

# INSTITUT PASTEUR

ACTIVITÉS 2015



## Être chercheur aujourd'hui

Comment 2 500 hommes et femmes  
s'inspirent des valeurs d'un scientifique  
opiniâtre et visionnaire



Institut Pasteur



## SOMMAIRE

### 02

#### Notre année

Découvrir l'Institut Pasteur à travers cette année 2015, c'est prendre la mesure de la vitalité d'une organisation impliquée dans les grands enjeux de santé mondiale. Coopérations internationales, avancées scientifiques, partage des connaissances témoignent des multiples facettes de cet acteur clé de la recherche.

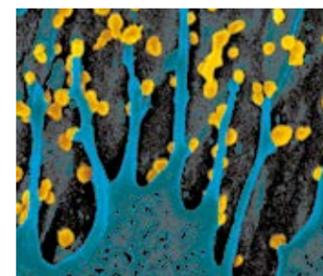


### 13

#### Nos missions...

la recherche  
la santé  
la valorisation  
l'enseignement  
l'international

Au cœur de notre campus et dans les 33 instituts à travers le monde, des hommes et des femmes mènent un combat contre les maladies qui menacent la santé humaine.



### 71

#### Nos moyens

Le modèle économique de l'Institut Pasteur repose sur quatre sources de financement.

Ses ressources s'élevaient en 2015 à 314 millions d'euros.

Des activités essentielles accompagnent et soutiennent les chercheurs : applications de la recherche et relations industrielles, partenariats, collecte et legs, développement durable et ressources humaines.



La générosité publique contribue à assurer l'indépendance de l'Institut. En 2015, grâce aux entreprises, fondations privées et particuliers, ce sont ainsi près de 63,6 millions qui ont contribué à notre fonctionnement.

# Être chercheur aujourd'hui

— Comment 2 500 hommes et femmes s'inspirent des valeurs d'un scientifique opiniâtre et visionnaire.



# Les faits marquants 2015

— Douze mois intenses, jalonnés d'avancées et de moments forts.



04 Juin 2015

## MERS-COV EN CORÉE DU SUD : L'INSTITUT PASTEUR EST MOBILISÉ

Dans le cadre de sa mission pour la santé mondiale, l'Institut Pasteur, grâce à sa force d'investigation des épidémies, est mobilisé dans le cadre d'une mission menée par l'OMS.

03 Avril 2015

## L'INSTITUT PASTEUR PARTICIPE AU PROGRAMME MÉDECINE-SCIENCES POUR FORMER L'ÉLITE DE LA RECHERCHE BIOMÉDICALE DE DEMAIN

Initialement créé en 2005 par l'ENS, le programme Médecine-Sciences bénéficie, depuis 2015, du soutien direct de Paris Science Lettres (PSL), de l'Institut Curie et de l'Institut Pasteur, en partenariat avec l'ESPCI ParisTech et le Collège de France.

02 Mars 2015

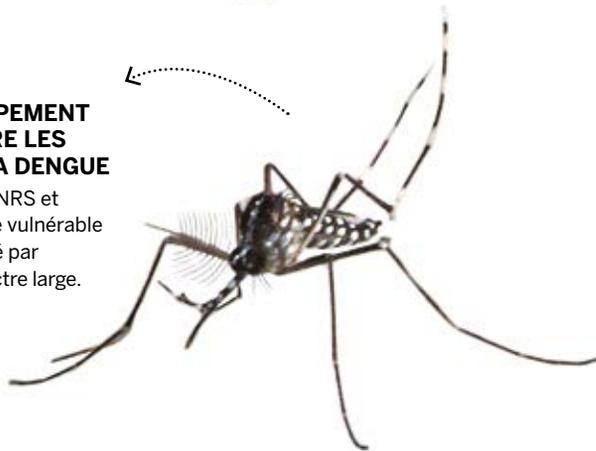
## NOURRISSONS DE CHAMBÉRY – ROUXIELLA CHAMBERIENSIS, NOUVELLE BACTÉRIE IDENTIFIÉE PAR L'INSTITUT PASTEUR

Après le décès de trois nourrissons à l'hôpital de Chambéry en décembre 2013, les chercheurs de l'Institut Pasteur proposent la caractérisation complète de cette bactérie jusqu'alors inconnue.

