



Institut Pasteur

la recherche par excellence

RAPPORT ANNUEL 2010





14 plates-formes technologiques

130 entités de recherche

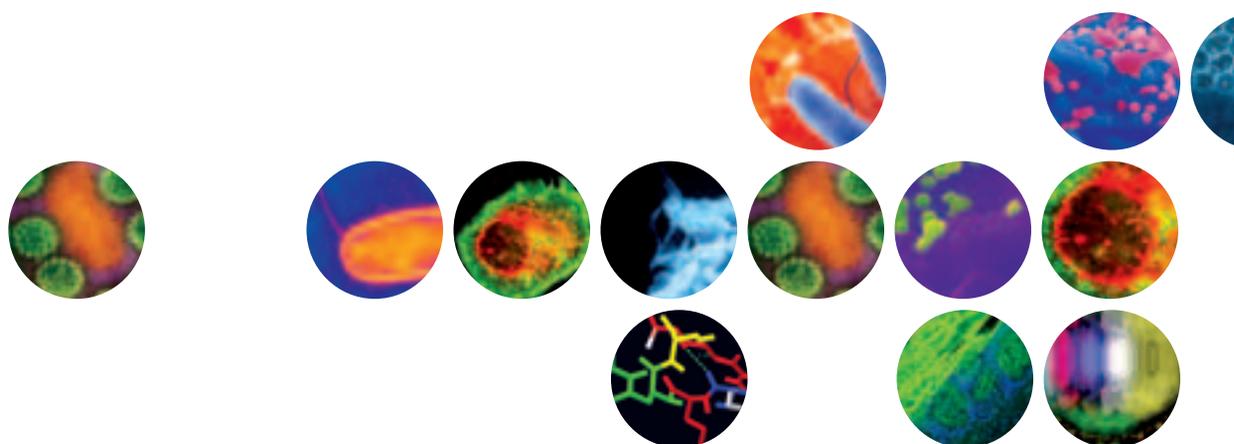
INSTITUT PASTEUR



J'aurais tellement voulu connaître M. Pasteur...

Hawa Yaffa – Aide de laboratoire

au CŒUR des enjeux mondiaux



Soucieux de répondre aux problèmes posés par l'émergence de nouvelles maladies, l'Institut Pasteur met toute son expertise en matière de maladies infectieuses, de neurosciences, de biologie du développement, de génétique et génomique au service de la recherche et de la santé publique mondiale. Ses laboratoires, ainsi que les centres nationaux de référence et collaborateurs de l'OMS qui y sont adossés, souvent en collaboration avec les plus grands acteurs internationaux, s'attachent à faire progresser les connaissances sur le vivant, et notamment sur les virus, les bactéries, les parasites et les champignons.



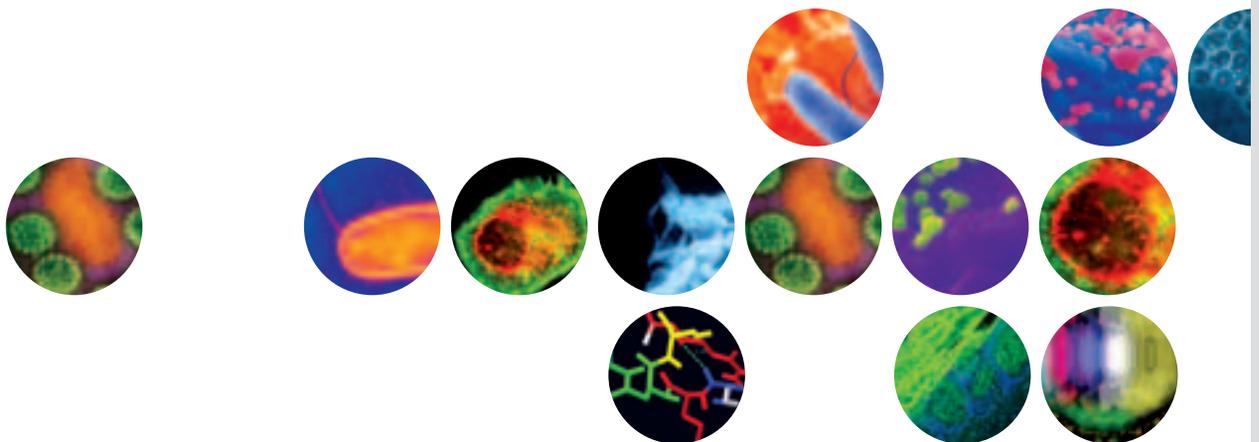
10 lauréats du prix Nobel



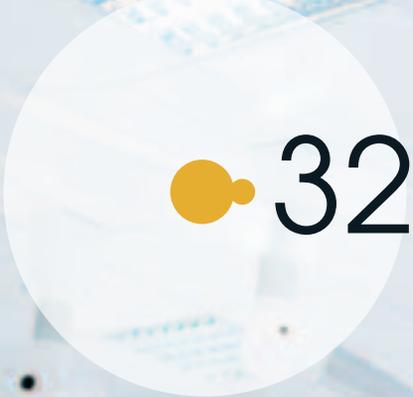
Je suis venu travailler à l'Institut inspiré par la phrase de Jacques Monod : « Ce qui est vrai pour la bactérie est vrai pour l'éléphant. » Ici, chacun peut donner le meilleur.

Didier Mazel – Chef d'unité et directeur de département

à l'avant-garde de la recherche biomédicale



Développer de nouvelles thématiques de recherche, approfondir la pluridisciplinarité et améliorer le transfert des découvertes vers leurs applications, telle est la stratégie scientifique de l'Institut Pasteur. En mettant à disposition les ressources technologiques indispensables à la réactivité de ses équipes, l'Institut Pasteur travaille chaque jour à la réalisation d'une ambition : faire avancer la recherche biomédicale pour améliorer la santé et le développement humain.



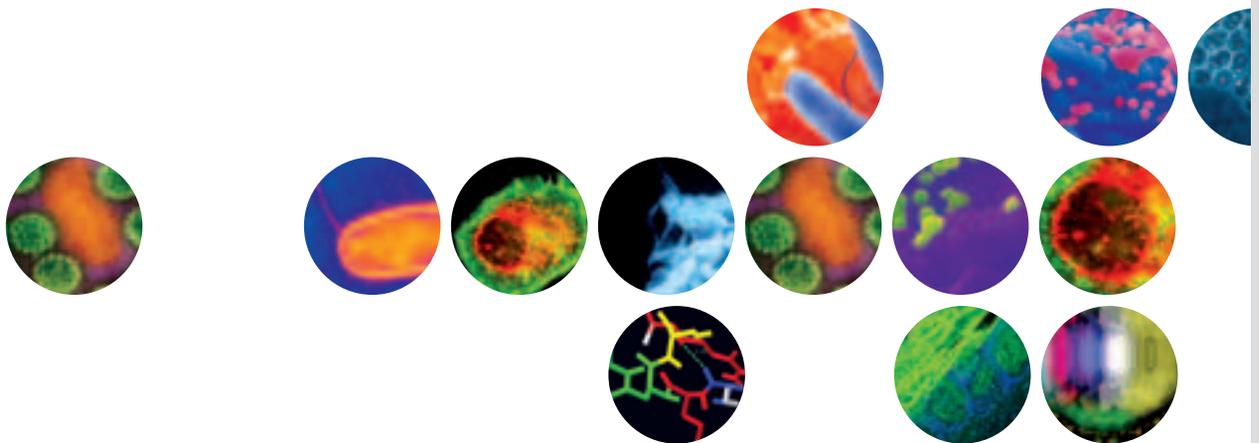
32 Instituts sur 5 continents



L'Institut Pasteur offre son intelligence à la vie...
j'ai l'honneur d'y participer.

Catherine Adjutor – Assistante

une véritable référence internationale



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



500 élèves

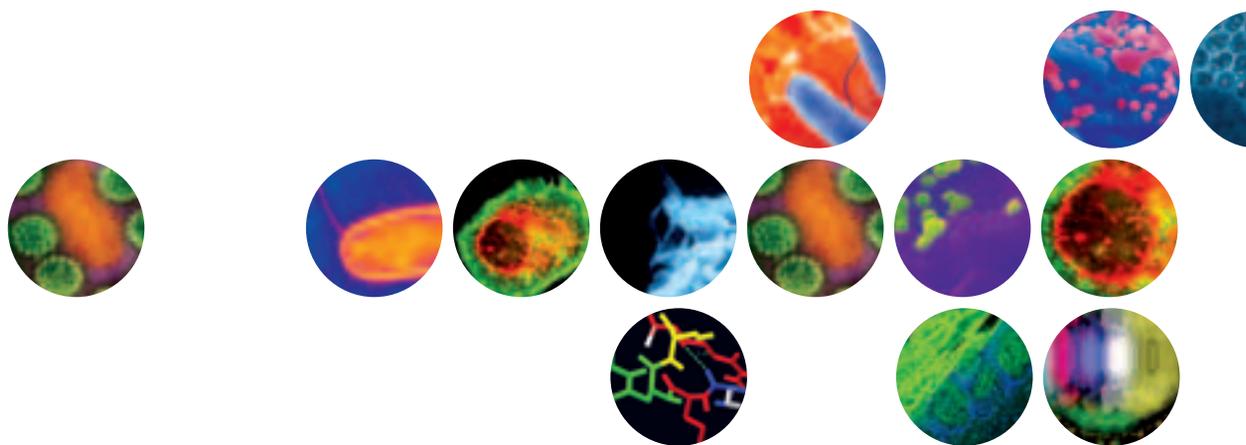
48 nationalités



L'Institut Pasteur, pour moi, est une maison à l'esprit humaniste dont les travaux de recherche sont mondialement connus et reconnus.

Charlène Blanchet – Chercheuse

un enseignement ouvert sur le monde



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



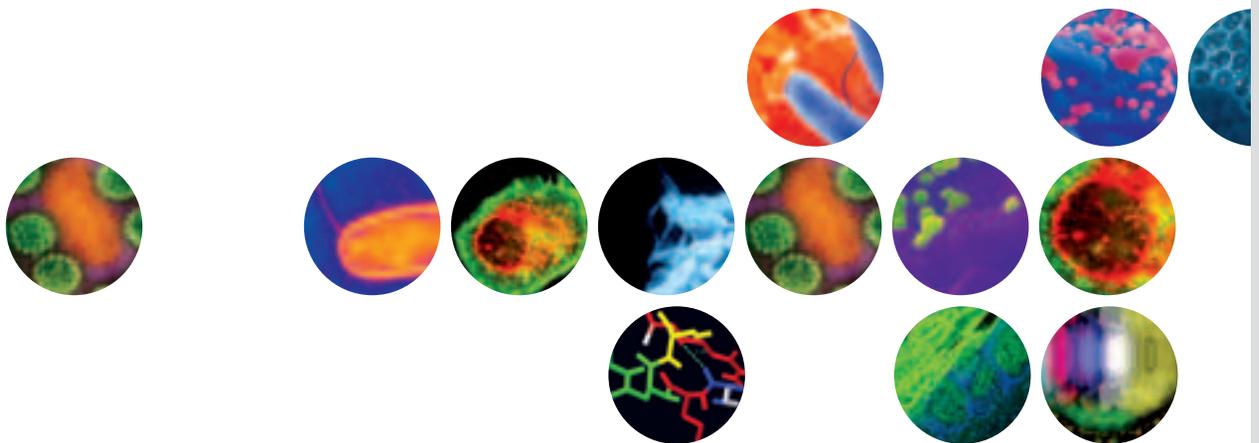
250,4 millions d'euros de budget en 2010



Pasteurienne depuis 1993, je suis heureuse de travailler pour la science et fière de dire « je travaille à l'Institut Pasteur » lorsque je suis de l'autre côté de la planète.

Christine Phan – Assistante

un modèle économique original



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



sommaire

14

Rencontre avec François Ailleret
Président du conseil d'administration

16

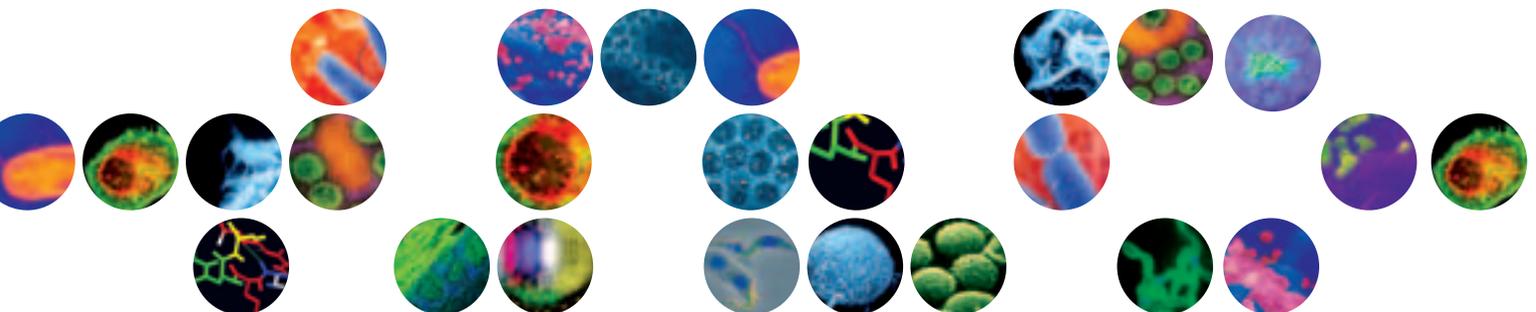
Rencontre avec Alice Dautry
Directrice générale

18

Rencontres...

22

Temps forts



26

la découverte scientifique

28

Une recherche multidisciplinaire performante

30 DÉPARTEMENTS DE RECHERCHE

50 PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES

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

57 RECHERCHE CLINIQUE ET CENTRE MÉDICAL

60

Applications de la recherche

62

La transmission des valeurs

64

Un rayonnement mondial

66

expertises et ressources

68

Ressources humaines

70

Structure de financement

72

Situation financière

73

Dons et legs

75

Communication et mécénat

78

organisation générale

80

Organisation générale de l'Institut Pasteur

81

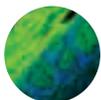
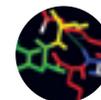
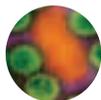
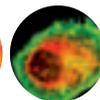
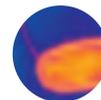
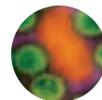
Conseil d'administration

82

Comité de direction

83

Conseil scientifique





rencontre avec François Ailleret

Président du conseil d'administration

ché l'Institut Pasteur et il a fallu faire face à des imprévus. Quant au budget 2011, il est serré mais raisonnable. Un travail très important sur les perspectives à moyen terme a été engagé par la direction avec une contribution soutenue du comité d'audit et financier et des débats approfondis et constructifs en conseil d'administration. De façon très synthétique, on peut dire que les années à venir seront difficiles avec cependant le maintien d'une situation financière saine. C'est au niveau du développement des ressources qu'un effort particulier devra être engagé en parallèle avec un souci constant de gains de productivité.

Quels ont été les principaux dossiers abordés par le conseil d'administration en 2010 ?

Il y a chaque année un certain nombre de « figures imposées » de première importance puisqu'il s'agit de l'approbation du budget, de la clôture des comptes de l'exercice écoulé et aussi de nominations internes, de décisions d'investissement, d'engagements de procédures diverses... S'y ajoutent des dossiers particuliers stratégiques.

Sur la situation financière, quels repères marquants pouvez-vous donner ?

Le budget 2010 a tenu compte des contraintes financières prévisibles, et l'exercice s'est terminé dans de bonnes conditions avec un résultat courant positif de 0,8 M€ et un résultat net positif de 35,1 M€ en raison de produits exceptionnels élevés. C'est un signe de bonne gestion et de réactivité car la crise économique a tou-

Quels autres sujets ont été traités par le CA ?

Alice Dautry a été renouvelée en 2009 comme directrice générale de l'Institut Pasteur pour une période de quatre ans, et le CA a dès le début 2010 consacré une séance sur le « mandat » de la direction générale qui cadre les priorités et les grands équilibres de l'Institut Pasteur pour cette période, en ligne avec les réflexions prospectives ou stratégiques menées de façon récurrente par le conseil d'administration et la direction générale. Un comité consultatif des placements faisant appel à des compétences reconnues a été mis en place pour proposer une stratégie d'allocation de nos investissements financiers et immobiliers, nous conseiller dans le suivi de sa mise en œuvre pour être en mesure de réagir rapidement en cas de nécessité.

Nous avons particulièrement abordé la gestion du patrimoine immobilier de l'Institut Pasteur. Il se compose du site de la rue du Docteur-Roux, entièrement dédié à

l'activité de l'Institut et qui depuis plusieurs années donne lieu à des travaux très importants de construction nouvelle et de modernisation. Mais il comprend aussi des immeubles de rapport – logements ou bureaux –, pour l'essentiel provenant de legs. Les premières orientations de réallocations ont été examinées en bureau et au conseil.

Il faut également signaler un débat sur les contrats de recherche qui se développent en volume et en valeur. Et puis, comme les administrateurs l'avaient souhaité, nous avons auditionné le président du conseil scientifique, Olivier Schwartz, qui a présenté son analyse sur l'état de la recherche et les perspectives d'avenir en la matière.

En dehors de ces grands dossiers, avez-vous quelques événements ou projets particuliers à mentionner pour 2010 ?

Je citerai simplement le lancement d'une réflexion sur l'analyse des risques de toutes natures ; l'engagement ou le renouvellement de partenariats avec de grandes entreprises ; les nombreux prix ou distinctions reçus par les pasteurien(ne)s et un très fort engagement pour présenter des candidatures aux programmes Investissements d'avenir lancés par le gouvernement...

Et pour le réseau international auquel vous êtes très attaché ?

La réunion des directeurs des instituts du réseau à laquelle j'ai participé à Hong Kong m'a confirmé la qualité de cet ensemble qui œuvre dans l'esprit même voulu par Louis Pasteur. Je salue le courage et l'action des collaborateurs de ce réseau qui remplissent au mieux leur mission, parfois dans des pays où la situation

est très difficile. Comme avancées particulières, je citerai la transformation de l'Institut Pasteur de Dakar en fondation sénégalaise et le démarrage de l'Institut Pasteur du Laos qui fin 2011 entrera dans ses locaux en cours de construction à Vientiane.

Je veux aussi remercier ceux qui inlassablement œuvrent dans les fondations ou associations Pasteur, à New York, au Japon et au Canada pour renforcer les liens de leur pays avec l'Institut Pasteur à Paris.

Sur un plan qui m'a engagé plus personnellement depuis cinq ans, je voudrais citer le partenariat Institut Pasteur-EDF pour l'aménagement hydroélectrique de Nam Theun II au Laos. La qualité de la contribution scientifique et médicale de l'Institut Pasteur, la volonté d'EDF d'un accompagnement social exemplaire de ce grand projet énergétique ont permis de mener à bien une première mondiale dont les bénéficiaires sont les habitants de ce pays encore très pauvre. Cela aussi, c'est l'esprit pasteurien...

En juin 2011, votre mandat de président du conseil d'administration de l'Institut Pasteur arrivera à son terme. Quel regard portez-vous sur l'avenir de l'Institut ?

Depuis six ans, l'Institut Pasteur tient une grande place dans ma vie et l'attachement que je lui porte sera bien évidemment durable.

Les atouts de l'Institut sont solides : la compétence de ses chercheurs, de ses médecins, de tous ses collaborateurs ; les valeurs pasteurien(ne)s qui constituent un ciment et fixent le cap ; la fidélité des donateurs ; l'appui financier de l'État ; la place croissante dévolue en France à la recherche et à ses applications ; le réseau international qui est un atout unique au monde...

Mais tous les excellents « fondamentaux » de l'Institut Pasteur ne doivent pas atténuer la vigilance qui s'impose dans un monde en si rapide transformation. Respect des personnes et des valeurs, rigueur de gestion, clarté et partage de la stratégie, adaptabilité, relations humaines confiantes, écoute de la société civile, développement de nouveaux partenariats seront toujours des conditions du progrès.

Je suis très confiant. L'Institut Pasteur a un bel avenir devant lui.

« Les atouts de l'Institut sont solides : la compétence de ses chercheurs, de ses médecins, de tous ses collaborateurs... »



rencontre avec Alice Dautry

Directrice générale

succès pour nos équipes qui se sont fortement mobilisées afin de construire des projets particulièrement innovants. Six de nos chercheurs ont été distingués par l'European Research Council (ERC), quatre dans la catégorie jeunes chercheurs (*starting grants*) et deux dans la catégorie chercheurs confirmés (*advanced grants*). Ces distinctions témoignent de la qualité et de la créativité de la recherche pasteurienne.

De nouveaux accords ont été signés ou renouvelés. Nous avons ainsi signé un accord de R&D avec bioMérieux, acteur mondial reconnu dans le domaine du diagnostic, mais nous avons également renforcé nos liens avec Danone, Bio-Rad et L'Oréal. L'Institut Pasteur continue de favoriser la création d'entreprises, portées par nos scientifiques pour valoriser les résultats de ses recherches. Hébergées sur le campus de l'Institut Pasteur, les start-up créées en 2010 comme Pathoquest, Affilogic, Axenis, Invectys ou VaxiTech devraient contribuer à l'avenir au développement de nos technologies innovantes.

Je tiens également à souligner la générosité des particuliers et des entreprises, qui a été encore plus forte qu'en 2009. Après avoir signé une première convention en 2005, la Fondation Total a renouvelé son engagement pour 2010-2014. À nos côtés, Sanofi est également un partenaire historique de premier plan. Enfin, nous avons signé un partenariat avec la Banque privée européenne qui a choisi de nous soutenir pour le développement d'un candidat vaccin thérapeutique contre certains cancers.

Quel bilan tirez-vous de l'année 2010 ?

L'année 2010 a été une année complexe, marquée par une ambiance générale assez morose dans notre pays, sur fond de crise économique et de réformes importantes dans le monde de la recherche et de l'université. Ce contexte a eu des conséquences pour l'Institut Pasteur. Par ailleurs, le gouvernement a lancé son appel à projets pour le programme Investissements d'avenir et nos équipes se sont mobilisées pour y répondre. Nous avons dû ainsi faire face à une année de challenges, et, malgré des incertitudes, la mobilisation des nombreux talents de l'Institut Pasteur nous a permis de remporter de nouveaux succès !

Quels ont été les principaux faits marquants de cette année ?

L'un des principaux a été sans conteste l'appel à projets pour les Investissements d'avenir. Dans ce cadre, les trois projets de laboratoires d'excellence présentés par l'Institut Pasteur ont tous été retenus en mars 2011. Trois

Quelles sont les grandes réalisations de la politique scientifique de l'Institut Pasteur en 2010 ?

Au plan scientifique, l'Institut Pasteur a connu des résultats importants dans tous les départements. Nous pouvons citer à titre d'exemple la découverte que des cellules souches hématopoïétiques – à l'origine de toutes

les cellules sanguines et immunitaires de l'organisme – peuvent se former à partir de cellules de la paroi de l'aorte ; la démonstration que le parasite responsable du paludisme peut se développer dans la peau ; l'élu-cidation de la structure de la protéine de surface du virus du chikungunya ; la découverte d'une stratégie utilisée par la bactérie *Listeria* pour infecter et contrôler la cellule hôte ou encore la mise au point d'un outil utilisant la technologie des puces à ADN, capable de détecter en vingt-quatre heures la présence d'un virus ou d'une bactérie connus, ou d'un de leurs variants émergents, même en présence d'un mélange de virus.

Mais 2010 marque aussi le développement important de la recherche clinique. L'Institut Pasteur a décidé d'être promoteur d'essais cliniques, en particulier en thérapie génique sur la maladie de Sanfilippo, une maladie rare touchant les enfants.

Vous vous êtes également inscrit dans une démarche de développement durable...

L'Institut Pasteur a adhéré en 2010 au Pacte mondial des Nations unies et à ses principes concernant les droits de l'homme, les droits du travail, la protection de l'environnement et la lutte contre la corruption. Cet engagement s'accompagne aussi d'un véritable changement d'organisation, d'un audit et d'une procédure pour respecter la norme ISO 26000.

Le campus connaît toujours des travaux importants...

La construction du nouveau bâtiment consacré aux maladies émergentes qui s'achèvera début 2012 permettra d'abriter, à terme, au cœur du campus près de 400 scientifiques. Ce centre de Biologie intégrative des maladies émergentes associera des équipes pluridisciplinaires, au sein d'installations technologiques de pointe, ouvertes à tous, pour développer une approche de recherche globale. C'est aussi un lieu conçu pour favoriser les échanges et les idées transversales.

L'Institut Pasteur, c'est aussi une présence internationale...

Que ce soit au Niger, en Tunisie, en Côte d'Ivoire et en Égypte, les équipes présentes sur place ont été confrontées à d'importantes difficultés. Les personnels de ces pays ont malgré tout continué à accomplir leur travail de façon remarquable. J'aimerais souligner par ailleurs le

succès de la coopération entre notre Institut et le département américain de la Santé qui vise à favoriser la détection rapide d'une épidémie de grippe aviaire ou de grippe humaine nouvelle.

Enfin, des conventions de partenariats ont été signées avec la Principauté de Monaco. Le Prince Albert II a initié ce mouvement qui porte sur un accord-cadre et trois conventions. L'accord-cadre, d'une durée de cinq ans, prévoit notamment le financement de projets communs en faveur de la lutte contre les maladies émergentes et l'accès à la formation de scientifiques et des personnels de santé des pays les moins avancés.

Quels sont les défis pour 2011 ?

