structurales ont contribué à une meilleure compréhension des bases moléculaires de ce réseau de reconnaissance lipopolysaccharide-anticorps.

Le développement de vaccins anticancéreux fondés sur un marqueur tumoral osidique Tn fait également l'objet d'un programme de recherche. Un vaccin synthétique, MAG (*Multiple Antigenic Glycopeptide*) a été mis au point, et des stratégies de synthèse enzymatique ont été instaurées pour faciliter la préparation de ce type de produit complexe. Les vaccins glycoprotéiques obtenus sont constitués d'une mucine associée à des cancers et présentent une forte densité en antigènes Tn.

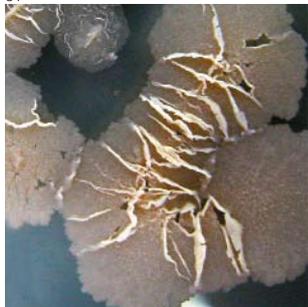
Enfin, une autre approche exploite les propriétés d'une toxine bactérienne (la toxine adénylcyclase produite par *Bordetella pertussis*, la bactérie responsable de la coqueluche) pour cibler sélectivement des antigènes d'intérêt dans les cellules présentatrices d'antigènes, afin d'induire des réponses immunitaires à médiation cellulaire spécifiques (lymphocytes T-CD4+ et T-CD8+). Des développements cliniques sont envisagés pour plusieurs de ces approches vaccinales. Ces études sont menées en étroite collaboration – pour la composante immunologique notamment – avec différentes équipes d'autres départements de l'Institut Pasteur.



# Génomes et génétique

L'idée d'information, importante malgré son abstraction en raison de ses conséquences innombrables, est centrale dans les travaux du département Génomes et génétique. C'est une information qui s'exprime dans une cellule se développant dans un environnement particulier, et c'est encore une information qui est transmise de génération en génération par l'hérédité. La façon dont est lu et compris le texte du génome est une première voie où s'exprime l'information. La façon de se comporter dans un environnement compliqué en est une autre. C'est ce qu'explorent nos travaux.

01



01. Colonies de *Mycobacterium tuberculosis* sur boîte de gélose 7H11 (unité postulante de Pathogénomique mycobactérienne intégrée.)

## Premières observations

Comme toute science, la biologie a commencé par un travail d'inventaire. Classifier fait apparaître des parentés, et la biologie, dont l'atome est la cellule, a vite découvert toutes sortes de transitions entre les espèces. Pasteur met la chimie au centre en découvrant que « la dissymétrie, c'est la vie ! » Weissman, séparant le corps cellulaire de son pouvoir de transmettre l'hérédité pointe vers le lieu de la transmission des caractères, le noyau. Johanssen sépare ce qui est transmis au travers des générations par les gènes, le génotype, et la manifestation individuelle du génotype, le phénotype. Au tournant du  $xx^e$  siècle, l'introduction de la mouche drosophile comme animal de laboratoire commence à établir les grandes lois de la génétique. Longtemps pourtant on ignore que les bactéries, ces microbes sans noyau, obéissent aussi aux lois communes de l'hérédité, et les liens entre la chimie et la génétique restent ténus. Puis tout s'accélère : c'est une bactérie, le pneumocoque, qui permet de découvrir que la nucléine du noyau, purifiée sous la forme d'un acide désoxyribonucléique, l'ADN, est le support de l'hérédité, ou du moins de la part génétique de celle-ci. Et de très nombreux travaux concourent alors à la découverte de la structure de l'ADN et de ses relations avec ce qu'il exprime en fonction de l'environnement où il se trouve.

## Technologie et génétique

Le concept de programme génétique prend tout son sens lorsqu'est comprise la correspondance entre gènes et protéines, via la règle du code génétique. Cela ne serait resté qu'une métaphore — quelle relation entre la suite de quatre motifs chimiques de base enchaînés dans l'ADN dont l'alphabet A, T, G, C est désormais si familier, et la fonction d'une protéine ? — si le développement de plusieurs approches conceptuelles et technologiques dans des domaines bien différents ne s'était produit au même moment. L'arithmétique conduisait aux ordinateurs.

Elle créait aussi de profondes réflexions sur l'information véhiculée par les suites de symboles (« textes », « séquences ») dans la création de comportements nouveaux par tous les systèmes qui savent les gérer. La biochimie déterminait la nature exacte de l'enchaînement des bases de quelque ADN que ce soit. Il devenait possible de connaître le texte d'un gène, la séquence de son ADN représentée comme un texte écrit avec un alphabet de quatre lettres. La génomique, complémentaire de la génétique, était née. Et l'on comprend alors l'organisation du département autour de recherches utilisant pour l'essentiel des ordinateurs et de plates-formes technologiques à grand débit pour permettre l'étude expérimentale d'organismes qui vont des bactéries à l'Homme.

## Biologie synthétique ou symplectique

La révolution qui change aujourd'hui notre vision du monde est que nous pouvons tenter de reconstruire la cellule, à partir de ce que nous connaissons. Cette nouvelle biologie, « synthétique » pour les uns, « symplectique » (c'est-à-dire faite de l'entrelacement des processus biologique comme font les tisserands) pour les autres, nous permettra de nous mesurer à la réalité, et de voir si nous avons en effet bien compris ce qu'est la vie. Elle apparaît pourtant dans un contexte paradoxal : alors qu'on pensait que la plupart des fonctions biologiques étaient connues, le séquençage de génomes complets nous a mis en face de notre ignorance. Nous observons systématiquement qu'au moins la moitié des gènes mis au jour dans tout nouveau projet ne ressemble à rien de connu jusque-là ! Ainsi, au lieu de limiter notre connaissance comme certains l'ont craint, la génomique l'ouvre. Il y a aujourd'hui bien plus de questions nouvelles à poser sur le vivant qu'il y a vingt ans. Mais ces questions se posent alors qu'en parallèle nous comprenons de mieux en mieux ce qu'est la vie : nous assistons à l'une de ces révolutions coperniciennes >>

qui déplacent le champ de notre compréhension, et d'un univers étriqué nous font passer à un univers immense. Nous savons désormais décomposer les génomes en deux grandes parties.

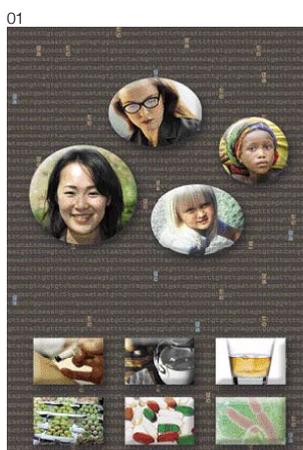
La première est celle qui permet la vie proprement dite, la deuxième permet la vie en contexte, l'occupation d'une niche écologique particulière. La première est donc l'objet des travaux de ceux qui souhaitent comprendre ce qu'est la vie, la deuxième celle qui traite des modes de vie, et par conséquent, dans le cas des microbes pathogènes par exemple, des caractères qui leur donnent ces propriétés qu'on souhaite combattre.

### Quelques exemples illustrant comment se gère l'information biologique depuis le génome jusqu'à l'organisme entier

La tuberculose continue d'affecter des millions de personnes dans le monde, et telle qu'elle est, la vaccination n'a pas toute l'efficacité qu'on pourrait souhaiter. C'est que les bactéries savent remodeler la partie de leur génome qui définit leur niche. L'analyse de la plasticité du microbe de la maladie permet désormais de mieux comprendre les variations de l'efficacité du vaccin. Cela nous donne de nouvelles pistes pour l'améliorer et pour trouver des médicaments nouveaux contre les formes multirésistantes de la maladie qui commencent à devenir préoccupantes.

> Le microbe est une facette de la maladie, mais il n'y a pas de maladie sans hôte. Au cours de l'évolution, les Hommes et les animaux ont développé toutes sortes de mécanismes de défense. La maladie est une puissante force de sélection, aussi les groupes qui ont survécu sont ceux qui ont su mettre en place, et transmettre à leur descendance, de subtils mécanismes de lutte contre l'infection. Les travaux de génétique humaine du département commencent à bien comprendre la répartition des gènes qui permettent la résistance aux virus et aux bactéries les plus communs.

> Et que voit-on dans les génomes bactériens ? On l'a dit, ils sont faits de deux grandes parties. L'étude de celle qui correspond aux fonctions essentielles à la vie, qu'on retrouve systématiquement dans tous les génomes bactériens a des propriétés surprenantes. Si l'on analyse en détail la façon dont les gènes qui la constituent restent regroupés, on trouve trois grands ensembles. Et ces ensembles nous proposent un scénario d'une origine de la vie à la surface des pierres. Ainsi nous serions encore bien plus proches de l'origine que ce que nous pouvons penser. Des réactions chimiques à la surface de solides chargés auraient d'abord formé les constituants élémentaires nécessaires à la formation des molécules de la vie, à la catalyse, et à la formation des membranes cellulaires. Puis des ARN se seraient substitués à ces solides primitifs et auraient poursuivi les constructions métaboliques. Comme ces molécules ont la propriété de pouvoir à la fois se comporter comme des enzymes et comme des textes analogues aux gènes, ils auraient permis la découverte des lois de l'hérédité et de l'expression des gènes, avant de donner naissance à une forme chimiquement nettement plus stable, celle de l'ADN...



01. La plupart des variations génétiques (mutations ou polymorphismes) dans le génome humain n'ont pas d'effets phénotypiques. En revanche, une partie de cette variabilité peut expliquer nos différences phénotypiques bénignes, comme les différences physiques entre individus ou

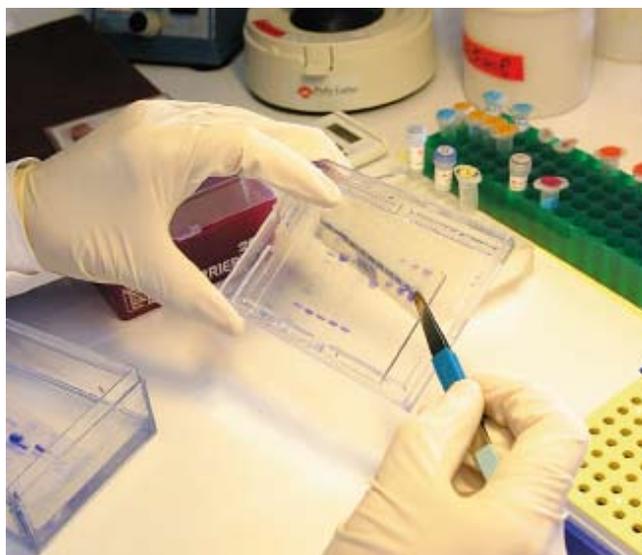
groupes ethniques, mais également les différences dans le métabolisme de certains aliments comme le lait ou l'alcool ou de certains médicaments (pharmacogénétique), dans l'efficacité de la vaccination, ainsi que nos différentes sensibilités à l'infection (unité Génétique évolutive humaine/Brief).

**La tuberculose continue d'affecter des millions de personnes dans le monde, et telle qu'elle est, la vaccination n'a pas toute l'efficacité que l'on pourrait souhaiter.**



# Immunologie

Le département d'Immunologie s'intéresse au développement du système immunitaire, aux mécanismes fondamentaux des réponses immunitaires et à leur régulation, à l'immunité anti-infectieuse et antitumorale, à l'inflammation, physiologique et pathologique. Il s'est engagé dans la construction de souris « humanisées » pour établir des modèles murins de maladies humaines.



**Deux équipes du département Infection et épidémiologie et une équipe d'un Institut du Réseau international des Instituts Pasteur sont associées au département.**

Le département comprend dix unités de recherche, quatre groupes à cinq ans, un laboratoire et une plate-forme. Un peu moins de 200 personnes y travaillent. Par ailleurs, deux équipes du département Infection et épidémiologie et une équipe d'un Institut du Réseau international des Instituts Pasteur sont associées au département d'Immunologie. Les recherches menées dans le département d'Immunologie vont des travaux les plus fondamentaux à des études cliniques. Elles peuvent être regroupées en trois thèmes principaux.

### Trois thèmes de recherche

#### Développement et homéostasie du système immunitaire

Le système immunitaire est constitué par plusieurs populations de cellules qui dérivent des cellules hématopoïétiques. Ces cellules se différencient au cours de l'embryogénèse. Elles circulent dans les vaisseaux sanguins et lymphatiques et se rassemblent pour former d'organes lymphoïdes. Elles se multiplient au cours de la réponse immunitaire.

Les travaux menés dans le département portent sur les mécanismes qui déterminent et qui contrôlent tous ces processus : la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en précurseurs des cellules lymphoïdes, les mécanismes qui déterminent la différenciation des cellules NK et NKT, les mutations somatiques qui façonnent le répertoire immunitaire et qui contrôlent l'affinité des anticorps, les processus qui permettent la constitution et l'organisation des organes lymphoïdes périphériques, les mécanismes qui contrôlent l'expansion et la contraction lymphocytaire au cours de la réponse immunitaire et qui maintiennent l'équilibre des différentes populations, les mécanismes de mort programmée impliqués dans l'élimination des cellules auto-réactives et des cellules transformées.

#### Immunité innée et immunité acquise

On sait maintenant que nous avons « deux systèmes immunitaires » : un système immunitaire archaïque, et un système immunitaire d'apparition plus récente. Le système primitif confère une immunité « innée ». Il est constitué par un ensemble de cellules qui, parce qu'elles possèdent des récepteurs pour des structures conservées par de nombreux microorganismes, peuvent interagir avec les pathogènes et les détruire. Ces cellules sont immédiatement mobilisables et fonctionnelles. La réponse immunitaire innée est immédiate. Le système immunitaire moderne confère une immunité « adaptative », spécifique d'un antigène donné. Il est caractérisé par des cellules spécialisées possédant des récepteurs dont la spécificité, beaucoup plus fine, leur permet de « reconnaître » les antigènes sous différentes formes. Ce sont les lymphocytes. Les lymphocytes capables de reconnaître un antigène donné sont peu nombreux et ils doivent d'abord se multiplier pour agir sur l'antigène. Ils doivent également se différencier, en cellules productrices d'anticorps ou en cellules cytotoxiques par exemple. La réponse immunitaire adaptative prend plusieurs jours pour s'établir.

Mais le nouveau système immunitaire n'a pas remplacé l'ancien. L'immunité adaptative dépend en effet de l'immunité innée, et à deux moments critiques de la réponse immunitaire. Des cellules de l'immunité innée, les cellules dendritiques, captent et dégradent l'antigène, puis associent les fragments qui en dérivent à leurs molécules d'histocompatibilité pour les « présenter » aux lymphocytes T. Cette présentation de l'antigène par les cellules de l'immunité innée aux lymphocytes est nécessaire pour que se développe une immunité acquise. Lorsque des anticorps ont été produits, ceux-ci diffusent dans tout l'organisme. En se fixant sur des récepteurs pour les anticorps exprimés par de très nombreuses cellules, ils confèrent à ces cellules dépourvues de structure de reconnaissance pour l'antigène, de véritables récepteurs d'antigène qui ressemblent à ceux des lymphocytes B. Les anticorps « enrôlent » les cellules de l'immunité innée dans l'immunité acquise.



## Le département se tourne également vers la recherche clinique, avec la création d'un Centre d'immunologie humaine.

### Les équipes du département

Les équipes du département d'immunologie étudient de nombreuses facettes de ces interactions. Certaines étudient le développement des réponses immunitaires innées et leur régulation, les cytokines et les facteurs de croissance impliqués, les récepteurs et les signaux intracellulaires qu'ils engendrent. D'autres équipes étudient le développement des réponses immunitaires acquises, de la prise en charge des antigènes par les cellules dendritiques et

leur présentation, aux mécanismes effecteurs, cellulaires et humoraux, en passant par leur régulation. Ces études sont menées dans des modèles *in vitro* et *in vivo*, murins et humains. Elles utilisent des techniques d'analyse de l'expression génique, des techniques biochimiques, des techniques d'analyse cellulaire par cytométrie en flux, des techniques d'imagerie sur des coupes de tissus et d'organes, des techniques de vidéo-microscopie intravitale à deux photons.



## Réponses immunitaires et pathologies

Les réponses immunitaires protègent contre les infections, contre certains cancers aussi. Plusieurs équipes du département étudient les mécanismes protecteurs de l'immunité anti-infectieuse ou anticancéreuse. Certaines cherchent à rendre ces mécanismes plus efficaces en élaborant divers protocoles de vaccination ou d'immunothérapie.

Mais les réponses immunitaires peuvent être, elles-mêmes, pathogènes. Des mécanismes capables de tuer sont en effet potentiellement dangereux. Lorsqu'ils se « trompent » de cible comme dans l'autoimmunité, ou lorsque leur intensité est trop importante comme dans les maladies inflammatoires et les maladies allergiques. Les réponses immunitaires doivent donc être étroitement contrôlées par des mécanismes régulateurs. Plusieurs équipes du département d'Immunologie étudient ces mécanismes de régulation, leurs dérèglements et, éventuellement, leur utilisation à des fins thérapeutiques.

## Des souris et des Hommes...

Les techniques de recombinaison génétique et de transgénèse ont permis la construction d'un grand nombre de souris génétiquement modifiées. Ces souris fournissent des outils analytiques incomparables pour déterminer les rôles biologiques des molécules immunitaires. Il est donc important de développer des modèles murins de maladies humaines et de les transposer dans ces souris génétiquement modifiées. Les souris ne sont

cependant pas des Hommes. Le département s'est donc impliqué dans la construction et l'étude de souris « humanisées » chez lesquelles des molécules clés du système immunitaire, voire les cellules immunitaires auront été remplacées par leurs équivalents d'origine humaine.

Ainsi, des souris dont les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ont été remplacées par leurs équivalents humains deviennent capables de présenter les antigènes de la même façon que l'Homme. Ces souris seront précieuses pour explorer l'immunité antivirale et pour identifier des peptides immunogènes pour l'Homme, qui pourront être utilisés pour produire des vaccins.