01 Janvier 2015

## UN ESPOIR POUR LE DÉVELOPPEMENT D'UN VACCIN EFFICACE CONTRE LES QUATRE TYPES DE VIRUS DE LA DENGUE

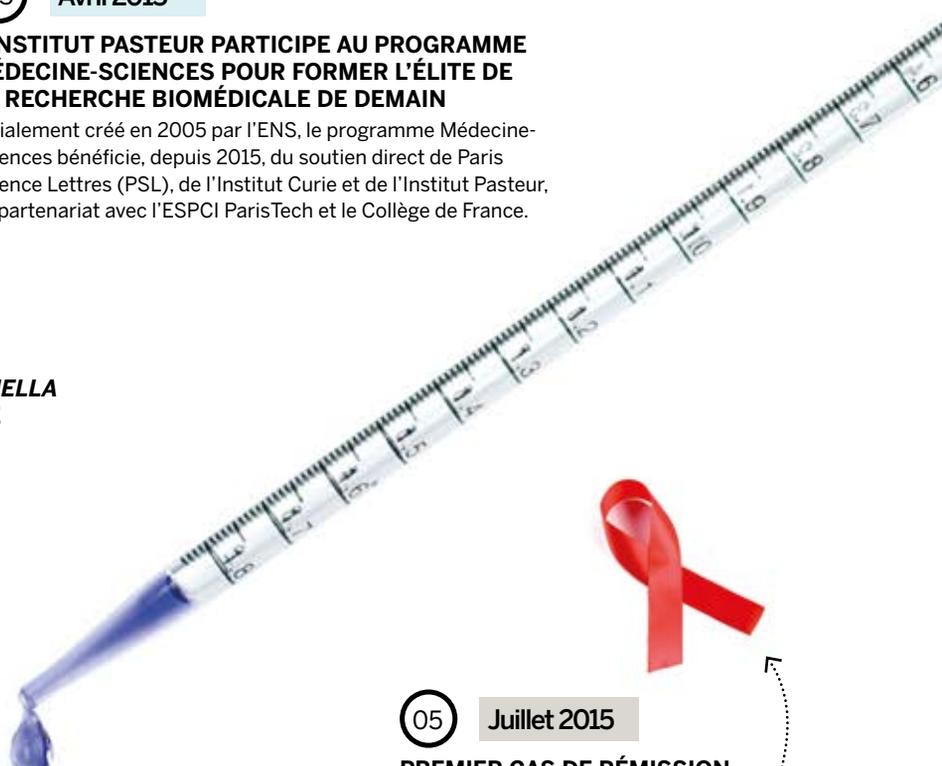
Les équipes de l'Institut Pasteur, du CNRS et de l'Imperial College identifient un site vulnérable à la surface du virus de la dengue ciblé par les seuls anticorps neutralisants à spectre large.



05 Juillet 2015

## PREMIER CAS DE RÉMISSION PROLONGÉE DEPUIS 12 ANS CHEZ UNE ENFANT INFECTÉE PAR LE VIH

Une jeune femme âgée de 18 ans et demi, infectée par le VIH dès sa naissance par voie materno-fœtale, est en rémission virologique alors qu'elle ne prend plus de traitement antirétroviral depuis 12 ans.