L'année qui commence verra l'achèvement des travaux de notre nouveau bâtiment, consacré aux maladies émergentes. Nous poursuivrons également notre politique de recrutement de chercheurs de haut niveau, jeunes et plus expérimentés, au niveau international, à travers la création de nouvelles unités et de nouveaux groupes à cinq ans (G5). La modernisation et l'extension des instituts du réseau seront poursuivies avec, entre autres, l'inauguration du laboratoire de sécurité à l'Institut Pasteur de Bangui et la fin de la construction d'un nouvel Institut Pasteur au Laos.

En 2011, l'Institut Pasteur restera plus que jamais dans l'anticipation et la réactivité dans ses recherches face aux problèmes de santé, afin d'y apporter des solutions, dans la fidélité de ses missions et de ses valeurs.

« En 2010, nous avons dû faire face à une année de challenges, et, malgré des incertitudes, **la mobilisation des nombreux talents de l'Institut Pasteur** nous a permis de remporter de nouveaux succès. »

rencontres

Mécènes, artistes, écrivains... depuis plus de cent vingt ans, l'Institut Pasteur reçoit le soutien de personnalités nombreuses et engagées. Sensible à la lutte contre les maladies infectieuses, chacune d'elle, à sa manière, porte le message de l'Institut Pasteur : « *Faire avancer la recherche biomédicale pour améliorer la santé et le développement humain.* »

Les chercheurs sont les gardiens du phare

Marc Levy, écrivain



À l'Institut Pasteur, on m'a présenté une dame en blouse blanche. Quand j'ai su qu'il s'agissait de Françoise Barré-Sinoussi, le Prix Nobel de médecine, j'ai dit au journaliste : « Mais vous êtes fou, ce n'est pas moi qu'il faut suivre, moi je n'écris que des livres. »

« **J'ai rêvé de lui ressembler...** » Enfant, Marc Levy a toujours été fasciné par le personnage de Louis Pasteur qui faisait partie du Panthéon de ses grands hommes. Admiratif aussi de sa méthode de travail comparable à celle d'un détective, mêlant observation, déduction, rigueur, mais aussi intuition. « *La recherche, c'est le travail de l'intelligence et de la dévotion pour nourrir l'espoir et servir la cause de l'humanité* », affirme-t-il.

Aujourd'hui, ambassadeur de l'Institut Pasteur, il prête sa voix au Pasteurdon et tourne un programme court sur la grippe. Dans les médias comme *Le Journal inattendu* sur RTL ou *Thé ou café* sur France 2... il parle de l'Institut Pasteur. « *En dépit de toutes les polémiques autour de la distribution du vaccin contre la grippe A(H1N1), je veux retenir qu'avant même l'apparition de la pandémie, les chercheurs de l'Institut Pasteur ont mis au point un test permettant de détecter le nouveau virus A(H1N1) en douze heures... C'est extraordinaire!* » poursuit-il.

Pour Marc Levy, les pandémies sont loin d'être un phénomène appartenant au passé : « *La lutte contre les menaces de pandémies émergentes mondiales a toujours mobilisé les chercheurs de l'Institut Pasteur. Ils sont les gardiens du phare!* » Alors, il s'élève contre la télé-réalité qui délivre une image artificielle et factice de l'existence et des rapports humains. « *C'est la culture du défaut d'intelligence où l'on érige en stars d'illustres inconnus qui se déhanchent vulgairement alors que l'on ignore les chercheurs mettant au point des vaccins et sauvant des milliers de vies* », s'insurge Marc Levy.

En visite à l'Institut Pasteur, il ressent une histoire, une fierté d'appartenance, une véritable identité. « *Quand on "donne" à l'Institut Pasteur, c'est vraiment à l'image de ce que disait Louis Pasteur de sa "maison" dont toutes les pierres sont le signe d'une généreuse pensée afin de bâtir un futur pour l'homme.* »

Prochainement, un roman ou un polar qui se déroulerait à l'Institut Pasteur? « *Et si c'était vrai...* », une réponse en guise de clin d'œil à son premier best-seller éponyme...

Accrocher son char à une étoile

Catherine Ferrant, déléguée générale de la Fondation Total



Faire avancer la science,
mais aussi agir pour que moins
de gens souffrent...

Aux côtés de l'Institut Pasteur depuis 2005, Catherine Ferrant parle désormais avec un fort accent pasteurien. « *Le mécénat est un véritable partenariat fondé avant tout sur l'osmose, l'appivoisement et le partage* », explique-t-elle. Présent dans de nombreux pays confrontés à des pandémies, Total, à travers sa Fondation, a souhaité jouer un rôle important dans le domaine de la santé publique. « *Nous nous sommes tournés naturellement vers l'Institut Pasteur pour créer, en 2005, une première convention de mécénat dédié au renforcement des capacités locales de prévention, de diagnostic et de traitement des pathologies infectieuses* », rappelle Catherine Ferrant.

Cinq ans après, des programmes innovants sont conduits au Cameroun pour accompagner les familles de bébés nés séropositifs, à Madagascar et bientôt à Bangui (République centrafricaine) pour l'étude et la prise en charge des diarrhées infantiles. Et au Maroc, pour sensibiliser les routiers à la question du sida et des infections sexuellement transmissibles (IST).

En 2010, une nouvelle convention de mécénat est signée avec un financement en augmentation qui s'élève à 10 millions d'euros. « *Il est important d'accrocher son char à une étoile*, affirme Catherine Ferrant. *Avec l'Institut Pasteur, nous savons que nous bénéficions d'une garantie de qualité, d'ancrage local et de services durables.* » Ces sommes sont dédiées à la création d'une Chaire Barré-Sinoussi pour la formation et la recherche sur le VIH/sida, au financement de programmes de recherche en matière de lutte contre les maladies infectieuses et à des actions de terrain dans les pays où Total exerce ses activités.

« *Comme on commençait à bien se connaître et à s'appivoiser, l'Institut Pasteur nous a proposé d'utiliser notre réseau de stations-service comme point d'ancrage et de collecte pour le Pasteurdon. Cette opération de sensibilisation démontre que l'Institut Pasteur est devenu un ami de la famille...* » conclut-elle.

L'esprit de Pasteur nous hante

Fabrice Hyber, artiste



Dans ce lieu pas habitué à recevoir de l'art vivant, les chercheurs, qui ne sont pas des gens blasés, réfléchissent... ils n'ont pas d'a priori.

Dans ce lieu d'exposition pas comme les autres,

Fabrice Hyber a semé ses œuvres un peu partout pour créer le dialogue entre son univers, les outils de laboratoire et la pensée de Pasteur. L'Institut Pasteur est avant tout un lieu de vie ouvert sur le monde où se mêlent effervescence intellectuelle et recherche. Mais, le scientifique n'est-il pas un artiste qui s'ignore et, à l'inverse, l'artiste un chercheur qui se cherche ? « *Tous les deux n'ont de cesse de voir le monde différemment. Le scientifique poursuit un but, même s'il en dévie à un moment donné, alors que l'artiste est sans limites aucune.* » Curieusement, saviez-vous que Fabrice Hyber est un ancien mathématicien devenu plasticien, et que Louis Pasteur, surdoué dans tous les domaines, réalise, dès l'âge de 11 ans, de nombreux portraits au pastel, au fusain, au crayon ? Les frontières entre les deux mondes sont ténues... « *Je pense toujours qu'il existe un lien entre la création artistique, l'art, et tous types de créations. D'ailleurs, j'imagine que Pasteur a pu penser que le corps était fait de microparticules tout comme ses pastels. Il a donc inventé le microbe et notre monde hygiéniste, moderne, contemporain...* »

À travers l'exposition « Pasteur' Spirit », Fabrice Hyber a voulu montrer des inventions, comme un clin d'œil pour suggérer l'esprit et l'attitude de Pasteur qui nous hante. « *J'ai toujours eu l'intention de faire de mon comportement artistique une pensée. Mon idée ? Remonter le corps différemment, les ombres que l'on peut produire, le climat que l'on peut générer, les ambiances que l'on peut faire, les attitudes ou les non-attitudes que l'on peut avoir.* » Son objet préféré ? La balance à trois plateaux. « *Généralement, il y a le pour et le contre, et parfois on aimerait bien avoir la troisième solution. J'ai donc inventé un troisième plateau. Un concept que j'ai développé pour les enfants. J'ai même réalisé une balance à 20 plateaux pour un sommet du G20.* »

Dans ce lieu, peu habitué à recevoir de l'art vivant, comment aurait réagi Louis Pasteur ? « *Je pense qu'il aurait été intrigué, mais qu'il aurait essayé de comprendre...* »

temps forts

Au-delà de l'actualité scientifique riche qui rythme le quotidien et fait le prestige de l'Institut Pasteur, la vie de l'Institut est également ponctuée d'événements qui viennent soutenir et illustrer cette belle dynamique de recherche. Retour sur les épisodes les plus marquants.

2010

Monaco s'engage aux côtés de l'Institut Pasteur

L'Institut Pasteur multiplie les partenariats de recherche dans le but de faire progresser la recherche biomédicale. La signature d'un accord de coopération entre la Principauté de Monaco et l'Institut contribue à cette logique humaniste.



Mardi 21 décembre 2010, des conventions de partenariat ont été signées entre la Principauté de Monaco et l'Institut Pasteur. La cérémonie, qui s'est déroulée en présence de S.A.S le Prince Albert II, faisait suite à la visite du Prince Souverain à l'Institut Pasteur, le 28 juin. Lors de ce premier déplacement, S.A.S. le Prince s'était entretenu avec des scientifiques spécialistes des maladies émergentes et avec le Pr Alice Dautry. S.A.S. le Prince Albert II avait également visité des laboratoires de recherche, notamment celui du Pr Françoise Barré-Sinoussi, codécouvreur du virus du sida, Prix Nobel de médecine.

« L'Institut Pasteur se réjouit d'accueillir aujourd'hui Votre Altesse et espère que cette rencontre marquera le début d'une collaboration, que nous souhaitons longue et fructueuse, et qui nous permettra de remporter ensemble, j'en suis certaine, de nouveaux combats contre la maladie », avait précisé le Pr Alice Dautry.

Lors de son intervention, S.A.S. le Prince Albert II avait rappelé que la santé publique était devenue l'un des domaines prioritaires de l'action de la Principauté en matière d'aide internationale. Il avait à cette occasion invité son gouvernement à se rapprocher de l'Institut Pasteur afin de réfléchir à un partenariat formel, s'inscrivant dans la durée.

Un accord-cadre et trois conventions spécifiques sont finalement nés de cette réflexion commune.

L'accord-cadre, d'une durée de cinq ans, prévoit le financement de projets communs en faveur de la lutte contre les maladies émergentes, l'accès à la formation de scientifiques et des personnels de santé des pays les moins avancés ainsi que l'organisation d'événements scientifiques à visée caritative et en lien avec la protection de l'environnement.

Trois conventions spécifiques ont également été signées.

Un protocole entre l'Institut Pasteur, le centre scientifique de Monaco et la Fondation Prince Albert II de Monaco afin d'organiser en Principauté un colloque biennal, sur les changements environnementaux et leurs effets sur la santé, la remise d'un prix international récompensant les travaux d'un chercheur sur ce thème et la tenue d'un gala à vocation caritative en soutien du présent partenariat.

Deux accords entre l'Institut Pasteur et le département des Relations extérieures.

Le premier pour lutter contre la méningite bactérienne aiguë au Niger à travers une meilleure compréhension des facteurs climatiques, environnementaux, sanitaires et sociodémographiques sur la dynamique des épidémies. Le second, pour combattre les infections infantiles résistantes aux antibiotiques dans les pays à faibles revenus. Un million d'euros sera alloué par la Direction de la coopération monégasque pour la mise en œuvre de ces deux projets de 2010 à 2013.

Mai

Franck Riboud, président-directeur général de Danone, et Muhammad Yunus, Prix Nobel de la paix 2006, lauréats du Prix 2010 de la Pasteur Foundation. Inspirée par les travaux de recherche biomédicale conduits depuis plus de cent vingt ans à l'Institut Pasteur, la Pasteur Foundation à New York met à l'honneur des personnalités dont le travail remarquable contribue à améliorer la santé dans le monde. Le Prix 2010 de la Pasteur Foundation a honoré ainsi l'engagement conjoint de Franck Riboud et du Pr Muhammad Yunus pour la création de Grameen Danone Foods, entreprise sociale visant à réduire la pauvreté et la malnutrition des enfants par la fabrication et la vente locales de yaourts enrichis en micronutriments dans les régions rurales du Bangladesh.

Juin

Création d'une Chaire Française Barré-Sinoussi avec la Fondation Total. Après une première convention de mécénat signée en 2005, la Fondation Total renouvelle son engagement auprès de l'Institut Pasteur dans la lutte contre les maladies infectieuses en prolongeant son soutien engagé depuis cinq ans. Ce nouvel accord marque pour la Fondation Total et l'Institut Pasteur la volonté commune de poursuivre leur partenariat au service de la lutte contre les maladies infectieuses. Le nouveau financement sera ainsi consacré dans les cinq années à venir à la création d'une Chaire Française Barré-Sinoussi pour la formation et la recherche sur le VIH/sida, au financement de programmes de recherche en matière de lutte contre les maladies infectieuses et à des actions de terrain, notamment contre les maladies émergentes et réémergentes.



Juin

L'Institut Pasteur lance Campus vert. Investi dans une démarche globale pour le développement durable, l'Institut Pasteur devient ainsi la première fondation française à adopter le Pacte mondial des Nations unies. L'Institut s'engage à contribuer au développement durable de manière volontaire et globale, à travers ses actions dans le domaine des droits de l'homme, des relations et des conditions de travail, de l'environnement, des bonnes pratiques des affaires, des questions relatives aux consommateurs et de l'engagement sociétal. Le premier volet de la démarche est consacré aux questions environnementales. Campus vert est destiné à promouvoir et à renforcer les pratiques de l'Institut en faveur de l'environnement. Il s'organise autour de trois axes prioritaires : la préservation des ressources, la prévention des pollutions, le partage des idées et des bonnes pratiques. Pour appuyer cette démarche, une lettre d'engagement a été rédigée par la direction générale. Elle est accompagnée d'un programme d'actions déclinées autour des trois axes prioritaires.

● Juillet

L'Institut Pasteur ouvre ses portes à l'artiste Fabrice Hyber et lance Campus Philanthropes. Avec l'exposition « Pasteur' Spirit », l'artiste français, connu sur la scène internationale pour ses installations mêlant nouveaux comportements, arts, sciences et entreprises, a installé ses œuvres sur le campus. L'Institut Pasteur s'est ainsi ouvert à l'art contemporain et au grand public. À l'occasion de cet événement, l'Institut Pasteur a lancé sa nouvelle offre à destination des grands donateurs, Campus Philanthropes, qui propose un accompagnement personnalisé des personnes souhaitant s'investir aux côtés de l'Institut Pasteur.



● Octobre

« **Tous chercheurs le temps d'un week-end!** » Tel était le mot d'ordre du Pasteurdon 2010 qui a permis de recueillir plus d'un million de promesses de dons au profit des recherches menées à l'Institut Pasteur. Organisée en partenariat avec les chaînes de la TNT et de France Inter, l'opération annuelle de sensibilisation et d'appels aux dons de l'Institut Pasteur était parrainée par Sandrine Kiberlain. L'Institut Pasteur a accueilli pour l'occasion le public dans ses laboratoires.



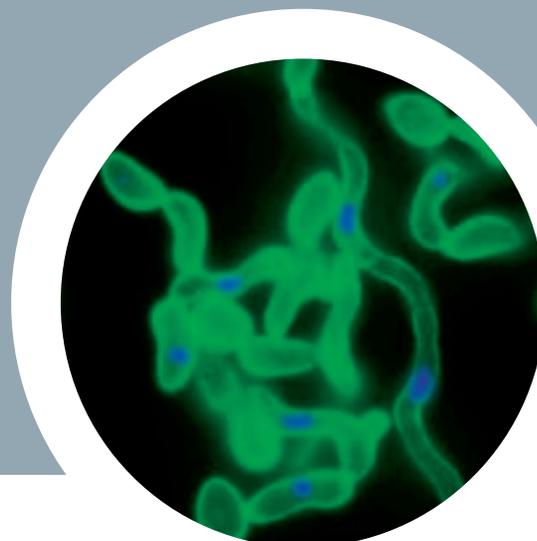
● Novembre

L'Institut Pasteur lance le premier cercle de réflexion sur la fiducie philanthropique. L'Institut Pasteur renforce sa démarche d'accompagnement structurel de la fiducie philanthropique en créant un cercle de réflexion et une plate-forme en ligne entièrement dédiés à ce sujet. En novembre 2009, il avait lancé les premières asises de la fiducie philanthropique. La création de ce cercle de réflexion s'inscrit dans la continuité de ce rendez-vous annuel des experts en gestion de patrimoine, qui a réuni plus de 300 spécialistes du secteur, pour établir l'état des lieux et découvrir les perspectives d'un secteur dynamique et en plein développement.



● Décembre

L'Institut Pasteur crée la Fondation Pasteur Suisse. Cette nouvelle structure, reconnue d'utilité générale et fidèle à la tradition de développement international de l'Institut Pasteur, procède des nombreuses collaborations scientifiques et des relations philanthropiques existantes entre l'Institut et la Confédération suisse. Située à Genève, elle a pour missions de collecter des fonds afin de soutenir les activités de l'Institut Pasteur et de contribuer au développement des collaborations avec des structures de recherche poursuivant des buts similaires.





Chaque pierre que nous, chercheurs, apportons à l'édifice de la science permettra peut-être, un jour, de bâtir une muraille infranchissable devant certaines maladies...

Christophe Beloin – Chercheur

la découverte scientifique pour une santé durable

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

| | |
|---------------|-----------|
| RECHERCHE | 28 |
| APPLICATIONS | 60 |
| ENSEIGNEMENT | 62 |
| INTERNATIONAL | 64 |



Je suis attachée à mon Institut, à son héritage et à sa culture, c'est ce qui m'inspire et m'apporte la passion scientifique.

Corinne Jallet – Technicienne supérieure

RECHERCHE

une recherche multidisciplinaire performante

BIOLOGIE CELLULAIRE ET INFECTION **30**

BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT **32**

BIOLOGIE STRUCTURALE ET CHIMIE **34**

GÉNOMES ET GÉNÉTIQUE **36**

IMMUNOLOGIE **38**

INFECTION ET ÉPIDÉMIOLOGIE **40**

MICROBIOLOGIE **42**

NEUROSCIENCE **44**

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE **46**

VIROLOGIE **48**

PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES **50**

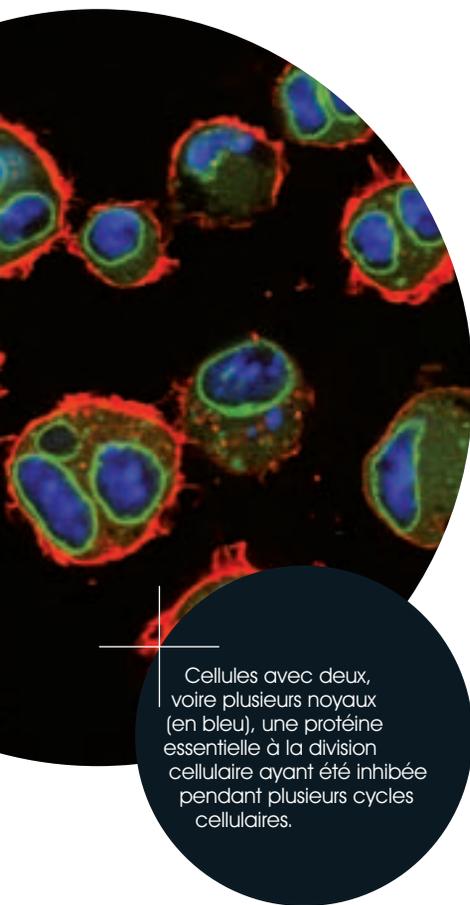
CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE ET CENTRES COLLABORATEURS DE L'OMS **54**

RECHERCHE CLINIQUE ET CENTRE MÉDICAL **57**

Les interactions entre hôtes et pathogènes constituent le cœur des recherches du département. Elles sont complétées par l'étude de la biologie cellulaire des pathogènes et la connaissance intime de la cellule dans un contexte physiologique.

● Biologie cellulaire et infection

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS



Cellules avec deux, voire plusieurs noyaux (en bleu), une protéine essentielle à la division cellulaire ayant été inhibée pendant plusieurs cycles cellulaires.

La compréhension à un niveau global des interactions hôte-pathogène et des facteurs impliqués dans celles-ci requiert de mener des études dans un contexte physiologique et tissulaire, grâce à des approches incorporant la dynamique spatio-temporelle et les voies de signalisation complexes. Le département Biologie cellulaire et infection s'est fixé trois priorités pour développer l'analyse de l'interface micro-organismes - cellules et tissus : renforcer l'intégration de la biologie cellulaire, de la microbiologie cellulaire, de la génomique et de l'imagerie pour une meilleure analyse des infections bactériennes, virales, parasitaires et à prions ; analyser à un niveau systémique les interactions moléculaires et cellulaires nécessaires à l'établissement, la dissémination et le maintien de la pathogénicité ; enfin, établir des interactions privilégiées avec les immunologistes et les biologistes cellulaires des autres départements. Ces activités restent fortement liées au développement de nouvelles techniques, dont l'imagerie et l'analyse d'images ou la génomique et la postgénomique.

TRAFIC MEMBRANAIRE ET DIVISION CELLULAIRE

Pour qu'une cellule puisse se multiplier, elle doit d'abord répliquer son matériel génétique puis le répartir de part et d'autre de la cellule en deux lots identiques. Une fois cette répartition effectuée, la cellule mère peut alors entamer véritablement le processus de division cellulaire, qui consiste à se contracter en son centre, jusqu'à ce que les deux nouvelles cellules filles ainsi créées ne soient plus reliées que par un mince tube qui sera coupé pour que la séparation soit définitive.

Le groupe à cinq ans Trafic membranaire et division cellulaire, créé le 1^{er} janvier 2010, s'intéresse à la toute dernière étape de ce processus, la cytokinèse, où a lieu véritablement la séparation physique des deux nouvelles cellules. Les chercheurs étudient le trafic membranaire – les échanges moléculaires entre les différents compartiments cellulaires – impliqué dans ce processus en utilisant comme modèles des cellules humaines et de drosophile. Ils cherchent à comprendre comment ce pont filiforme est stabilisé puis coupé. Ils étudient en particulier comment une nouvelle protéine régulatrice du trafic membranaire, la protéine Rab35, orchestre le remodelage des protéines et des lipides du pont, indispensable à la cytokinèse. En effet, l'inhibition de Rab35 empêche la séparation des cellules et provoque la formation de cellules binucléées.

Ces travaux très fondamentaux apportent des connaissances nouvelles sur les mécanismes essentiels à la division cellulaire et pourraient avoir un intérêt particulier, notamment en recherche sur les cancers pour bloquer la division tous azimuts des cellules tumorales.



L'Institut Pasteur, ma seconde famille depuis trente-sept ans...

Dario Giorgini – Technicien supérieur

LES PROTÉINES TOUTES « NUE » DE *C. TRACHOMATIS*

L'infection par *Chlamydia trachomatis* est, dans les pays en voie de développement, responsable du trachome, la première cause infectieuse de cécité. Des bactéries de cette espèce sont également les agents de maladies sexuellement transmissibles très répandues, et l'une des principales causes de stérilité chez la femme.

L'unité Biologie des interactions cellulaires s'intéresse aux interactions qu'entretient *C. trachomatis* avec l'hôte et aux protéines sécrétées par ce pathogène dans les cellules dans lesquelles les bactéries se développent. L'une d'entre elles, la protéine NUE, a particulièrement retenu l'attention des chercheurs puisqu'elle utilise un appareil de sécrétion connu pour être un facteur de virulence chez les pathogènes. Cet appareil permet à la protéine de passer de la bactérie à la cellule, et les chercheurs ont découvert que NUE se dirige alors vers le noyau de la cellule infectée. De plus, ils ont montré que NUE est dotée d'une activité enzymatique connue pour participer au contrôle de l'ouverture de l'ADN compacté, et donc de l'accès aux gènes et leur expression. Cette activité enzymatique, qui reste à démontrer *in vivo*, suggère que *Chlamydia* a le potentiel pour contrôler l'hôte directement au niveau épigénétique, via NUE.

2 plates-formes technologiques

12 entités de recherche

LE BESOIN D'OXYGÈNE DE *S. FLEXNERI*

La dysenterie bacillaire est une maladie diarrhéique grave qui sévit sur un mode endémique dans les régions économiquement défavorisées de la planète. Cette maladie causée par une bactérie invasive, *Shigella*, affecte près de 150 millions de personnes chaque année et cause plusieurs centaines de milliers de décès, pour la plupart des enfants de moins de 5 ans.

L'unité Pathogénie microbienne moléculaire tente d'identifier les gènes de virulence et leur mode de régulation, ainsi que de déchiffrer les mécanismes de la survie *in vivo* de la bactérie dans l'intestin. Les chercheurs ont découvert que *Shigella flexneri* était capable de moduler sa virulence en fonction du taux d'oxygène présent dans son environnement. L'équipe a démontré, en collaboration avec une équipe d'Imperial College à Londres, que l'oxygène était indispensable à la fonctionnalité de l'appareil de sécrétion de type III qui représente le facteur majeur de la virulence de *Shigella*. Cet appareil de sécrétion est nécessaire à la sécrétion des effecteurs et toxines qui permettent à la bactérie de rompre et d'envahir la barrière intestinale. Ce taux d'oxygène a été montré élevé par ces chercheurs à proximité des parois intestinales. *S. flexneri* l'utilise donc afin d'optimiser la sécrétion de ses effecteurs au site d'invasion de l'intestin.