De même, des souris dont les récepteurs d'anticorps ont été remplacés par leurs homologues humains permettent d'explorer les maladies inflammatoires induites par des anticorps comme les allergies ou certaines maladies autoimmunes. Elles permettront également d'évaluer l'efficacité et la toxicité d'anticorps thérapeutiques et de les optimiser.

Enfin, des souris, chez lesquelles les gènes dont l'expression est nécessaire au développement des cellules immunitaires ont été inactivés et qui sont dépourvues de système immunitaire, peuvent être « reconstituées » par des cellules lymphoïdes humaines et acquérir ainsi un système immunitaire humain. Elles constituent des modèles uniques pour étudier les réponses immunitaires humaines... chez la souris. Elles peuvent également accepter des tissus humains, comme de cellules hépatiques, par exemple, et être infectées par des virus responsables de maladies humaines, comme l'hépatite C, pour étudier les réponses immunitaires des cellules humaines *in vivo*.

## De l'immunologie fondamentale à l'immunologie clinique et de l'immunologie clinique à l'immunologie fondamentale

Le département d'Immunologie s'est engagé plus avant dans la recherche en immunologie humaine. Il est en effet important de confronter les résultats de la recherche fondamentale, conduite dans des modèles expérimentaux ou, *in vivo*, dans des modèles animaux, à la réalité de la physiologie humaine et des problèmes cliniques.

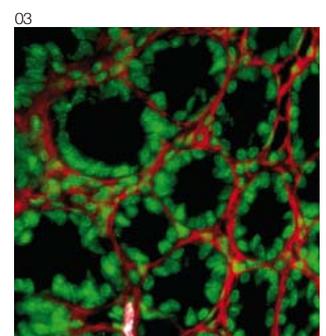
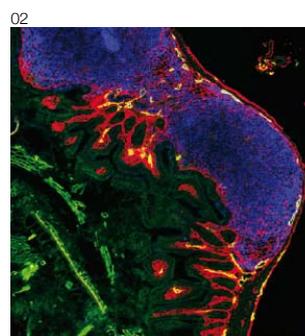
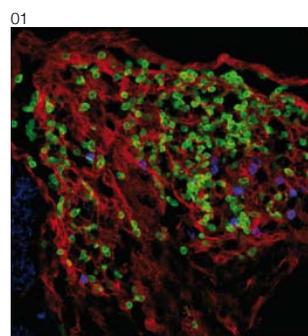
Dans ce but, il a été décidé de créer, début 2008, un Centre d'immunologie humaine (CIH) où pourront se rencontrer et travailler ensemble chercheurs et cliniciens. Ce projet a pour objectif non seulement de développer une recherche « translationnelle » permettant d'appliquer à des situations cliniques des concepts développés dans des modèles expérimentaux, mais également et, peut être surtout, d'élaborer les modèles expérimentaux permettant de répondre aux questions posées par les pathologies humaines. La pathologie est en effet souvent un formidable révélateur de la physiologie. Le CIH sera une plate-forme du département d'Immunologie, rattachée à l'Imagopole, ouverte aux chercheurs de l'ensemble du campus et aux cliniciens intéressés. Les projets qui y seront menés auront été soumis et sélectionnés par le Conseil scientifique du CIH.

01. Ganglion lymphatique

chez l'embryon.

02. Plaques de Peyer.

03. Intestin.





**Dans le monde,  
les infections tuent  
13 millions de personnes  
par an.**

# Infection et épidémiologie

Le département se caractérise par son approche globale du processus infectieux, alliant recherche fondamentale et recherche en santé publique. Les études portent sur les réservoirs et les modes de transmission des agents pathogènes, sur les pathogènes et leurs facteurs de virulence, sur les processus physiopathologiques de l'hôte (immunité innée, inflammation, désordres immunologiques), et sur la réponse aux traitements et aux vaccins.

## Une mission de santé publique

Pour mener à bien ces investigations chez l'Homme, de nombreuses études cliniques et épidémiologiques sont conduites en collaboration avec des cliniciens travaillant au sein de Centres hospitaliers nationaux, en collaboration avec le Réseau international des Instituts Pasteur et avec l'aide des Centres nationaux de référence (CNR) et entres collaborateurs OMS. Les CNR servent d'interface entre la réalité clinique au quotidien et la recherche fondamentale.

Ainsi les CNR, mais aussi les structures telles que le Centre médical, le Centre de recherche vaccinale et biomédicale, contribuent à la mission de santé publique de l'Institut Pasteur telle que l'a souhaitée son fondateur. En particulier la structure « Investigation clinique et appui à la recherche » apporte son aide aux unités du département et du campus pour mener à bien leurs recherches biomédicales. D'autres structures offrent leurs expertises technologiques au service du département et de l'ensemble du campus. C'est en particulier le cas de l'unité Histotechnologie et pathologie en charge des analyses d'histologie tant vétérinaires qu'humaines ou de la plate-forme de Génotypage des pathogènes et santé publique qui collabore avec les CNR dans le domaine du typage génétique, de l'identification moléculaire, de la génétique des pathogènes (bactéries, virus, parasites, champignons) et du suivi de leur évolution. Citons enfin la « Cellule d'intervention biologique d'urgence », appelée à répondre aux situations de crise lors de la résurgence de foyers infectieux et d'épidémie partout dans le monde.

## Les avancées en 2007

Au cours de l'année passée, de nouveaux éléments clés dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques de l'infection ont été apportés par les unités de Recherche du département en utilisant des modèles animaux des infections.

Il a été montré que la toxine œdémateuse du bacille du charbon (*Bacillus anthracis*) diminue l'expression de la phospholipase A2 de type IIA sécrétée par les macrophages alvéolaires. Cette étude identifie un nouveau mécanisme moléculaire mis en œuvre par *B. anthracis* pour échapper à la réponse immunitaire innée de l'hôte. L'étude de la pathogénicité de *Neisseria meningitidis*, l'agent de responsable de méningites et de septicémie foudroyante, est difficile en raison du manque de modèles expérimentaux. En effet, un élément majeur de l'infection est l'absorption de fer par des protéines qui se lient spécifiquement à la transferrine humaine mais pas murine.

Aussi, une avancée majeure a été la mise au point d'un nouveau modèle de méningococcémie expérimentale à l'aide de souris transgéniques exprimant la transferrine humaine. *Helicobacter pylori* est un agent pathogène de l'estomac à l'origine d'ulcère voire même de cancer gastrique. L'activation de NF- $\kappa$ B dans les cellules de la muqueuse gastrique pendant une infection aiguë a été mise en évidence pour la première fois. La capsule polysaccharidique de *Cryptococcus neoformans* est le principal facteur de virulence de champignon. Une «UDP-glucose épimérase» et une «UDP-galactose transporteur ont été identifiées comme indispensables à la virulence de *C. neoformans*. En utilisant des souris déficientes pour les récepteurs Toll-like (TLR) 4 et 2, il a été confirmé que la contribution de TLR4 et TLR2 était prédominante dans l'induction du TNF («Tumor necrosis factor») et de l'interleukine-10 par des bactéries à Gram-négatif. En revanche, l'absence de TLR2 ou de TLR4 ou de TLR9 n'a pas d'incidence sur la réponse aux bactéries à Gram positif. En l'absence de TLR2, la phagocytose s'est révélée essentielle pour la production de cytokines en réponse à *Staphylococcus aureus*. Les travaux de recherche biomédicale et en santé publique menés dans le département ont également permis d'apporter de précieuses informations lors d'études menées en collaboration avec le monde médical.

Un site dédié à la recherche sur l'hépatite C a été ouvert en Égypte, en collaboration avec l'Agence nationale pour la recherche sur le Sida et les hépatites virales. Parmi différents apports, mentionnons l'intérêt du dosage de l'alpha foetoprotéine sérique comme facteur prédictif de la réponse au traitement des patients souffrant d'une hépatite chronique. Par ailleurs, le niveau élevé de triglycérides observé chez des patients ayant guéri spontanément d'une telle infection suggère que des taux élevés de triglycérides au moment de l'infection aiguë pourraient avoir facilité la clairance virale.

Une nouvelle stratégie virale d'échappement immunitaire du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a été mise en évidence chez des patients chroniquement infectés par le VIH. L'activité cytotoxique spécifique contre le VIH des lymphocytes T cytotoxiques (CTL), nécessaire pour éliminer les cellules infectées, est inhibée par l'expression des récepteurs inhibiteurs spécifiques, normalement exprimés sur les cellules *Natural Killer* (iNKR), qui bloquent l'activation et les fonctions des CTL en réponse aux peptides dérivés du VIH. L'expression des iNKR est contrôlée par la charge virale, et est en corrélation avec l'évolution de la maladie. Dans les lymphocytes T CD4+ des patients HIV+, l'expression de la chaîne alpha du récepteur de l'IL-7 est proche de la normale, mais sa fonction est altérée. Ce défaut limite la réponse immunitaire et altère la boucle de régulation qui régule le nombre des lymphocytes CD4+ par l'IL-7.

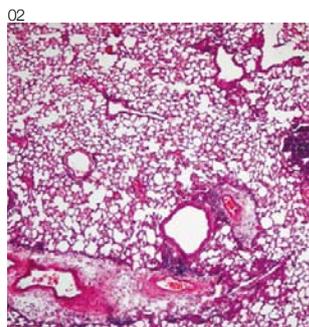
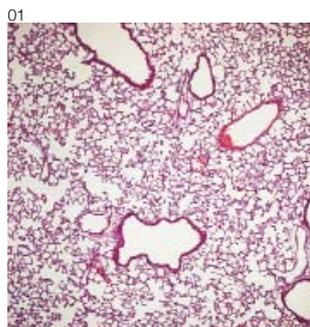
Il existe des patients qui ont contrôlé leur infection VIH pendant dix ans ou plus en l'absence de toute thérapie antirétrovirale. Chez ces patients, il a été montré que les réponses spécifiques au VIH sont caractérisées par un compartiment préservé de cellules T CD4+ mémoires, avec une capacité de sécrétion d'IL-2 intacte et une activation immunitaire des cellules T non préjudiciable. Une étude multicentrique a permis de déterminer de nouveaux facteurs pronostiques pour la cryptococcose, et de proposer de nouvelles mises en place de soins pour les patients. Des cas de choléra importés ont été signalés en 2007 pour quatre personnes ayant voyagé en Inde. Ces souches se sont avérées peu sensibles aux fluoroquinolones, un antibiotique recommandé pour les voyageurs avec des diarrhées infectieuses dans les pays en développement. Pour la première fois, la contamination d'un chat par un lyssavirus provenant d'une chauve-souris a été rapportée en France.

### La mission d'enseignement

De nombreux membres du département sont impliqués dans des activités d'enseignement soit en tant que responsables de cours donnés à l'Institut Pasteur, soit comme enseignants dans les universités françaises, ou à l'étranger dans le cadre de programmes d'enseignements internationaux.

### Applications de la recherche

Différents brevets ont été déposés en 2007, notamment ceux sur les biocapteurs, le diagnostic ou le dépistage de l'infection à arbovirus, et le typage moléculaire de salmonelles.

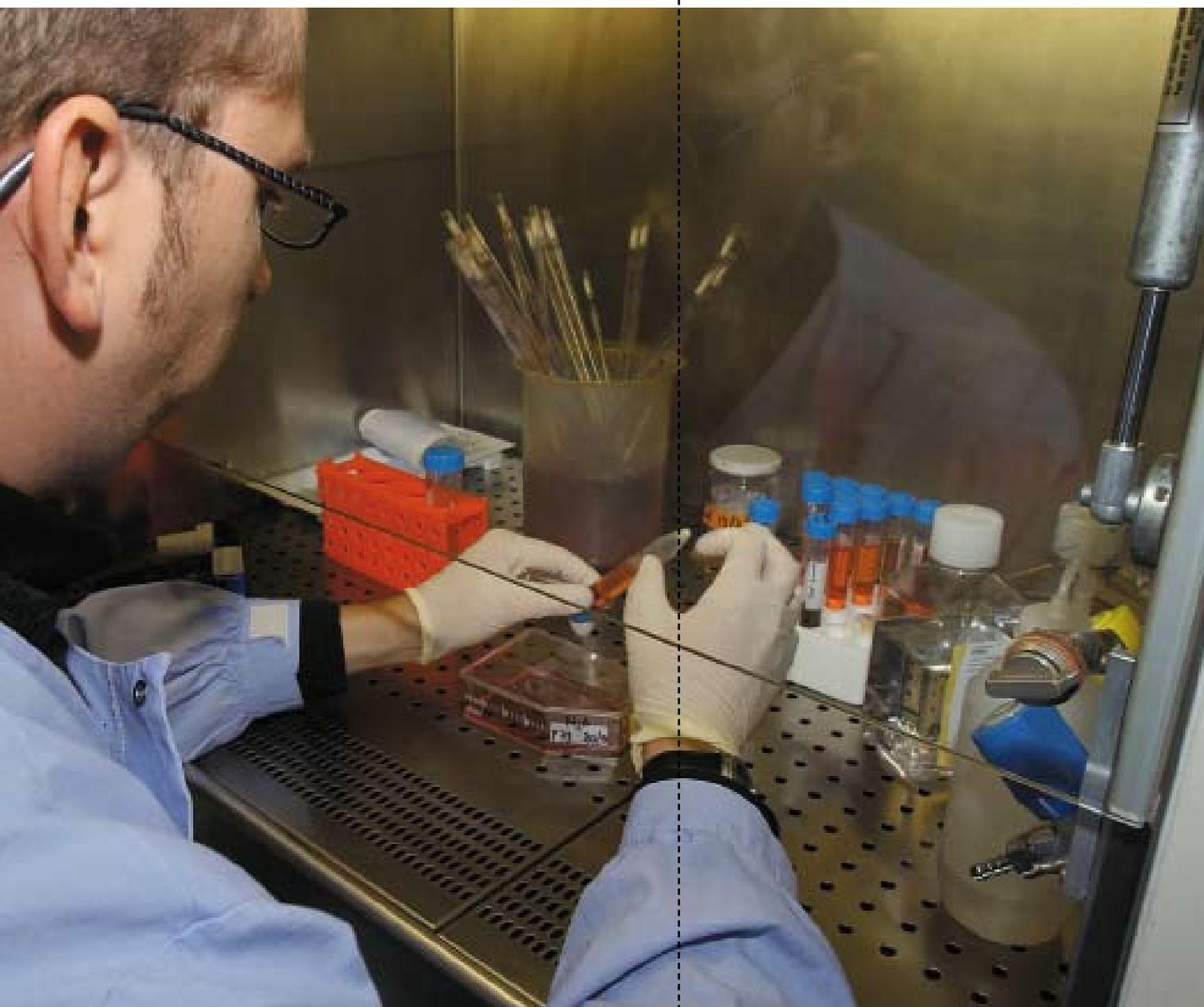


## Maladie infectieuse et santé humaine au cœur de nos efforts.

### ***Bordetella pertussis***

Des isolats cliniques de *Bordetella pertussis* (l'agent de la coqueluche) recueillis dans huit pays européens ont été analysés par électrophorèse en champ pulsé. Il a été observé que certains profils ont une plus grande capacité de propagation, suggérant une adaptation de certaines souches à leur environnement immunologique. Ceci illustre l'importance de poursuivre les programmes de surveillance des isolats de *B. pertussis*, dans la mesure où la diminution au cours du temps de l'immunité conférée par la vaccination et les varia-

tions des souches peuvent jouer un rôle déterminant dans la persistance de la coqueluche. Les services hospitaliers des urgences et les unités de soins intensifs sont très demandeurs de marqueurs précoces de l'infection. Certains, comme la procalcitonine et le TREM-1 soluble sont disponibles ou envisagés. Malheureusement, il a été démontré que les taux plasmatiques de ces deux marqueurs peuvent être augmentés au cours de processus non infectieux comme chez des patients qui ont été réanimés après un arrêt cardiaque.



# Microbiologie

Les micro-organismes servent de modèles pour comprendre les grands mécanismes du vivant et lutter contre les maladies d'origine bactérienne. Les enveloppes microbiennes, les interactions entre les micro-organismes et leur environnement et les mécanismes responsables du caractère pathogène de certaines bactéries sont particulièrement étudiés. Différents microbes importants pour l'écologie et/ou qui pourraient fournir des composants essentiels dans le futur (nouveaux antibiotiques, enzymes, nanomatériaux) font l'objet de recherches.

**L'équipe « Membranes bactériennes » a obtenu l'année dernière des résultats importants sur le mécanisme de transport du fer.**



01-02. *Listeria monocytogenes* sauvage s'échappe dans le cytoplasme des macrophages (image de gauche) alors que le mutant déficient pour la modification du peptidoglycane reste majoritairement dans des vacuoles où les bactéries sont dégradées (image de droite).



## Comprendre ce qui rend une bactérie pathogène

De nombreuses bactéries pathogènes sont étudiées dans notre département, citons *Staphylococcus aureus* (maladies nosocomiales), *Bacillus anthracis* (maladie du charbon), *Clostridium tetanii* (tétanos), *Yersinia pestis* (peste), ou encore *Helicobacter pylori* (ulcère et cancer gastrique). Les travaux réalisés visent à comprendre les mécanismes moléculaires qui confèrent à ces bactéries leur caractère pathogène, afin de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques.

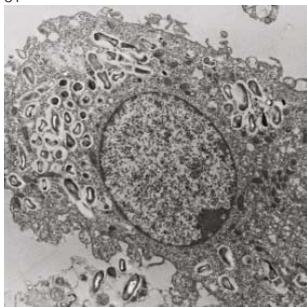
Ainsi, une équipe nouvellement créée dans notre département s'intéresse au rôle dans la pathogénicité de l'un des composants de la paroi bactérienne, le peptidoglycane. Celui-ci, constitué de chaînes de sucre reliées par de courts peptides, n'existe que chez les bactéries. Il est donc rapidement repéré comme un corps étranger par l'organisme infecté qui va mettre en place une réponse antibactérienne appelée immunité innée. Comment font les bactéries pathogènes pour contourner cette réponse ? En utilisant comme modèle *Listeria monocytogenes*, une bactérie capable de se développer dans les cellules humaines, les chercheurs de l'équipe « Biologie et génétique de la paroi bactérienne » ont pu montrer que cette bactérie modifie chimiquement les sucres de son peptidoglycane pour empêcher la cellule infectée de le reconnaître. Ils ont montré que contrairement à la bactérie sauvage, un mutant de *L. monocytogenes* incapable de réaliser cette modification avait beaucoup de mal à survivre dans des macrophages, une condition indispensable à son caractère infectieux. Il reste à établir si des mécanismes semblables de résistance existent chez d'autres bactéries pathogènes.