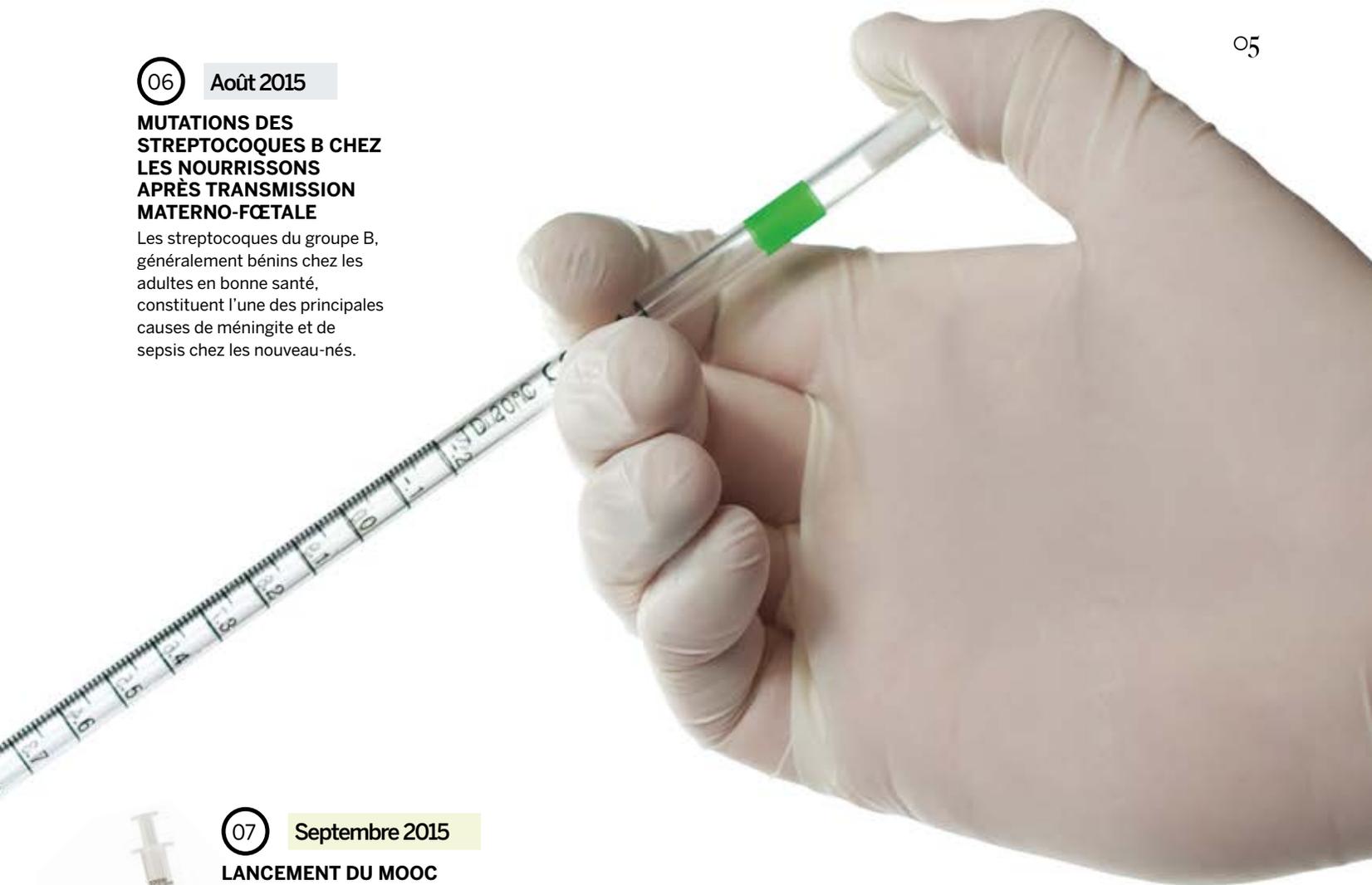


06

Août 2015

### MUTATIONS DES STREPTOCOQUES B CHEZ LES NOURRISSONS APRÈS TRANSMISSION MATERNO-FŒTALE

Les streptocoques du groupe B, généralement bénins chez les adultes en bonne santé, constituent l'une des principales causes de méningite et de sepsis chez les nouveau-nés.



07

Septembre 2015

### LANCEMENT DU MOOC VACCINOLOGIE DE L'INSTITUT PASTEUR

L'Institut Pasteur, acteur historique dans le domaine des vaccins, lance pour la première fois une formation en ligne en vaccinologie.