Comprendre la régulation des mécanismes de virulence de *S. flexneri* au site de l'infection (*in vivo*) permettra de terme d'optimiser les traitements et la prophylaxie vaccinale contre la dysenterie bacillaire. Les scientifiques se penchent à présent sur le rôle joué par l'oxygène dans la mise en place de la réponse immunitaire contre *S. flexneri*.

Une pasteurienne, lauréate du prix L'Oréal-UNESCO

Chaque année, cinq femmes scientifiques émérites, une par continent, sont mises à l'honneur par le prix L'Oréal-UNESCO pour les femmes et la science, qui met en lumière l'excellence scientifique féminine. Le 12^e prix (pour l'Europe) a été décerné au Pr Anne Dejean-Assémat, responsable de l'unité de recherche Organisation nucléaire et oncogénèse, pour l'élucidation de mécanismes moléculaires et cellulaires à l'origine de leucémies et de cancers du foie chez l'homme.



Comment un organisme multicellulaire ayant un fonctionnement hautement intégré et sophistiqué peut-il se construire à partir d'un œuf fécondé ? Une vaste question à laquelle le département Biologie du développement tente d'apporter des réponses.

● Biologie du développement

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

Les problématiques de recherche du département Biologie du développement peuvent être scindées en quatre principales missions :

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

INFERTILITÉ MASCULINE : LA GÉNÉTIQUE EN CAUSE

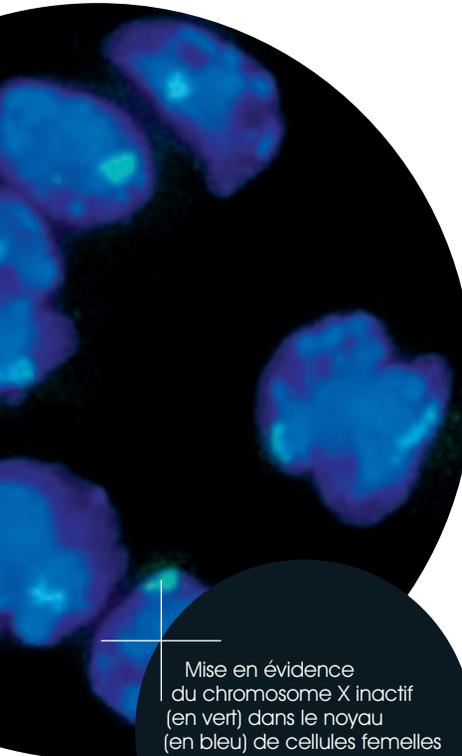
Des chercheurs de l'unité Génétique du développement humain ont identifié un gène dont les mutations expliquent à elles seules, individuellement, certains cas d'infertilité sévère chez l'homme.

L'étude a été conduite sur 315 hommes touchés par une infertilité demeurée inexpliquée. L'équipe s'est intéressée aux mutations du gène NR5A1 qu'elle avait déjà identifiées comme responsables de cas d'insuffisance ovarienne sévère en 2009. Le séquençage du gène NR5A1 pour l'ensemble des échantillons a permis de révéler sept mutations, responsables de 4 % des infertilités sévères. Elles constituent ainsi la plus fréquente cause « monogénique » d'infertilité connue à ce jour.

Les études fonctionnelles *in vitro* menées pour chacune des mutations ont montré qu'elles réduisent l'expression de gènes clés nécessaires lors du développement des testicules, et notamment de gènes impliqués dans la biosynthèse de certaines hormones.

Une telle découverte ouvre la voie à un diagnostic précoce des formes d'infertilité masculine liées à ces mutations et pourrait permettre au corps médical d'apporter conseil aux couples concernés, quant à la procréation ou à la congélation de cellules sexuelles. L'infertilité constituant dans certains cas un facteur de risque d'apparition de cancers, ces travaux pourraient également inciter à renforcer le suivi médical des personnes porteuses de ces mutations.

Ces travaux ont été réalisés en collaboration avec l'hôpital Tenon (Paris) et la biobanque Germetheque pour la Recherche sur la reproduction humaine, qui ont fourni les échantillons nécessaires à l'étude, ainsi qu'avec une équipe du University College London.



Mise en évidence du chromosome X inactif (en vert) dans le noyau (en bleu) de cellules femelles adultes.

1 entités de recherche

2 plates-formes technologiques

DES CELLULES SOUCHES SUR MESURE POUR TRAITER LES LEUCÉMIES

Deux chercheurs de l'unité Macrophages et développement de l'immunité ont prouvé, par une technique d'imagerie haute résolution, que les cellules souches hématopoïétiques (CSH), qui produisent tout au long de la vie les cellules sanguines, se forment à partir des cellules de la paroi de l'aorte de l'embryon. Cette étude réalisée chez le poisson zèbre a permis de décrire précisément les étapes de la naissance de ces cellules souches et de régler la question de leur origine.

En effet, certaines cellules endothéliales s'individualisent à la surface de l'aorte et se détachent tout en préservant l'intégrité du vaisseau. La cellule endothéliale devient alors une cellule souche voyageuse, qui va se diviser pour donner plus tard toute la diversité des cellules sanguines. Cette découverte montre que des cellules déjà spécialisées, comme celles qui constituent un vaisseau, peuvent naturellement se reprogrammer pour devenir des cellules souches à potentialités multiples.

Ces travaux pourraient être porteurs d'applications à visée thérapeutique, notamment pour le traitement de patients atteints de leucémies, dont les CSH sont détruites par radiothérapie ou chimiothérapie : il suffirait de générer *in vitro*, en laboratoire, des CSH à partir d'une simple biopsie prélevée sur les propres vaisseaux sanguins des malades et de les réintroduire chez ces patients pour remplacer les anciennes. Ces nouvelles CSH, générées sur mesure, pourraient alors reconstituer les systèmes sanguin et immunitaire.

PROGRAMMATION GÉNÉTIQUE ET RÉGULATION

Le devenir de tout organisme vivant dépend de la mise en place de son programme génétique et de son bon déroulement. Le décodage de l'information génétique et son mode de régulation sont des points clés du processus qui assure l'expression d'un génome. Deux unités du département s'intéressent de près à ces questions.

L'unité Génétique du développement de la drosophile a mis au point une méthode qui identifie au sein du génome les séquences régulatrices de l'expression des gènes. Elles fixent les facteurs de transcription qui initient la lecture du génome. Cette méthode utilise des outils statistiques pour retrouver, au sein de génomes d'espèces proches, des séquences régulatrices partageant des caractéristiques similaires à des séquences connues. Développée pour la drosophile et applicable à toutes espèces vivantes dont les génomes ont été séquencés, elle permettrait de mieux appréhender le fonctionnement du génome.

L'unité Génétique moléculaire murine a identifié des régulateurs contrôlant l'un des processus essentiels du développement embryonnaire chez les femelles mammifères : la mise sous silence des gènes de l'un des deux chromosomes sexuels. Ces régulateurs sont impliqués dans le maintien de la capacité des cellules souches embryonnaires à donner naissance à différents tissus : la peau, les ongles ou le foie. Ils peuvent aussi « reprogrammer » le génome des cellules matures pour leur faire perdre leur spécialisation (retour à des cellules souches). Caractériser les mécanismes fondamentaux lors du développement est une étape indispensable pour envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques à partir des cellules souches.

Philip Avner – directeur du département

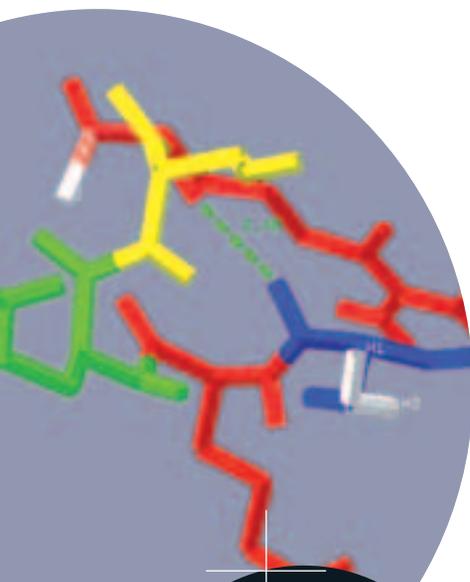
Il insiste sur l'importance des recherches menées sur les cellules souches : « *Dans les années à venir, les cellules souches vont occuper une place de plus en plus centrale dans la mise au point de nouvelles stratégies thérapeutiques. Ce sont en effet des éléments critiques pour notre compréhension du développement embryonnaire et de l'homéostasie chez l'adulte. Elles jouent un rôle clé dans la mise en place des systèmes immunitaire et nerveux. Le département est à l'origine de nombreuses initiatives qui favorisent les interactions entre les différents groupes du campus qui travaillent sur les cellules souches, adultes et embryonnaires.* »



Établir les relations entre la structure et la fonction des molécules d'intérêt biologique est essentiel pour déterminer leur rôle en pathologie humaine et envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques. Des études menées de près par le département Biologie structurale et chimie.

● Biologie structurale et chimie

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS



Structure 3D de l'opiorphine : messager hormonal, naturellement sécrété chez l'homme, aux pouvoirs analgésique et antidépresseur.

Étudier la structure des molécules permet de mieux comprendre leurs fonctions et leur rôle dans le développement de maladies infectieuses, génétiques ou de cancers. Le département Biologie structurale et chimie utilise et développe pour cela des technologies de pointe comme la modélisation moléculaire qui joue un rôle clé dans la détermination des structures ou leur exploitation, ou la cristallographie qui permet de visualiser la structure tridimensionnelle d'une molécule, et d'engager ainsi des études de conception de médicaments sur des cibles potentielles. Enfin, la résonance magnétique nucléaire permet d'accéder à la structure de molécules de plus petite taille et donne des informations sur leurs mouvements et les interactions moléculaires étudiées. La combinaison d'approches structurales, biochimiques et biophysiques permet de révéler les mécanismes moléculaires en jeu dans les processus pathologiques ou infectieux et de concevoir ensuite les outils chimiques capables d'interférer avec ces processus.

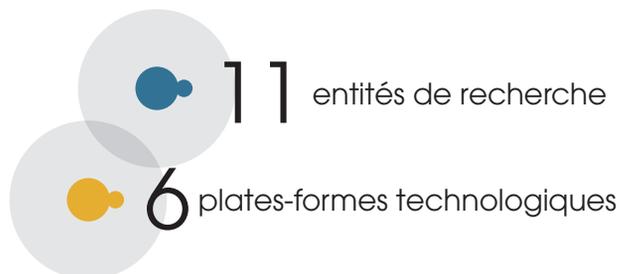
ANTIDOULEUR, ANTIDÉPRESSEUR : UNE MOLÉCULE « TOUT EN UN »

L'unité Biochimie structurale et cellulaire* a mesuré, chez l'animal, les pouvoirs analgésique et antidépresseur de l'opiorphine, un messager hormonal naturellement sécrété chez l'homme et découvert à l'Institut Pasteur en 2006.

In vivo, l'opiorphine présente à doses équivalentes un pouvoir analgésique aussi puissant que celui de la morphine pour des effets secondaires très réduits : pas d'accoutumance (il n'est pas nécessaire d'augmenter les doses pour obtenir un même effet antidouleur), pas de constipation, et un pouvoir addictif (faculté à induire une dépendance psychologique) moindre. Ses propriétés antidépresseuses sont également très puissantes : la molécule est, pour les mêmes doses, aussi efficace que l'imipramine, un principe actif utilisé pour le traitement de syndromes dépressifs, mais sans en provoquer les réactions secondaires : hyperexcitation, effet sédatif et perturbation de la mémoire à long terme.

Un médicament à base d'opiorphine, efficace aux mêmes doses contre la douleur et la dépression – ces deux affections étant souvent liées –, présenterait donc des avantages. Dans cette perspective, et avant d'envisager tout essai clinique qui évaluerait le réel potentiel thérapeutique de l'opiorphine, les chercheurs s'attachent à optimiser l'opiorphine de synthèse qu'ils ont produite pour la rendre plus stable, de manière à augmenter sa biodisponibilité et sa durée d'action.

* Unité Institut Pasteur/URA2185-CNRS en collaboration avec l'équipe du centre de recherche en neuropsychopharmacologie ETAP-Éthologie appliquée (Vandœuvre-lès-Nancy).



UNE NOUVELLE PLATE-FORME AU SERVICE DES PROTÉINES

En novembre 2010, une nouvelle entité, la Protéopole, a été créée pour fédérer l'instrumentation et les expertises techniques et méthodologiques du campus de l'Institut Pasteur dans le domaine de l'étude (bio) chimique, biophysique et structurale des macromolécules biologiques. Ce pôle regroupe un ensemble de plates-formes technologiques dont les spécialités vont de la production de protéines recombinantes jusqu'à leur analyse à l'échelle atomique par cristallogénèse et diffraction des rayons X, en passant par la spectrométrie de masse et un ensemble d'autres approches biophysiques à l'échelle moléculaire. En 2010, les membres des différentes plates-formes ont été associés à plus d'une centaine de projets de recherche impliquant des laboratoires de l'Institut Pasteur et de nombreuses équipes académiques et industrielles externes (en France ou à l'étranger), aboutissant notamment à la cosignature de 25 publications scientifiques. La Protéopole issue de cette mutualisation constitue une force de frappe unique en France, qui sera amenée à se développer notamment par l'incorporation progressive d'autres approches physico-chimiques de pointe telles que la résonance magnétique nucléaire, la cryomicroscopie électronique ou le criblage moléculaire à haut débit.

DES CIBLES THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES ET... MOUVANTES

Découvertes fortuitement par le passé, les nouvelles molécules thérapeutiques sont généralement identifiées aujourd'hui par criblage systématique de banques d'extraits naturels ou de molécules de synthèse. Plus récemment, la conception rationnelle de médicaments assistée par ordinateur vise à concevoir des composés chimiques se fixant au mieux sur le site déjà connu d'une enzyme de l'agent pathogène afin de bloquer le processus infectieux.

Plus fondamentalement, l'unité Bio-informatique structurale a conçu une nouvelle approche pour identifier le moyen de bloquer les processus pathologiques en ciblant non seulement un site actif d'enzyme, mais également les mouvements moléculaires nécessaires à leur fonctionnement. Cette approche repose sur la reconstitution des mouvements moléculaires de l'enzyme impliqués dans la pathogénèse. Cette reconstitution, sous la forme d'une séquence de quelques dizaines de conformations définies à l'échelle de l'atome, a nécessité la conception d'une approche algorithmique novatrice. L'objectif est alors d'identifier une cavité dont l'évolution sur ces conformations apparaît essentielle au processus pathogène puis des molécules qui bloqueraient l'activation en se fixant sur cette cavité, comme un grain de sable qui viendrait bloquer une machinerie du pathogène.

Cette approche a été démontrée notamment sur la toxine EF de l'anthrax, agent pathogène du charbon.

Maîtriser la recherche en biologie, la transmettre
et l'appliquer pour tous, j'ai trouvé que c'était à l'Institut
Pasteur que l'on avait une longueur d'avance !

Deshmukh Gopaul – Chercheur



La découverte de nouveaux gènes met sans cesse en lumière de nouvelles fonctions biologiques que les chercheurs du département Génomes et génétique s'emploient à décrypter pour tenter de mieux comprendre le monde qui nous entoure.

Génomes et génétique

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

L'étude des génomes humains, bactériens ou encore ceux des levures est la principale activité des chercheurs du département Génomes et génétique. L'analyse poussée de l'information génétique qu'ils contiennent permet de mieux comprendre les modes de vie et les déterminants des caractères pathogènes de tous les organismes auxquels ils appartiennent : bacille de la tuberculose, streptocoques, vibrios ou encore légionelles. Les levures sont également étudiées, à la fois comme organismes à part entière et comme modèles pour mieux comprendre la génétique humaine. L'évolution des agents infectieux et les pressions sélectives qu'ils ont exercées sur les gènes humains au cours du temps font également l'objet d'investigations poussées. Toutes ces recherches nécessitent l'utilisation de techniques avancées de séquençage et de génotypage.

LES TACTIQUES BACTÉRIENNES DE COLONISATION DÉCRYPTÉES

Le groupe à cinq ans Génomique évolutive des microbes étudie l'organisation et la composition des génomes bactériens et en déduit la physiologie et l'écologie de ces espèces par le biais de la métagénomique. Cette approche innovante consiste à séquencer des génomes d'un écosystème donné (l'intestin par exemple), toutes espèces confondues. L'avantage de cette méthode est qu'elle donne un accès aux génomes de 99 % d'espèces bactériennes qu'il est encore impossible de cultiver en laboratoire.

L'équipe a analysé les génomes complets de 214 espèces microbiennes et a ainsi identifié des indicateurs permettant de définir, uniquement à partir de séquences d'ADN et non plus de leur génome entier, le temps de croissance optimal du microbe. Associé à la métagénomique, cela donne accès à la diversité et à la répartition microbienne du milieu étudié, et pour chaque espèce représentée, au temps de croissance qui lui est associé.

Ces données sont précieuses pour connaître les stratégies bactériennes mises en œuvre pour coloniser des écosystèmes humains vierges (à la naissance) ou endommagés suite à une infection ou à une antibiothérapie. Déterminer le taux de croissance des espèces est aussi avantageux pour la mise au point de stratégies thérapeutiques : elle permet d'adapter les posologies et de diriger les traitements contre les espèces pathogènes responsables de l'infection, tout en préservant les espèces commensales nécessaires à la régénération du milieu ou en favorisant leur développement.

Saccharomyces cerevisiae
(levure de bière).

15 entités de recherche

3 plates-formes technologiques

1 groupe Logiciels et banques de données

LA STRATÉGIE DES PETITS PAS

L'unité Physique des systèmes biologiques étudie la chimiotaxie des bactéries, c'est-à-dire leur capacité à s'orienter en fonction des éléments chimiques présents dans le milieu, qu'il s'agisse de nutriments qui vont les attirer ou de produits toxiques qu'elles vont fuir.

À l'aide de modèles mathématiques, l'unité Physique des systèmes biologiques a montré que les bactéries sont capables d'adapter la longueur de leurs « pas » au milieu qui les entoure. Les bactéries éprouvent le besoin de se déplacer quand elles entrent en phase stationnaire de croissance, ce moment critique où les colonies bactériennes deviennent très denses et le milieu environnant pauvre en nutriments. Il devient alors vital pour la bactérie de se mettre en quête de nutriments. Elle utilise pour cela un mécanisme qui consiste à faire des courses rectilignes de 1 à 2 s, à s'arrêter et à tourner sur elle-même pour repartir dans une autre direction aléatoire. La bactérie peut a priori changer la longueur de « ses pas » selon la concentration du milieu en substances chimiques. Cependant, les expériences montrent qu'elle ne choisit pas les longueurs qui lui permettraient d'approcher la source de nutriments le plus rapidement possible. Elle reste plutôt « prudente ».

Cette stratégie des « petits pas », retrouvée aussi bien chez les bactéries commensales que les pathogènes, est optimale dans un milieu hostile, pauvre et fluctuant. Elle fait l'objet actuellement d'expériences de laboratoire où les bactéries évoluent dans des environnements contrôlés pour tester si la longueur « des pas » se rallonge quand les contraintes du milieu sont réduites.

LEVURES : PASSAGE EN REVUE

La levure, champignon unicellulaire dont la lignée évolutive est apparentée à la base du monde animal, est un modèle de recherche très étudié dans le monde entier. Depuis une dizaine d'années, la génomique comparative des levures s'est considérablement développée. À tel point que ce groupe d'organismes, qui compte plus de 1500 espèces décrites très éloignées évolutivement les unes des autres, est actuellement l'un des mieux étudiés au plan de la génomique évolutive parmi les eucaryotes.

Le Pr Bernard Dujon, chef de l'unité Génétique moléculaire des levures et l'un des pionniers dans ce domaine de recherche, a réalisé, à la demande de la revue scientifique *Nature Reviews Genetics*, un état des lieux des connaissances actuelles dans ce domaine.

En plus des processus génomiques classiques communs aux espèces à reproduction exclusivement sexuée comme l'homme, les levures ont permis de mettre en évidence des phénomènes d'échanges génétiques interspèces (tels que la formation d'hybrides, l'existence de longs segments d'introgession ou les transferts horizontaux de gènes) qui semblent à l'origine de la formation rapide de lignées nouvelles. De plus, les mécanismes de duplication de leur génome ou de longs segments chromosomiques, qui ont leurs équivalents dans d'autres génomes, ont pu être étudiés avec la plus grande précision chez les levures qui servent ainsi de modèle expérimental privilégié pour des altérations génétiques importantes, y compris chez l'homme.

Le prix Louis Forest attribué à Guillaume Cambray

La chancellerie des universités de Paris décerne chaque année huit prix en sciences provenant de dons et legs consentis à l'ancienne université de Paris. Ces prix récompensent l'excellence scientifique d'une thèse de doctorat réalisée dans l'année. En 2010, le prix Louis Forest a été attribué à Guillaume Cambray pour sa thèse intitulée *Évolutivité : le cas des intégrons et utilisation de séquences synonymes en évolution dirigée*. Ces travaux, dirigés par Didier Mazel, chef de l'unité Plasticité du génome bactérien, montre comment un système génétique particulier est capable de sentir des conditions hostiles à l'organisme et d'augmenter en conséquence le taux de mutations.



Développement, régulation, réponses immunitaires protectrices ou pathogènes, le département Immunologie étudie, grâce à des approches technologiques et des outils novateurs, toutes les facettes du système immunitaire.

Immunologie

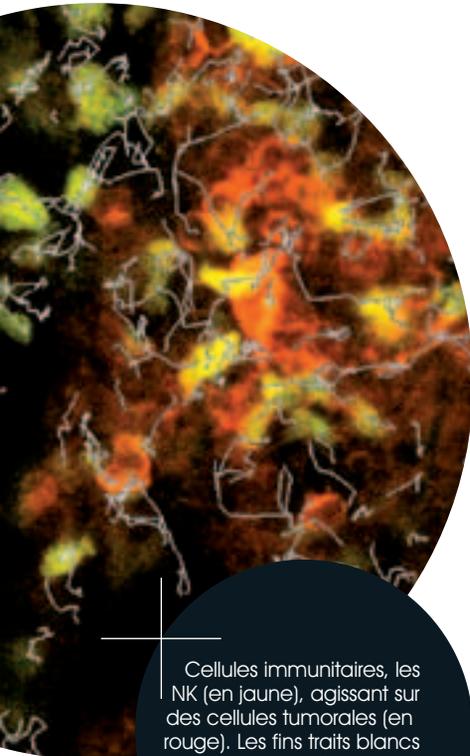
ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

Trois grandes thématiques de recherche peuvent caractériser les travaux du département Immunologie. La première étant l'étude du développement du système immunitaire, où la différenciation des cellules immunitaires, la formation des organes lymphoïdes, la dynamique des cellules au cours de la réponse immunitaire sont les principaux sujets de réflexion des équipes mobilisées sur le sujet. Par ailleurs, d'autres groupes travaillent sur la complémentarité des réponses immunitaires apportées par l'immunité innée (non spécifique et immédiate) et l'immunité acquise (adaptative, spécifique et acquise). Ils étudient les processus de réponses, les cellules responsables et leurs interactions. Enfin, la thématique « réponses immunitaires et pathologies » regroupe les équipes étudiant l'immunité protectrice, anti-infectieuse ou anticancéreuse, ainsi que celles focalisées sur les désordres immunitaires comme les allergies ou les maladies auto-immunes.

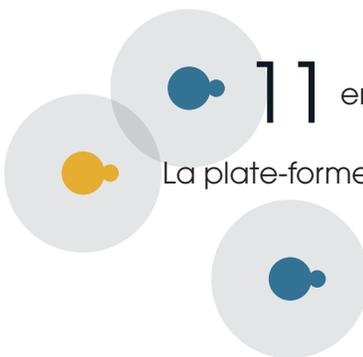
HÉPATITE C : UN TEST POUR PRÉDIRE L'EFFICACITÉ DU TRAITEMENT STANDARD

L'hépatite C est aujourd'hui l'une des toutes premières causes de pathologie chronique virale du foie. Cette maladie infectieuse représente un sérieux problème de santé publique, avec plus de 170 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite C dans le monde. Depuis une dizaine d'années, le traitement à base d'interféron associé à l'antiviral ribavirine est le traitement de référence. Ce traitement long (de 24 à 48 semaines) présente des effets secondaires importants (risque élevé de dépression) et ne permet une guérison complète que chez 50 % des patients. C'est dans ce contexte qu'une équipe Institut Pasteur/INSERM a étudié la réponse immunitaire de patients en phase chronique de l'hépatite C et s'est intéressée à la protéine IP-10 dont un niveau élevé dans le plasma des patients est un indicateur de l'inefficacité du traitement. Observation déroutante et paradoxale, puisque l'IP-10 est considérée comme une molécule qui devrait au contraire faciliter la migration des lymphocytes T spécifiques anti-VHC vers le foie. En réalité, c'est la présence d'une forme courte d'IP-10 qui est responsable de l'inhibition du recrutement de lymphocytes T à l'origine de l'échec du traitement chez 50 % des patients. Sur cette base, un test pronostique permettant de distinguer les différentes formes d'IP-10 à partir d'une simple prise de sang et développé par une société de biotechnologies sera commercialisé auprès des établissements de santé au premier semestre 2011.

Ce travail a été réalisé sous la direction de l'unité mixte Institut Pasteur-INSERM Immunobiologie des cellules dendritiques et de l'équipe de l'université Paris-Descartes, Institut Cochin INSERM U1016 et service d'Hépatologie, APHP - hôpital Cochin.