Une autre unité nouvellement créée s'intéresse aux leptospires, des bactéries de forme hélicoïdale qui sont responsables de la leptospirose. Leur réservoir naturel est le rat qui les excrète par ses urines, contaminant ainsi l'eau de l'environnement. Après contact de la peau abîmée de l'Homme avec cette eau souillée, les leptospires peuvent pénétrer dans l'organisme et provoquer la maladie. Jusqu'à maintenant, on ne connaissait pas les facteurs responsables de la virulence de ces bactéries. Les chercheurs de l'unité de Biologie des spirochètes ont développé une méthode efficace pour inactiver les gènes de leptospires, une première mondiale. Ils ont ainsi pu isoler un mutant qui n'est plus capable d'exprimer une protéine de fonction inconnue de la surface bactérienne. L'utilisation d'un modèle animal reproduisant la maladie humaine a permis de montrer qu'après inoculation de ce mutant, l'animal ne présente plus aucun signe de la maladie. De plus, en réintroduisant le gène responsable de l'expression de cette protéine dans le mutant, les bactéries retrouvent leur caractère virulent. Cette protéine correspond au premier facteur de virulence mis en évidence chez les leptospires.

## Du fer dans les bactéries

Plusieurs équipes du département étudient de façon très fine chez les bactéries des mécanismes physiologiques fondamentaux qui ont indirectement un impact important sur la pathogénicité. L'équipe « Membranes bactériennes » a ainsi obtenu l'année dernière des résultats importants sur le mécanisme de transport du fer. Le fer, élément-clé des métabolismes énergétiques, est essentiel pour tous les êtres vivants. Or, les bactéries sont confrontées à la pénurie de ce métal, aussi bien chez leurs hôtes que dans l'environnement, où, au contact de l'air, le fer précipite sous forme de rouille. Les bactéries pathogènes ont en particulier des besoins en fer très importants. Une stratégie bactérienne très courante pour s'approprier le fer repose sur la production de petites molécules qui présentent une très forte affinité pour cet élément et qui, une fois chargées en fer dans le milieu extérieur, sont captées par des récepteurs de surface cellulaire, puis ingérées. L'hème (molécule contenant du fer et cofacteur >>

01



02



de très nombreuses réactions cellulaires) est la source préférentielle de fer pour de nombreuses bactéries pathogènes. Les chercheurs du département ont montré que plusieurs espèces bactériennes sécrètent des petites protéines extracellulaires, appelées hémophores (porteur d'hème) qui vont capter le fer et le transférer aux bactéries en interagissant avec un récepteur situé à la surface de leurs membranes. Les structures de l'hémophore (en forme de poisson) avant et après fixation de l'hème ont été résolues. Le mécanisme de transfert de l'hème de l'hémophore à son récepteur sur la surface cellulaire a pu être reconstitué en tube à essai et visualisé en analysant la structure du complexe hème-hémophore-récepteur au niveau atomique. Vu l'importance de la capture du fer pour les bactéries pathogènes, ces mécanismes d'acquisition de l'hème pourraient représenter de nouvelles cibles pour la recherche d'agents antibactériens.

### Microbes et environnement

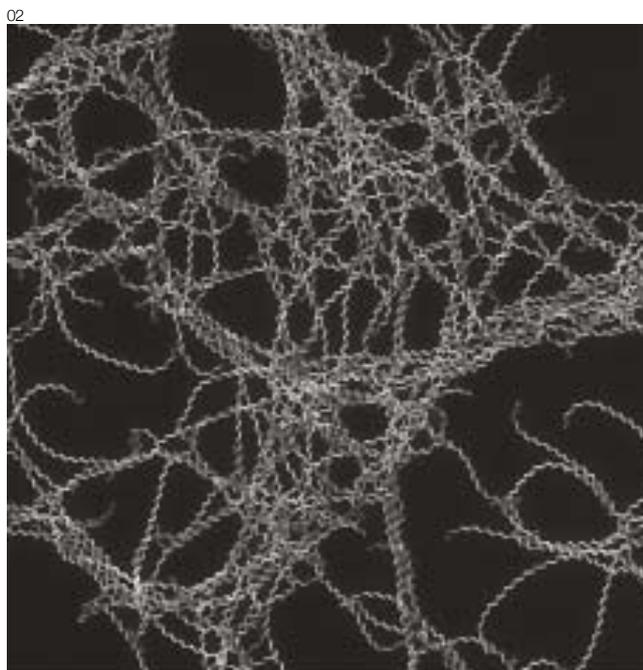
Plusieurs unités du département étudient les interactions entre les microbes et l'environnement. Notre département abrite en particulier une collection de cyanobactéries considérée comme la meilleure au monde. Par leur capacité à fixer le gaz carbonique et à produire de l'oxygène, les cyanobactéries jouent un rôle majeur dans l'équilibre biologique des écosystèmes aquatiques. Cependant, l'excès de nutriments minéraux, apportés par les activités humaines dans beaucoup de ces écosystèmes, a pour conséquence des proliférations massives de ces microorganismes dans les eaux douces. Certaines cyanobactéries produisant des toxines, elles peuvent alors devenir une nuisance pour l'Homme et l'animal, et entraîner une mortalité dont l'origine reste souvent mystérieuse pour les autorités locales. Ce fut notamment le cas dans les Gorges du Tarn où, grâce aux travaux des chercheurs de l'unité des Cyanobactéries, des espèces neurotoxiques ont été identifiées. En collaboration avec Veolia Environnement, ces chercheurs ont développé, un nouveau système de détection des espèces de cyanobactéries toxiques, afin de pouvoir surveiller leurs proliférations et évaluer les risques de toxicité. Par des approches d'écologie moléculaire, les chercheurs ont aussi montré qu'il existe un très fort impact des conditions environnementales locales sur la sélection des souches de cyanobactéries qui prolifèrent dans ces différents écosystèmes, avec des

conséquences sur le potentiel toxique de ces proliférations.

Dans le futur, le département va poursuivre son exploration du monde des micro-organismes et des mécanismes qui leur sont spécifiques. De nombreux microorganismes restent à découvrir, et certains pourraient être responsables de maladies dont l'origine est actuellement inconnue. Par ailleurs, les génomes de plus de 500 micro-organismes différents ont maintenant été séquencés, ce qui représente une véritable mine d'or pour la recherche de nouvelles molécules d'intérêt médical ou industriel et pour la découverte de nouveaux mécanismes moléculaires conservés au cours de l'évolution.

01. Efflorescence de cyanobactéries (*Microcystis aeruginosa*) dans un plan d'eau en Dordogne. La couleur bleue correspond aux pigments libérés par les cellules mortes.

02. Suspension de leptospires sur lame de verre (microscopie électronique).



# Neuroscience

L'un des objectifs des recherches du département est la clarification des différents niveaux d'organisation du système nerveux, allant de la communication entre aires cérébrales distantes aux mécanismes moléculaires synaptiques en passant par les microcircuits neuronaux, le dialogue neurone-cellule gliale et neurone-cellule sensorielle. Elles aspirent à une compréhension de la dynamique des échanges à chaque niveau d'organisation (incluant variabilité génétique et épigénèse, etc.) et à une description formalisée conduisant à une vision de l'intégration de ces différents niveaux. L'autre objectif, étroitement associé au précédent, vise d'une part à élucider la pathogénie et d'autre part de concevoir des approches préventives et thérapeutiques originales de diverses atteintes du système nerveux, handicaps sensoriels, maladies métaboliques, maladies psychiatriques, dépendance aux drogues et tout particulièrement à la nicotine, et vieillissement.

03. Culture de neurones de la substance noire infectée avec un vecteur lentiviral pour l'expression spécifique d'un marqueur des flux calciques basé sur la eGFP.

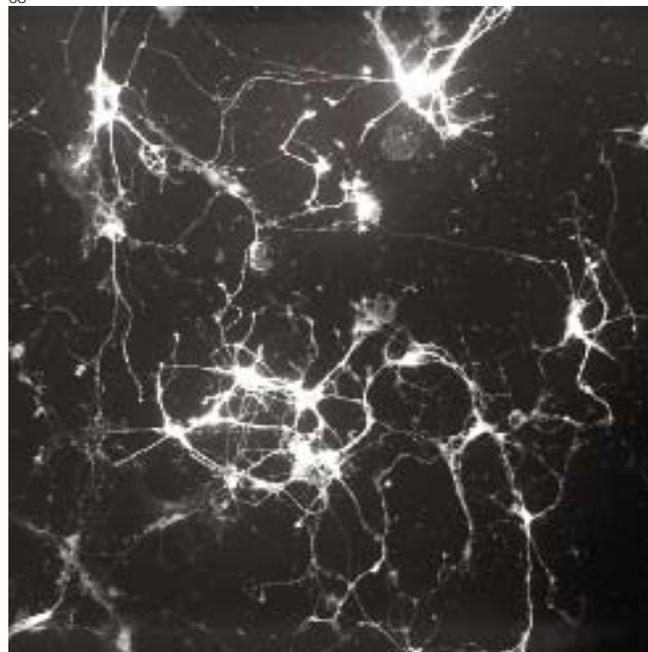
## Genèse d'une activité rythmique dans le circuit bulbaire

En examinant les variations temporelles d'activité électrique déclenchée par les stimuli sensoriels, l'unité Perception et mémoire dirigée par Pierre-Marie Lledo a montré l'importance des interactions entre les cellules principales (cellules mitrales) et les interneurons GABAergiques du bulbe olfactif. Fondée sur différentes approches expérimentales (morphométrie, immunohistologie et électrophysiologie), l'analyse des différents constituants bulbaires a permis de dresser une description morpho-fonctionnelle détaillée des éléments participant à la formation d'assemblées synchroniques. L'exploration électrophysiologique des activités rythmiques (30-80 Hz) montre que les interneurons GABAergiques suffisent pour produire et maintenir des rythmes bulbaires. Fait notable, un type de récepteur GABA<sub>A</sub> bien précis (exprimant la sous-unité 1) est indispensable pour engendrer ces rythmes. Nous cherchons actuellement à connaître les propriétés uniques de cette sous-unité qui sous-tendent cette fonction dans le réseau bulbaire.

## Découverte d'un nouveau mode d'action de la nicotine

Les effets à long terme de la nicotine sur le cerveau du fumeur sont peu connus. Il est donc indispensable de développer des modèles d'étude chez l'animal pour résoudre cette question. Il est établi que la nicotine entraîne une augmentation du nombre de son propre récepteur dans le cerveau du fumeur, mais l'analyse a porté plutôt sur un type spécifique qui contient la sous-unité  $\beta 2$ . Par contre, la contribution relative des différentes sous-unités du récepteur est inconnue. L'unité postulante Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques (NISC) dirigée par Uwe MASKOS a mis en évidence un nouveau type de régulation d'un autre sous- $\alpha$ -type, le récepteur contenant 7. Ces récepteurs sont composés de cette seule sous-unité, formant ainsi un homopentamère. Cette régulation est caractérisée comme une régulation homéostatique à long terme des récepteurs nicotiques. L'UP NISC a montré par une combinaison de génétique moléculaire, électrophysiologie in vivo et manipulation pharmacologique, que se met en place un mécanisme de deux processus opposés qui sont gérés différemment par les récepteurs contenant  $\beta 2$  versus les récepteurs homomériques 7. Le premier, processus «  $\beta 2$  », désensibilise (inactive) ces récepteurs, entraînant une baisse de leur contribution.

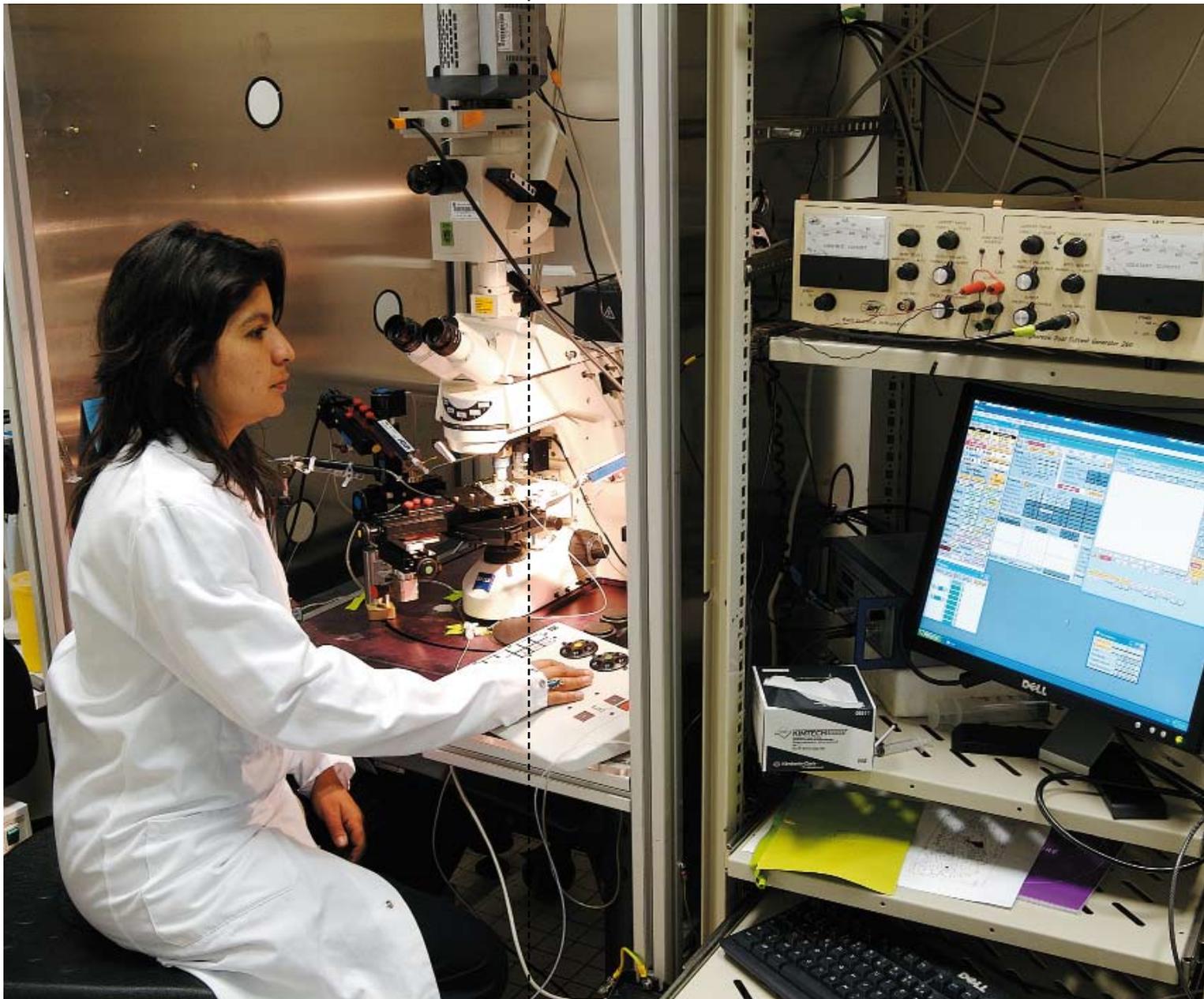
03



**Ces résultats ouvrent  
une nouvelle approche  
vers la compréhension  
et le traitement du  
tabagisme.**

01. Tranche d'hippocampe de souris colorée avec deux toxines spécifiques de sous-types de récepteur nicotinique, en rouge (grains), et en vert (corps cellulaires).

02. Tranche de l'aire tegmentale ventrale (AVT) de la souris, colorée avec un anticorps marquant les cellules dopaminergiques (rouge) et les noyaux de tous les neurones (vert). RN, red nucleus. IP, interpeduncular nucleus.



Le deuxième, processus 7, s'oppose à cette inactivation en provoquant une augmentation d'activité à travers ces homopentamères.

Ces résultats ouvrent une nouvelle approche vers la compréhension et le traitement du tabagisme, ainsi que d'autres neuropathologies chez l'Homme impliquant ces deux types de récepteurs, comme la maladie d'Alzheimer, celle de Parkinson, l'ADHD (Attention deficit hyperactivity disorder) et la schizophrénie. Ceci devrait se faire à l'aide d'une nouvelle pharmacologie « nicotinoïde », basée sur de nouvelles molécules agissant comme la nicotine, sans provoquer une dépendance ou des effets secondaires périphériques. Cette nouvelle pharmacologie sera à développer en partenariat avec l'industrie pharmaceutique.

### Un nouveau mécanisme pathogénique à l'origine d'une surdité neurosensorielle

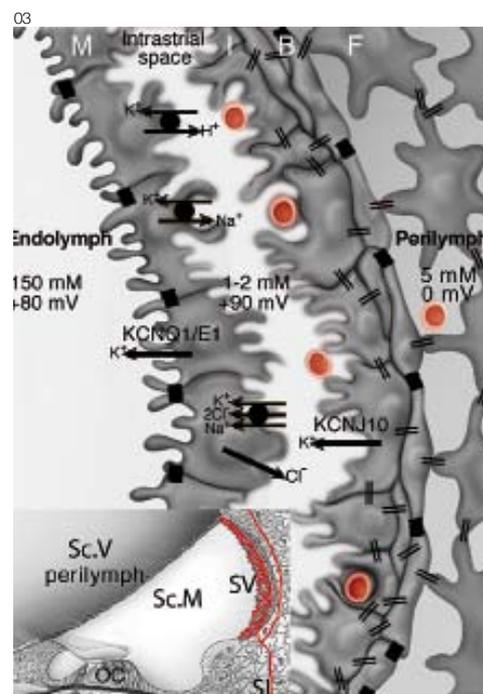
Le potentiel endocochléaire est la différence de potentiel électrique transépithéliale qui existe entre les compartiments endolymphatique et périlymphatique de la cochlée des mammifères. Sa valeur est d'environ +80 mV. Il joue un rôle essentiel dans l'audition car il contribue, pour environ la moitié, à la force électromotrice qui régit le courant de transduction mécano-électrique dans les cellules sensorielles auditives. Le potentiel endocochléaire est produit par la strie vasculaire, un épithélium richement vascularisé situé dans la paroi latérale du canal cochléaire. Cet épithélium est constitué de deux couches de cellules séparées par un compartiment liquidien électriquement isolé, l'espace intrastral, qui joue un rôle essentiel dans la production du potentiel endocochléaire et contient les capillaires sanguins.