08

Octobre 2015

### MARISOL TOURAINE INAUGURE ELIGO BIOSCIENCE, START-UP INCUBÉE À L'INSTITUT PASTEUR

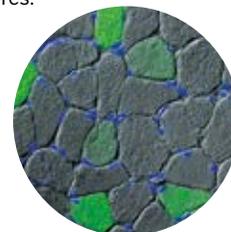
Eligo Bioscience s'attaque au défi majeur de la lutte contre l'antibiorésistance. À la suite de la levée de fonds de 2,4 millions d'euros, la start-up développe une nouvelle génération d'antibiotiques intelligents, ciblant spécifiquement les bactéries porteuses d'un gène de résistance ou de virulence.

10

Décembre 2015

### SEPSIS : UNE THÉRAPIE CELLULAIRE POUR RÉPARER LES SÉQUELLES MUSCULAIRES

Des chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'université Paris-Descartes, du Centre hospitalier Sainte-Anne et du CNRS publient une étude proposant une approche thérapeutique aux premiers résultats très encourageants permettant de restaurer, chez l'animal, les capacités musculaires.



09

Novembre 2015

### LE CENTRE HOSPITALIER SAINTE-ANNE DEVIENT LE PREMIER « AFFILIATED HOSPITAL » DE L'INSTITUT PASTEUR

Cette convention est destinée à renforcer les interactions entre les deux institutions dans les domaines de la recherche, de la formation, de l'enseignement et de l'animation scientifique.

# Une année de lutte contre Ebola

— Depuis la première description du virus en 1976, l'épidémie d'Ebola, qui s'est déclarée en mars 2014 en Afrique de l'Ouest, puis s'est répandue dans l'ensemble de la Guinée ainsi qu'au Liberia et en Sierra Leone, est, avec plus de 28 600 cas et 11 300 décès, l'épisode épidémique d'Ebola le plus sévère jamais observé. Dès 2014, l'Institut Pasteur a organisé la riposte en impliquant ses chercheurs au sein d'une task force, mobilisée tout au long de l'année 2015.

**A partir de décembre 2014**

Pendant 52 semaines, les équipes de volontaires envoyées par l'Institut Pasteur se succèdent pour mettre en place et assurer l'activité du laboratoire chargé du diagnostic sur le site de Macenta.

**23 janvier 2015**

Des chercheurs des Instituts Pasteur de Dakar et de Paris annoncent être parvenus à retracer les chaînes de transmission du virus Ebola et leur contexte, au sein

de la capitale guinéenne, de février à août 2014.

**22 mai 2015**

L'Institut Pasteur et le Réseau international des Instituts Pasteur mettent à disposition les séquences génétiques du virus pour soutenir les efforts de santé publique contre l'épidémie, ainsi que le développement et l'évaluation de vaccins, d'outils diagnostiques et thérapeutiques.

**26 juin 2015**

Séquençage du génome de souches du virus Ebola circulant en Guinée : ces travaux permettent de retracer la diffusion du virus et de suivre son évolution dans le pays où l'épidémie a débuté.

**21 septembre 2015**

Signature du protocole d'accord pour la création de l'Institut Pasteur de Guinée, 33<sup>e</sup> membre du Réseau international des Instituts Pasteur.



L'action pasteurienne s'est articulée autour de trois axes : répondre à l'urgence épidémique sur le terrain par la mobilisation des équipes de l'Institut Pasteur de Dakar et la création d'un laboratoire de diagnostic dans le Centre de traitement de Macenta, dans le sud-est du pays, en Guinée forestière; mieux comprendre le virus par séquençage de son génome; développer des nouveaux tests de diagnostic et des candidats vaccins. C'est dans le centre de Macenta qu'ont été effectués les tout premiers essais des nouveaux tests de diagnostic par RT-PCR, dont celui sur papier. Après 53 semaines d'activité, celui-ci a fermé ses portes en décembre 2015. Ce laboratoire a témoigné de l'exceptionnelle mobilisation de l'Institut Pasteur et de son réseau international face à cette crise sanitaire. Au cours de cette année d'activité, 37 volontaires ont été formés et envoyés sur place pour des missions de quatre à six semaines. Par ailleurs, des techniciens ou scientifiques, africains (26) et européens (10), ont été formés au diagnostic Ebola dans le cadre du déploiement du premier laboratoire mobile P3+ en Guinée.