Cellules immunitaires, les NK (en jaune), agissant sur des cellules tumorales (en rouge). Les fins traits blancs indiquent leur déplacement au sein de la tumeur.



entités de recherche

La plate-forme de cytométrie en flux

Le centre d'Immunologie humaine

LE PLAN DE BATAILLE DES CELLULES IMMUNITAIRES

Le système immunitaire est un système dynamique, constitué de cellules capables de se mouvoir et d'échanger des informations entre elles mais également avec les autres cellules de l'organisme (saines, tumorales ou infectées). C'est en considérant ces caractéristiques que l'unité Dynamiques des réponses immunes s'intéresse à la réponse du système immunitaire quand celui-ci est confronté à des tumeurs ou à des pathogènes. À l'aide de techniques d'imagerie *in vivo* telle que la microscopie biphotonique, une technologie novatrice en immunologie, ils visualisent les cellules situées en profondeur dans un organe et filment en direct comment s'organise la réponse immunitaire dans cet organe quel qu'il soit (rate, peau, etc.) ou dans une tumeur.

Les chercheurs tentent ainsi de comprendre comment les cellules immunitaires s'activent et détruisent les cellules malades ou infectées. En 2010, leurs travaux ont permis d'éclairer la stratégie de défense de deux types de cellules impliquées dans l'élimination de tumeurs : les lymphocytes T et les cellules NK. Les études ont révélé que leur mode d'action complémentaire et la qualité des contacts qu'elles établissent avec les cellules malades assuraient une réponse efficace. En effet, les lymphocytes T se fixent longuement sur les cellules tumorales et restent localisés à la surface de la tumeur, tandis que les cellules NK privilégient les contacts très courts et agissent en profondeur dans la masse tumorale. Un plan d'attaque intéressant pour le développement de stratégies thérapeutiques.

VIH : L'EXPANSION DES RÉGULATEURS

La manifestation pathologique principale de l'infection par le VIH est le déficit sévère des lymphocytes T (LT) CD4+, cellules qui constituent le bras armé du système immunitaire. Rétablir le taux des LT CD4+ chez les patients VIH+ reste l'une des préoccupations constantes des médecins. Il avait été montré qu'une thérapie associant un traitement antirétroviral efficace et la cytokine interleukine-2 (IL-2), une protéine chargée en partie d'activer la prolifération de LT CD4+, aboutissait à une augmentation significative du nombre de LT CD4+ chez les patients infectés par le VIH. Mais des études cliniques récentes de phase III ont révélé que ce traitement ne présentait pas d'effet clinique favorable à long terme.

Pour expliquer ces résultats décevants, l'unité Immunorégulation a étudié les effets à long terme de la thérapie à l'IL-2 chez ces patients. En analysant leurs LT CD4+, les chercheurs ont découvert que l'effet principal de cette thérapie était l'expansion des populations de lymphocytes T CD4+ dits « régulateurs » et caractérisés par un fort potentiel immunosuppresseur, c'est-à-dire une capacité à prévenir les réactions auto-immunes, voire à inhiber la réponse immunitaire contre les pathogènes. D'où l'échec de la thérapie par IL-2 chez les patients VIH+. En revanche, l'expansion de lymphocytes T CD4+ régulateurs induite par l'IL-2 présenterait un bénéfice dans le cadre de pathologies auto-immunes ou faciliterait la tolérance de l'organisme lors de transplantations d'organes. Une piste à explorer...

Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital européen Georges-Pompidou et le Groupe Henri-Mondor Albert-Chenevier.

Ignacio Moraga Gonzales – étudiant en thèse

Il fait partie des huit étudiants du département Immunologie ayant soutenu leur thèse en 2010. Sa thèse s'intitule « Étude des voies de signalisation activées par l'interféron alpha et l'interféron bêta conduisant à des activités différentielles ». Au sein de l'unité Signalisation des cytokines, il a étudié, à l'aide de modèles cellulaires qu'il a lui-même créés, comment deux molécules apparentées, en se fixant sur un même récepteur, pouvaient induire des réponses différentes. Ses travaux lui ont permis de rejoindre en 2010 l'université Stanford (USA) pour compléter sa formation par un postdoctorat. « Mon passage à l'Institut Pasteur m'a permis de définir mes intérêts scientifiques dans un environnement d'excellence internationale », souligne-t-il.



Par sa volonté permanente d'être en phase avec la réalité clinique, le département Infection et épidémiologie reste très attentif aux questions de santé publique tout en menant une recherche fondamentale de qualité sur les maladies infectieuses.

Infection et épidémiologie

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

Le département étudie, toutes disciplines confondues, les maladies infectieuses dans leur globalité (bactériennes, virales, parasitaires et fongiques) : réservoirs et modes de transmission des agents pathogènes, facteurs de virulence de ces pathogènes, processus physiopathologiques, réponse immunitaire de l'hôte et impact des vaccins. Au-delà de la recherche fondamentale, le département développe une importante activité de santé publique grâce aux deux unités d'épidémiologie, neuf centres nationaux de référence et trois centres collaborateurs de l'OMS qu'il héberge. La Cellule biologique d'intervention d'urgence (CIBU) qui lui est rattachée intervient quant à elle sur l'émergence à potentiel épidémique. Par ailleurs, pour mener à bien des investigations chez l'homme, de nombreuses études cliniques et épidémiologiques sont conduites avec des cliniciens de centres hospitaliers partenaires.

LES CELLULES DENDRITIQUES, RÉSERVOIRS DU VIH

Les cellules dendritiques (DC) sont l'une des premières cibles du VIH à son entrée dans l'organisme. Ces cellules du système immunitaire ont la capacité de présenter à leur surface des protéines virales (antigènes) qui seront reconnues par les lymphocytes T, induisant ainsi une réponse adaptative spécifique.

En principe, lorsqu'elles sont infectées par un virus, les cellules dendritiques sont détruites par d'autres cellules, les NK (pour *natural killer*). L'unité Immunité antivirale, biothérapie et vaccins a montré que, en cas d'infection par le VIH, ce mécanisme de défense censé limiter la propagation virale est détourné au profit du virus. Les DC deviennent alors résistantes à la destruction par apoptose par les NK et elles constituent ainsi des réservoirs viraux. C'est la protéine cellulaire HMGB1, chargée de mobiliser les effecteurs du système immunitaire contre un pathogène, qui induit dans les DC infectées un état de résistance à l'apoptose. De plus, cette protéine stimule la réplication du VIH dans ces cellules, contribuant ainsi à la persistance et à la dissémination du virus.

Ces travaux ont donné lieu au dépôt de deux brevets. Le premier protégeant le système d'exploitation qui consiste à utiliser des antagonistes de HMGB1 pour diminuer la réplication virale chez des patients VIH+ ; le second protégeant le système d'exploitation qui consiste à rendre silencieux dans les DC infectées les gènes codant pour les protéines antiapoptotiques identifiées.

Dialogue entre cellules du système immunitaire : cellules NK en rouge et cellules dendritiques en vert.

16 entités de recherche

LA DISSÉMINATION GÉOGRAPHIQUE DE LA RAGE CARTOGRAPHIÉE

L'Afrique est aujourd'hui le deuxième continent le plus touché par la rage, après l'Asie. Cette maladie, qui reste mortelle en l'absence de traitement, est responsable de près de 24 000 décès par an dans cette région du monde, où elle demeure un véritable problème de santé publique. 98 à 99 % des cas humains sont dus à des contacts avec les chiens.

Une étude réalisée par l'unité Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte a montré l'importance de l'intervention humaine dans la propagation de la rage chez le chien dans les pays du Maghreb. À l'aide d'outils cartographiques et phylogénétiques, et en croisant des données issues de la collecte de souches à des dates et des positionnements géographiques précis sur près de vingt ans, au Maroc et en Algérie, les chercheurs ont pu montrer que la distribution géographique contemporaine du virus canin de la rage s'étendait au-delà des limites induites par une simple transmission de chien à chien (de 30 à 70 km par an) et suivait l'architecture du réseau routier tout en respectant les frontières administratives.

Cela démontre que l'homme, au travers du déplacement de chiens en phase d'incubation, joue un rôle fondamental dans la dispersion d'un virus qui est un agent pathogène majeur. Ces éléments sont importants pour expliquer les échecs rencontrés par les politiques de santé publique actuelles. Ces résultats vont aussi permettre de mieux orienter ces politiques en matière de prévention et de responsabilisation des propriétaires de chiens. Ces travaux montrent aussi la puissance des techniques dites bayésiennes intégrant la dynamique spatiale et les données temporelles en complément des techniques épidémiologiques traditionnelles pour l'étude des effets du comportement humain sur l'évolution des virus zoonotiques.

CHIKUNGUNYA: DE NOUVELLES AVANCÉES

Le virus du chikungunya, transmis par des piqûres de moustiques du genre aedes, entraîne chez les individus infectés une fièvre et des douleurs articulaires. La réémergence massive de ce virus, connu depuis les années 1950, a provoqué une épidémie sévère sur l'île de la Réunion en 2005-2006 et pose des problèmes de santé publique majeurs en Inde et en Asie du Sud-Est. Le virus a récemment émergé également en Italie et en France métropolitaine.

Les chercheurs se sont intéressés aux réponses de l'hôte au cours de l'infection par ce virus. La charge virale des patients déclinant avant l'apparition des anticorps neutralisants (donc avant que le système immunitaire spécifique n'entre en action), les équipes se sont intéressées au rôle de l'interféron de type I (IFN I) dans le contrôle de l'infection, l'IFN I étant l'une des protéines clés pour la mise en place de l'immunité antivirale. Les chercheurs ont ainsi pu montrer que, contrairement à d'autres espèces virales pour lesquelles l'IFN I contrôle l'infection en agissant sur les cellules immunitaires, le chikungunya est contrôlé par l'action de l'IFN I sur les principales cellules cibles de ce virus, les fibroblastes.

Cette étude apporte une meilleure compréhension du mécanisme d'infection du virus et de la façon dont l'hôte infecté contrôle l'infection. Ces connaissances sont importantes pour la mise en place de stratégies thérapeutiques efficaces contre cette maladie.

Ce travail est le fruit d'une collaboration entre l'unité Immunobiologie des cellules dendritiques et le groupe Micro-organismes et barrières de l'hôte de l'Institut Pasteur.

Mon attachement à l'Institut Pasteur date du premier jour où j'y suis entré. Aujourd'hui encore, « l'esprit pasteurien » me motive chaque jour dans mon activité.

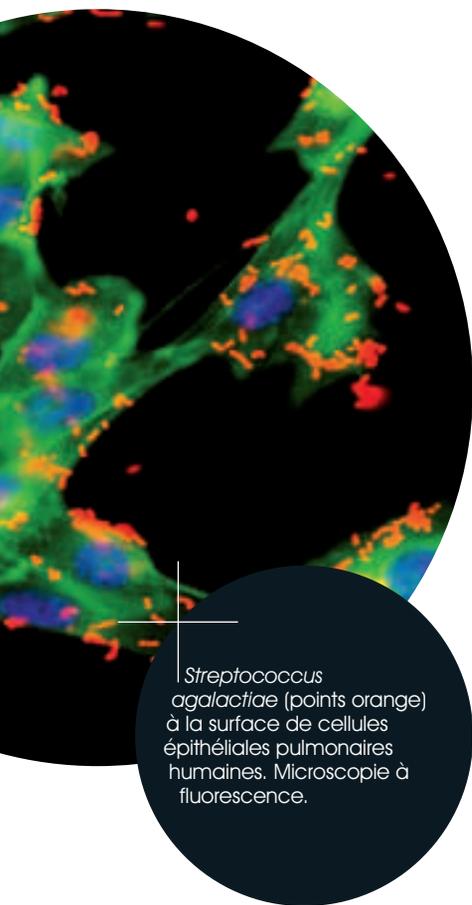
Bruno Cailleux – Responsable du service Matériel scientifique



À l'origine de nombreuses maladies infectieuses, les bactéries font depuis toujours l'objet d'études très importantes à l'Institut Pasteur, notamment au sein du département Microbiologie.

Microbiologie

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS



Streptococcus agalactiae (points orange) à la surface de cellules épithéliales pulmonaires humaines. Microscopie à fluorescence.

Bactéries et archées sont étudiées par le département Microbiologie afin d'améliorer nos connaissances sur leur mode de vie et leurs interactions avec l'environnement. Les scientifiques étudient les mécanismes qui permettent à certaines d'entre elles d'être virulentes et d'échapper au système immunitaire de l'hôte et/ou de résister aux antibiotiques. La compréhension des mécanismes moléculaires de la virulence est indispensable pour le développement de nouveaux outils diagnostiques et de nouvelles thérapies (antibiotiques et vaccins) pour le traitement des infections bactériennes. Les chercheurs du département étudient également ces divers micro-organismes et leurs virus, en tant que systèmes modèles pour des études fondamentales en génomique, génétique, métabolisme, etc.

FACE AUX ANTIBIOTIQUES, LA RÉSISTANCE S'ORGANISE

Des chercheurs de l'unité Agents antibactériens se sont intéressés au mécanisme de résistance à la vancomycine chez les entérocoques. Au cours des dernières décennies, ces bactéries, principales causes d'infections nosocomiales, sont devenues multirésistantes, et la vancomycine est le traitement de dernier recours. Cette nouvelle étude explique pourquoi les gènes responsables de la résistance à la vancomycine ont disséminé très efficacement dans le monde.

Lorsqu'ils sont exprimés, ces gènes, transférables à d'autres bactéries, leur confèrent un haut niveau de résistance en entraînant un profond remodelage de la paroi bactérienne. Mais le coût énergétique de ce remodelage est élevé puisqu'il freine considérablement leur croissance. Pour éviter ce problème, des gènes de résistance s'expriment uniquement en présence de l'antibiotique ont été sélectionnés au cours de l'évolution.

Ici, il apparaît que, en l'absence d'antibiotique, ce mécanisme ne présente aucun coût énergétique et ne pénalise en rien les bactéries résistantes. Elles conservent, *in vitro* comme *in vivo*, les mêmes caractéristiques que les bactéries sensibles à la vancomycine : vitesse de croissance, capacité à coloniser un milieu ou aptitude à disséminer restent inchangées.

Ce résultat pose un nouveau problème à la lutte contre les résistances aux antibiotiques. Il est la première démonstration d'un mécanisme de résistance complexe et coûteux, capable de se maintenir dans une bactérie, sans la désavantager. Un constat qui incite à pousser la compréhension des mécanismes de résistance et de leur « coût biologique » pour les bactéries qui les hébergent.

15 entités de recherche

1 centre de ressources biologiques

UNE AVANCÉE MAJEURE DANS LA COMPRÉHENSION DE LA MÉNINGITE DU NOUVEAU-NÉ

Le streptocoque du groupe B (*S. agalactiae*), bactérie normalement présente dans la flore microbienne intestinale des adultes, est la principale cause de méningite chez le nouveau-né. Cette maladie grave est la conséquence du franchissement par cette bactérie des barrières intestinale et hémato-encéphalique qui protègent l'hôte contre la dissémination microbienne dans le sang et le cerveau.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un clone de streptocoque du groupe B, dénommé ST-17, était responsable de la majorité des infections néonatales et de la quasi-totalité des cas de méningites. En reproduisant expérimentalement l'infection néonatale humaine, les chercheurs ont démontré qu'une protéine de surface spécifique du clone ST-17, appelée HvgA, était responsable de l'hypervirulence de ce clone. Cette protéine permet en effet au streptocoque d'adhérer *in vitro* aux cellules constituant les barrières intestinale et hémato-encéphalique. De plus, les chercheurs ont démontré que la protéine HvgA promeut la colonisation intestinale, le franchissement de la barrière intestinale et de la barrière hémato-encéphalique dans les modèles animaux développés pour cette étude.

La découverte de cette protéine et de son rôle crucial au cours de l'infection pourrait avoir des implications majeures dans la mise au point de nouveaux outils diagnostiques. Cette protéine pourrait aussi constituer une cible vaccinale pour la prévention des méningites à streptocoque du groupe B.

Ces travaux sont le fruit d'une collaboration entre l'Institut Pasteur (unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram positif et groupe à cinq ans Micro-organismes et barrières de l'hôte), le Centre national de référence des streptocoques, Institut Cochin, université Paris-Descartes, INSERM, AP-HP.

DES VIRUS CONTRE LES BACTÉRIES

Si on imagine parfaitement que des virus soient responsables de maladies dangereuses pour les êtres vivants comme les animaux ou les plantes, on conçoit rarement que certains puissent être des agents infectieux pour les bactéries. On appelle ces virus les bactériophages. Découverts au début du XX^e siècle, ces bactériophages sont parmi les virus les plus nombreux sur la planète. Ils ont longtemps été étudiés et utilisés par les scientifiques pour le développement d'outils de biologie moléculaire.

Pourtant, la première utilisation des bactériophages fut médicale. Dans les années 1920, le chercheur pasteurien Félix d'Herelle démontra que ces virus permettaient le traitement d'infections bactériennes. Mais suite à la découverte des antibiotiques dans les années 1930, les bactériophages sont tombés en désuétude. Aujourd'hui, face au développement des résistances aux antibiotiques, on assiste à un regain d'intérêt pour l'utilisation médicale des bactériophages. Un groupe de l'unité Biologie moléculaire du gène chez les extrêmophiles s'y intéresse depuis 2006 et a montré que la phagothérapie (la thérapie par les bactériophages) pourrait devenir une solution pour lutter contre les bactéries résistantes aux antibiotiques. Les chercheurs ont démontré, sur des modèles animaux, que les bactériophages permettent de traiter des infections pulmonaires. Une découverte prometteuse mais qui nécessite encore des recherches poussées pour mieux appréhender l'application médicale de ces virus ainsi que leur physiologie et leur écologie.

Ce que j'apprécie particulièrement dans mon métier, c'est de devoir concilier créativité et rigueur.

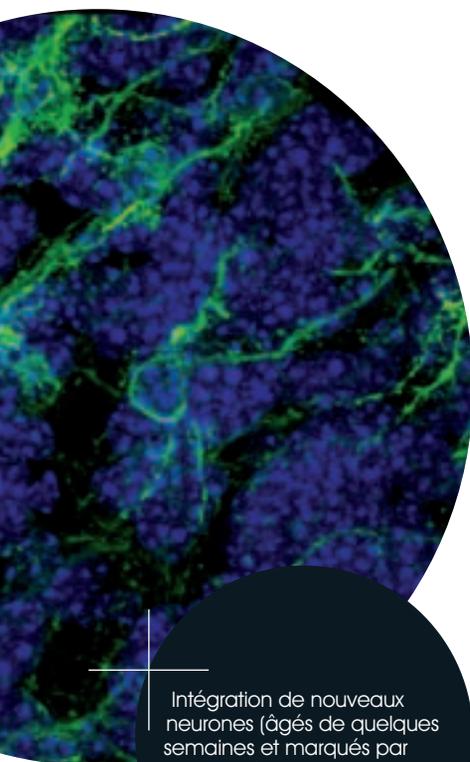
Fabrice Lemaître – Assistant ingénieur



Les cellules du système nerveux communiquent entre elles par des milliards de synapses. Elles recueillent, transfèrent et conservent l'information. Les recherches menées dans le département Neurosciences se concentrent sur la biologie de la communication aux échelles moléculaire, cellulaire et sociale.

Neurosciences

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS



Intégration de nouveaux neurones (âgés de quelques semaines et marqués par une protéine fluorescente verte).

L'attention du département pour la communication implique un intérêt marqué pour la perception des informations recueillies par les organes sensoriels. Des avancées majeures dans la compréhension des mécanismes de l'audition et de l'olfaction ont été produites dans le département au cours des dernières années. Dans la même logique, le département se distingue par ses travaux sur les bases biologiques du langage, des troubles associés à sa compréhension ou à son acquisition, ainsi que des conséquences sur les interactions sociales des maladies affectant le développement intellectuel des jeunes enfants. Les équipes du département sont aussi impliquées dans l'étude des comportements liés à l'addiction. Ces questions sont abordées du point de vue de leurs bases biologiques, en posant des questions sur la production, transmission, et modulation des signaux, les effets de leur compréhension sur le comportement, et leur altération dans des situations pathologiques.

NÉO-NEURONES SOUS CONTRÔLE LUMINEUX

L'unité Perception et mémoire a démontré, pour la première fois, qu'il était possible d'utiliser la lumière pour stimuler et étudier spécifiquement dans un modèle animal les nouveaux neurones qui naissent dans le cerveau adulte. Jusqu'à présent, les méthodes de stimulation existantes ne le permettaient pas. En effet, si la stimulation électrique touche sans distinction toutes les cellules, celle chimique ne concerne que les neurones assez matures pour posséder à leur surface les récepteurs aux molécules actives.

En parvenant à introduire et à faire exprimer des protéines photosensibles dans des nouveaux neurones, les scientifiques ont pu prendre le contrôle de leur activité à l'aide de flashes lumineux. Les chercheurs ont ainsi pu voir, stimuler et enregistrer spécifiquement l'activité des nouvelles cellules nerveuses. Ils ont apporté la preuve que les nouveaux neurones qui naissent dans le bulbe olfactif du cerveau adulte s'intègrent bien dans les circuits nerveux préexistants. Ils ont également montré que, contre toute attente, le nombre de contacts des jeunes cellules avec leurs cibles augmentait fortement durant plusieurs mois.

Ces travaux constituent une étape essentielle dans la caractérisation des fonctions remplies par les néo-neurones. Ils ouvrent des champs d'investigation importants pour comprendre la connectivité des neurones « nouveau-nés » avec leurs circuits hôtes. Une étape indispensable avant d'entrevoir l'utilisation des cellules souches neurales dans le cadre de nouveaux protocoles thérapeutiques pour réparer le cerveau, notamment dans le domaine des maladies neurodégénératives.

7 entités de recherche

AUTISME : DÉCOUVERTE DE NOUVEAUX GÈNES

L'autisme est un trouble neurobiologique complexe qui affecte la capacité d'une personne à communiquer et à établir des relations sociales. Il s'accompagne de comportements répétitifs et d'intérêts restreints. Diagnostiqué chez un enfant sur 110, l'autisme touche quatre fois plus de garçons que de filles. Les troubles du développement débutent en général avant l'âge de 3 ans. L'Autism Genome Project est un vaste consortium sur la génétique de l'autisme rassemblant 177 scientifiques, issus de plus de 60 institutions de 11 pays différents, dont l'objectif est de partager leurs échantillons, leurs données et leur expertise, et faciliter ainsi l'identification des gènes impliqués dans l'autisme. Ce groupe de chercheurs, dont fait partie l'unité Génétique humaine et fonctions cognitives, a présenté les résultats de la phase 2 de ce consortium. Ils ont ainsi pu mettre en évidence des insertions et des suppressions de séquences génétiques, rassemblées sous le terme de « variations de nombre de copies ». Ils ont pu identifier de nouveaux gènes impliqués dans l'autisme. Certains d'entre eux agissent au niveau des contacts entre les neurones (les synapses), tandis que d'autres sont impliqués dans la prolifération cellulaire ou encore la transmission de signaux intracellulaires. L'identification de ces voies biologiques offre de nouvelles pistes de recherche, ainsi que des cibles potentielles pour le développement de traitements originaux.

Ces découvertes viennent appuyer un consensus émergent au sein de la communauté scientifique, selon lequel l'autisme serait provoqué en partie par de nombreuses « variations rares » ou des modifications génétiques détectées chez quelques sujets atteints.

SURDITÉ : LE RÔLE DES JONCTIONS CELLULAIRES

Les cellules sensorielles responsables de l'audition sont coiffées d'une touffe de stéréocils au sein de laquelle la vibration sonore est transformée en un signal électrique. Un son très intense et/ou prolongé peut conduire à la mort de ces cellules, qui se traduit par un déficit auditif irréversible. L'unité Génétique et physiologie de l'audition s'est intéressée à une protéine des jonctions cellulaires, la vézatine, qu'elle a découverte en 2000. Chez des souris déficientes pour cette protéine, l'équipe a montré qu'un stress sonore même modéré (105 dB pendant une minute) provoque une perte d'audition qui, contrairement à celle observée chez les souris sauvages, dans les mêmes conditions, est irréversible. Elle s'accompagne d'une désorganisation de la touffe ciliaire, suivie de la mort de ces cellules après quelques jours. Cette étude a révélé le rôle critique des jonctions dans la résilience de l'épithélium sensoriel auditif au traumatisme sonore. La vézatine recrutée tardivement lors de la formation des jonctions intercellulaires joue un rôle essentiel dans leur stabilisation.

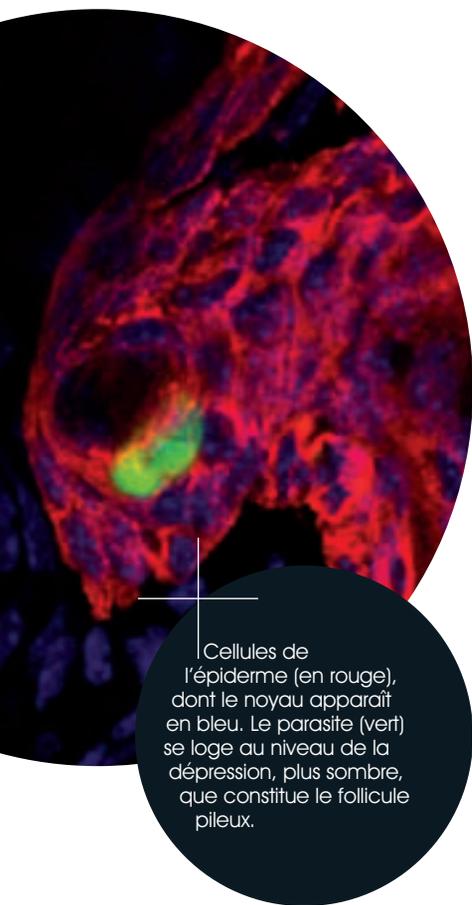
Notre quotidien, c'est étudier, comprendre et partager.