Les souris déficientes en connexine-30, une protéine des jonctions communicantes intercellulaires, ne produisent plus de potentiel endocochléaire, ce qui rend compte en partie de leur surdité profonde, à laquelle contribue également la perte cellulaire dans l'épithélium sensoriel auditif. L'unité de Génétique et physiologie de l'audition dirigée par Christine Petit a examiné l'ultrastructure de la strie vasculaire chez ces souris, et a mis en évidence l'existence de brèches dans la paroi des capillaires de l'espace intrastral, dont les cellules endothéliales sont normalement unies par des jonctions serrées. La perte d'étanchéité de cette barrière cellulaire a pu être confirmée expérimentalement par la mise en évidence d'une fuite de protéines du sang vers l'espace intrastral. Ces brèches établissent un shunt électrique entre l'espace intrastral et le compartiment sanguin, qui pourrait suffire à expliquer l'absence de production du potentiel endocochléaire chez les souris mutantes.

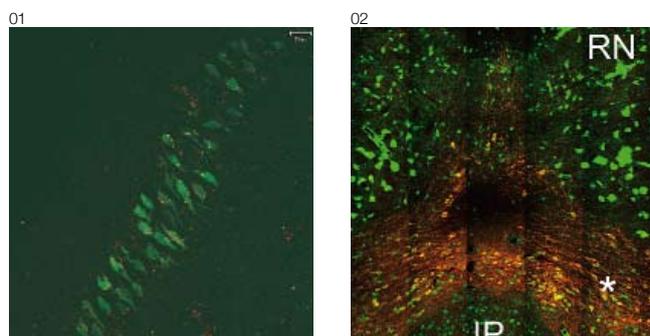
La comparaison du transcriptome de la strie vasculaire entre souris sauvage et mutante a permis d'identifier une molécule

vraisemblablement impliquée dans la pathogénie, l'homocystéine, connue pour être responsable de dysfonctionnements endothéliaux, et dont l'excès local chez les souris mutantes a pu être confirmé par immunohistochimie. Il reste à comprendre par quel mécanisme le dysfonctionnement de jonctions intercellulaires communicantes dans la strie vasculaire induit l'excès d'homocystéine, et comment cet excès local exerce à son tour un effet délétère sur les cellules endothéliales voisines.

C'est en tout cas la première fois qu'est mise en évidence une rupture de la barrière endothéliale intrastriale en tant que mécanisme pathogénique d'une surdité.



03. La strie vasculaire est constituée par la couche des cellules basales et intermédiaires et celle des cellules marginales. Elles délimitent un compartiment liquidien, l'espace intrastral, qui contient les capillaires sanguins. Les barres épaisses représentent les jonctions serrées (tight junctions), elles existent également entre les cellules endothéliales des capillaires (non représentées). Les doubles barres représentent les jonctions communicantes (gap junctions), formées des connexines 26 et 30. Le PE est produit à travers la membrane apicale des cellules intermédiaires. Sont indiquées la concentration de l'ion K<sup>+</sup> (en mM) et la valeur du potentiel électrique (en mV).



# Parasitologie et mycologie

Les infections par des parasites, notamment celles dues à des protozoaires, constituent un important problème de santé publique dans les pays en développement. Les infections par certains champignons chez les patients immunodéprimés représentent aussi de graves problèmes médicaux à travers le monde.

Ces deux types de pathogènes protozoaires et champignons, sont actuellement étudiés au sein du département car leurs études font appel à des approches scientifiques assez semblables.

**Environ 60% des recherches du département concernent le paludisme à l'origine de millions de décès, en particulier chez les jeunes enfants, dans les pays en voie de développement.**



01



01. *Anopheles gambiae* adulte.  
Ce moustique est le vecteur du  
paludisme.



## Activités du département

Le département est composé de neuf unités, une unité postulante, un G5, deux laboratoires et une plate-forme technique. À ce jour, 140 personnes travaillent dans le département dont 41 scientifiques, 22 postdoctorants et 18 étudiants en thèse. Le déroulement du cycle de vie de la plupart des parasites étudiés dans le département nécessite une adaptation à deux hôtes distincts : l'insecte vecteur et le mammifère réservoir.

En conséquence la lutte contre ces maladies parasitaires nécessite d'intervenir au niveau du parasite, de l'hôte et du vecteur, trois aspects développés dans le département. Les différentes caractéristiques biologiques de quatre parasites (*Leishmania*, *Plasmodium*, *Trypanosoma*, *Toxoplasma*) et d'*Aspergillus* sont investiguées ainsi que certaines facettes de la physiopathologie et de la réponse immune des organismes hôtes à des infections par ces pathogènes. Les activités du département allient des travaux de recherche fondamentale et appliquée, ses objectifs étant le contrôle des maladies parasitaires. Environ 60 % des recherches du département concernent le paludisme à l'origine de millions de décès, en particulier chez les jeunes enfants, dans les pays en voie de développement. Sans être exhaustif, quelques thèmes particuliers et réalisations méritent d'être reportés.

La possibilité d'inactiver des gènes dans le sporozoïtes de *Plasmodium bergeri* par la technique de mutagenèse conditionnelle, associée à la construction de lignée de parasites exprimant certaines protéines couplées à des protéines fluorescentes, a permis d'étudier le rôle de celles-ci dans l'infection de leur hôte mammifère. Des progrès spectaculaires ont aussi été faits dans la compréhension des mécanismes moléculaires de la variation antigénique de *Plasmodium falciparum*, une stratégie permettant aux parasites de survivre et d'échapper aux mécanismes de défense. La présence de ligand codé par le parasite sur la membrane des érythrocytes infectés entraîne la fixation de ceux-ci sur les cellules endothéliales, ce qui provoque des pathologies sévères pouvant être associées au paludisme. Des tentatives sont faites pour définir une structure antigénique optimale à la surface des érythrocytes infectés pouvant être l'objet d'un vaccin qui pourrait prévenir la survenue d'une pathologie sérieuse chez les femmes enceintes infectées par le *Plasmodium falciparum*.

## Observations

Il a été démontré que les signaux émis par l'histamine contribuent de façon significative à la sévérité du paludisme dans des modèles murins d'infection. En effet, des souris dépourvues d'histamine sont remarquablement résistantes aux manifestations du paludisme cérébral, une des plus sévères complications de l'infection par *Plasmodium*. Comprendre les mécanismes à l'origine des effets de l'histamine pourrait conduire à de nouvelles stratégies thérapeutiques permettant d'atténuer la sévérité du paludisme. Dans des cas sévères chez des enfants africains, il a été observé que les érythrocytes infectés peuvent s'associer à des érythrocytes, infectés ou non, grâce à la molécule d'adhésion VarO, qui pourrait être utilisée comme cible d'intervention. Sub2 une protéase de la famille des subtilisines impliquée dans la maturation des protéines du mérozoïtes pourrait être aussi une cible thérapeutique intéressante contre le paludisme.

Étant donné l'importance des parasites mutants pour l'étude de la biologie des infections par *Plasmodium falciparum*, un petit groupe a été créé en 2007 au sein d'une unité avec la mission particulière de construire et de conserver des mutants de *Plasmodium falciparum*. Des avancées ont été obtenues dans le développement de la vaccination contre le paludisme. Par exemple un des candidats, une protéine de surface de mérozoïte est actuellement en cours de développement. D'autres molécules provenant de stades sanguins asexués pourraient avoir un potentiel pour la vaccination.

De plus, une étude du transcriptome associée à une analyse de l'immuno-protéome a conduit à la caractérisation d'antigènes dans le foie capables d'induire une protection contre le paludisme. De façon intéressante la co-infection par des helminthes aggrave les symptômes du paludisme suggérant qu'un traitement contre les « vers » pourrait faciliter l'acquisition d'une protection.

Puisque le parasite à l'origine du paludisme transite obligatoire par le moustique, il est admis que la transmission du parasite puisse être interrompue en ciblant le vecteur. Dans ce contexte, des efforts sont consacrés au développement d'un vaccin qui bloquerait la transmission du paludisme en inhibant le développement du *Plasmodium* dans le moustique. Une molécule candidate a été identifiée chez le moustique qui joue un rôle à la fois sur la fécondité du moustique et le développement du parasite chez le moustique. Pour renforcer l'entomologie dans le département, une unité dirigée par un expert internationalement reconnu a été créée en 2007. Il apparaît qu'un grand nombre de moustiques sauvages sont résistants parce qu'ils sont capables de détruire les parasites du paludisme qu'ils ingèrent dans le sang de personnes infectées. L'objectif principal de cette unité est de comprendre par quel mécanisme les moustiques résistants tuent le parasite afin de développer des outils permettant d'augmenter la proportion de moustiques résistants au détriment de ceux vecteurs du paludisme. Dans cette perspective, la caractérisation des régions géniques (loci) contrôlant la susceptibilité et la résistance des anophèles à l'infection par *Plasmodium falciparum* est en cours d'étude.

Les trypanosomes africains responsables de la maladie du sommeil sont des organismes d'un grand intérêt puisqu'ils peuvent être soumis à la technologie moderne de génétique reverse. Dans ce contexte, a été identifié chez les Trypanosomes un gène essentiel à la RNAi. Le flagelle est essentiel au cycle cellulaire du trypanosome et à sa mobilité. Les mécanismes propres à sa formation et les gènes qui y sont impliqués ont été caractérisés. Le rôle du flagelle de trypanosome dans la mouche tsé-tsé est actuellement en cours d'étude. Les voies de signalisation responsables de la virulence de *Leishmania* ont été étudiées avec succès par des stratégies moléculaires comme l'inactivation de certains gènes (knock-out) ou de leur surexpression. Un modèle d'infection permettant d'isoler les cellules au cours du développement des lésions, combiné à la construction des parasites fluorescents, s'est avéré un outil extrêmement puissant pour l'étude des événements qui conduisent à l'établissement et la persistance du parasite *Leishmania major*. Les signatures transcriptionnelles de la présence de *Leishmania amazonensis* dans les phagocytes ont été caractérisées.

Des éléments de la réponse immunitaire innée jouant un rôle dans le développement de la réponse adaptative T à L major ont été identifiés. En effet, l'interaction du parasite avec TLR9 semble importante dans le développement d'une réponse protectrice à L. major. L'ADN de *Leishmania* a été identifié comme étant le ligand de TLR9 et responsable de la stimulation de cellules dendritiques et de leur maturation vers un phénotype fonctionnel favorisant le développement d'une réponse T protectrice.

*Aspergillus fumigatus* est un champignon responsable de maladies pulmonaires invasives le plus souvent fatales chez les individus immunodéprimés. La paroi cellulaire est essentielle à la croissance de cet organisme et à sa résistance au stress environnemental. Dans ce contexte des avancées significatives ont été faites dans l'analyse de la structure et la biosynthèse de la paroi cellulaire d'*aspergillus*. Elles permettront le développement de meilleures méthodes pour le diagnostic et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

01. Micrographie électronique à balayage de trypanosomes mutants où l'expression du gène *DHC1b* a été éteinte par ARNi. La chaîne lourde de dynéine est nécessaire pour la construction du flagelle. En son absence, les cellules ne forment pas de flagelle (pseudococloriées en vert) mais les cellules possédant un flagelle préexistant ne sont pas affectées (rouge).



# Virologie

Le département regroupe 22 unités de recherche spécialisées dans l'étude des virus, leur organisation moléculaire, les interactions virus-hôte et les déterminants de pathogénicité, en particulier dans le cas des virus humains. Peu d'organisations de recherche dans le monde disposent d'une concentration aussi élevée d'équipes de virologie au sein d'un même département. Notre principal défi est de rester à la pointe de la recherche fondamentale tout en nous souciant des applications en santé publique.

01. *Aedes albopictus*, moustique vecteur du virus du chikungunya.

01



Le département abrite quatre centres collaborateurs de l'OMS, dont trois sont également des centres nationaux de référence. De plus, la plupart des membres du département interviennent dans le cadre des cours de virologie dispensés par l'Institut Pasteur. Enfin, de nombreux scientifiques, travaillant au sein du Réseau international des Instituts Pasteur, sont affiliés à notre département.

## Cycle viral

Le travail de recherche des équipes du département vise à comprendre les mécanismes moléculaires mis en jeu au cours des différentes étapes du cycle viral, notamment : entrée, transport intracellulaire, décapsidation, réplication du génome, assemblage des particules, transfert du virus de cellule à cellule, sortie. L'étude de la dissémination du virus dans l'organisme et dans l'environnement (modes de transmission, vecteurs, entomologie, transmission zoonotique, identification des animaux réservoirs, épidémiologie moléculaire et clinique, etc.) est réalisée.

L'utilisation de rétrovirus comme vecteurs en thérapie génique, ainsi que des techniques d'imagerie, pour étudier la dynamique de l'infection virale sont développées. Des travaux sont consacrés à la compréhension des réponses immunologiques innées et spécifiques de l'hôte à l'infection virale, tant au niveau de la cellule infectée qu'à celui de l'organisme dans son ensemble. Il s'agit d'un aspect clé de la compréhension de la pathogenèse virale. Autre aspect essentiel : l'identification des déterminants de la sensibilité ou de la résistance à l'infection virale en génétique humaine. Ce domaine implique la génétique des populations. Il est primordial de parvenir à rassembler toutes ces connaissances pour développer des approches rationnelles d'intervention, tant préventives que curatives. À cette fin, en collaboration avec les plates-formes technologiques de l'Institut Pasteur, les scientifiques du département développent des essais de criblage sophistiqués pour identifier et valider des cibles virales et/ou de l'hôte pour l'intervention thérapeutique.

Les virus que nous étudions sont divers : rétrovirus (HIV, HTLV et spumavirus – ainsi que les virus simiens apparentés), virus oncogènes (notamment les virus hépatiques, papillomavirus et herpès virus), virus respiratoires (par exemple, les virus grippaux et le coronavirus SRAS) et arbovirus (tels que les flavivirus, alphavirus et bunyavirus). D'autres virus, tels que les picornavirus, rhabdovirus et paramyxovirus, font également l'objet de nos recherches. Les agents hautement pathogènes, tels que les Lassa et Nipah, sont étudiés au laboratoire de biosécurité de niveau 4 de Lyon.

L'émergence récente du virus Chikungunya dans l'océan Indien a donné lieu à la constitution d'un groupe de travail composé de douze entités de recherche et impliquant les plates-formes technologiques de l'Institut. Un véritable réseau de synergies s'est développé entre les différentes équipes et a permis d'obtenir des résultats sur l'évolution génomique, le tropisme cellulaire, la physiopathologie de l'infection chez l'Homme et le développement d'un modèle animal et ainsi que l'étude de la transmission vectorielle de ce virus. La mobilisation et la réactivité de l'ensemble des équipes sont un exemple du type de collaboration et de synergie que nous voulons développer au sein du département.

## Perspectives

Notre principal défi pour les années à venir consiste à réussir l'intégration des différents éléments de la virologie moderne (caractérisation génomique, régulation de l'expression génique, aspects structurels, antigénicité, réponses de l'hôte, etc.) dans le cadre d'une physiologie virale globale au niveau de la cellule et de l'organisme infecté. Cette intégration nécessitera la mise en œuvre de nouvelles méthodes telles que l'imagerie en temps réel à l'échelle de la cellule et de l'animal, dans des conditions de confinement appropriées. Grâce à l'utilisation d'approches biologiques systémiques, nous étudierons la signalisation virale et l'interférence avec des réseaux intra et intercellulaires pour >>

identifier et valider les facteurs de l'hôte impliqués. Cette stratégie, qui exige de solides collaborations avec d'autres départements, tirera parti de notre capacité à comprendre les signaux pathogènes des principales maladies virales.

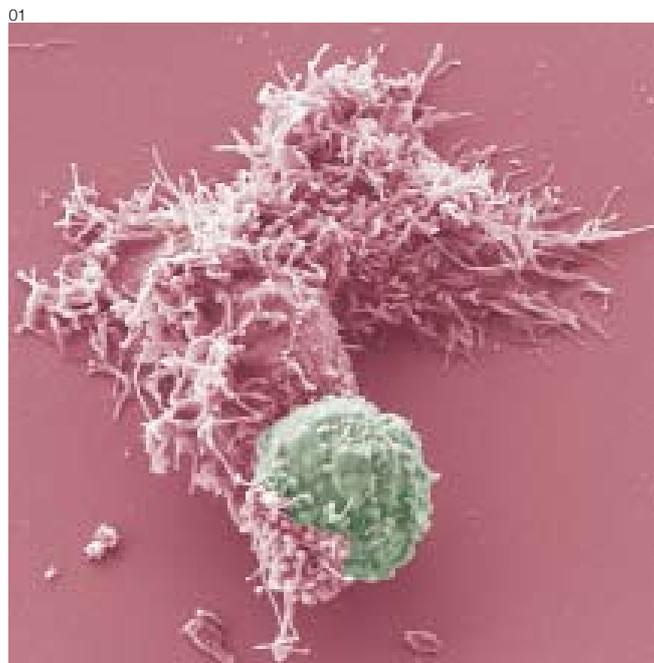
Dans la mesure où la plupart des virus émergents sont d'origine zoonotique, il est important de comprendre l'écosystème et les facteurs environnementaux qui mènent à la transmission interspécies. Par ailleurs, l'identification du mécanisme d'adaptation d'un virus à un nouvel hôte représente une autre étape clé qui mérite également une étude poussée. Cette approche doit être mise en œuvre en étroite collaboration avec les autres communautés scientifiques en France travaillant sur les virus zoonotiques (Inra, IRD).