**Ebola : trois variants du virus identifiés en Guinée.** En 2015, des chercheurs de l'Institut Pasteur de Dakar et de Paris, du CNRS et de l'université de Sydney ont réalisé le séquençage du génome de souches du virus Ebola circulant en Guinée. Ils ont ainsi pu retracer la diffusion du virus et suivre son évolution dans le pays où l'épidémie a débuté. Ces travaux ont révélé la co-circulation, notamment dans les régions urbaines de la capitale du pays et des villes voisines, de trois différents variants du virus, dont les mutations ont été décrites dans un article paru dans *Nature*. La caractérisation des variations génétiques du virus est cruciale pour s'assurer de l'efficacité continue des outils de diagnostic et pour le développement de traitements et de vaccins efficaces.

Ces travaux se poursuivent par la caractérisation fonctionnelle de ces variants, notamment dans leur capacité à échapper aux traitements, et à infecter des cellules humaines ou des cellules de chauves-souris, le réservoir du virus.

Enfin, la technique de séquençage de nouvelle génération mise au point pour cette étude est maintenant utilisée à l'Institut Pasteur pour l'étude d'autres virus, notamment celui de la dengue, du Rift Valley Fever et du virus Zika.

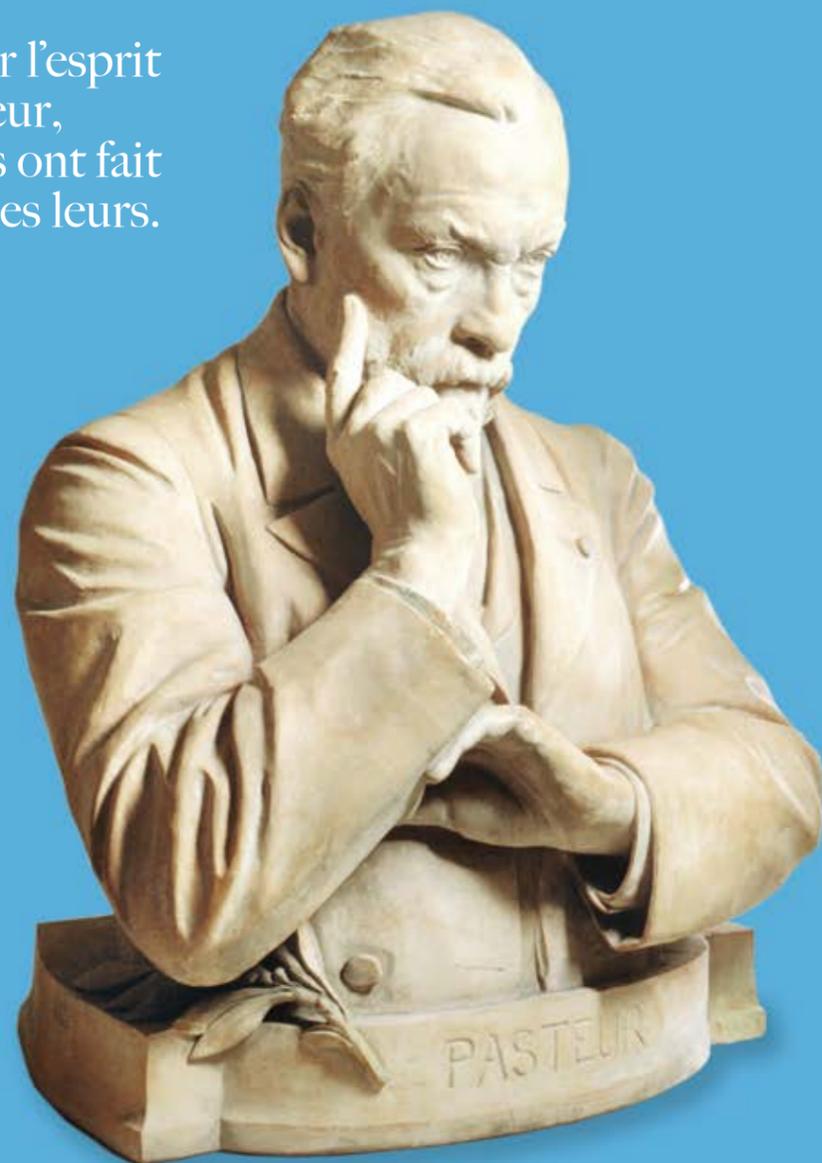
## Le laboratoire créé à Macenta a témoigné de l'exceptionnelle mobilisation de l'Institut Pasteur et de son réseau international face cette crise sanitaire.