Sarah Dubrac – Chargée de recherche



En étudiant le mode de vie des parasites et de leurs vecteurs ainsi que les stratégies de survie de certains champignons, les recherches menées par le département Parasitologie et mycologie sont au cœur des enjeux mondiaux de santé publique.

Parasitologie et mycologie



Cellules de l'épiderme (en rouge), dont le noyau apparaît en bleu. Le parasite (vert) se loge au niveau de la dépression, plus sombre, que constitue le follicule pileux.

Le département étudie trois parasites eucaryotes majeurs responsables de maladies graves et aux répercussions sanitaires et économiques importantes dans les pays en développement. *Plasmodium* spp, agents du paludisme, *Leishmania* spp, agents de leishmaniose, *Trypanosoma brucei*, responsable de la maladie du sommeil, et leurs vecteurs font l'objet de recherches fondamentales associées à des recherches biomédicales, des travaux de terrain et des essais cliniques de vaccins. *Aspergillus fumigatus* et *Cryptococcus neoformans*, responsables respectivement de mycoses souvent fatales chez les personnes immunodéprimées et d'infections respiratoires graves, sont également étudiés. De nouveaux modèles et outils expérimentaux sont développés pour mieux comprendre les interactions dynamiques que ces micro-organismes établissent avec leur hôte, pour décoder les bases fondamentales du parasitisme et de la transmission par les vecteurs, pour élucider les mécanismes d'invasion de l'hôte par le champignon ainsi que pour déterminer les facteurs de virulence, la pathologie et les stratégies de survie de ces divers organismes.

ZOOM SUR 4 FAITS MARQUANTS

PALUDISME : DE NOUVELLES POPULATIONS TOUCHÉES...

Le paludisme tue dans le monde près d'un million de personnes par an. Il est dû à un parasite, dont les deux principales espèces sont *Plasmodium falciparum*, très présent en Afrique, et *Plasmodium vivax*, majoritaire en Asie et en Amérique du Sud. Les données épidémiologiques et expérimentales montraient jusqu'à présent que *P. vivax* ne pouvait pas infecter les personnes dont les globules rouges ne possédaient pas à leur surface la protéine Duffy, le récepteur qui leur permet de pénétrer dans la cellule sanguine.

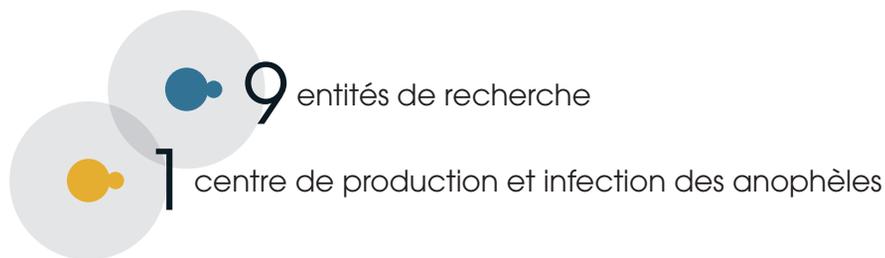
Les chercheurs de l'unité Immunologie moléculaire des parasites* ont apporté la preuve que ce récepteur Duffy n'est pas ou n'est plus indispensable à *P. vivax* pour infecter les globules rouges. Leur étude montre qu'à Madagascar, où les populations Duffy-positives d'origine indonésienne ou asiatique se sont mélangées avec les populations Duffy-négatives d'origine africaine, *P. vivax* infecte les globules rouges des personnes de groupe sanguin Duffy-négatif chez lesquelles il provoque des accès palustres. Le parasite aurait donc réussi à s'affranchir de sa dépendance au récepteur Duffy et à utiliser une autre voie, encore inconnue, pour entrer dans la cellule cible.

Ces découvertes inattendues remettent en cause les approches de recherche vaccinale qui prennent pour cible la protéine de surface du parasite se liant au récepteur Duffy et alertent en outre sur le risque de transmission du parasite à des populations Duffy-négatives, dans des régions d'où il était jusqu'à présent pratiquement absent.

* En collaboration avec l'Institut Pasteur de Madagascar et la School of Medicine de Cleveland (USA).

... ET UN DOGME MIS À MAL

Transmis à l'homme par le moustique anophèle, le parasite du paludisme subit à l'intérieur de l'organisme un cycle de maturation complexe, notamment dans le foie puis le sang, provoquant ainsi cette terrible maladie. Jusqu'à présent, la communauté scientifique pensait que les parasites injectés par le moustique dans la peau



gagnaient très rapidement le foie, site unique de leur transformation en parasites capables d'infecter les globules rouges. Or, l'unité Biologie et génétique du paludisme vient de mettre à mal ce dogme. Grâce à des techniques d'imagerie *in vivo* en temps réel développées au laboratoire, les chercheurs ont suivi chez la souris le devenir des parasites injectés dans la peau et ont constaté que 50 % d'entre eux y demeuraient. Dans 10 % des cas, les parasites y poursuivent même leur cycle de développement en forme infectieuse, sans passer par le foie. Cette étude montre aussi que le ganglion drainant le site de piqûre reçoit des antigènes provenant non seulement de la forme du parasite injectée par le moustique mais aussi de ses formes intracellulaires : la réaction immunitaire qui s'y met en place est donc complète. Celle-ci pourrait alors être suivie dans la peau et le ganglion drainant, beaucoup plus facilement que dans le foie, notamment pour étudier l'action et l'efficacité de possibles stratégies vaccinales.

Les chercheurs travaillent à présent à développer ces travaux en conditions « humaines », c'est-à-dire avec des parasites infectant l'homme et des souris « humanisées », chez lesquelles de la peau humaine a été greffée.

RÉGULATION : LEISHMANIES...

Outre le paludisme, le département étudie d'autres parasites comme les leishmanies, responsables d'infections souvent graves transmises à l'homme par des insectes hématophages de type phlébotome. Près de 12 millions de

personnes sont infectées dans le monde (source OMS). Le groupe à cinq ans Virulence parasitaire étudie les facteurs de différenciation qui permettent à ce parasite de passer du stade promastigote, présent chez l'insecte infecté, au stade amastigote, infectieux chez l'homme. Les chercheurs ont montré, par une approche protéomique sophistiquée, que le parasite avait développé un système de différenciation très particulier qui s'exerce non pas sur la régulation de l'expression des gènes qui est largement constitutive dans les deux stades, mais sur la modification moléculaire (phosphorylation) de certaines protéines liées à la réponse au stress. Une avancée majeure pour le développement de stratégies thérapeutiques.

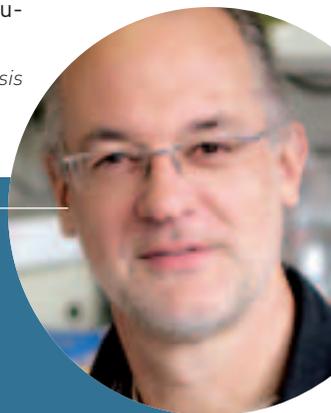
... ET CRYPTOCOCCOSE

Cryptococcus neoformans est un champignon à l'origine d'une infection sévère, la cryptococcose, qui atteint principalement les patients immunodéprimés, en particulier les personnes malades du sida, et qui s'avère mortelle pour un tiers d'entre eux. L'unité *Aspergillus*** étudie la régulation de l'expression des gènes de *C. neoformans* et a montré que, parmi certains facteurs de régulation, les ARNi favorisaient la stabilité et l'intégrité de son génome. Les scientifiques cherchent maintenant à comprendre comment le complexe métabolisme de ces ARNi est susceptible d'affecter la virulence du champignon.

** En étroite collaboration avec le Center for Fungal Pathogenesis de Séoul et le Duke University Medical Center aux États-Unis.

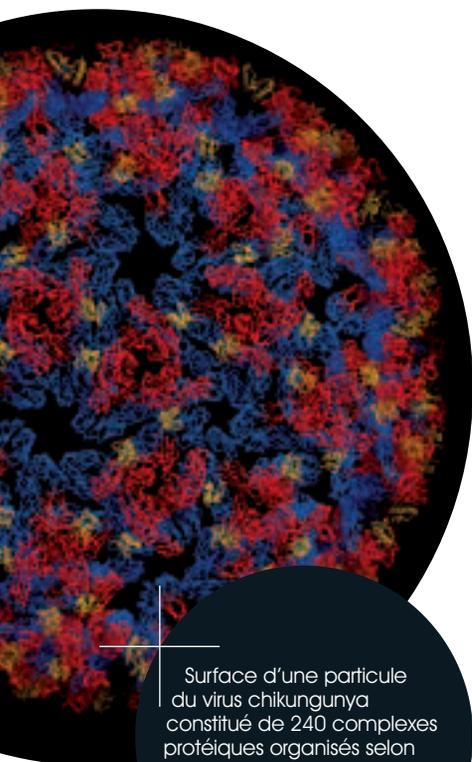
Un financement décerné à l'unité

Les travaux de l'unité Biologie des interactions hôte-parasite, dirigée par Artur Scherf, portent sur les stades sanguins du cycle infectieux de *Plasmodium falciparum*, l'agent du paludisme. L'équipe est spécialisée dans l'étude des facteurs de virulence impliqués dans la pathogénie du paludisme grave et dans les stratégies d'échappement immunitaire, ainsi que dans l'étude de la biologie du noyau. Le projet « PlasmoEscape – Expression mono-allélique chez les parasites responsables du paludisme : mécanismes clés de la stratégie de survie du pathogène » a reçu cette année le financement du programme ERC (European Research Council) « Idées » du 7^e programme cadre de Recherche et de développement, dans la catégorie chercheurs confirmés.



Virus: micro-organismes infectieux au génome constitué d'ADN ou d'ARN et qui se multiplient en utilisant la machinerie cellulaire des hôtes qu'ils infectent. Beaucoup sont pathogènes pour l'homme, et constituent un vaste champ d'investigation pour le département.

Virologie



Surface d'une particule du virus chikungunya constitué de 240 complexes protéiques organisés selon un plan symétrique autour de la membrane virale.

Parmi les virus étudiés par le département Virologie, on trouve les arbovirus, transmis par les insectes et responsables de maladies sévères comme le chikungunya, la dengue, la fièvre jaune, la fièvre de la vallée du Rift, les rétrovirus tels que le VIH ou le HTLV, des virus respiratoires et des virus à l'origine de cancers comme les papillomavirus ou les virus des hépatites B et C. Toutes les unités se consacrent à l'étude de leur organisation moléculaire, de leurs interactions avec leur hôte et de leurs déterminants de pathogénicité. Les virologistes développent de nombreuses collaborations avec d'autres départements de l'Institut Pasteur et avec le Réseau international des Instituts Pasteur pour mieux comprendre les mécanismes d'infection et de propagation de ces virus dans un organisme. Par ailleurs, le département abrite quatre des 21 centres nationaux de référence hébergés par l'Institut Pasteur et dont le rôle dans la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses est prépondérant.

22 entités de recherche

ZOOM SUR 3 FAITS MARQUANTS

UNE PUCE À ADN POUR DÉTECTER LES VIRUS ÉMERGENTS

Dans le cadre du PTR* DEVA associant de nombreuses unités du campus, en particulier du département Virologie, une puce à ADN permettant la détection et l'identification d'un virus ou d'une bactérie parmi un très large spectre d'agents infectieux dans des situations cliniques complexes a été mise au point. Des chercheurs de l'unité Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes et de la Cellule d'intervention biologique d'urgence ont appliqué cette puce dans le contexte de l'épidémie de grippe A(H1N1), qui a débuté en avril 2009 ; la technique a pu révéler rapidement – en 24 heures – la présence du variant viral dans les échantillons cliniques.

Une puce à ADN se présente sous la forme d'un support solide, sur lequel sont disposées, selon une organisation spatiale ordonnée, des sondes nucléiques spécifiques. Mises en présence de l'échantillon à tester, ces sondes, si elles sont complémentaires des acides nucléiques viraux ou bactériens (ADN ou ARN) contenus dans l'échantillon, s'y lient étroitement. Grâce à de puissants moyens d'amplification moléculaire et à des outils d'analyse bio-informatique, le signal alors émis permet d'identifier ces acides nucléiques, même présents en faibles quantités.

La biopuce développée par les chercheurs permet ainsi de sonder simultanément une multitude de gènes cibles définis au préalable pour un ou plusieurs agents pathogènes, et ce en une seule étape. Si de tels outils ne sont pas encore conçus à des fins diagnostiques au niveau individuel, leur utilisation, en permettant d'identifier rapidement l'agent pathogène en cause, pourrait néanmoins, dans le cas de prochains contextes épidémiques, assister les autorités de santé dans la prise de décisions, notamment concernant les mesures de santé publique et le traitement des patients.

*PTR : programme transversal de recherche.



Travailler à l'Institut Pasteur me permet de développer mon esprit scientifique, et vivre à l'étranger m'ouvre d'autres horizons qui enrichiront ma personnalité.

Inès Subota – Étudiante en thèse

LA PROTÉINE, LE PIÈGE ET LE VIH

La caractérisation des mécanismes de passage du virus VIH d'une cellule à une autre permet de comprendre la propagation du virus dans l'organisme. Dans ce contexte, l'unité Virus et immunité s'intéresse aux synapses virologiques, ces points de contact entre cellules infectées et cellules non encore atteintes par le virus, où s'accumule du matériel viral, et permettant le passage du virus à la cellule voisine. Les chercheurs étudient le rôle des protéines cellulaires et virales impliquées dans cette jonction. Ils se sont penchés sur une protéine cellulaire appelée Tetherine, capable de bloquer le relargage des nouveaux virus à la surface de la cellule. Ils ont montré comment Tetherine affecte la constitution et la fonction des synapses

Tetherine s'accumule sur la surface de la cellule, à l'endroit précis où se forment les nouveaux virus. Ces particules virales se retrouvent alors piégées par Tetherine qui bloque ainsi leur propagation vers les cellules voisines. Le virus se défend de cet effet antiviral en détruisant la protéine Tetherine. Le rôle précis de Tetherine étant maintenant mieux compris, on peut imaginer de nouvelles pistes thérapeutiques, consistant à empêcher la destruction de Tetherine par le virus.

L'unité Virus et immunité cherche aussi à comprendre le devenir immunologique de ces agrégats de particules virales avec Tetherine et à caractériser les autres protéines cellulaires impliquées dans le passage du VIH de cellule à cellule et dans la formation de la synapse.

SYNDROME DE WHIM ET PAPILLOMAVIRUS

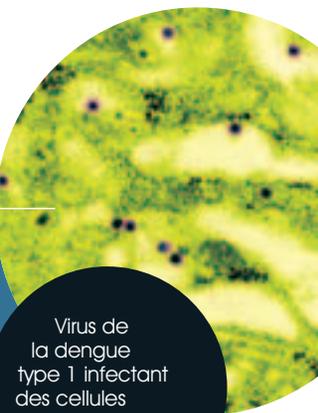
Le syndrome de WHIM est caractérisé par un déficit immunitaire héréditaire rare, transmis comme un trait dominant, dont les personnes qui en sont atteintes sont sujettes à des infections bactériennes graves ainsi qu'à des infections chroniques par le papillomavirus. Des virus de cette famille sont responsables des verrucoses étendues et récidivantes et de condylomes qui, bien souvent, évoluent vers des cancers.

Le syndrome de WHIM est dû à une altération d'un chimiorécepteur (CXCR4) essentiel dans le développement et dans l'organisation du trafic cellulaire de cellules de l'immunité. Cette altération entraîne une suractivité du récepteur après la liaison de son ligand (CXCL12). L'unité Pathogénie virale a montré qu'il existait un lien entre les circuits d'activation anormaux à l'origine de ce syndrome et les kératinocytes qui sont les cellules cibles du papillomavirus. En effet, la fixation du ligand sur CXCR4 crée un environnement favorable au cycle biologique du virus, que les protéines régulatrices du virus contribuent à maintenir.

Un axe thérapeutique à envisager pour tenter de soigner cette maladie serait d'utiliser des molécules inhibitrices de ce ligand, pour empêcher l'activation constante du récepteur et réduire ainsi la facilité d'action du papillomavirus.

La dengue et le chikungunya sous haute surveillance

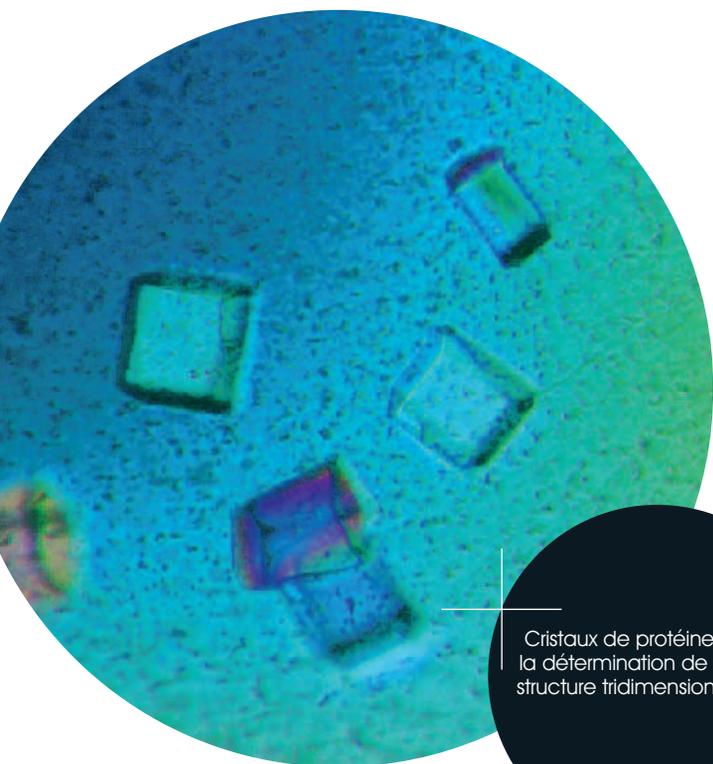
Le Centre national de référence (CNR) des arbovirus a pour mission, sur l'ensemble du territoire français, l'alerte épidémiologique, l'expertise dans le diagnostic viral et l'investigation des arboviroses humaines. Entité experte auprès de l'Organisation mondiale de la santé et de l'Organisation internationale des épizooties (l'organisation mondiale pour la santé animale), le CNR contribue à la surveillance des arboviroses émergentes dans différentes régions du monde en lien étroit avec le Réseau international des Instituts Pasteur. Le CNR est le laboratoire de référence pour le diagnostic des cas importés en métropole de dengue et de chikungunya qui sont deux maladies en surveillance renforcée dans le sud-est de la France. En 2010, le CNR y a diagnostiqué les premiers cas autochtones de ces deux maladies à déclaration obligatoire.



Virus de la dengue type 1 infectant des cellules neuronales murines.

● Plates-formes technologiques

Avec 14 plates-formes technologiques organisées en trois pôles, Genopole, Imagopole, Protéopole, ainsi que l'animalerie centrale, le centre d'Ingénierie génétique murine et le centre de Production et d'infection des anophèles, l'Institut Pasteur met à la disposition de ses équipes tous les moyens nécessaires à la réalisation d'une recherche de pointe.



Cristaux de protéine pour la détermination de sa structure tridimensionnelle.

GENOPOLE

Les nouvelles techniques de séquençage bouleversent l'analyse de l'information génétique, des micro-organismes à l'espèce humaine. Elles permettent le séquençage de centaines de génomes et la caractérisation des polymorphismes à très grande échelle. Le séquençage est appliqué pour caractériser en une seule étape un micro-organisme pour ses facteurs de virulence et de résistance aux antibiotiques. La fouille de données métagénomiques et métatranscriptomiques autorise la découverte de nouveaux agents pathogènes, en particulier viraux, et la prévention de leur émergence. L'étude de la transcription à grande échelle combinant le séquençage et les puces à ADN rend possible la compréhension de la physiologie des micro-organismes et la réponse de l'hôte à une infection. Ces nouvelles techniques permettent d'aborder des questions fondamentales dans l'étude de la programmation génétique et épigénétique au cours du développement embryonnaire, du processus cancéreux ou de la différenciation des cellules souches. Les équipes développent et mettent en œuvre les méthodes informatiques pour l'analyse et la gestion des données génomiques et postgénomiques produites par les approches haut débit, afin de faciliter leur analyse par des algorithmes multiples. L'application du séquençage nouvelle génération nécessite des développements informatiques réalisés dans le cadre d'une étroite collaboration avec les équipes de recherche du campus. Ces deux équipes sont aujourd'hui intégrées à la division de l'informatique scientifique au sein de la nouvelle direction des systèmes d'information.

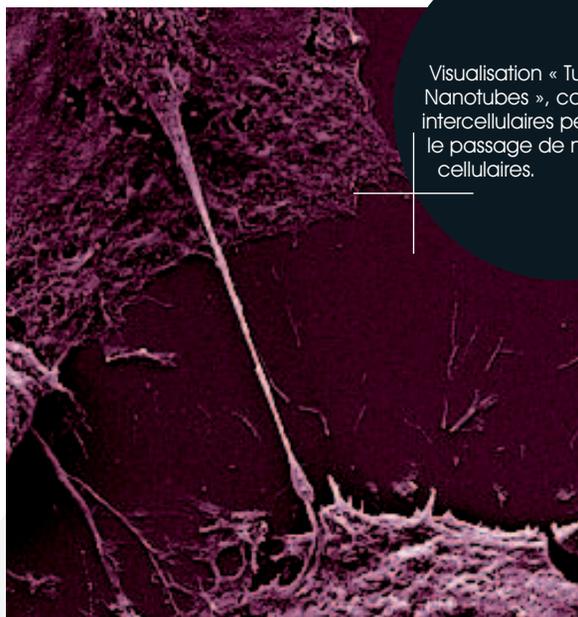
Les cinq plates-formes de la Genopole contribuent aux développements et applications méthodologiques et informatiques nécessaires pour générer et analyser les données résultant du séquençage haut débit. Quarante chercheurs, ingénieurs et techniciens, aux compétences très diverses, participent à des projets relevant de la recherche fondamentale ou du secteur de la santé. Les plates-formes de la Genopole sont labélisées par le GIS IBISA.

PROTÉOPOLE

La Protéopole propose un panel complet de technologies d'analyse des macromolécules allant de la production de protéines recombinantes dans des systèmes procaryotes ou eucaryotes à leur caractérisation par des méthodes physico-chimiques. Différentes technologies de protéomique et de biochimie analytique permettent d'aborder des problématiques très diverses sur les modifications post-traductionnelles des protéines, les régulations cellulaires, le trafic intracellulaire ou l'organisation des complexes macromoléculaires. L'automatisation complète de la cristallo-genèse des macromolécules biologiques contribue au développement de la biologie structurale à l'Institut Pasteur. L'énergétique et la dynamique des macromolécules biologiques, leur assemblage en complexes et l'interaction avec des ligands peuvent être abordés au moyen de 15 instruments de biophysique. Trente-trois chercheurs, ingénieurs et techniciens, aux compétences très diverses, participent à des projets relevant de la recherche fondamentale en étroite collaboration avec les équipes de recherche sur le campus et ailleurs. Les plates-formes de la Protéopole sont également labélisées par le GIS IBISA.

IMAGOPOLE

L'Imagopole est un pôle dédié aux recherches en sciences de la vie, qui regroupe quatre plates-formes technologiques : l'imagerie dynamique, la Microscopie ultrastructurale, la Cytométrie en flux et plus récemment le centre d'Immunologie humaine (CIH). Labélisé



Visualisation « Tunnelling Nanotubes », connexions intercellulaires permettant le passage de matériels cellulaires.

par IBISA (2009-2013), il contient une quarantaine de systèmes d'imagerie qui sont utilisés 40 000 heures par an pour environ 500 utilisateurs. L'Imagopole est utilisé par plusieurs centaines de chercheurs à l'Institut Pasteur et en France ; de plus, sa réputation internationale permet de développer d'importantes collaborations avec des chercheurs étrangers.

L'Imagopole vient de renouveler sa certification ISO 9001-2008 qui valide son engagement à améliorer en permanence la qualité de ses prestations et les relations avec ses utilisateurs.

La mission de l'Imagopole est de rendre disponibles les technologies conventionnelles ou élaborées d'imagerie qualitative et quantitative notamment pour l'étude des maladies infectieuses, systémiques et tumorales, aussi bien au niveau moléculaire que fonctionnel. Actuellement, l'Imagopole compte 30 ingénieurs de recherche experts en microscopie ultrastructurale, en microscopie optique, en cytométrie, en culture cellulaire, biologie moléculaire et en imagerie, depuis la cellule jusqu'à l'animal.

Imagerie de l'infection

Sont développées et appliquées des méthodes pour étudier les interactions hôtes-pathogènes au niveau moléculaire et cellulaire, mais aussi à l'échelle de tis-

L'Institut Pasteur a « ce petit truc en plus » qui transforme une thèse en une grande expérience...

Julien Gallaud – Étudiant en thèse



sus ou même d'organismes entiers. Ces travaux incluent les aspects dynamiques *in situ* comme les paramètres spatio-temporels basés sur l'observation de traceurs fluorescents et/ou bioluminescents. L'analyse des données est facilitée par le développement et la gestion d'approches mathématiques, bio-informatiques et statistiques.