À cette fin, l'Institut Pasteur a établi un accord avec l'Inra et mis en place des moyens pour soutenir des programmes de recherche communs au travers de Programmes transversaux de recherche. L'étude des vecteurs de transmission virale constitue, par exemple, un sujet essentiel qui doit être développé davantage au sein de l'Institut Pasteur, y compris la recherche sur la réponse immunitaire innée chez les moustiques, basée sur les connaissances déjà acquises sur la drosophile. Ainsi, le séquençage complet des génomes des moustiques *A. Albopictus* et *A. Aegypti* garantit la faisabilité de ce projet. Le département, grâce à sa collaboration avec les entomologistes et les plats-formes technologiques du campus et des autres Instituts, est très bien placé pour relever le défi.

Des développements technologiques sont importants pour certains projets du département de virologie. Une approche systématique pour l'identification du réseau d'interacteurs de certaines protéines virales au sein d'une cellule infectée, comparant notamment les protéines des souches virulentes et non virulentes, a été proposée par quelques équipes et doit être consolidée.

Un groupe dédié à la découverte de nouveaux virus, intégrant entre autres des puces de reséquençage sophistiquées mais aussi des techniques de pyroséquençage, est en cours de mise en place. Il doit permettre l'identification rapide de virus présents dans des échantillons biologiques.

En résumé, notre ambition est de faire de la recherche en virologie à l'Institut Pasteur une discipline de pointe, aux frontières de la biologie cellulaire, de l'immunologie, de la biologie structurale, de l'épidémiologie et d'autres sciences, mettant en œuvre d'importantes synergies avec d'autres départements de l'Institut Pasteur et avec différents groupes du Réseau international des Instituts Pasteur. Nous espérons que, d'ici à quatre ans, les synergies illustrées par le projet sur le Chikungunya seront consolidées et mises à profit pour affronter d'autres défis que rencontre la virologie moderne.



01. Dchtiv : Interactions entre une cellule dendritique humaine (fausse couleur, rose) et un lymphocyte humain infecté par le virus HTLV-1 (fausse couleur, vert), visualisée en Microscopie ultrastructurale. (unité Epidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes, avec le support de la plate-forme de microscopie électronique / article de référence : Ceccaldi et al., J. Virol., 2006).

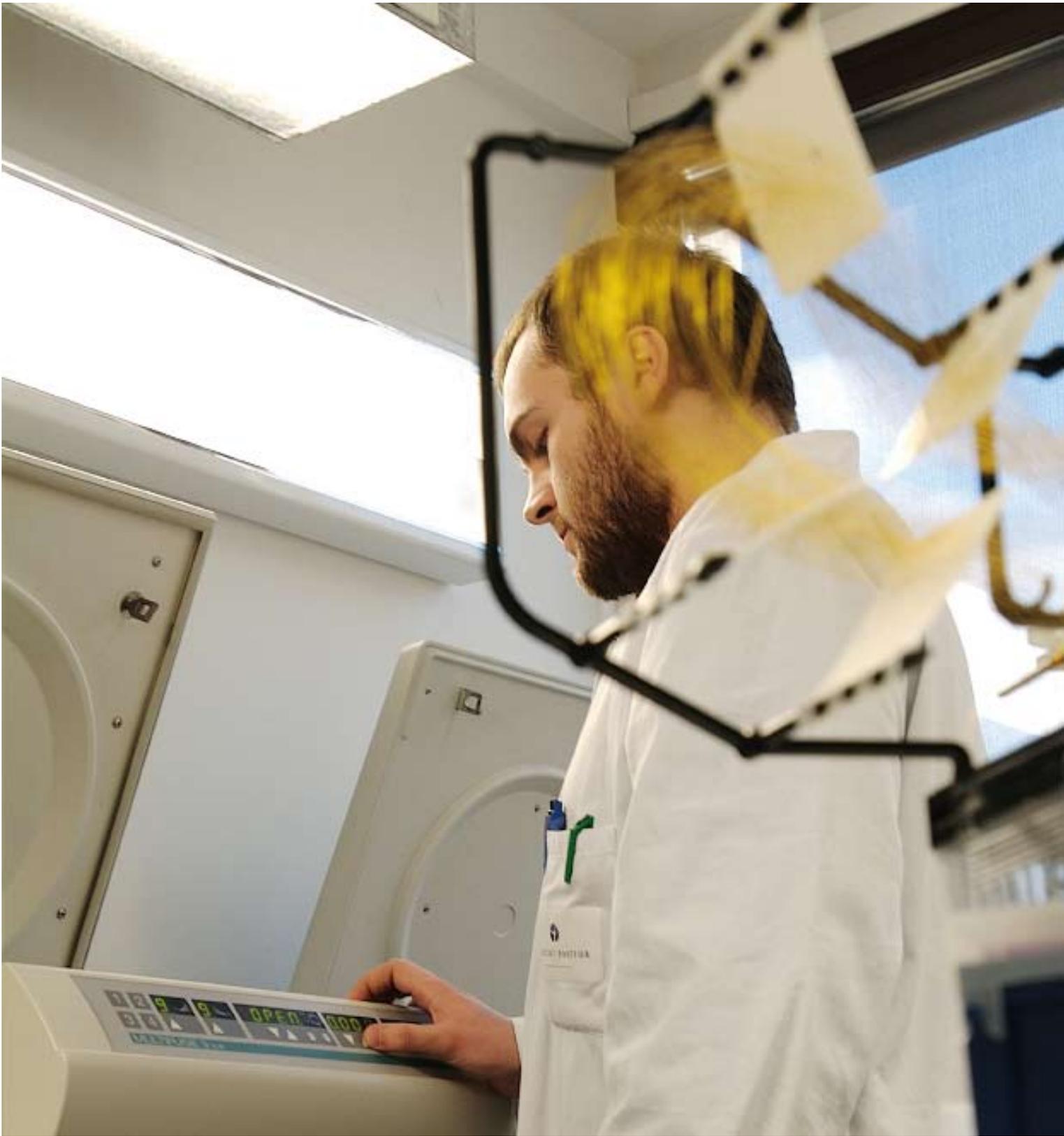
**Notre principal défi pour les années à venir consiste à réussir l'intégration des différents éléments de la virologie moderne.**

## **Virus VIH-1**

Au cours des dernières années, des résultats majeurs ont été obtenus concernant : les interactions des cellules dendritiques avec le VIH-1 et d'autres virus (dengue, VHC) ; le SIV et les modèles de primates non humains ; l'action des molécules APOBEC sur différents virus, notamment les rétrovirus endogènes, le virus de l'hépatite B, le HTLV-1 et les spumavirus ; un nouveau rétrovirus humain (HTLV-3) a été découvert et caractérisé ; l'utilisation du

vaccin rougeole recombinant et de vecteurs lentiviraux pour la thérapie génique et la vaccination. D'autres découvertes importantes concernent la régulation de la réplication des virus grippaux ; la pathogénèse moléculaire du virus de la fièvre hémorragique de la Vallée du Rift ; le rôle des chémokines et de leurs récepteurs dans les infections à papillomavirus et VIH, la caractérisation de la sensibilité génétique au virus de la dengue, chez l'animal et chez l'Homme.





**Un réseau des bioinformaticiens de la Génopole a été créé afin de fédérer les compétences pour répondre aux besoins informatiques des utilisateurs.**

# Plates-formes technologiques

La recherche en biologie et dans les sciences médicales dépend de plus en plus de technologies complexes, coûteuses et en évolution rapide. L'Institut Pasteur a consacré des moyens importants pour le développement de ses plates-formes technologiques : la Génopole Pasteur Île-de-France, l'Imagopole ainsi que des plates-formes offrant outils et expertise en biophysique, en séquençage de protéines, en transgénèse murine, un groupe de logiciels et banques de données, une animalerie, un Centre de production d'Anophèles, et trois collections de micro-organismes regroupées dans le Centre de ressources biologiques.

## Pasteur Génopole Île-de-France

Le développement de nouvelles technologies d'analyse moléculaire et génomique a transformé la recherche biomédicale. L'Institut Pasteur a mis en place dix plates-formes technologiques permettant de mutualiser l'accès à ces technologies et à l'expertise nécessaire à leur application. Ces plates-formes, regroupées au sein de Pasteur Génopole Île-de-France, reflètent une cohérence, du séquençage des génomes à l'étude de leur fonctionnement et à la caractérisation des protéines qui en dérivent, cibles d'approches médicamenteuses et vaccinales modernes. Quatre-vingts chercheurs, ingénieurs et techniciens, aux compétences très diverses, participent à des projets de recherche fondamentale et du secteur de la santé.

L'analyse de l'information génétique est basée sur le séquençage des génomes complets et sur la caractérisation des polymorphismes. L'analyse ciblée de gènes candidats a permis la découverte de gènes de prédisposition à différentes maladies chez l'Homme ou dans des organismes modèles. L'étude du transcriptome au moyen de puces à ADN permet de comprendre la physiologie des micro-organismes et la réponse de l'hôte à une infection. Ces méthodes sont aussi appliquées à des questions fondamentales comme l'identification de petits ARN régulateurs ou l'étude du développement de l'embryon.

La Génopole offre des approches diverses pour l'analyse des protéines. La plate-forme de Production de protéines recombinantes et d'anticorps monoclonaux doit répondre à une demande croissante de protéines produites en cellules eucaryotes. Différentes technologies de protéomique sont disponibles pour l'analyse de protéines purifiées ou de préparations complexes : le microséquençage des protéines, l'analyse par *ProteinChip Arrays* (CIPHERgen) et la spectrométrie de masse (electrospray et Maldi) couplée à la séparation des protéines par électrophorèse bidimensionnelle et chromatographie liquide multidimensionnelle. Ces méthodes permettent d'aborder des problématiques diverses sur les régulations cellulaires ou l'organisation des complexes macromoléculaires.

L'automatisation de la cristallisation des protéines a contribué au développement de la biologie structurale à l'Institut Pasteur. L'adjonction de la plate-forme de Biophysique des macromolécules et de leurs Interactions permet d'aborder l'énergétique et la dynamique des macromolécules biologiques et de leurs assemblages au moyen de 13 technologies de pointe.

La plate-forme de Génotypage des pathogènes et santé publique, soutenue par l'Institut de veille sanitaire, assure un soutien auprès des Centres nationaux de référence et des laboratoires de veille microbiologique français, pour le typage des organismes pathogènes et la génétique des populations. Cette structure intervient aussi en cas de bio-urgence et fait partie du dispositif mis en place au sein de l'Institut Pasteur en cas de pandémie de grippe aviaire.

L'informatique a un rôle majeur pour le traitement des données produites par ces approches haut débit. L'équipe « Intégration et analyse génomiques » met en œuvre les méthodes informatiques pour l'analyse et la gestion des données génomiques et postgénomiques, afin de faciliter leur analyse par des algorithmes multiples. Un réseau des bioinformaticiens de la Génopole a été créé afin de fédérer les compétences pour répondre aux besoins informatiques des utilisateurs.

Des investissements importants ont été décidés cette année. L'achat d'un séquenceur très haut débit Solexa, qui constitue une révolution dans le domaine de l'analyse des populations de micro-organismes pathogènes, de l'expression génétique et surtout de la modification des génomes et de l'épigénèse. Les applications vont de la compréhension du phénomène d'émergence à l'analyse des cancers. Il a aussi été décidé de créer une plate-forme de Génotypage des eucaryotes supérieurs en support aux équipes de génétique humaine et de la souris.

01. Constellation de clones au sein de l'espèce *Listeria monocytogenes* après comparaison des séquences de sept gènes (sondage chromosomique par méthode MLST). La majorité des souches cliniques se répartissent en un petit nombre de clones dont l'identification sera prioritaire et qui se caractérisent généralement par un ou deux sérotype(s) particulier(s), distingués par les couleurs.

01



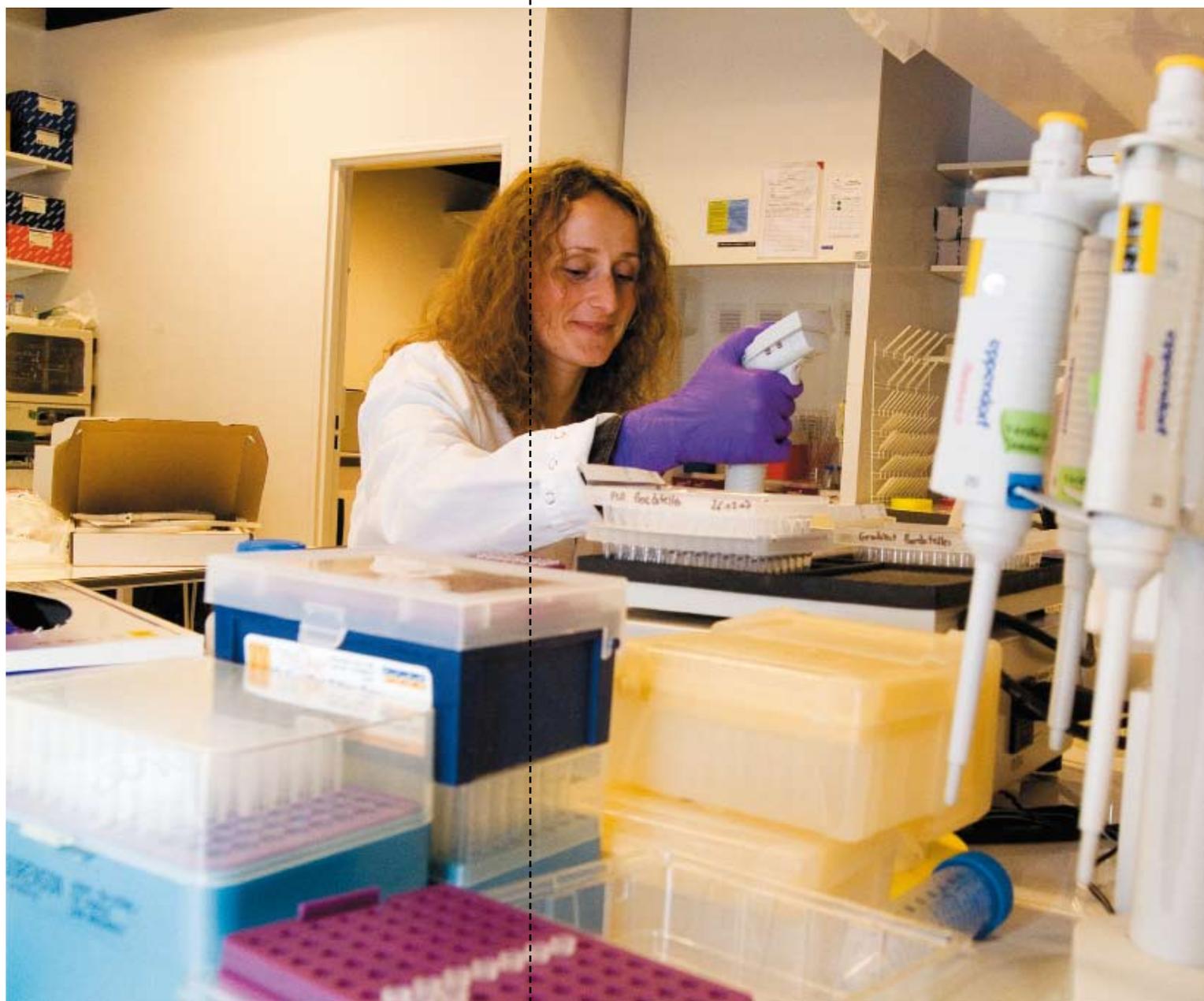
### **Autres plates-formes et services de l'Institut Pasteur**

Une animalerie centrale offre ses services à l'ensemble des unités. Les travaux impliquant la génétique de la souris bénéficient de l'aide de la plate-forme de transgénèse murine.

Les travaux de parasitologie bénéficient d'un Centre de production de moustiques Anophèles, l'une des très rares structures de ce type au monde. L'informatique est évidemment omniprésente dans les travaux de l'Institut Pasteur. Un groupe de logiciels et banques de données maintient des copies

des principales banques de données publiques et met une collection de logiciels spécialisés à la disposition des scientifiques de l'Institut. Il leur offre son expertise pour leur utilisation. Ce groupe développe aussi des collaborations sur des projets nécessitant un développement informatique original. Trois collections de micro-organismes (bactéries, cyanobactéries et champignons) centralisent et distribuent des échantillons caractérisés à l'Institut Pasteur et dans le monde entier. Ces collections sont regroupées dans le Centre de ressources biologiques.

## **L'Imagopole a reçu des financements supplémentaires de l'Union Européenne (programme FP7).**



## Imagopole

De nombreux chercheurs et ingénieurs de l'Institut Pasteur utilisent l'Imagopole. Cette structure, regroupant environ 25 ingénieurs/techniciens de recherche permanents, comprend trois axes technologiques majeurs : microscopie photonique, microscopie électronique et cytométrie. Les ressources (personnel et équipement) et les applications développées suivent les thématiques de recherches de l'Institut Pasteur. Cette structure garantit que les technologies disponibles sont accessibles à tous grâce à des formations continues et à la présence à proximité d'experts. Au total, 30 équipements à haute technicité sont disponibles, ce qui représente environ 35 000 heures/an d'utilisation. Parmi ces équipements, on trouve des systèmes de technologie de pointe en imagerie moléculaire, cellulaire et pour le petit animal, situés dans des laboratoires de sécurité biologique de niveau P2 et P3 (voir [www.imagopole.org](http://www.imagopole.org)). L'Imagopole a obtenu fin 2007 la certification ISO 9001 pour la réalisation de prestations en microscopie photonique, électronique et en cytométrie. Cette certification valide l'engagement de l'Imagopole à améliorer en permanence la qualité de ses prestations et les relations avec ses utilisateurs.