À l'heure actuelle, les principaux exemples de pathogènes ciblés par les technologies d'imagerie via l'Imagopole incluent des parasites comme *Plasmodium* (responsable du paludisme) et *Leishmania* (responsable de la leishmaniose viscérale). L'infection par des virus comme le virus du sida (VIH), le virus de l'hépatite C et les papillomavirus humains est également traitée. Sont également étudiées les infections par les bactéries comme *Listeria* et *Shigella* ou les mycobactéries responsables de la tuberculose. De plus, les technologies d'imagerie sont également utilisées dans les recherches sur les maladies émergentes comme le SRAS, la grippe aviaire et le chikungunya.

Quelques exemples de projets de développement technologique

Développement d'une approche de microscopie corrélative

Cette approche corrélative permet de combiner les données obtenues par la (cryo-)microscopie à fluorescence avec l'information structurale obtenue en 2D par la (cryo-)MET et en 3D par (cryo-)tomographie électronique. La localisation de structures marquées en fluorescence sur l'échantillon congelé est réalisée par cryomicroscopie à fluorescence. L'étude des bactéries pathogènes isolées ou des relations hôtes-pathogènes bénéficiera de ce développement.

Systèmes d'imagerie pour le criblage à haut débit

L'étude des processus des maladies infectieuses nécessite l'analyse de la dynamique d'interaction hôte-pathogène aussi bien au niveau moléculaire que cellulaire. Les techniques d'imagerie apportent des informations majeures et nouvelles pour comprendre les

mécanismes à un niveau moléculaire, fonctionnel et structural. Depuis 2009, de nouveaux systèmes d'imagerie à haut débit et à haute résolution pour le criblage de cellules adhérentes et non adhérentes sont mis à la disposition des scientifiques. Ces systèmes de criblage sont également reliés à une base de données qui permettra la visualisation, l'analyse et le partage des images biologiques au sein de l'Institut Pasteur. Ce projet est, pour partie, financé par la région Île-de-France (projet SESAME 2007).

CENTRE D'INGÉNIERIE GÉNÉTIQUE MURINE (CIGM)

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

Depuis sa création en 2003, le centre d'Ingénierie génétique murine génère chaque année de nombreuses souris génétiquement modifiées à partir de techniques de transgénèse « classique ». La transgénèse additive lentivirale est aussi réalisée et a été optimisée pour la modification génétique d'embryons de rats. À son tour, la modification génétique par transgénèse « ciblée », utilisant la technique de recombinaison homologue dans les cellules souches embryonnaires, nous a permis la manipulation fine du génome murin et l'obtention d'un nombre important de souris mutantes pour les gènes souhaités.

Les quatre membres de l'équipe du CIGM possèdent des compétences diverses et très spécifiques en biologie et culture de cellules souches embryonnaires, en microchirurgie et en micro-injection d'embryons ainsi qu'en manipulation de souris à tous les stades du développement, embryonnaire, fœtal et adulte. La plateforme participe ainsi à des projets de recherche fondamentale ou appliquée, portés par les nombreuses unités de l'Institut Pasteur ainsi que par d'autres institutions de recherche en France et à l'étranger.



La recherche pour moi, un engagement sur le long terme.

Marc Monot – Ingénieur



ANIMALERIE CENTRALE

Le recours à des modèles animaux demeure une nécessité incontournable pour les programmes de recherche de l'Institut Pasteur. L'animalerie centrale regroupe la quasi-totalité des moyens déployés pour travailler sur des petits rongeurs. La capacité totale d'hébergement est de 15 000 cages, dont 1 200 d'entre elles sont consacrées aux rongeurs infectés par des agents biologiques de classe 2 et 3 pour les besoins de la recherche sur les maladies qu'ils provoquent. L'équipe de 47 personnes est dirigée par quatre vétérinaires.

L'animalerie centrale propose également des activités techniques telles que la cryopréservation et la décontamination de lignées, l'élevage de lignées génétiquement modifiées ou la production de lignées de souris à flore contrôlée.

CEPIA

L'activité et l'organisation du centre de Production et d'infection des anophèles (CEPIA) ont pour objectifs de permettre les études des interactions du parasite *Plasmodium*, agent du paludisme, avec ses hôtes mammifères (souris ou lignées cellulaires) et insectes (moustiques du genre *Anopheles*). La plate-forme produit en masse deux espèces d'anophèles (*An. gambiae*, vecteur africain, et *An. stephensi*, vecteur asiatique). Elle s'est spécialisée

dans la réalisation d'infections expérimentales des moustiques avec le parasite humain *P. falciparum* et représente la seule structure française possédant cette spécificité. Divers équipements et locaux sont mis à disposition pour l'étude des interactions anophèles-*Plasmodium* (biologie cellulaire, génomique fonctionnelle) et pour la production des stades parasitaires infectieux pour l'hôte mammifère, les sporozoïtes. Ainsi, plus de 15 utilisateurs de l'Institut Pasteur travaillent au sein de la plate-forme de manière hebdomadaire.

La plate-forme est partenaire dans plusieurs programmes collaboratifs sur le campus ou en externe, dont un projet européen INFRAVEC. Le CEPIA répond également à des sollicitations externes, en Île-de-France, en France et à l'étranger, et accueille occasionnellement des stagiaires étrangers. La plate-forme s'est inscrite dans une démarche qualité en vue d'obtenir la certification ISO 9001.

À côté des activités de production de moustiques et de *P. falciparum*, le CEPIA s'engage dans l'amélioration et le développement de nouveaux outils. Ainsi, la production *in vitro* de stade ookinètes de *P. falciparum* a été développée et est en cours d'amélioration. La plate-forme est également fortement engagée dans le développement d'une technologie efficace de transgénèse chez *An. gambiae*, en collaboration avec l'unité Génétique et génomique des insectes vecteurs.

● Centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS

Les centres nationaux de référence et les centres collaborateurs de l'OMS hébergés au sein des unités de recherche de l'Institut Pasteur sont de véritables observatoires des maladies transmissibles. Chaque jour, ils établissent le diagnostic et l'identification des maladies dont ils assurent la surveillance épidémiologique.



Bactérie *Salmonella typhimurium* (bacilles roses) à la surface d'un épithélium intestinal de souris.

Laboratoires experts constituant des observatoires microbiologiques des maladies transmissibles, 21 centres nationaux de référence (CNR) et deux laboratoires associés, adossés à des unités de recherche de l'Institut Pasteur, ont été désignés par le ministère de la Santé, sur proposition de l'Institut de veille sanitaire (InVS), pour six ans (mandat 2006-2011).

Sept de ces 21 CNR sont également centres collaborateurs pour l'OMS (CCOMS) et un CNR/CCOMS a été désigné laboratoire de référence de l'OIE (Organisation mondiale de la santé animale). Ils exercent un rôle similaire à celui des CNR à l'échelle internationale. L'activité des CNR et CCOMS bénéficie de l'environnement scientifique des unités qui les hébergent et des structures d'appui, notamment la plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique (PF8) et la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU), pour développer des outils et des recherches utiles aux missions qui leur sont confiées.

CNR DES ARBOVIRUS

Le CNR et son laboratoire associé de l'IRBA Antenne de Marseille sont impliqués dans les systèmes de surveillance de la dengue et du chikungunya, deux maladies à déclaration obligatoire, en assurant le diagnostic de première intention de l'ensemble des cas suspects identifiés. Cette mission est à l'origine d'un volume d'activités exceptionnellement important en 2010 suite à l'épidémie de dengue survenue dans les départements français d'Amérique. La possibilité d'une émergence de ces deux maladies en France métropolitaine a été objectivée pour la première fois en août-septembre 2010 avec la mise en évidence des premiers cas en France métropolitaine. Ces deux arboviroses vont faire à présent l'objet d'une attention soutenue de la part des autorités sanitaires à l'échelle européenne et nationale, les départements du sud-est de la France étant infestés par le moustique vecteur depuis 2004.

La plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique (PF8) a réalisé plus de 100 000 analyses de séquences pour ses laboratoires destinataires (CNR, CCOMS, CIBU) en 2010. Elle a fourni un appui particulier



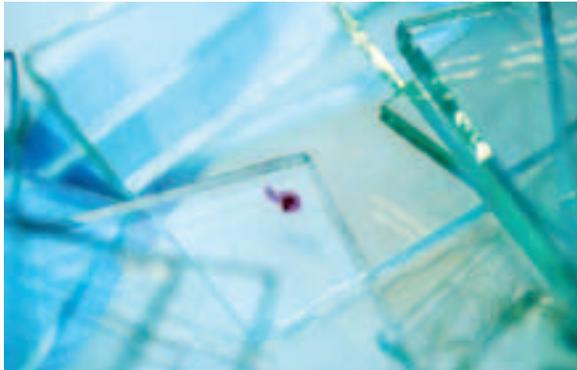
au CNR des Arbovirus (Institut Pasteur et Pharo) pour l'analyse en urgence des cas d'arboviroses autochtones (chikungunya et dengue) en France métropolitaine. Un séquenceur « seconde génération » HiSEQ-2000 a été installé à la Genopole Pasteur. Cet équipement est utilisé pour la caractérisation de pathogènes émergents en collaboration avec les CNR et les laboratoires hospitaliers.

CNR DE LA COQUELUCHE ET AUTRES BORDETELLOSES

Il a poursuivi ses recherches concernant l'évolution des espèces du genre *Bordetella* suite au remplacement du vaccin coquelucheux à germes entiers par un vaccin acellulaire ne contenant que quelques protéines de *Bordetella pertussis*, l'agent principal de la coqueluche. Il s'avère que l'hypothèse selon laquelle l'immunité induite par ce nouveau type de vaccin pourrait, si la couverture vaccinale de la population est suffisamment élevée, conduire à l'augmentation de la circulation d'isolats de *B. pertussis* qui n'expriment pas un des antigènes vaccinaux semble se vérifier. En effet, ces dernières années, la proportion de tels isolats augmente régulièrement. Les données obtenues par l'unité Prévention et thérapies moléculaires des maladies humaines indiquent cependant que ces différents isolats seraient encore sensibles à l'immunité vaccinale. Par ailleurs, une augmentation des isolats de *B. parapertussis* n'exprimant pas un antigène vaccinal est aussi observée, ce qui n'était pas attendu au vu des différences antigéniques des protéines exprimées par les deux bactéries. Ces données indiquent l'importance de la surveillance des espèces microbiennes ciblées par la vaccination et des espèces voisines qui peuvent se modifier en fonction de l'immunité de la population.

CNR DES SALMONELLA

Il a permis de donner l'alerte et a participé à l'investigation de deux épidémies nationales en 2010. La première par consommation de fromage au lait cru est due à *Salmonella typhimurium* ultra-résistante aux antibiotiques. Un réservoir équin a été mis en évidence (collaboration ANSES). La seconde épidémie par consommation de saucisson sec est due à un variant monophasique de *Typhimurium*. Le CNR a également participé à l'investigation de trois toxi-infections alimentaires collectives (dont une à Poitiers avec plus de 750 cas par consommation de steak dans des collectivités scolaires). En



2010, les résultats de l'enquête nationale de recensement des cas de salmonelloses humaines en France, menée en collaboration avec l'AFSSAPS et l'InVS, ont permis d'évaluer à 15 665 le nombre de souches isolées en France en 2008. Par conséquent, le taux d'exhaustivité global du CNR a été évalué à 66 % des souches isolées en France. Par ailleurs, le sérotypage reste une technique spécialisée puisque seuls 3,4 % des laboratoires en France peuvent le réaliser complètement. Le CNR a mis en place en routine et en temps réel l'application d'une nouvelle méthode de sous-typage des *S. Typhimurium* et ses variants, CRISPOL, qu'il a mise au point et brevetée (en parallèle avec l'ANSES dont la technologie a été transférée, PTR 2010). Le CNR a été jumelé avec le CERMES au Niger afin de créer des réseaux de surveillance et d'augmenter leur capacité de laboratoire.

CNR DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Il a eu pour activité principale au cours de l'année 2010 la caractérisation des mécanismes de résistance aux β -lactamines chez les entérobactéries, plus particulièrement chez *Klebsiella pneumoniae* et *Acinetobacter baumannii*. Le CNR a reçu un total de 145 souches de divers hôpitaux et laboratoires de villes de France métropoli-

taine et d'outre-mer. L'année 2010 a été marquée par une forte augmentation des activités de conseil et d'expertise pour des isolats provenant de dépistage systématique et d'infections présentant une résistance aux antibiotiques étendue aux carbapénèmes. Leur détection est souvent difficile pour les laboratoires de biologie médicale hospitaliers et privés et incite ces derniers à avoir recours aux services du CNR. Dans ce contexte, une meilleure perception par les biologistes du risque sanitaire que représentent certaines souches bactériennes productrices de carbapénémases est nécessaire. De plus, la diffusion de la circulaire de la DGS du 6 décembre 2010 relative à la mise en œuvre de mesure de contrôles des cas importés d'entérobactéries productrices de carbapénémases a induit une implication croissante du CNR dans l'étude de ces souches.

CNR CORYNEBACTÉRIES TOXINOGENES

Il a, cette année, participé au développement d'une nouvelle technique de typage moléculaire des isolats de l'espèce *Corynebacterium diphtheriae*, agent de la diphtérie. La technique de référence était jusqu'à présent la technique de ribotypage, technique sensible mais très subjective quant à son interprétation. Cette nouvelle technique consiste à séquencer sept gènes conservés et à les comparer. Cette méthode publiée récemment est reproductible et ses résultats sont très facilement échangeables entre laboratoires du monde entier sans risque d'erreur. Le CNR envisage de développer cette technique pour l'analyse des isolats de *C. ulcerans*, autre espèce pouvant induire une diphtérie et transmise par les animaux de compagnie. Cette bactérie est à surveiller puisque plusieurs cas d'infections ont été constatés ces dernières années en France. Ces infections sont dues à des isolats de *C. ulcerans* porteurs du gène *tox*, le gène codant la toxine diphtérique. À l'inverse, les isolats de *C. diphtheriae* qui sont actuellement collectés par les CNR sont en majorité des isolats ne portant pas ce gène.



La recherche est un don de tout instant.

Marie Thibonnier – Chercheuse

● Recherche clinique et centre médical

La synergie mise en place entre recherche fondamentale et recherche clinique constitue l'un des principaux atouts de l'Institut Pasteur qui vise à favoriser le passage de ses découvertes vers leurs applications dans le domaine de la santé humaine.



L'année 2010 a notamment été marquée par :

- la conclusion de contrats d'envergure permettant l'avancée de projets de développement vaccinal et d'un projet de thérapie génique vers la mise en place d'essais de phase 1 à partir de 2012-2013 ;
- l'intérêt croissant de nombreuses équipes du campus et du Réseau international des Instituts Pasteur pour les enjeux éthiques de la recherche sur la personne au regard des exigences des publications et financements internationaux ;
- le développement du programme PATHODISC en collaboration avec les équipes pasteurienne et l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

I – UNE RECHERCHE CLINIQUE DIVERSIFIÉE ET ÉTHIQUE

En 2010, le comité de Recherche clinique (CoRC) a examiné la conformité réglementaire, juridique et éthique de 35 projets de recherche sur la personne ou les produits de santé. L'Institut Pasteur s'est porté promoteur/respon-

sable légal de 49 % de l'ensemble de ces projets. Ce rôle croissant de promoteur institutionnel montre la volonté de l'Institut de s'engager dans les recherches translationnelle et clinique en assumant les responsabilités liées à ce type de recherche vis-à-vis des personnes s'y prêtant. Le comité institutionnel de revue Éthique (Institutional Review Board – IRB) revoit tous les projets qui lui sont soumis par les scientifiques recherchant un éclairage éthique ou un avis officiel afin d'accéder à des financements fédéraux américains.

A – Les avancées des candidats vaccins et du projet de thérapie génique

L'année 2010 a vu l'avancée de plusieurs projets d'envergure :

- projet Mag Tn3, candidat vaccin contre le cancer du sein dont les étapes du développement préclinique en laboratoire ont permis d'adapter la production à l'échelle industrielle ;
 - projet RMV-HIV, démarrage de la phase 1 avec la première administration à l'homme d'un candidat vaccin contre le VIH ;
 - projet Charbon, entrée en phase opérationnelle préclinique d'un candidat vaccin contre la maladie du charbon en partenariat avec la DGA ;
 - projet Sanfilippo B, mise au point d'un projet de thérapie génique dans une maladie rare lysosomale, la maladie de Sanfilippo B, avec démarrage de la production du vecteur d'intérêt en partenariat avec l'AFM.
- En outre, le pôle intégré de Recherche clinique (PIRC) a accompagné la maturation de deux projets européens de thérapie anti-infectieuse contre la shigellose (STO-PENTERICS) et la grippe (ANTIFLU).

B – Former... et informer

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

15 443 consultations en pathologies infectieuses et tropicales et en médecine des voyages

Le centre médical

55 014 actes vaccinaux

Les « Ateliers du PIRC », une nouvelle gamme de six réunions annuelles de formation/information, permettent au scientifique de mieux appréhender les règles sous-tendant l'élaboration de protocoles de recherche clinique et de répondre aux demandes croissantes concernant la soumission des publications et l'accès à des financements nationaux et internationaux.

C – Programme PATHODISC (PaTHOgen DIScovery)

Ce programme, appuyé par un comité médical, porte sur l'identification par séquençage à très haut débit et méthodes complémentaires de pathogènes. Il repose sur la complémentarité entre différentes unités et plates-formes de l'Institut Pasteur. Il étudie des syndromes infectieux d'étiologie inconnue en France (comme ceux enregistrés chez des enfants immunodéprimés, collaboration Necker, financement ANR) et en Asie (collaboration entre les Instituts Pasteur du Cambodge et de Shanghai) mais également des maladies tumorales suspectées d'être d'origine infectieuse.

D – Démarche qualité

Pour mener à bien ses missions impliquant directement la personne (recherche clinique et activités de soin), la direction médicale a entrepris plusieurs actions afin de fiabiliser ses interventions et de répondre aux normes nationales et internationales de « bonnes pratiques cliniques » :

- actualisation par le PIRC des « procédures opératoires standards » dans le domaine des recherches biomédicales avec ou sans produits de santé ;

toires standards » dans le domaine des recherches biomédicales avec ou sans produits de santé ;

- poursuite de la démarche d'« assurance qualité » de la plate-forme ICAReB suite à sa certification en 2009 (norme NFS 96-900) ;
- mise en place de procédures de non-opposition en cas d'utilisation secondaire d'échantillons biologiques humains par les équipes pasteuriennes ;
- mise en œuvre par le centre médical de l'Institut Pasteur d'une démarche de certification sur la base du référentiel de la HAS et sous l'égide de l'AFNOR.

II – CENTRE MÉDICAL DE L'INSTITUT PASTEUR

Le centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP) propose un accès aux soins dans différents domaines : vaccinations, consultations antirabiques, en pathologies infectieuses et tropicales, en médecine des voyages et allergologie.

Maladies infectieuses et tropicales, médecine des voyages

Outre les vaccinations et les conseils aux voyageurs, notamment pour les patients fragiles (HIV ou transplantation d'organes) et le traitement de maladies importées au retour, une part importante de l'activité du CMIP est consacrée à l'infection par le VIH, aux maladies infectieuses comme la maladie de Lyme, au traitement de la rage et à la dermatologie, par notam-



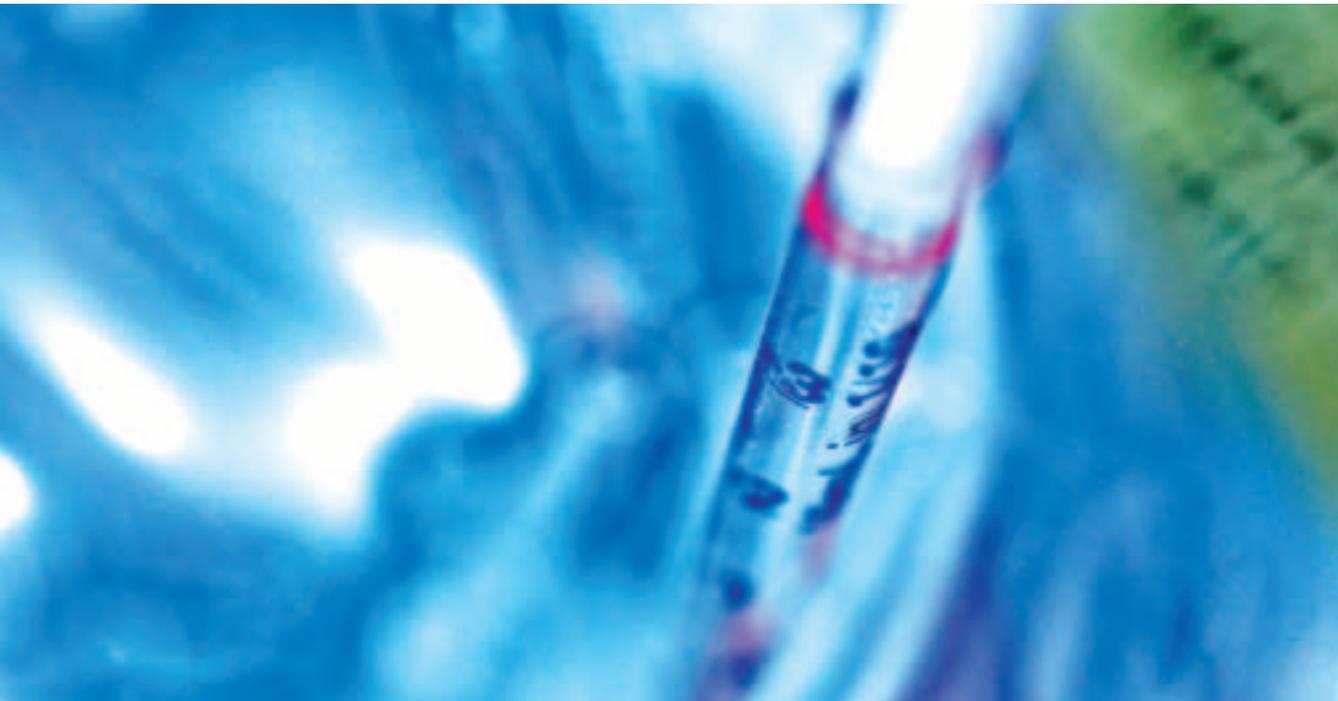
Le désir de comprendre, la joie de partager,
l'espoir d'améliorer notre avenir.

Patrick Trieu-Cuot – Chef d'unité et directeur de département

2 052 consultations pour la rage

Le centre médical

7 589 consultations en allergologie



ment la prise en charge de la maladie de Verneuil (file active de 320 patients). Certaines de ces pathologies sont suivies en collaboration avec le CHU Necker-Enfants malades.

Allergie

La consultation en allergologie générale pour adultes est la plus importante de France avec près de 8 000 patients suivis annuellement. En outre, elle assure la prise en charge de la plus grande cohorte nationale concernant l'angio-œdème héréditaire.

Recherche clinique

La recherche clinique est directement liée aux orientations médicales du CMIP : cohortes et études thérapeutiques de l'infection à VIH, physiopathologie de la maladie de Verneuil (en collaboration avec l'hôpital Necker et la plate-forme ICAReB), vaccinologie (interaction des vaccins fièvre jaune et rougeole chez l'enfant), traitement du paludisme d'importation, physiopathologie de l'anosmie postinfectieuse.

III – PLATE-FORME INVESTIGATION CLINIQUE ET ACCÈS AUX RESSOURCES BIOLOGIQUES

La plate-forme Investigation clinique et accès aux ressources biologiques (ICAReB) continue à amplifier ses collaborations avec les équipes de recherche en 2010 :

- plus de 20 équipes de recherche utilisatrices (10 en 2007) ;
- participation à deux PTR (programmes transversaux de recherche) – PATHODISC et anosmie-dysgueusie – et à un PHRC (Programme hospitalier de recherche clinique) sur la listériose ;
- 900 échantillons distribués pour le projet DIAGMI-COLL (nouvelles méthodes de diagnostic des maladies infectieuses) contre 400 en 2009 ;
- poursuite de la gestion de la biobanque de l'OMS sur les trypanosomiasés ;
- mise en place d'une nouvelle cohorte CoSImmGen (étude immuno-génétique de sujets sains).

Cette plate-forme a en outre engagé une activité de recherche sur les bioressources (optimisation des méthodes de préparation et de conservation des échantillons biologique/projet IBISA)



VALORISATION

applications de la recherche

Les résultats scientifiques de l'Institut Pasteur font l'objet de dépôts de brevets et de nombreux partenariats donnant lieu à des développements dans le domaine industriel. En plus de valoriser les travaux des chercheurs de l'Institut, ces activités contribuent à hauteur de 40 M€ au budget annuel de l'Institut Pasteur.

200 contrats industriels
dont 70 contrats de licence

55 déclarations d'invention

12 brevets prioritaires

Avec pour mission la protection et la valorisation des résultats scientifiques pasteurien, et pour force la complémentarité de leurs compétences, la direction des Applications de la recherche et des relations industrielles (DARRI) a créé une passerelle efficace entre le monde de la recherche et celui du développement industriel. Renforcer les partenariats entre ces deux acteurs du progrès au bénéfice de la santé publique et des patients – concept cher à Louis Pasteur – est un objectif majeur qui, en retour, génère des revenus redéployés sur le campus. À ce titre, la DARRI se doit d'être à l'écoute de la communauté scientifique pour répondre au mieux à ses attentes en termes de valorisation.

SERVIR L'INTÉRÊT DE LA COMMUNAUTÉ SCIENTIFIQUE PAR DES PARTENARIATS AVEC L'INDUSTRIE

Réaliser des transferts de technologies par les licences d'exploitation et développer des partenariats avec l'industrie sont les missions principales de la DARRI. Ce travail suppose en amont une détection et une protection des activités inventives de la recherche pasteurienne.

En 2010, la DARRI a assuré l'accompagnement de 200 contrats industriels dont 70 contrats de licence, marquant ainsi une progression significative de 25 % par rapport à 2009. Ces derniers se situent très majoritairement dans le secteur du diagnostic. Les contrats signés en 2010 ont concerné 23 accords de recherche et développement ou expertises et 36 relatifs au matériel biologique.

OPTIMISER UNE RICHE PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Accroître de manière significative le nombre de brevets présentant un réel potentiel d'exploitation industrielle avec, *in fine*, l'augmentation de redevances perçues par l'Institut Pasteur demeure l'axe prioritaire qui oriente la stratégie de valorisation mise en œuvre par la DARRI. En 2010, 55 déclarations d'invention ont été ouvertes ; par ailleurs, cette année écoulée a vu le dépôt de 12 brevets prioritaires, 24 décisions d'extension et 86 délivrances. À cela s'ajoute 45 dépôts de matériel biologique. Face à ces chiffres, il faut noter 58 abandons de brevets, qui vont ainsi permettre une meilleure optimisation du portefeuille. Le portefeuille de brevets actifs s'élève à la fin 2010 à 3 609 titres.

ACCROÎTRE LE NOMBRE DE CRÉATIONS D'ENTREPRISES

En décembre 2010, Pasteur BioTop a soufflé ses 10 bougies. Cette voie de valorisation de la recherche de l'Institut Pasteur a permis, depuis sa mise en place, la création de 22 entreprises dont 17 sont toujours en activité. En 2010, on notera une progression significative par rapport aux années précédentes. Quatre nouvelles entreprises ont ainsi vu le jour : Affilogic, Axenis, Invectys et Vaxitech. 2010 marque aussi la première année d'activités de Kurma Biofund, fonds de capital-

risque dédié au financement de la maturation de travaux scientifiques au sein des unités de recherche : la start-up, Pathoquest, a été créée dans ce cadre. Au total, ces six jeunes entreprises nées en 2010 vont être, tout comme les précédentes, génératrices de valeur économique et d'emplois.

RENFORCER LA RECHERCHE PARTENARIALE

Pour l'Institut Carnot Pasteur Maladies infectieuses (Pasteur MI), 2010 a été une année de bilan et de demande de renouvellement. En effet, chacun des 33 Instituts Carnot a remis à l'ANR son rapport d'activité de ses quatre années d'existence. Pasteur MI a présenté un bilan très positif, avec 92 % d'objectifs atteints. Sur la base de 12 indicateurs de progrès, les objectifs ont été dépassés ou atteints pour respectivement quatre et sept indicateurs. Sur cette période, la recherche partenariale a progressé de 72 % en moyenne annuelle. Pasteur MI prépare pour début 2011 une demande de renouvellement de son label. Au cours de l'année 2010, les programmes Carnot se sont poursuivis et trois nouveaux programmes ont été initiés dans les domaines de l'imagerie, de peptides viraux neuroprotecteurs et du criblage à haut contenu.

En parallèle de ces programmes Carnot, l'Institut Pasteur poursuit des programmes, au potentiel certain, de maturation de l'innovation sur des périodes de un à deux ans et dans des domaines aussi divers que le criblage sur poisson zèbre, l'innovation dans le traitement de maladies auto-immunes, des antiviraux ou des ADN polymérasas originales.





ENSEIGNEMENT

la transmission des valeurs

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

500 élèves

250 doctorants

Depuis la création en 1889 du cours de « Microbie technique », premier cours de microbiologie au monde, l'enseignement est l'une des priorités de l'Institut Pasteur. En 2010, 500 élèves ont suivi les cours dispensés au centre d'enseignement. L'Institut Pasteur est également un creuset de formation : 250 doctorants réalisent leur projet de recherche dans les laboratoires de l'Institut et, en 2010, 40 étudiants y ont effectué leur stage de master.

40 étudiants en master
25 cours

UN ENVIRONNEMENT DÉDIÉ ET DES COURS DIVERSIFIÉS

Le centre d'enseignement, installé dans l'ancien hôpital Pasteur, dispense aussi bien des cours pratiques de biologie que des enseignements théoriques. Ces cours sont organisés en trois grands pôles, Épidémiologie et santé publique, Mécanismes du vivant et Biologie des micro-organismes. Ils couvrent un large spectre de disciplines, dont la microbiologie, la génomique, l'immunologie, la vaccinologie, les neurosciences, l'épidémiologie, la biologie cellulaire et les disciplines relevant de la santé publique. Ils sont destinés à des étudiants, des universités françaises et étrangères, des centres hospitaliers universitaires et des grandes écoles, ainsi qu'à des professionnels en activité, scientifiques, médecins et vétérinaires, qui souhaitent compléter leur formation. Vingt-cinq cours ont eu lieu durant l'année universitaire 2009-2010.

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

UN ENSEIGNEMENT OUVERT SUR LE MONDE

Le centre d'enseignement accueille étudiants, scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs, vétérinaires venant du monde entier. Ainsi, en 2010, 144 élèves étaient d'origine étrangère, avec 48 nationalités représentées. Les cours sont généralement donnés en français, mais, dans le cadre de l'ouverture internationale qui concerne aussi bien les élèves que les intervenants, certains cours sont organisés, d'une année sur l'autre, alternativement en français et en anglais, et un nombre croissant d'enseignements est dispensé exclusivement en anglais. L'année 2010 a vu l'arrivée des doctorants de la deuxième promotion du programme doctoral international Pasteur-Paris Université. Ce programme, qui a fait

l'objet d'accords avec les universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie et Paris-Diderot, est ouvert à des étudiants ayant effectué leurs études dans une université étrangère ; il s'agit d'une formation de trois ans menant à une thèse de doctorat d'université. La promotion 2010 « Jacques Monod » accueille six étudiants venant d'Allemagne, d'Angleterre, des États-Unis, d'Inde et de Taiwan.

Le mastère spécialisé en santé publique, accrédité par la Conférence des grandes écoles, est réalisé en collaboration avec le Conservatoire national des arts et métiers (CNAM) dans le cadre de l'École Pasteur-CNAM de santé publique. Après une formation théorique de six mois, les étudiants effectuent un stage de six à huit mois. En 2010, les 13 étudiants de la deuxième promotion ont soutenu leur mémoire ; neuf d'entre eux ont suivi la spécialisation « risques infectieux » en travaillant sur des sujets tels que le paludisme au Sénégal, l'hépatite C en Égypte, l'encéphalite aiguë au Cambodge, le chikungunya à Madagascar et les priorités en recherche contre les maladies infectieuses au Laos.





INTERNATIONAL

un rayonnement mondial

L'Institut Pasteur a établi un réseau de coopération efficace qui favorise le développement humain et la santé. Pour preuve, le Réseau international des Instituts Pasteur présent sur les cinq continents et regroupant 32 instituts, et les nombreuses collaborations développées avec des équipes de recherche internationales sur des thématiques scientifiques et médicales.

 **67** bourses de la division International
(28 études et 39 stages)

 **8** bourses du RIIP (9 thèses et 4 congrès)

À travers ses excellentes relations avec la communauté des chercheurs, l'Institut Pasteur développe de nombreuses collaborations internationales sur des thématiques scientifiques et médicales. Des accords de partenariat avec les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) aux États-Unis, avec le Wellcome Trust au Royaume-Uni, ou avec beaucoup d'autres institutions dans le monde entier résultent de cette dynamique. Chaque année, environ la moitié de toutes les publications scientifiques de

l'Institut Pasteur impliquent une collaboration internationale. De plus, fort d'une présence sur les cinq continents grâce au Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP), l'Institut est un allié stratégique majeur de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) dans le domaine des maladies infectieuses. En plus des sept centres collaborateurs de l'OMS (CCOMS) à Paris, le RIIP accueille 11 CCOMS et plus de 30 centres de référence nationaux reconnus par l'OMS. Né du désir de Louis Pasteur de se battre contre les maladies infectieuses, le RIIP est un partenariat d'instituts de recherche et de santé publique présents sur tous les continents. Ce sont principalement des instituts indépendants enracinés dans leurs contextes nationaux. Leur pérennité est assurée par la formation des chercheurs locaux. Leurs activités couvrent les trois missions de l'Institut Pasteur



11 bourses financées conjointement avec la Fondation Pierre Ledoux-Jeunesse internationale



10 bourses AmSud-Pasteur

– la recherche scientifique, la santé publique et la formation – avec un focus particulier sur les maladies infectieuses et émergentes, les résistances aux traitements anti-infectieux, les maladies négligées et la recherche de nouveaux vaccins et traitements. Dans chacun de ces secteurs, les instituts du RIIP sont reconnus comme des partenaires clés par les ministères de la Santé en France et à l'étranger, l'Organisation mondiale de la santé, les principales institutions de recherche nationales et internationales et les organisations de santé publique.

ACCORDS INTERNATIONAUX

- En 2010, tous les instituts du RIIP ont signé un nouvel accord de collaboration qui réitère leur appartenance au Réseau international.
- L'Institut de recherche pour le développement (IRD) et l'Institut Pasteur ont signé en avril un accord de partenariat pour développer des projets de recherche conjoints. La première équipe de recherches communes Institut Pasteur-IRD a été créée au Centre Pasteur du Cameroun désignée « Jeune équipe IRD » pour ses travaux de recherche sur l'ulcère de Buruli.
- L'Institut Pasteur de Shanghai a signé deux nouveaux accords pour lutter contre les maladies infectieuses : le premier pour un partenariat de recherche clinique avec le Children's Hospital de l'université de Fudan, axé sur le syndrome pieds-mains-bouche, deuxième maladie infectieuse la plus mortelle en Chine en 2010. Le second avec l'Institut Glycomics de l'université Griffith (Australie) pour renforcer leur collaboration pour la recherche et le développement de nouvelles thérapies et consolider leurs compétences sur la recherche d'anti-infectieux et d'antiviraux.

ÉVÉNEMENTS

- Roselyne Bachelot, ministre de la Santé et des Sports, et Valérie Pécresse, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, ont visité l'Institut Pasteur de Shanghai respectivement en mai et juillet 2010. Yves Jégo, secrétaire d'État chargé de l'Outre-mer, a tenu la

réunion des directeurs des organismes de recherche de Guyane en avril 2010 à l'Institut Pasteur de la Guyane.

- Dans le cadre des années croisées France-Russie, le colloque international « Recherches scientifiques et surveillance des maladies infectieuses » a été organisé en mai 2010 par l'Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg.
- Le colloque scientifique annuel du RIIP a été organisé par le centre de recherche HKU-Pasteur en novembre 2010 sur le campus de la faculté de médecine de l'université de Hong Kong. Le conseil des directeurs du RIIP s'est tenu du 24 au 25 novembre en présence des partenaires.
- À l'occasion de ses 70 ans, l'Institut Pasteur de la Guyane a ouvert ses portes au public en décembre 2010.
- L'Institut Pasteur de Madagascar a organisé en décembre 2010 la réunion de clôture du projet pour le « Renforcement des capacités de réponse et de lutte contre la pandémie de grippe » mené conjointement par l'Institut Pasteur, le RIIP et le département américain de la Santé (DHHS).

COMMUNICATION

- L'archive bibliographique en ligne HAL-RIIP qui permet le dépôt en ligne des travaux scientifiques du RIIP est opérationnelle depuis juillet 2009, et un nouveau site web, www.pasteur-international.org, a été mis en place.

DES EXEMPLES DE PROJETS DÉVELOPPÉS PAR LE RIIP

- Le département américain de la Santé et l'Institut Pasteur ont signé un accord de coopération pour l'appui, le renforcement des capacités et la formation pour la surveillance de la grippe en Asie du Sud-Est et en Afrique.
- L'Agence française de développement finance le projet régional SISEA : Surveillance et investigation des situations épidémiques en Asie du Sud-Est.
- La Fondation Total finance des projets sur les diarrhées infantiles à Madagascar et en République centrafricaine.
- Un programme sur les méningites bactériennes en Afrique 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.

Enseignements internationaux

Plus de 100 scientifiques du RIIP viennent chaque année compléter leur formation en suivant des cours ou en effectuant un stage à Paris. En 2010, 18 cours et ateliers financés par le RIIP ont été dispensés dans neuf pays dont deux en Afrique, quatre en Asie, cinq en Amérique latine, deux en Europe et cinq au Maghreb. Quatre cours et ateliers ont également été dispensés dans le cadre du partenariat AmSud-Pasteur.





La recherche à l'Institut Pasteur, c'est progresser sans cesse tout en restant au cœur de la société.

Michel Débarbouillé – Chercheur

expertises & ressources

| | |
|--------------------------|-----------|
| RESSOURCES HUMAINES | 68 |
| STRUCTURE DE FINANCEMENT | 70 |
| SITUATION FINANCIÈRE | 72 |
| DONS ET LEGS | 73 |
| COMMUNICATION ET MÉCÉNAT | 75 |

● Ressources humaines

Développement des compétences, plan seniors, prévention du stress, e-learning... tels sont les thèmes qui ont mobilisé plus particulièrement les équipes de la direction des ressources humaines cette année.



RELATIONS SOCIALES

En matière de relations sociales, l'année 2010 a débuté par la mise en place des instances représentatives du personnel dont le renouvellement s'inscrivait, pour la première fois, dans le cadre de la nouvelle loi sur la représentativité syndicale. Les nouvelles dispositions législatives ont entraîné une légère reconfiguration du paysage syndical pasteurien par le choix de deux organisations syndicales (l'une catégorielle, l'autre généraliste) de fusionner. À l'issue du renouvellement, les cinq organisations syndicales désormais présentes sur le campus ont toutes franchi le seuil des 10 % des suffrages exprimés, obtenant ainsi leur représentativité.

Si la négociation annuelle, au titre de l'année 2010, s'est achevée sur un désaccord compte tenu d'un contexte budgétaire incertain, rendant délicat tout engagement sur le long terme, d'autres négociations ont pu déboucher positivement. C'est le cas d'un accord de méthode sur la prévention des risques psychosociaux signé à l'unanimité et prévoyant la constitution d'un groupe de travail réunissant organisations syndicales, CHSCT, département Santé au travail, hygiène et sécurité, et direction des Ressources humaines et chargé de proposer des actions en ce domaine. C'est également le cas de la négociation annuelle, au titre de l'année 2011, organi-

sée en fin d'année et prévoyant plusieurs mesures salariales pour l'année à venir ainsi que le versement d'une prime exceptionnelle à l'ensemble du personnel, en reconnaissance du travail réalisé en 2010.

L'année 2010 a également vu la mise en œuvre du plan seniors de l'Institut Pasteur, lequel prévoit, parallèlement et complémentirement à un objectif de maintien dans l'emploi, plusieurs mesures d'accompagnement, d'anticipation et de préparation à la retraite. De même, l'accord sur le télétravail est entré en application, de manière expérimentale, auprès de secteurs recourant massivement à l'usage des ressources informatiques. Après un an d'essai, 15 salariés sur 80 potentiellement concernés ont opté pour cette formule.

Enfin, en matière de prévoyance/frais médicaux, l'Institut Pasteur s'est engagé à rouvrir la question du financement de son contrat afin d'uniformiser et de simplifier les règles en matière de cotisations cadres et non-cadres. Cet engagement, acté par un relevé de conclusions signé par quatre organisations syndicales sur cinq, a entraîné la création d'un groupe de travail qui s'est réuni à de nombreuses reprises en 2010.

ORGANISATION

L'année a également été marquée par plusieurs réorganisations d'entités supports en vue d'optimiser leur fonctionnement au service des laboratoires. Ces évolutions, à effectif constant, ont visé les secteurs achats, logistique, travaux, matériel scientifique et ressources informatiques. Pour cette dernière fonction, une direction déléguée aux Systèmes d'information, regroupant l'ensemble des activités informatiques du campus, a été créée.

Un effort particulier en termes de formation a également été dégagé afin d'accompagner les évolutions des personnels concernés par ces réorganisations de structures. Au sein de la direction des ressources humaines, l'effort a de nouveau porté sur l'accueil, l'information et la gestion des jeunes chercheurs. Une communication ciblée portant sur les procédures internes, les démarches à effectuer et les informations à connaître a été faite. La direction des ressources humaines a également renforcé l'équipe dédiée à l'accueil de ces personnes et accentué ses relations avec les organismes financeurs internationaux afin de permettre une prise en charge adaptée à chaque situation.



2 434 collaborateurs *Effectif de l'Institut Pasteur au 31 décembre 2010*

1 854 salariés de l'Institut Pasteur dont 81 % en CDI

508 salariés issus d'organismes de recherche et d'enseignement supérieur

72 stagiaires

EMPLOI, CARRIÈRE ET GESTION DES COMPÉTENCES

Plusieurs réflexions sur le développement des compétences ont été lancées en 2010. C'est le cas de la refonte du support d'entretien annuel, désormais plus axé sur les activités réalisées et à venir, combinées aux compétences acquises ou à renforcer. C'est également le cas d'une importante étude engagée sur les laboratoires de préparation, destinée à anticiper l'évolution de ces métiers notamment au regard des exigences nouvelles (hygiène et sécurité, qualité, ergonomie...) et des organisations futures.

En matière de formation, l'année 2010 a également vu la mise en place des premiers modules de formation e-learning axés sur la prévention des risques chimiques. Conçue en collaboration avec un partenaire extérieur, cette nouvelle approche de la formation va permettre de répondre plus aisément à toutes les obligations réglementaires en ce domaine particulièrement complexe. Accessible à tous depuis son poste informatique, disponible en français et en anglais, elle offre une traçabilité des parcours réalisés et facilite les remises à niveau obligatoires, tous les trois ou cinq ans selon les risques. Cette formation a d'emblée rencontré un grand succès, avec 846 parcours validés durant l'année. D'autres modules sont d'ores et déjà prévus, en matière de risques généraux, de risques biologiques et de radioprotection.

ÉVOLUTION DES EFFECTIFS

L'année 2010 a vu se poursuivre la politique de maîtrise des effectifs engagée en 2009. Celle-ci, s'appuyant sur une arrivée à l'âge de la retraite d'un grand nombre de

pasteuriens, repose sur le non-remplacement systématique des postes sous CDI ainsi libérés. Ce faisant, l'effectif de l'Institut Pasteur reste globalement stable, à environ 1 900 salariés (moyenne mensuelle sur l'année) du fait de l'accueil d'un grand nombre de jeunes chercheurs doctorants et post-doctorants sous contrat à durée déterminée. Les principaux motifs de ces contrats propres au milieu de la recherche sont l'aide financière individuelle à la formation par la recherche, l'accueil dans le cadre d'une convention internationale ou encore l'accueil de chercheurs étrangers.



53,3 % des emplois cadres et **71 %** des emplois de techniciens, agents de maîtrise et employés sont occupés par les femmes

Structure de financement

Ressources courantes en 2010 **250,4 M€**

99,5 M€

Revenus des activités propres

45,1 %⁽¹⁾



Les redevances industrielles (37,2 M€ et 16,9 % des ressources) constituent un enjeu essentiel pour l'Institut Pasteur. Elles résultent directement des travaux de recherche menés sur le campus. La progression affichée cette année est due aux résolutions de litiges avec des industriels relatifs aux licences HIV-1 et HIV-2.

Ces négociations, intervenues dans le courant de l'année 2010, ont donc très fortement impacté les comptes.

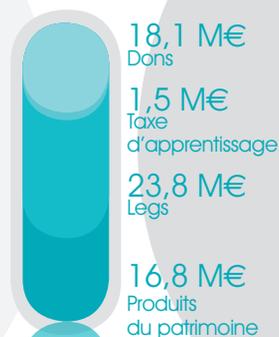
Les ventes et prestations (22,8 M€) comprennent des activités liées à la valorisation (expertises, conseils pour industriels...), des activités de santé publique menées au sein du centre médical et des activités de services rendus notamment aux instituts du réseau. Ces revenus sont stables dans le temps.

Les contrats de recherche (39,5 M€) sont stables, aussi bien pour les contrats publics que pour les financements européens et étrangers. Les grands programmes destinés aux instituts du réseau sont en légère diminution cette année.

60,2 M€

Mécénat et produits du patrimoine

27,3 %⁽¹⁾



Les produits du patrimoine (16,8 M€) regroupent les produits financiers courants, les loyers des immeubles de rapport et les produits agricoles de propriétés inscrits au patrimoine de l'Institut.

Le mécénat (43,4 M€) recouvre l'ensemble des dons et legs ainsi que la taxe d'apprentissage. Les dons reçus en 2010 continuent de progresser et s'élèvent à 18,1 M€ contre 16,4 M€ en 2009. Le chiffre global de la collecte, incluant les dons constatés en exploitation, ceux constatés en exceptionnel et les subventions d'équipement, se stabilise pour atteindre en 2010 19,7 M€, contre 19,8 M€ en 2009. Les legs, pour la part affectée aux produits courants, sont stables par rapport à 2009. Les montants constatés en ressources correspondent à des legs terminés, pour la plupart ouverts au cours des années précédentes.

60,9 M€

Subventions de l'État

27,6 %⁽¹⁾



Elles sont constituées pour l'essentiel par la subvention du ministère chargé de la Recherche qui s'élève en 2010 à 55,1 M€ et qui progresse de 3 M€ par rapport à 2009.

Elles comprennent également la **subvention annuelle de l'Institut de veille sanitaire (InVS) (5,8 M€)**, qui couvre une partie du coût des activités des centres nationaux de référence.

29,8 M€

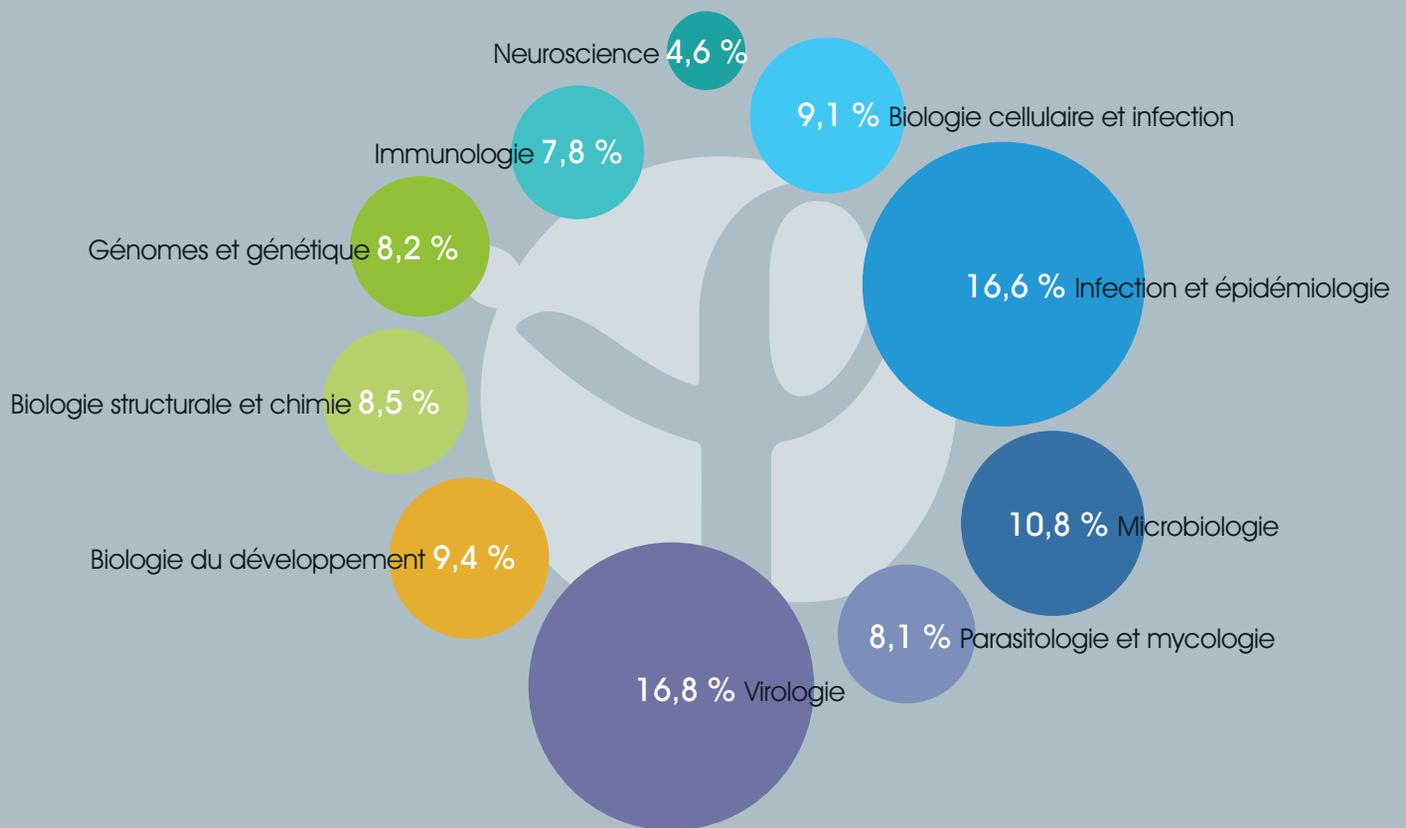
non répartis



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

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

Charges courantes en 2010 249,6 M€



114,4 M€
Frais de personnel

85,7 M€
Fonctionnement

13,4 M€
Amortissement

36,1 M€
Provisions et engagements
à réaliser

● Situation financière

En 2010, l'excédent courant s'élève à 0,8 M€. Il se compose du déficit d'exploitation (10 M€), structurellement déficitaire, et de l'excédent financier (10,8 M€) correspondant pour l'essentiel aux revenus de nos placements financiers à long terme.