### Imagerie de l'infection

À l'heure actuelle, les principaux exemples de pathogènes ciblés par les technologies d'imagerie incluent des parasites comme *Plasmodium* (responsable du paludisme), et *Leishmania* (responsable de la leishmaniose viscérale, maladie affectant plus de 12 millions de personnes dans plus de 88 pays). 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 aussi utilisées dans les recherches sur les maladies émergentes comme le SRAS, la grippe aviaire et le Chikungunya. L'examen de matériels infectieux nécessitera l'installation de plus d'équipements dans des laboratoires sécurisés.

### Quelques projets

> Développement de méthodes d'imagerie optique pour l'étude de l'infection bactérienne dans le petit animal :

La plate-forme d'imagerie dynamique développe de nouvelles méthodes d'imagerie par fluorescence et bioluminescence pour visualiser l'infection dans des animaux vivants (essentiellement les souris). Le but de ce projet est d'appliquer les technologies de l'imagerie optique sur des modèles expérimentaux animaux de l'infection pour concevoir et évaluer de nouvelles drogues contre des pathogènes résistants aux antibiotiques, en particulier pour les infections nosocomiales. Ce projet, financé par la Région Ile-de-France (projet Modexa), associe des collaborations entre des partenaires académiques et des sociétés de biotechnologies.

> Développement d'une nouvelle méthode d'exploration des échantillons biologiques :

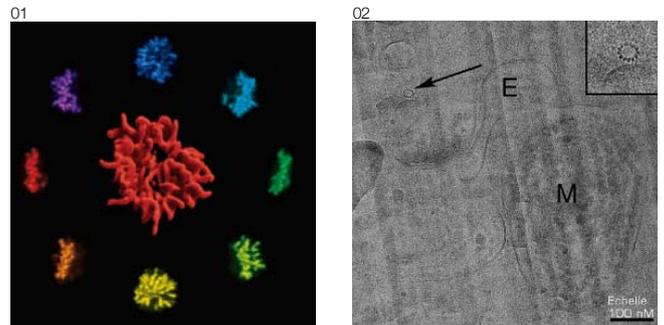
La plate-forme d'imagerie ultrastructurale développe des techniques de pointe de préparation et d'observation d'objets biologiques : les cryo-coupes. Ces coupes d'échantillons congelés dans un état vitreux, sont observées à la température de l'azote liquide (cryo-microscopie électronique). Elles permettent l'étude de larges structures biologiques, comme des organelles, des cellules, des micro-organismes à une résolution voisine du nanomètre.

> Développement d'une approche de microscopie corrélative : Les ingénieurs de la PFMU travaillent à la mise en place d'une approche corrélative qui permette de combiner les données obtenues par la (cryo-)microscopie à fluorescence avec l'information structurale obtenue en deux dimensions par la (cryo-)MET et en trois dimensions par (cryo-)tomographie

électronique. La localisation directe de structures marquées à fluorescence sur l'échantillon congelé s'effectue par une nouvelle technique implantée dans la plate-forme, la cryo-microscopie à fluorescence. Cette approche corrélative pourra être appliquée à différentes problématiques de l'Institut Pasteur, comme l'étude des bactéries pathogènes isolées ou les relations hôtes-pathogènes.

> Développement technologiques :

Les ingénieurs de l'Imagopole sont parfois obligés de développer des solutions technologiques totalement nouvelles pour répondre aux projets de recherche. Par exemple, ils sont les inventeurs d'une technologie unique appelée « tomographie confocale axiale » et « imagerie par microrotation », augmentant de trois à cinq fois la résolution tridimensionnelle par rapport aux méthodes d'imagerie optique conventionnelle. Ce projet, financé par la Communauté européenne, a reçu le Prix des Ingénieurs de l'année 2005. Plus récemment, l'Imagopole a reçu des financements supplémentaires de l'Union européenne (programme FP7) pour le développement d'une nouvelle technique de microscopie en collaboration avec le *King's College* de Londres, le *Fraunhofer Institute* en Allemagne et différents partenaires ayant des expertises dans les domaines de la fabrication d'appareils électroniques et le développement de systèmes optiques.



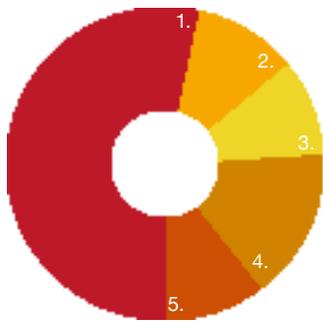
01. L'image centrale montre la reconstruction tridimensionnelle de la chromatine d'une cellule humaine vivante pendant la division cellulaire (métaphase). Les autres images sont des tranches optiques en fluorescence de la même cellule vue sous différents angles. La micro-rotation de la cellule est possible grâce à l'utilisation d'un nouveau système de tomographie confocale en fluorescence développée sur la plate-forme d'imagerie dynamique de l'Institut Pasteur. (Pour plus d'information, voir [www.pfid.org/automation](http://www.pfid.org/automation).)

02. Cette image montre une partie d'une cellule de mammifère, un mélanocyte, qui a été vitrifiée par congélation sous haute pression, puis coupée et observée à froid. La flèche indique une section transversale de microtubule. L'encart est à un grossissement plus important où l'on peut objectiver les protofilaments qui composent le microtubule.

# Applications de la recherche

Le monde de la recherche est confronté depuis peu à la dissolution de la frontière traditionnelle entre Recherche et Développement. Les outils utilisés en développement sont désormais d'usage courant dans les laboratoires de recherche et accroissent les moyens à la disposition des chercheurs. L'industrie se tourne de plus en plus vers la recherche pour l'aider à poser de nouvelles problématiques et ainsi ouvrir de nouvelles voies d'innovation. Ce mouvement rejoint la démarche qui a toujours été celle de l'Institut Pasteur : se situer au plus haut niveau de la recherche et au plus près de son utilité pour la société.





## Répartition des revenus par domaines

Les revenus issus des applications de la recherche représentent 40,2 millions d'euros en 2007.

1. Diagnostic	21,5M€	53,5%
2. Vaccin	4,3M€	10,5%
3. Thérapeutique	4M€	10%
4. Contrats de marques	6,2M€	15,5%
5. Autres domaines dont revenus de R&D	4,2M€	10,5%

## Déclaration d'invention

La détection de l'innovation est continue et systématique à l'Institut Pasteur, et a abouti à l'ouverture de 74 Déclarations d'Invention en 2007. En forte interaction avec les correspondants de valorisation des dix départements de recherche, le portefeuille brevets de l'Institut Pasteur est évalué très régulièrement afin de l'optimiser : en moyenne une Déclaration d'invention sur dix fait l'objet d'un brevet étendu et confirmé au-delà de trente mois.

Onze interventions financières de l'Institut ont eu lieu en 2007 dans des programmes scientifiques pasteurien particulièrement prometteurs, pour accélérer la preuve de concept, et ainsi affermir la propriété industrielle de l'Institut Pasteur. Ces interventions ont porté notamment sur des projets étudiant la réponse de l'hôte, le diagnostic d'infections parasitaires ou virales, l'imagerie dynamique, des modèles d'infections expérimentales, des cancers et la recherche d'antiviraux.

Après étude des déclarations d'invention, 33 brevets prioritaires ont été déposés. De plus, 70 matériels biologiques ont été enregistrés dans une collection spécialisée pour les brevets. Une activité importante de la défense de la propriété intellectuelle de l'Institut Pasteur concerne les procédures d'opposition engagées par l'Institut Pasteur ou par un tiers contre l'Institut Pasteur à l'Office européen des Brevets ou bien aux États-Unis. Ces procédures ont touché 30 dossiers en vigueur à la fin 2007.

## Partenariats

Au 31 décembre 2007, le portefeuille brevets de l'Institut Pasteur est constitué de 485 brevets prioritaires, correspondant à 3881 brevets et demandes de brevets en vigueur. L'Institut Pasteur est aussi propriétaire au total de 1 457 matériels biologiques à caractère industriel dont 70 déposés en 2007. Un peu plus de 40 contrats de recherche entre l'Institut Pasteur et des partenaires extérieurs, dont 24 nouveaux signés en 2007, ont généré 3,4 millions d'euros de revenus. De plus, une vingtaine de contrats de conseils démontre l'intérêt de nos partenaires industriels à bénéficier des connaissances des chercheurs pasteurien pour améliorer l'efficacité de leurs projets de recherche et développement. Seize nouveaux contrats de licence ont été signés en 2007.

L'année 2007 a été marquée par la signature d'un accord de collaboration avec Sanofi Pasteur, la division vaccins du groupe Sanofi-Aventis pour le développement d'un vaccin contre le paludisme. L'Institut Pasteur a découvert des antigènes prometteurs de *Plasmodium Falciparum*, le parasite responsable des formes mortelles de paludisme ; faire équipe avec Sanofi Pasteur augmente les possibilités d'atteindre le but commun d'un vaccin contre ce fléau.

Le partenariat entre EDF et l'Institut Pasteur se poursuit.

Enfin, 2007 a vu l'émergence de six nouveaux projets potentiels de création d'entreprises. Dans son activité de support à la création d'entreprise, l'Institut Pasteur a contribué à trouver un financement important pour une nouvelle société, TheraVectys, à hauteur de 2 M€. 2007 a également permis de travailler à un projet de création d'un fonds apte à financer la preuve du concept des recherches menées par des laboratoires pasteurien.

Enfin, deux conventions de collaboration générale touchant les start-up ont été signées par l'Institut Pasteur, l'une avec Paris 5 et l'autre avec la grande firme japonaise Itochu. La première convention a pour vocation de former les scientifiques pasteurien qui le souhaitent vers la valorisation grâce à ce diplôme universitaire, et la seconde, à trouver des débouchés commerciaux au Japon aux start-up créées par l'Institut Pasteur.





**La pratique de la recherche médicale exige le respect de nombreux règlements qui sont en constante évolution.**

# Recherche clinique et santé publique

Intimement liée à la recherche fondamentale, la recherche clinique prépare la mise à disposition du public et des autorités de santé de moyens de diagnostic, d'alerte, de prévention et de traitement. L'Institut Pasteur assure également des services de santé publique allant des analyses de biologie médicale aux consultations médicales spécialisées et aux vaccinations.

## Le Centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP)

Le CMIP, dans le cadre d'une convention avec l'hôpital Necker, est partie intégrante du Centre d'infectiologie Necker-Pasteur. Le CMIP s'est adapté aux nouveaux impératifs imposés par la nouvelle loi sur la sécurité sociale imposant un parcours de soins. Il a poursuivi ses activités de santé publique, 85 308 vaccinations et 24 660 consultations spécialisées, essentiellement en pathologie infectieuse, 2 099 consultations spécialisées antirabiques ont été réalisées. 9 250 passages ont eu lieu au laboratoire de Biologie médicale. Un serveur vocal interactif permet de donner aux voyageurs des conseils précisément adaptés à leur destination.

L'année 2007 a connu un accroissement de l'activité dans le domaine de l'infection à VIH qui va poursuivre son développement. Le Centre médical a par ailleurs poursuivi sa collaboration avec des chercheurs du Campus pour la réalisation de projets de recherche clinique et a été investigateur dans des protocoles de recherche clinique. Six projets collaboratifs sont en cours en 2007 sur des thématiques très variées : VIH, médecine des voyages, rage, allergologie, etc.

## Les recherches cliniques

La pratique de la recherche clinique exige le respect de nombreux règlements qui sont en constante évolution. Le Comité de recherche clinique en est le garant et, depuis son instauration en 2003, il a examiné 196 demandes et a entériné pour environ un tiers d'entre elles le promotariat de l'Institut Pasteur. Les modalités de démarrage d'un projet de recherche clinique ont été précisées et les règles standardisées pour en faciliter l'accès aux chercheurs. Deux structures, le CRVBm (Centre de recherche vaccinale et biomédicale) et ICARe (Investigation clinique et appui à la recherche) sont à la disposition des chercheurs pour les aider à monter leur projet de recherche clinique et jouer si besoin le rôle d'investigateur et/ou de promoteur.

## La recherche vaccinale

Un certain nombre de vaccins issus directement de la recherche pasteurienne sont développés au sein de l'Institut Pasteur. À ce jour, six candidats vaccins sont en cours de développement préclinique ou clinique. Il s'agit essentiellement de vaccins contre les maladies dites négligées, (dysenterie bacillaire ou shigellose, paludisme, infection par le virus du Sida, maladie du charbon, etc.) mais également des vaccins dans le domaine de la cancérologie.

## Favoriser l'implication de certaines équipes de l'Institut Pasteur dans des projets à orientation médicale

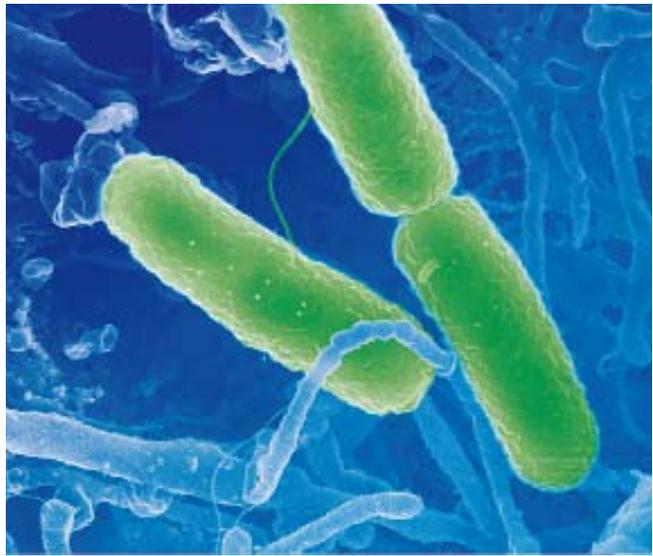
Le but poursuivi est d'encourager les recherches sur certaines grandes pathologies, y compris en recherche d'amont. Un effort tout particulier est fait concernant les infections acquises en milieu hospitalier qui constituent une préoccupation grave de santé publique. Ces infections sont très largement favorisées par l'état précaire des patients qui peuvent s'infecter avec des germes de l'environnement ou de leur flore commensale. Actuellement, la prévention de ces infections repose surtout sur des mesures d'hygiène et une rationalisation de la prescription d'antibiotiques. Ces procédures ont leurs limites et une meilleure connaissance des mécanismes pathogéniques et des populations microbiennes en cause permettra de les améliorer au bénéfice de la prévention. Afin de permettre aux chercheurs pasteurien(s) de s'engager dans cette voie, un partenariat a été établi avec l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris.

L'objectif de ce partenariat est de favoriser l'émergence de projets de recherche impliquant des réseaux formés par des hospitaliers (infectiologues, microbiologistes) et un ou plusieurs chercheur(s) pasteurien(s). Ce programme vise à favoriser une recherche touchant tous les aspects des infections nosocomiales : génétique des populations, épidémiologie, résistance aux agents anti-infectieux, etc.



# Centres nationaux de référence et Centres collaborateurs de l'OMS

Les centres nationaux de référence (CNR) contribuent aux missions de santé publique de l'Institut Pasteur, en tant qu'observatoires microbiologiques des maladies transmissibles. Ils sont les partenaires de la direction générale de la Santé et de l'Institut de veille sanitaire. Vingt-deux laboratoires de l'Institut Pasteur ont été désignés par le ministère de la Santé, pour quatre ans (mandat 2006-2009), comme CNR (20) ou laboratoires associés (2). Des Centres collaborateurs de l'organisation mondiale de la santé (CCOMS) exercent un rôle similaire pour l'OMS au sein d'un réseau international de laboratoires experts (8 CCOMS à l'Institut Pasteur). L'activité des CNR et CCOMS s'appuie sur l'environnement scientifique des unités qui les hébergent et des structures de l'Institut Pasteur pour développer des outils et des recherches utiles aux missions qui leur sont confiées.



01



## Quelques faits marquants de l'année 2007

### CNR des *Listeria* et CCOMS pour la listériose d'origine alimentaire

Une augmentation du nombre de cas déclarés d'infection humaine (+ 10 %) a été observée en 2007, quasi exclusivement chez les sujets de plus de 60 ans avec ou sans facteurs de risque. Cette tendance, également présente dans plusieurs autres pays européens, rappelle l'importance du maintien et du renforcement du système de surveillance, dont l'efficacité est reconnue internationalement. Le CNR des *Listeria*, en partenariat avec l'InVS, a sensibilisé les ministères de la Santé, de l'Agriculture et de l'Économie ainsi que l'AFSSA, l'EFSA, l'ECDC, et l'OMS sur la nécessité d'investiguer les causes de cette augmentation.

En 2007, le CNR Mycologie et antifongiques a poursuivi le développement d'outils d'identification et de typage moléculaire des champignons et la surveillance des mycoses invasives.

Ces outils ont permis de mettre en évidence :

> l'existence d'un clone de *Candida tropicalis* résistant à la 5-fluorocytosine. Ce clone, détecté en région parisienne est responsable de fongémie chez les patients atteints d'hémopathies malignes. Il n'est pas associé à une virulence accrue et semble disparaître progressivement ;

> la parenté génétique entre les souches de levures présentes dans des liquides de conservation de greffons rénaux et celles responsables d'infection au site de la greffe.

Ces observations ont abouti à la mise en place par l'Agence de biomédecine d'une procédure nationale pour la surveillance des contaminations fongiques lors des prélèvements d'organes sous-diaphragmatiques en vue de transplantation.

Enfin, l'analyse d'une étude prospective multicentrique sur les patients atteints de cryptococcose en France a permis d'établir de nouveaux critères de gravité associés à l'échec mycologique précoce et/ou au décès des patients. En particulier, un traitement d'induction associant l'amphotéricine B et la 5-fluorocytosine devrait être prescrit lorsqu'une charge fongique élevée a été démontrée au terme d'un bilan d'extension qui devrait être systématique.

Le CNR de la Résistance aux antibiotiques a principalement orienté ses activités de l'année 2007 sur l'étude de la résistance aux fluoroquinolones et aux aminosides. Un nouveau mécanisme de résistance plasmidique de bas niveau aux fluoroquinolones (notamment norfloxacine et ciprofloxacine), la pompe QepA (quinolone efflux pump), a été découvert au laboratoire. Concernant la résistance aux aminosides, la recherche des gènes *armA*, *rmtA* et *rmtB* conférant une résistance de haut niveau (méthylation de l'ARNr 16S) a été effectuée sur plus de 15 000 souches d'entérobactéries d'origine clinique isolées entre 2000 et 2005. La dissémination de ces gènes est associée à celle des bêta-lactamases à spectre élargi, majoritairement de type CTX-M-3.

Les trois laboratoires associés ont concentré leurs activités sur les aspects suivants :

> étude des entérocoques résistants aux glycopeptides (ERG) au travers de l'identification et la caractérisation de la résistance de 165 souches d'ERG. L'année 2007 a été essentiellement marquée par la persistance d'épidémies hospitalières à *E. faecium* de type VanA dans plusieurs hôpitaux de Lorraine et la survenue de plusieurs petites épidémies à *E. faecium* de type VanB qui jusque-là étaient exceptionnelles.

Les clones différaient selon les sites :

> étude de la résistance dans la flore intestinale et dans la flore nasale (colonisation nasale à staphylocoque chez les patients hospitalisés) de sujets de la communauté ;

> évaluation de la prévalence des  $\beta$ -lactamases à spectre élargi (BLSE) et des carbapénémases chez *Pseudomonas aeruginosa*. 85 établissements affiliés à l'Onerba (dont 21 CHU) ont participé >>

01. *Shigella*.



à l'enquête pour un total de 58 000 lits d'hospitalisation. Cent quarante-trois souches sur 2 205 (6,5 %) ont été identifiées comme résistantes à la ceftazidime. Le génotypage des souches productrices de BLSE montre une diversité clonale. La production de BLSE ou de carbapénémases transférables demeure donc rare (< 1% de l'ensemble des souches) sur le territoire, contrairement aux pays limitrophes (Espagne, Italie).

#### **CNR des Leptospires et CCOMS pour l'Épidémiologie des leptospiroses**

L'année 2007 a été marquée par une recrudescence importante des cas de leptospirose en France avec un total de 692 cas. Ce nombre est le plus élevé depuis 1999 et est lié à une augmentation majeure en métropole (327 cas contre 192 en 2006). L'incidence en métropole est de 0,53/100 000 habitants ce qui représente l'incidence maximale enregistrée depuis 2002. Cette augmentation s'est concentrée pendant la période estivo-automnale. La météorologie très pluvieuse de cet été 2007 a été favorable à la dissémination des leptospores et à la contamination humaine. Pour les régions d'outre-mer, le nombre de cas de 365 est stable par rapport aux années précédentes avec, toutefois, des variations et notamment une incidence en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie parmi les plus fortes dans le monde (23/100 000 contre 10 à 13/100 000 pour les autres régions des DOM).

#### **Plate-forme de Génotypage des pathogènes et santé publique**

La plate-forme de Génotypage des pathogènes et santé publique a lancé en 2007 le système MLVA-NET ([www.pasteur.fr/mlva](http://www.pasteur.fr/mlva)), base de données internationale pour la surveillance et l'épidémiologie des micro-organismes pathogènes. MLVA-NET fournit un langage commun pour le génotypage des souches et est déjà utilisé par des réseaux de microbiologistes (exemple pour *Salmonella ser. typhimurium*, *Escherichia coli* - *Shigella* ou *Listeria monocytogenes*). Le CNR des *Escherichia coli* et *Shigella* a participé à la détection et à l'investigation d'une épidémie de shigelloses à *Shigella sonnei* dans des écoles et crèches de la communauté juive d'Ile de France (83 isolats reçus au CNR). Les souches étaient multirésistantes aux antibiotiques. En plus des classiques résistances à l'amoxicilline et au cotrimoxazole, les souches avaient acquis une résistance à l'azithromycine, l'antibiotique recommandé par les autorités de santé. Le CNR a participé à l'analyse du mécanisme de résistance à l'azithromycine.

Au cours de l'année 2007, le CNR pour la Rage a reçu et analysé 1 154 prélèvements animaux liés à une suspicion de transmission de rage animale à l'Homme. Parmi ces prélèvements, deux se sont révélés positifs au laboratoire. Le premier provenait d'une chauve-souris et le typage du virus a démontré qu'il s'agissait du virus isolé majoritairement dans les cas français de rage des chauves-souris insectivores. Le second était issu d'un chat domestique. L'analyse génétique de la souche virale a mis en évidence un lyssavirus de génotype 5 et correspondant au second sous-type de virus retrouvé chez les chauves-souris en France métropolitaine. Il s'agit du premier cas de rage des chiroptères identifié chez un carnivore domestique en Europe. Une alerte sanitaire a été déclenchée dans la zone de résidence de l'animal, conduisant à l'application de mesures de prévention sanitaire locales et à la prise en charge médicale des différentes personnes en contact avec ce chat.

Parallèlement, vingt cas de suspicions de rage humaine chez des patients présentant des signes d'encéphalites sans étiologie connue, ont été analysés et se sont tous révélés négatifs. Enfin, un audit de surveillance réalisé par le Cofrac a permis de maintenir l'accréditation du CNRR (référentiel ISO 17025)

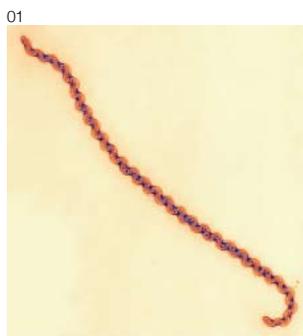
pour la réalisation des techniques de détection d'antigène rabique par immunofluorescence directe sur impressions de corne d'Ammon, de bulbe ou de cortex et d'isolement du virus par culture cellulaire sur des neuroblastomes murins.

La prophylaxie de la rage humaine en France se complexifie donc du fait des nouveaux développements épidémiologiques et des risques d'importation de cas humains et/ou animaux, ceci nécessitant une attention et une formation de tous les acteurs en santé publique.

#### **CNR des Vibrions et du Choléra**

Quatre cas de choléra ont été importés en métropole en 2007, par des personnes de retour de voyages en Inde. Tous étaient dus à *Vibrio cholerae* du sérotype O1. La détermination du profil d'antibiorésistance des souches a montré une sensibilité réduite aux fluoroquinolones, dernière famille d'antibiotiques pour lesquels aucune résistance n'avait été décrite jusqu'à ces dernières années, hormis en Inde et au Bangladesh. Leur importation en Europe était prévisible, la circulation de ces souches doit être soulignée car elle peut avoir un impact sur le traitement des cas importés.

## **Au cours de l'année 2007, le CNR pour la Rage a reçu et analysé 1 154 prélèvements animaux liés à une suspicion de transmission de rage animale à l'Homme.**



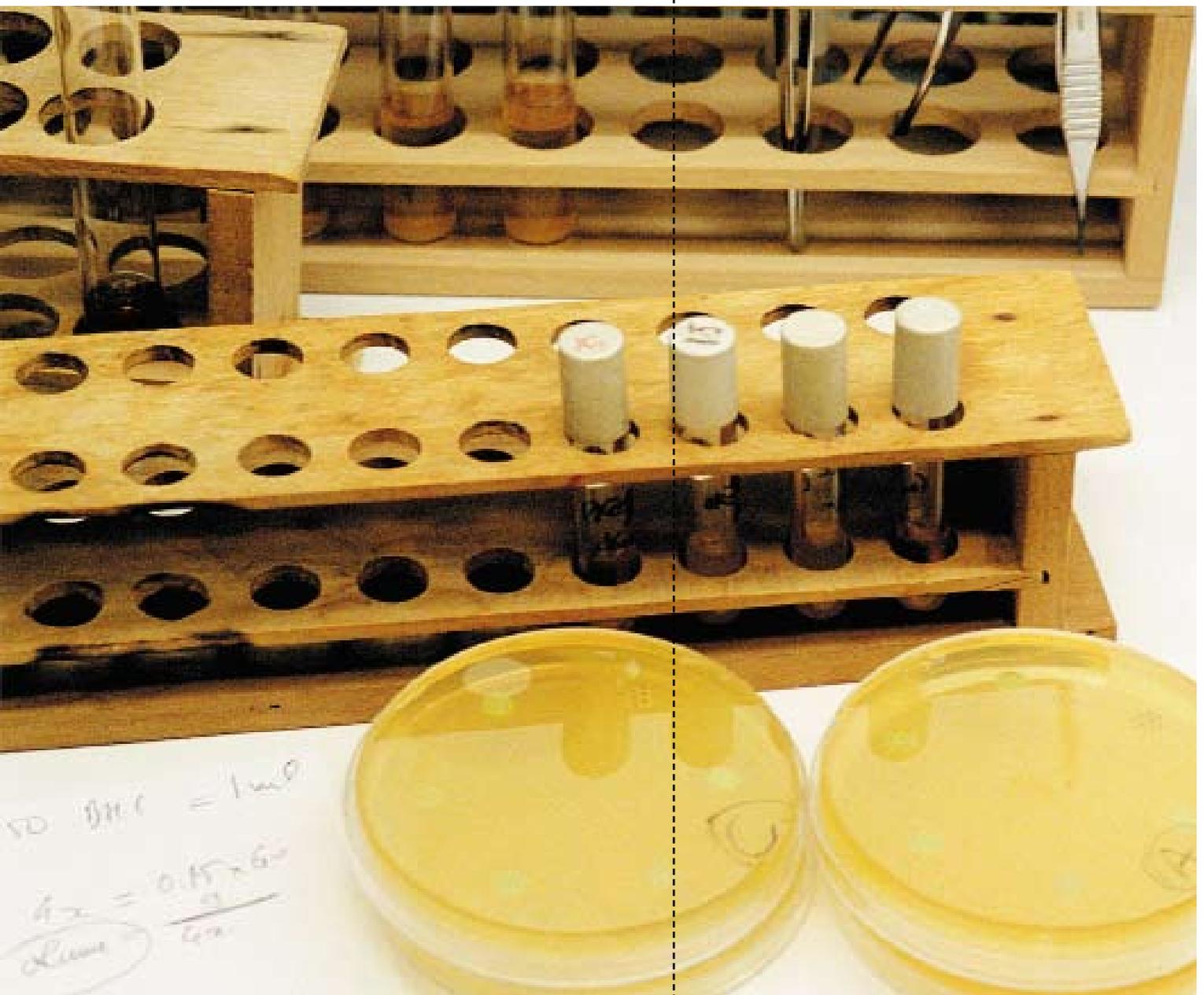
01. *Leptospire*.

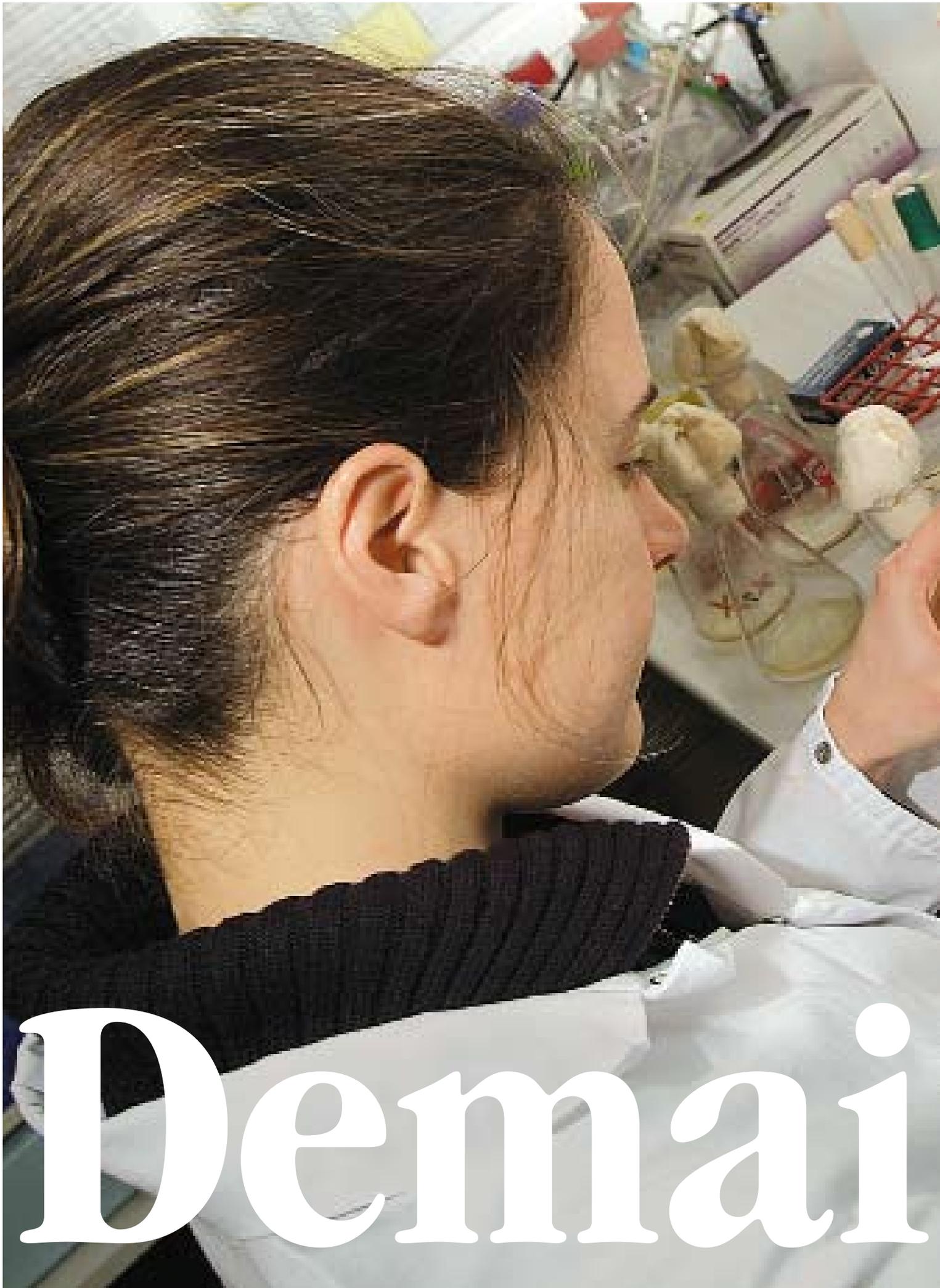
## CNR de la Chimio-résistance du paludisme dans la région Antilles-Guyane

En Guyane, trois espèces de *Plasmodium* sont responsables des cas de paludisme chez l'Homme, *P. falciparum* (Pf), *P. vivax* (Pv) et *P. malariae* (Pm). Les zones de transmission du paludisme sont principalement situées sur les fleuves où l'activité humaine liée à l'orpaillage est importante. L'année 2007 marque une forte diminution (d'environ 35%) du nombre d'accès palustre en Guyane, en particulier pour le *P. falciparum* (avec 803 cas déclarés pour l'année 2007 contre 1820 en 2006). Cette tendance vient

confirmer la baisse des cas de Pf et l'augmentation du nombre de cas de Pv, observées depuis l'année 2004. La baisse du nombre de cas de paludisme est également observée depuis 2004 au Suriname.

La chimiorésistance des échantillons de Pf reçus au CNRCP est évaluée pour huit molécules (chloroquine, quinine, méfloquine, halofantrine, doxycycline, artéméther, atovaquone et luméfantrine). Après une période de baisse entre 2002 et 2005, la CI50 moyenne de la méfloquine est en progression depuis 2005 avec près de 22% des isolats résistants. Il y a eu deux cas de chimiorésistance *in vitro* l'atovaquone en 2007.





# Demmai



n

**Développement des moyens technologiques. Renforcement des capacités de séquençage et de génotypage à la Génopole Pasteur Île-de-France. Effort d'équipement en imagerie et en informatique pour l'Imagopole.**

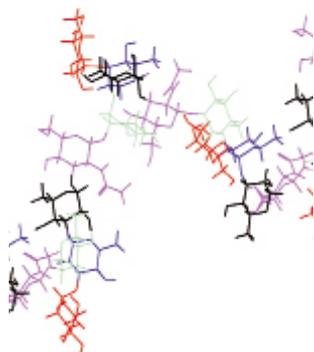
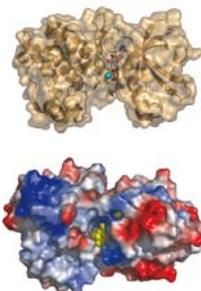


## Un nouveau centre de recherche (BIME) sur les maladies émergentes

L'Institut Pasteur crée un nouveau centre de recherche sur les maladies émergentes sur son campus parisien. L'objectif est de renforcer les compétences et de créer des équipes pluridisciplinaires associant spécialistes de la biologie cellulaire, moléculaire et structurale pour mettre en œuvre des approches expérimentales et *in silico* (modélisation et bio-informatique) et de doter les équipes des technologies les plus avancées. Le nouveau bâtiment, d'une surface de 16 000 m<sup>2</sup>, pourra accueillir environ 400 scientifiques, ingénieurs et techniciens. La construction débutera en 2008 pour une mise en service en 2011.

Les domaines de recherche concernent en premier lieu les nouvelles émergences – menace de pandémie de grippe aviaire et maladies transmises par des moustiques comme la dengue ou le chikungunya – les résistances aux agents anti-infectieux, les cancers, en particulier, d'origine infectieuse – cancers gastriques, cancers du foie, du col de l'utérus – et aussi des maladies liées au vieillissement de la population.

**Recherche clinique**  
Développer la recherche sur le diagnostic microbiologique en réponse aux attentes des cliniciens et des autorités sanitaires. Développer un partenariat avec l'AP-HP. Optimiser l'organisation des structures d'appui à la recherche clinique notamment en ce qui concerne les candidats vaccins (vaccin synthétique) et des projets de recherche physiopathologique.



## Création de nouvelles entités de recherche

### Unités de recherche en microbiologie et en neurosciences. Création de groupes de recherche dirigés par de jeunes scientifiques et recrutements de jeunes chercheurs.



## Collaboration renforcée avec les universités

Projets avec les universités Paris 5, 6 et 7, en vue de développer une filière d'accueil de doctorants étrangers à l'Institut Pasteur, avec un diplôme délivré en commun par l'Université et l'Institut Pasteur.