LES OPÉRATIONS COURANTES

Les produits courants progressent en moyenne de 8 % par rapport à 2009 avec des évolutions contrastées selon les postes. Les subventions de l'État, les revenus des activités propres et les revenus du mécénat progressent alors que les produits du patrimoine sont en recul. Le résultat d'exploitation, structurellement déficitaire, met en évidence que l'équilibre du résultat courant de l'Institut est lié à une optimisation de la gestion du patrimoine mobilier et immobilier. Par ailleurs, dans un contexte économique mondial difficile, le soutien de l'État conditionne notre compétitivité.

Les dépenses courantes augmentent également de 8,2 % par rapport à 2009, avec une hausse de l'ensemble de nos charges de fonctionnement.

LES OPÉRATIONS EXCEPTIONNELLES

L'excédent exceptionnel, constitué d'une partie des legs et des résultats réalisés sur la gestion des placements financiers à long terme, s'élève à 34,3 M€ et constitue structurellement la plus grande part de l'excédent net annuel.

Selon les statuts, 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 4 M€ en 2010). En 2010, le montant ainsi comptabilisé en produits exceptionnels s'élève à 12,2 M€ (contre 16,6 M€ en 2009). Au total, les legs comptabilisés en 2010, en ressources courantes et en ressources exceptionnelles atteignent 35,9 M€ contre 40,5 M€ en 2009.

L'évolution de l'ensemble des marchés financiers mondiaux nous a permis de constater, pour la deuxième année consécutive, des produits nets exceptionnels sur notre portefeuille de placement à long terme (21,5 M€). Les fonds patrimoniaux de l'Institut Pasteur sont gérés par plusieurs établissements financiers spécialisés, dans le cadre de conventions de gestion. L'allocation d'actifs retenue, dans une perspective à long terme, correspond à un équilibre entre les actions et les obligations. La performance du portefeuille s'élève en 2010 à 5,4 % contre un *benchmark* de 3,7 %.



● Dons et legs

La générosité des particuliers et des entreprises, à travers les dons, les legs et le mécénat, représente depuis toujours l'un des piliers du budget de l'Institut Pasteur. Elle est surtout le garant de son indépendance. L'année 2010 nous confirme que cette générosité a été fortement dynamisée, grâce à des dispositifs adaptés.

DONS

Une progression confirmée, des soutiens renforcés

Avec 20,88 M€ collectés en 2010 (dons et taxe d'apprentissage), la progression initiée en 2006 se poursuit. Les actions menées envers les particuliers assujettis à l'ISF ont permis, à travers les dispositions de la loi TEPA, de recueillir plus de 1 M€, et la taxe d'apprentissage versée par des entreprises au centre d'enseignement de l'Institut Pasteur a atteint un niveau record cette année (1,48 M€). La collecte pour la construction du centre de Biologie intégrative des maladies émergentes a elle aussi été renforcée. Parmi les événements marquants de 2010, le programme Business Gift lancé par BNP Paribas Corporate and Investment Banking : dont plusieurs équipes de recherche dans une vingtaine de pays et à l'Institut Pasteur bénéficient cette année.

Attirer de nouveaux philanthropes

Ces dernières années, une nouvelle génération de philanthropes a vu le jour, souhaitant s'investir dans une cause pour donner du sens à leur réussite professionnelle, avec une exigence d'excellence dans la sélection et l'évaluation des programmes. Pour apporter une réponse adaptée à ces mécènes, un espace d'expertise et d'échanges spécialisés entre l'Institut Pasteur et ceux qui souhaitent le soutenir a été créé en 2010 : Campus Philanthropes. Cette nouvelle offre privilégie une approche entièrement personnalisée, ayant pour objectif de construire un projet sur mesure, en phase avec les priorités et les objectifs de chaque mécène. Un site dédié a été lancé : www.campusphilanthropes.fr.

Accueillir : du Pasteurdon à « Pasteur' Spirit »

Pour la première fois depuis la création du Pasteurdon, le public a été invité en octobre dernier à un parcours-découverte sur le campus pasteurien, autour d'une vingtaine de laboratoires, d'ateliers scientifiques, de stands et de conférences. Organisé avec l'aide des volontaires de la fondation AXA Atout Cœur, cet événement a ravi de nombreux visiteurs. D'autres avant eux avaient abordé



Exposition de l'artiste Fabrice Hyber à l'Institut Pasteur en juillet 2010.

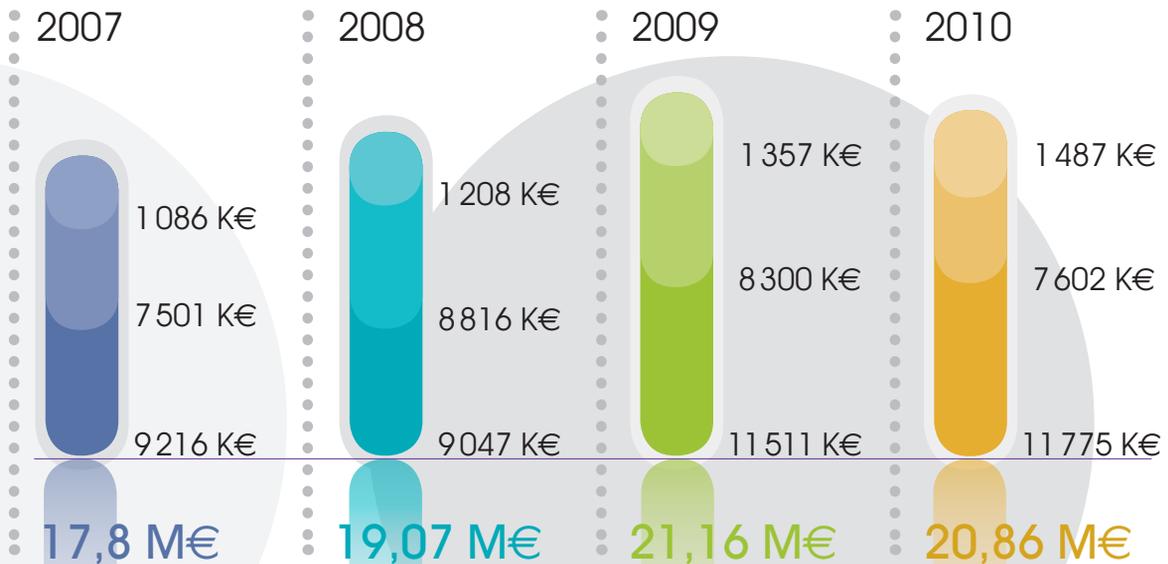
l'univers pasteurien à travers une approche originale et inédite, celle de l'artiste Fabrice Hyber, dont l'exposition « Pasteur' Spirit », sur le campus de l'Institut Pasteur, s'est tenue en juillet 2010.

LEGS ET DONATIONS

Legs et donation : de forts contrastes

L'année 2010 est marquée par une baisse sensible de nouveaux dossiers reçus, moins de 100, ce qui confirme les hésitations constatées ces trois dernières années dans ce secteur. Cependant, les montants cumulés des legs et donations soumis au conseil d'administration sont en légère augmentation par rapport à 2009 et atteignent 27,8 M€, contre 26,6 M€ en 2009 (soit +1,04 %). Les legs consentis à l'Institut Pasteur sont le plus souvent partagés avec d'autres institutions, ce qui a des répercussions sur le volume moyen traité. Il faut signaler également un legs exceptionnel de près de 12 M€, dont la réalisation interviendra sur les exercices à venir, qui comprend notamment des œuvres de maîtres.

Évolution de la collecte en M€ (de haut en bas : Taxe d'apprentissage, Entreprises, Particuliers)



Les assurances vie reçues confirment, cette année encore, qu'elles constituent une ressource de premier plan avec près de 5 M€. Cette ressource récente à l'échelle de l'Institut Pasteur a beaucoup progressé en moins d'une décennie et est exemptée de tout prélèvement fiscal, à l'instar des legs et des donations exonérées des droits de mutation à titre gratuit.

Démarche qualité : vers une certification

Le service des legs et de la gestion du patrimoine immobilier poursuit sa démarche qualité initiée par la direction générale de l'Institut il y a quelques années. Ce service est maintenant doté d'une politique qualité pour la gestion et la réalisation des libéralités qui sont consenties et s'impose donc des règles de fonctionnement selon un processus parfaitement défini. Il vise aussi à améliorer de façon constante le savoir-faire du service et à évaluer la satisfaction de ses interlocuteurs que sont notamment les notaires. Ces efforts de gage et de transparence ont conduit à l'obtention de la certification par l'AFNOR en 2011.

Une nouvelle stratégie de communication

De nombreuses personnes s'adressent chaque année au service des legs afin d'obtenir des informations sur

la façon de consentir une libéralité à l'Institut Pasteur, que ce soit un legs ou une donation.

Ces sujets nécessitent écoute et conseils de la part des juristes de ce service dédié à ces questions de transmission de patrimoine.

La brochure d'information contenant des conseils techniques mais avant tout pratiques et simples a été refondue entièrement pour être accessible et rendre le plus facile possible la conduite d'une démarche généreuse qu'est le legs ou la donation.

Une campagne de promotion des legs et donations a été lancée dans la presse grand public et dans la presse spécialisée pour mieux faire connaître ces modes de soutien historiques et fondateurs qui ne se sont jamais démentis. L'Institut Pasteur a également créé, dans le prolongement des premières assises de la fiducie philanthropique, le *think tank* fiducie philanthropique. Cette plateforme de discussions et d'échanges sur internet, organisée autour de deux cercles d'experts reconnus de tous horizons, rassemble les professionnels du droit et de la gestion de patrimoine soucieux de répondre aux sollicitations de leurs clients, sur les aspects fiscaux, civils et patrimoniaux de la générosité. En 2010, ce *think tank* a émis des avis sur les dons et niches fiscales, la donation posthume et la donation temporaire d'usufruit.

● Communication et mécénat

En 2010, la direction de la Communication et du mécénat a mis en lumière la place de l'Institut Pasteur dans l'univers de la recherche biomédicale, précisé le contenu de la « marque » Institut Pasteur, et amélioré les conditions nécessaires pour favoriser la collecte de fonds.

En 2010, la direction de la Communication et du mécénat a renforcé, auprès de tous les publics, son travail consistant à faire partager l'action et les valeurs de l'Institut Pasteur, à mieux faire connaître ses actualités et ses succès, à valoriser son modèle humaniste (engagement, excellence scientifique, désintéressement) et à assumer plus encore son besoin de dons en développant le Pasteurdon. Cette meilleure visibilité de l'Institut Pasteur a notamment pour objectif de favoriser la collecte de fonds, qui fait l'objet d'une stratégie spécifique. À cette fin, une campagne de communication *corporate* a été déployée au premier semestre. Elle a éclairé le public sur les missions de l'Institut Pasteur. Cette campagne est fondée sur des valeurs-principes : la détermination, la volonté et l'action dans le seul but de faire avancer la recherche.

L'ENRACINEMENT DU PASTEURDON

Soutenu par de grandes entreprises françaises et organisé en partenariat avec toutes les chaînes de la TNT, le Pasteurdon 2010 a connu d'importantes retombées médiatiques. Outre les 12 chaînes de la TNT qui ont diffusé gracieusement des programmes courts, France Inter a accompagné cette quatrième édition. L'Institut Pasteur a pour l'occasion ouvert ses portes au public le week-end du 25 octobre, proposant ainsi d'aller à la rencontre des scientifiques. Cette opération a permis de sensibiliser le public à la science, à la recherche biomédicale... et aux besoins de dons. De nombreux personnels de l'Institut Pasteur se sont mobilisés ainsi que des bénévoles de la fondation AXA Atout Cœur.

DES MÉCÈNES IMPLIQUÉS

Les entreprises partenaires et les donateurs institutionnels sont toujours aussi nombreux à s'engager auprès de l'Institut Pasteur, reconnu comme un acteur de référence dans ses domaines d'expertise. Aux côtés de soutiens fidèles comme Danone ou la Fondation Le Roch-Les Mousquetaires, de nouveaux mécènes ont

rejoint les combats de l'Institut Pasteur comme la Banque privée européenne ou la société Reckitt Bencikser. Par ailleurs, le renouvellement de la convention avec la Fondation Total, pour cinq ans, a permis le lancement de la chaire Françoise Barré-Sinoussi pour la formation et la recherche sur le VIH/sida ainsi que le financement de programmes de recherche en matière de lutte contre les maladies infectieuses et d'actions de terrain, notamment contre les maladies sexuellement transmissibles





Arnaud Ardoin (LCP-AN), Rebecca Fitoussi (NT1), Sonia Mabrouk (Public Sénat), Matthieu Delormeau (NRJ12), Alexandre Devoise (W9), Cyril Hanouna (France 4),

UNE NOUVELLE « OFFRE » POUR LES GRANDS DONATEURS

Une nouvelle offre a été conçue pour les grands donateurs : Campus Philanthropes. Celle-ci a été lancée en juillet 2010 à l'occasion du vernissage de l'exposition de Fabrice Hyber. Elle repose sur un accompagnement dédié et entièrement personnalisable : les conseillers de l'Institut Pasteur aident les philanthropes à définir les grandes lignes et étapes de leur projet de générosité. Partenaire du programme à part entière, le philanthrope participe alors à toutes les étapes clés de sa mise en œuvre et partage avec les chercheurs les temps forts, les succès. Il bénéficie ainsi d'une réponse personnalisée adaptée à ses attentes et besoins, et fait partie intégrante de l'équipe qu'il soutient.

LE DÉVELOPPEMENT DU MÉCÉNAT INTERNATIONAL

Outre sa fondation aux États-Unis installée à New York, l'Institut Pasteur a créé en 2010 une fondation de droit suisse : la Fondation Pasteur Suisse. Constituée

de membres bénévoles, elle vise à développer des partenariats scientifiques et à collecter les fonds nécessaires à leur mise en œuvre. Son siège social est situé à Genève. En 2011, une stratégie de communication et de développement sera mise en place pour faire connaître ses objectifs et ses missions sociales. Par ailleurs, l'Institut Pasteur a eu le grand honneur de recevoir, en juin 2010, S.A.S. le Prince Albert de Monaco pour mettre en place un partenariat pérenne entre l'Institut Pasteur et l'État monégasque.

LE WEB EN APPUI D'UNE COMMUNICATION CIBLÉE

Sur la toile, l'Institut Pasteur utilise les canaux fondés sur l'instantanéité, l'interactivité et la gratuité propres à internet. En 2010, des pages Facebook et Twitter ainsi qu'une chaîne YouTube ont été mises en place. Une première opération de mobilisation sur internet a eu lieu durant le Pasteurdon, avec une application ludique. De plus en plus de donateurs finalisent leurs dons sur internet. Un espace convivial, simple et informatif leur est dédié sur aiderpasteur.fr.



La recherche à l'Institut Pasteur, c'est la passion de chercher, la joie de trouver, le plaisir de partager!

Tarek Msadek – Chef de laboratoire

Sandrine Kiberlain, marraine d'honneur, et 11 animateurs de la TNT ont accepté de participer à un clip soutenant le Pasteurdon 2010.



Sandrine Kiberlain, Laurence Boccolini (TMC), Audrey Pulvar (i-Télé), Ruth Elkrief (BFM TV), Adrienne de Malleray (Direct 8) et Joan Faggianelli (Gulli).

UNE MISSION DE VULGARISATION SCIENTIFIQUE

L'Institut Pasteur a continué de valoriser et d'expliquer ses recherches auprès du public. Sur les 30 communiqués de presse diffusés cette année, 20 ont présenté les avancées des travaux des chercheurs. De nombreuses conférences à destination du plus grand nombre à Paris ou en région ont été organisées. Les conférences « Mystères de la science » ou « Du côté de chez M. Pasteur » ont drainé un large public.

Le musée Pasteur, qui conserve le souvenir de la vie et de l'œuvre de Louis Pasteur dans l'appartement qu'il occupa les sept dernières années de sa vie, contribue par ses actions à une meilleure connaissance et diffusion de l'histoire pasteurienne. Neuf mille six cents personnes ont ainsi visité le musée en 2010. Les conférences culturelles « Du côté de chez M. Pasteur » ont rassemblé 580 personnes, et 12 expositions ont été mises à disposition sous forme de prêts en France et à l'étranger. Le musée Pasteur est aussi présent auprès du jeune public. Il a notamment accueilli la remise du super trophée Science et Vie Junior qui récompense les jeunes inventeurs. Outre la démonstration de leurs inventions, ces génies en herbe ont pu, à cette occasion, visiter le musée et se sensibiliser à la culture pasteurienne.





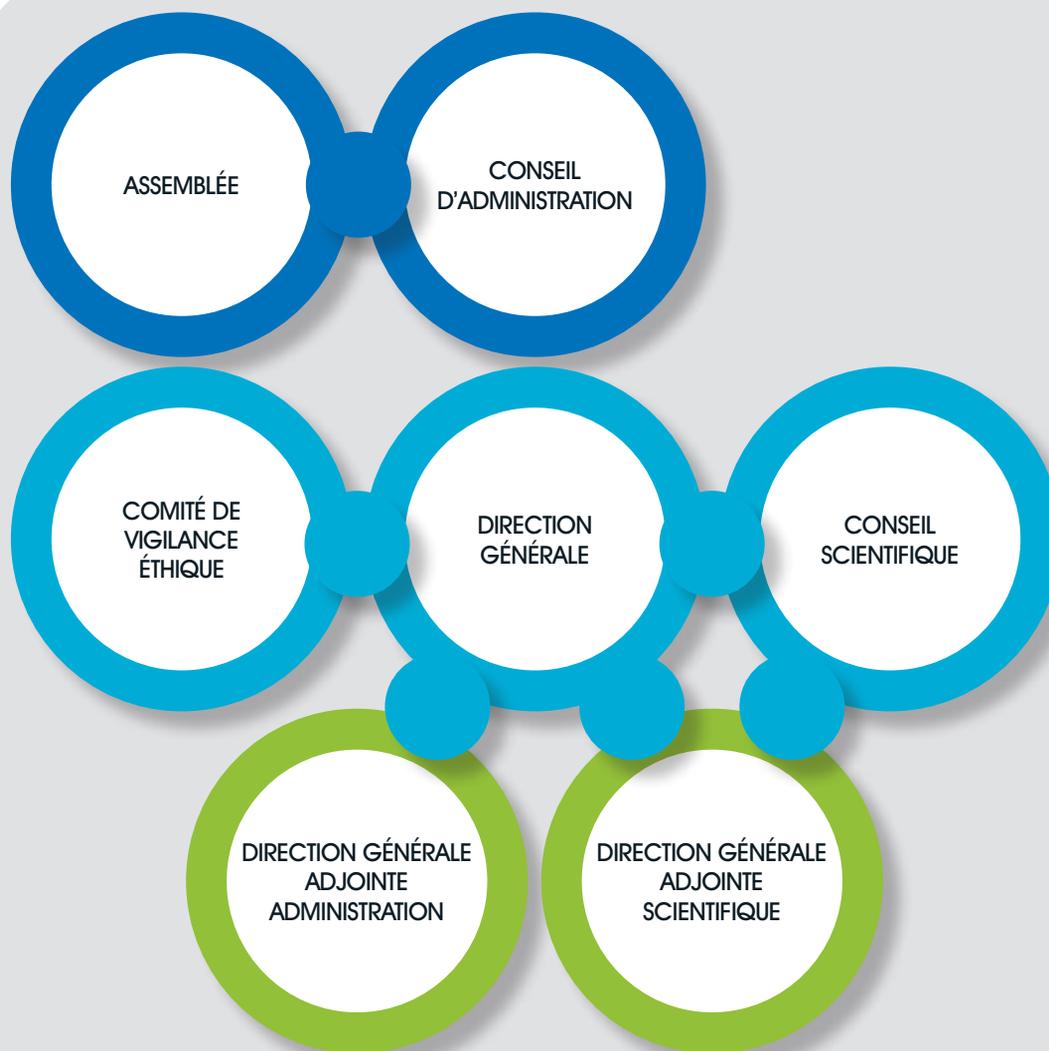
Mon métier participe à l'effort de recherche sur le VIH, et à améliorer la situation d'hommes et de femmes, touchés par ce virus, dans les pays en voie de développement.

Yoann Madec – Chercheur

organisation générale

| | |
|---|-----------|
| ORGANISATION GÉNÉRALE DE L'INSTITUT PASTEUR | 80 |
| CONSEIL D'ADMINISTRATION | 81 |
| COMITÉ DE DIRECTION | 82 |
| CONSEIL SCIENTIFIQUE | 83 |

● organisation générale de l'Institut Pasteur



conseil d'administration

jusqu'à juillet 2011

BUREAU DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Président

François Ailleret

Directeur général honoraire EDF

Vice-président

Alain Fischer

Unité Immunologie et hématologie pédiatriques, Hôpital Necker-Enfants malades

Vice-président

Bernard Guirkinger

Directeur général adjoint,
Suez environnement

Trésorier

Guillaume Gaubert

Chef de service à la direction
du Budget, ministère du Budget,
des Comptes publics,
de la Fonction publique et
de la Réforme de l'État

Secrétaire

Claude Leclerc

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

Membre du bureau

Bruno Rémond

Conseiller maître
à la Cour des comptes

AUTRES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Dominique Deville de Périère

SPFCO - B4, Direction générale de
la Recherche et de l'Innovation,
ministère de l'Enseignement
supérieur et de la Recherche

Yves Farge

Président du comité des travaux,
Académie des technologies

Alain Fuchs

Président du CNRS

Antoine Gessain

Chef de l'unité Épidémiologie
et physiopathologie des virus
oncogènes, Institut Pasteur

Didier Houssin remplacé par **Jean-Yves Grall** (à partir du 11 mai 2011)

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

Benoît Lesaffre

Conseil général de l'environnement
et du développement durable,
ministère de l'Écologie, du
Développement durable,
des Transports et du Logement

Jean-Bernard Levy

Président du directoire,
Vivendi

Daniel Louvard

Directeur de la section
de Recherche, Institut Curie

Isabelle Pelletier-Doucement

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

Christine Petit

Chef de l'unité Génétique
et physiologie de l'audition,
Institut Pasteur

Didier Sicard

Président du comité d'experts
de l'Institut des données de
santé, ancien chef du service
de médecine interne de l'hôpital
Cochin

André Syrota

Président-directeur général de l'INSERM

Patricia Tortevoye

Ingénieur dans l'unité Épidémiologie
et physiopathologie des virus
oncogènes, Institut Pasteur

Lionel Zinsou

Directeur général, PAI Partners

● comité de direction de l'Institut Pasteur



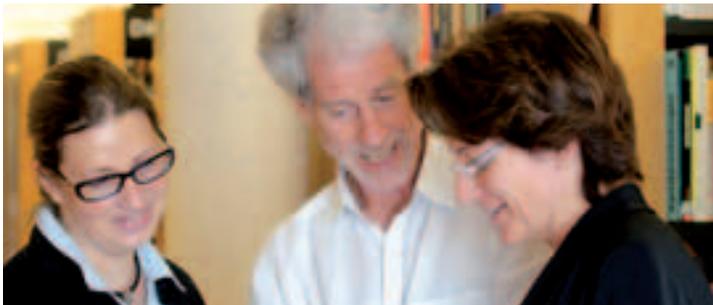
Alain Israel
Directeur
de l'évaluation scientifique

Alice Dautry
Directrice générale



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

Sylvain Coudon
Directeur de la communication
et du mécénat



Armelle Delécluse
Directeur des ressources
humaines

Anthony Pugsley
Directeur général adjoint
scientifique

Valérie Gadaud
Directeur financier



Marie Glomet
Directeur juridique

Christophe Mauriet
Directeur général
adjoint administration



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

Muriel Eliaszewicz
Directeur médical

conseil scientifique

juin 2011

MEMBRES PASTEURIENS ÉLUS

Andrés Alcover

Responsable de l'unité Biologie cellulaire des lymphocytes

Pedro Alzari

Responsable de l'unité Biochimie structurale

Christophe d'Enfert

Responsable de l'unité Biologie et pathogénicité fongiques

Frédéric Tangy

Responsable du laboratoire Génomique virale et vaccination

MEMBRES PASTEURIENS NOMMÉS

Ana Cumano

Responsable de l'unité Développement des lymphocytes

Arnaud Fontanet

Responsable de l'unité de recherche et d'expertise Épidémiologie des maladies émergentes

Antoine Gessain

Responsable de l'unité d'Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes

Lluis Quintana-Murci

Responsable de l'unité postulante Génétique évolutive humaine

MEMBRES EXTÉRIEURS

Lynn W. Enquist

Professeur
Département Biologie moléculaire,
université de Princeton

Per Brandtzaeg

Professeur
Département Pathologie,
université d'Oslo

David Sibley

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

Jörg Hacker

Professeur
Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

Soren Brunak

Professeur
Directeur du Center for Biological
Sequence Analysis,
Technical University of Denmark,
Lyngby

Michel C. Nussenzweig

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

Gabriel Waksman

Professeur
École de cristallographie,
Birbeck College, Londres
Département Biochimie et biologie
moléculaire, University College,
Londres

Richard Moxon

Professeur
Weatherall Institute
of Molecular Medicine
John Radcliffe Hospital,
Headington, Oxford

Direction de la communication et du mécénat, Institut Pasteur • **Conception et réalisation : avantgarde** – tél. : 01 45 74 61 61
• **Impression** : Galaxy Imprimeurs – tél. : 02 43 47 03 30 • **Crédits photos** : Institut Pasteur • William Beaucardet
• Tess Steinkolk (p. 22) • Production EDITEL/Aurélien Faïdy (p. 76-77) • Lowe Strateus (p. 77)
• Les portraits accompagnés d'une citation ont été réalisés dans le cadre du Pasteurdon 2010.



Institut Pasteur
Direction de la communication et du mécénat
25-28, rue du Docteur-Roux
75724 Paris Cedex 15
www.pasteur.fr