## Aide à la création d'entreprises

Création d'un fonds d'investissement pour soutenir des projets de création d'entreprises issues des travaux de recherche de l'Institut Pasteur.



Un projet architectural ambitieux

## Une vision prospective à long terme

**Fin 2007, l'Institut Pasteur a lancé une étude de prospective institutionnelle à 20 ans. Complémentaire de la prospective scientifique menée avec les départements thématiques, cette démarche a réfléchi aux futurs possibles de l'Institut Pasteur avec l'ambition de lui assurer un positionnement reconnu, cohérent et efficace dans la durée.**

À la fin de 2006, a été lancée, à l'initiative du Conseil d'admini-

nistration, une opération prospective sur les défis et opportunités que l'Institut Pasteur pourrait rencontrer au cours des vingt prochaines années. Comment créer les conditions favorables qui permettront à l'Institut de développer à long terme ses missions dans les meilleures conditions ? Complémentaire de la prospective scientifique à cinq ans déjà menée avec les départements de recherche, l'opération a débuté en janvier 2007 et s'est achevée au début de l'année 2008 par la rédaction d'un rapport. Jacques

Lesourne, prospectiviste de grande renommée, a piloté cette étude, secondé par une cellule de quatre personnes, deux internes à l'Institut Pasteur et deux extérieures. Cette équipe a conduit des entretiens multiples avec les membres du Comité de direction, les directeurs de département, des pasteuriens et de nombreuses personnes extérieures à l'Institut.

### Deux groupes de travail ont été créés.

> Le premier s'est penché sur la question des ressources stratégiques dont l'Institut

Pasteur a besoin, aussi bien au niveau des équipements qu'en termes d'interactions avec les autres domaines scientifiques. Il avait pour mission de répondre aux questions suivantes : Quels sont les domaines de compétences auquel l'Institut Pasteur devra avoir accès à moyen et long terme ? Quelles synergies demain entre disciplines ? Quels sont les grands équipements nécessaires, en propre ou partagés ? Quelles sont les conditions pour attirer les meilleurs au niveau international ? Quelle répartition

# À l'horizon 2030, il s'agit notamment de prendre la mesure des évolutions attendues de l'environnement national et international de la recherche, d'évaluer comment accroître les performances dans un monde en rapide évolution.



entre chercheurs nationaux et étrangers ? Quelles perspectives en matière de ressources financières et quels leviers pour les mobiliser ?

> Le second a analysé les situations et tendances internationales de la recherche en biologie, en étudiant ses modèles d'organisation et de valorisation, les enjeux de concurrences et de coopérations, etc. Il a précisé les options de long terme pour l'Institut Pasteur apportant des éléments de réponses, orientations ou alternatives aux questions suivantes : l'ouverture de l'Institut Pasteur sur l'extérieur doit-elle s'élargir ? Quels sont les domaines et modalités des futures collaborations européennes et internationales dans les domaines de l'Institut Pasteur ? Quels sont les modèles pertinents d'organisation à long terme pour l'Institut Pasteur ? Comment concilier cohérence globale et liberté d'initiative ?

**La valorisation de la recherche est essentielle pour la diffusion des découvertes et pour le financement de la recherche.** Quelle place pour l'Institut dans le jeu mondial des acteurs ? Quels impacts, contraintes ou atouts

d'un développement de partenariats ? Quel positionnement à l'international ?

## **Dans le cadre de ce groupe de travail, des visites ont été effectuées dans des centres de recherche à l'étranger :**

Karolinska Institutet à Stockholm, Rockefeller University à New-York, EMBL à Heidelberg, Institute of Cancer Research à Londres, London Research Institute, et Weizmann Institute à Tel Aviv.

Un Conseil d'orientation prospective a été chargé d'animer et d'évaluer l'ensemble de la démarche. Ce groupe était présidé par Édouard Brézin, ancien président de l'Académie des sciences.

Ont également été consultés le conseil des directeurs de départements et le Pasteur Scientific Advisory Board. Cette instance qui rassemble des personnalités internationales de très haut niveau a pour mission d'apporter au directeur général un regard extérieur et indépendant sur les orientations stratégiques et scientifiques de l'Institut. Ce Comité a émis un avis sur le rapport de prospective qui lui a été présenté au terme de la démarche.

## **À l'issue de cette période exploratoire**

qui est seulement le premier étage de la fusée, l'objectif est de préparer l'Institut Pasteur aux changements globaux pressentis. Et c'est aux Pasteuriens qu'incombe maintenant la définition d'orientations stratégiques et d'un projet à lancer et à adapter au fil du temps. Huit actions indispensables à court terme, dont la plupart étaient déjà engagées, ont été précisées par le groupe de prospective et font l'objet de groupes de travail spécifiques. Elles concernent le renforcement des processus de soutien aux équipes pour les contrats publics de recherche, le développement des relations avec le monde industriel, la mise en cohérence et la consolidation des activités médicales et de santé publique, la mise en œuvre d'une gestion prévisionnelle et individualisée des carrières des personnels de recherche, la gestion prévisionnelle de l'évolution des unités, le développement des dons, legs et mécénat, l'étude de l'évolution économique et financière de l'Institut Pasteur sur la période 2008-2015 et enfin la représentation et la participation de l'Institut Pasteur dans les lieux de décision en matière de recherche et d'innovation pour les sciences de la vie.



# Transmettre et échanger

23 cours

382 élèves de  
45 nationalités

250 jeunes  
chercheurs  
préparant leur  
thèse

8 conférences  
Mystères de  
la Science

42 conférences  
Universités du  
Temps libre

9 260 visiteurs  
au musée Pasteur

19 conférences  
Du côté de chez  
Monsieur Pasteur

Sommaire

# Enseignement et formation

Les 23 cours organisés en 2007 autour de thèmes choisis en fonction de leur importance en santé publique ou des avancées conceptuelles et technologiques d'une discipline donnée sont destinés aux diplômés des universités, des Centres hospitaliers universitaires (CHU) et des grandes écoles, ainsi qu'aux chercheurs et étudiants étrangers de niveau équivalent. Les cours, d'une durée d'une à seize semaines, comprennent à la fois un enseignement théorique et pratique pour huit à trente-deux élèves. Des scientifiques du monde entier participent aux cycles de conférences. Des séminaires sont effectués par les étudiants eux-mêmes, sous la responsabilité de chercheurs du campus.



## École pasteurienne d'Infectiologie

De nouveaux cours sont régulièrement créés, ainsi les techniques enseignées et les équipements utilisés sont ceux que les chercheurs utilisent dans leur laboratoire, ce qui fait l'originalité et la dynamique de nos formations. En 2007-2008, deux nouveaux cours ont été mis en place dans le cadre de l'École pasteurienne d'infectiologie (EPI).

Le premier, « Surveillance, alerte et investigation des épidémies » présente l'état actuel des connaissances sur l'organisation et la pratique de la surveillance épidémiologique nationale et internationale. Le deuxième, « Vaccinologie » dispensé en langue anglaise, fait intervenir un ensemble de spécialistes internationaux pour présenter les différents domaines constituant cette nouvelle discipline, de l'immunologie de la réponse vaccinale à l'évaluation des programmes nationaux de vaccination.

## La dynamique de toute une structure vouée à des enseignements de haute qualité.



## Participation des cours de l'Institut Pasteur aux enseignements de master des universités

Onze des 23 des cours de l'Institut Pasteur sont accrédités comme modules de l'enseignement de 2<sup>e</sup> année du « Master Recherche » de différentes universités de la région parisienne, concernant 224 élèves sur 382. Chaque année, environ 60 étudiants de 2<sup>e</sup> année de Master effectuent leur stage pratique dans les unités de l'Institut Pasteur. De plus, l'Institut Pasteur accueille une moyenne de 250 doctorants pour une durée de trois ans au minimum, avec un système de tutorat.

## Validation des cours de l'Institut Pasteur : diplômes universitaires (DU) et modules d'école doctorale

Outre leur implication dans les Masters, les cours sont reconnus comme diplômes (DU) des universités Pierre et Marie Curie (Paris 6) et Denis Diderot (Paris 7). D'autre part, les étudiants en thèse d'écoles doctorales de la région parisienne peuvent suivre des cycles de conférences de cours organisés à leur intention en modules spécifiques. Cette modularité des cours a attiré cette année 151 doctorants provenant de 11 écoles doctorales.

## Création d'une École de Santé publique entre l'Institut Pasteur et le Conservatoire national des arts et métiers (Cnam)

L'École Pasteur/Cnam de Santé publique accueillera les premiers étudiants de son Mastère de santé publique en octobre 2008 ([www.pasteur-cnam.fr](http://www.pasteur-cnam.fr)). Les coordinateurs sont : Arnaud Fontanet (directeur de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur) et Jean de Kervasdoué (professeur titulaire de la chaire d'Économie et gestion des services de santé, Cnam). L'Institut Pasteur et le Cnam sont complémentaires, le Cnam couvrant les matières comme la gestion des systèmes de santé, l'économie de la santé, le droit de la santé, etc., et l'Institut Pasteur un enseignement multidisciplinaire d'infectiologie axé sur la santé publique qui sera la prolongation de l'École pasteurienne d'infectiologie (EPI), créée en 2003.

L'École Pasteur/Cnam de Santé publique permettra la formation d'ingénieurs et de chercheurs ayant une culture générale couvrant toutes les matières de la santé publique, et une spécialisation dans des domaines comme les méthodes quantitatives, le risque infectieux, le risque non infectieux, et les sciences sociales. Cette école offre également de nouvelles opportunités pour les Instituts du Réseau international et les centres nationaux de référence en renforçant la culture de santé publique et les compétences en épidémiologie de l'Institut Pasteur.

## De nouveaux locaux pour les enseignements

Installé depuis vingt-cinq ans au sein du bâtiment Yersin, le Centre d'enseignement a intégré depuis quelques mois le pavillon Louis-Martin de l'ancien hôpital de l'Institut Pasteur. Pour accueillir le Centre d'enseignement, le pavillon Louis-Martin a été, l'an dernier, transformé de fond en comble à l'exception des façades dont l'aspect d'origine a été préservé. Ce nouveau centre est particulièrement adapté aux enseignements pratiques actuels de biologie grâce aux trois salles de travaux pratiques pouvant accueillir une vingtaine d'élèves ainsi qu'aux deux pièces équipées de douze postes à sécurité microbiologique permettant des séances de manipulations nécessitant des champs stériles, telles que les cultures cellulaires. Des salles équipées de matériel de vidéo projection et d'ordinateurs servent aux cours et aux conférences ainsi qu'aux nombreux enseignements ayant besoin de ressources informatiques. Ce rapprochement en un même lieu sur le campus de l'ensemble des locaux d'enseignement et des fonctions indispensables à son fonctionnement renforce la dynamique de toute une structure vouée à des enseignements de haute qualité.

# Communication

En 2007, l'Institut Pasteur a poursuivi le déploiement de sa nouvelle stratégie de communication initiée en 2006 pour faire connaître ses activités et ancrer son positionnement de fondation à but non lucratif dans l'univers philanthropique. Une année charnière préalable à la structuration de partenariats pérennes à amplifier dans le cadre des 120 ans en 2008.

01



## Opération médiatique Pasteurdon

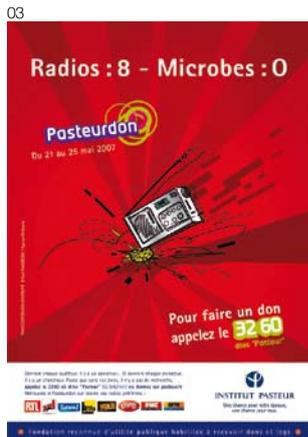
En 2007, différentes prises de parole ont permis d'alimenter le positionnement institutionnel (« contre les maladies de notre temps ») et le territoire de communication. Deux opérations phares à des moments stratégiques de l'année en ont constitué le point d'orgue. En premier lieu, le Pasteurdon organisé en partenariat avec les principaux groupes radio qui s'est déroulé du 21 au 25 mai. Cette première grande opération médiatique a permis de faire largement connaître et entendre le besoin de dons et de soutien et d'accélérer ainsi la dynamique globale de collecte de fonds. Le premier Pasteurdon a permis de valider le potentiel de mobilisation et de collecte de la radio. Au total, l'opération a permis une très bonne visibilité et une médiatisation de l'appel aux dons grâce à l'ouverture sur des médias grand public et une bonne appropriation du message. C'est grâce au dispositif global, radio-relations presse-insertions presse-web que les objectifs ont pu être atteints avec près de 800 000 euros collectés. Mobilisant antenne et rédaction,



02

## Danone et ses consommateurs aux côtés de l'Institut Pasteur pour la recherche scientifique

En septembre 2007, Danone a lancé une opération de soutien en faveur de l'Institut Pasteur, en proposant aux consommateurs de s'associer à une démarche active au profit de la recherche scientifique. Durant six mois, des Coupons-Dons ont été imprimés sur les emballages de la marque Actimel ; Danone a reversé 20 centimes d'euros à l'Institut Pasteur pour chaque Coupon-Don renvoyé. Cette opération a été l'occasion de sensibiliser le grand public, de manière simple et quotidienne, à la nécessité des dons privés pour les progrès de la recherche pasteurienne.



03

les radios ont tenu leurs engagements et nous ont beaucoup soutenus. L'Institut Pasteur a également pu compter sur le soutien des supports presse avec des insertions gracieuses, de nombreuses reprises dans la presse, l'aide d'entreprises partenaires qui ont relayé l'information et des parrains médiatiques très actifs comme l'écrivain Marc Levy.

Ce premier Pasteurdon n'a été possible que grâce à la mobilisation enthousiaste des chercheurs sollicités pour cette opération. La seconde édition du Pasteurdon se déroulera du 20 au 27 septembre 2007.

La seconde opération, mais de moindre envergure, comprenait la reprise de la campagne de communication de novembre 2006 à la télévision, essentiellement sur les chaînes câblées, et en presse écrite, en s'appuyant sur le thème des départs des vacances à l'étranger. En outre, le dispositif 2007 intégrait un sondage sur « la santé des Français en voyage » en lien avec un Institut réputé. Ces deux prises de parole ont largement contribué à l'accélération de la collecte de fonds qui a progressé de 25 % en un an.

Concernant les supports de communication externe, l'année 2007 a été marquée par le lancement du magazine *Pasteur le Mag'* destiné à un public féru de sciences et de médecine. Ce nouveau support a tout de suite trouvé son lectorat et répondu à une attente forte d'informations de qualité. Par ailleurs, l'Institut Pasteur a lancé en 2007 la nouvelle version de son site Internet. Son ergonomie, sa présentation et son mode de gestion ont été revus complètement. Ce site compte actuellement plus de 500 000 visiteurs et 2,3 millions de pages vues par mois.

## Autres événements de l'année

Enfin, l'Institut Pasteur a continué de valoriser auprès de ses différents publics les travaux de ses chercheurs issus de publications scientifiques. Trente-quatre communiqués de presse ont été diffusés et ont donné lieu à 450 reprises et au total plus de 1 000 citations de l'Institut Pasteur dans les médias nationaux.

Toujours en direction du grand public, les huit conférences *Mystères de la Science*, données sur le Campus, ont attiré de nombreux participants. Dix-huit conférences thématiques *Du côté de chez Monsieur Pasteur* ont été proposées ainsi que six conférences extérieures au campus. Le cycle de conférences constitué autour du Pr Maxime Schwartz, ancien directeur général, et du Pr François Rochain, a accueilli près de 3 000 auditeurs. Dans le cadre des 120 ans en 2008, ce cycle sera complété par des conférences dispensées par de nombreux scientifiques de l'Institut Pasteur. Dans son auditorium, l'Institut Pasteur a organisé 31 manifestations scientifiques et a accueilli 48 congrès et manifestations d'origine extérieure.

Le musée à Paris a reçu 9 260 visiteurs et dix expositions itinérantes et prêts de collection ont permis de mieux encore faire connaître l'Institut Pasteur et son histoire.

En matière de communication interne, un effort particulier a été fait pour dynamiser le site intranet dédié aux Pasteuriens pour qu'il constitue une référence permanente sur l'ensemble des sujets propres à l'Institut Pasteur. Par ailleurs, 2007 a été marquée par la tenue de trois réunions de l'ensemble du personnel.

01. Frédéric Tangy, responsable du laboratoire Génomique virale et vaccination, répond aux questions de Guillaume Cahour, dans les studios de RMC.

02. Site Internet de l'Institut Pasteur.

03. Opération Pasteurdon du 21 au 25 mai 2007.





**Institut Pasteur**

Direction de la Communication  
et du Mécénat  
25-28 rue du Docteur Roux  
75724 Paris Cedex 15  
[www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)

Conception-réalisation :  
Lowe Stratéus

Crédit photos:

© Institut Pasteur  
© Jacques Grison, Matteo Bonazzi  
et Édith Gouin (unité des Interactions  
bactéries-cellules), Roland Brosch  
(unité postulante de Pathogénomique  
mycobactérienne intégrée), Gérard  
Eberl (groupe à 5 ans Développement  
des tissus lymphoïdes), Gilles Marchal  
(laboratoire d'Immunothérapie),  
Michel Huerre (unité Histotechnologie  
et pathologie), Cindy Fèvre et Sylvain  
Brisse (unité Biodiversité des  
bactéries pathogènes émergentes),  
Régis Tournebize (unité Pathogénie  
moléculaire microbienne), Uwe Maskos  
(unité postulante Neurobiologie  
intégrative des systèmes cholinergiques),  
© Brief, Thierry Blisnick et Philippe  
Bastin (unité postulante de Biologie  
cellulaire des trypanosomes),  
Anna-Bella Failloux-Manuellan (unité  
postulante de Génétique moléculaire  
des bunyaviridés), Sylvain Brisse  
(plate-forme Géotypage des  
pathogènes et santé publique),  
Marie Ragon et Alban Le Monnier  
(laboratoire des *Listeria* et centre  
national de référence des *Listeria*).