**Création d'un nouvel institut du réseau.**

C'est à présent au travers des activités du nouvel Institut Pasteur de Guinée à Conakry, dont le protocole d'accord a été signé en septembre 2015, que va se pérenniser l'action de l'Institut Pasteur en Guinée. Ce 33<sup>e</sup> membre du Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) aura pour objectif de participer à la surveillance épidémique et de répondre aux urgences, de contribuer à la recherche, de former et d'accompagner les scientifiques guinéens dans la recherche et la surveillance des maladies infectieuses.

# Prix et nominations

— Portés par l'esprit de Louis Pasteur, nos chercheurs ont fait de ses valeurs les leurs.



## Personnes nommées au grade de professeur



**Arnaud Fontanet**  
Responsable de l'unité  
Épidémiologie des maladies  
émergentes



**Ana Simoes de Bivar  
Cumano**  
Chef de l'unité Lymphopoïèse



**Chiara Zurzolo**  
Chef de l'unité Trafic membranaire  
et pathogénèse

## Nominations



**Pascale Cossart**  
Secrétaire perpétuel de l'Académie  
des sciences



**Chiara Zurzolo**  
EMBO Member



**Noël Tordo**  
Directeur de l'Institut Pasteur  
de Guinée



**Thomas Bourgeron**  
Membre de l'Académie  
EUROPAEA (Section Physiology  
& Medicine)



**Sandrine  
Étienne-Manneville**  
EMBO Member

## Bourses du Conseil européen de la recherche (ERC)

### ERC Starting Grants



**David Bikard**  
Responsable du groupe à cinq ans Biologie de synthèse  
• Projet CRISPAIR (Study of the interplay between  
CRISPR interference and DNA repair pathways  
towards the development of novel CRISPR tools)



**Germano Cerere**  
Responsable du groupe à cinq ans Mécanismes  
de l'hérédité épigénétique  
• Projet RNAEPIGEN (Mechanisms of epigenetic  
inheritance by short RNAs)



**Sven van Teeffelen**  
Responsable du groupe à cinq ans Morphogénèse  
et croissance microbiennes  
• Projet RCSB (Regulation of cell size and shape  
in bacteria)



**Nelson Rebola**  
Unité d'imagerie dynamique du neurone  
• Projet SenseNMDA (Impact of NMDA receptor  
diversity in sensory information processing)

### ERC Consolidator Grants



**Jost Enninga**  
Unité Dynamique des interactions hôte-pathogène  
• Projet EndoSubvert (Common mechanisms of host  
membrane trafficking subversion by intracellular  
pathogens to rupture bacterial containing vacuoles)



**Marc Lecuit**  
Responsable de l'unité Biologie des infections  
• Projet INVADIS (Microbial invasion and  
dissemination within the host, mechanisms and effects)

### ERC Advanced Grants



**Pascale Cossart**  
Responsable de l'unité Interactions bactéries-cellules  
• Projet BacCellEpi (Bacterial, cellular and epigenetic  
factors that control enteropathogenicity)



**Artur Scherf**  
Responsable de l'unité Biologie des interactions  
hôte-parasite  
• Projet PlasmoSilencing (Exoribonuclease - mediated  
degradation of nascent RNA in Malaria Parasites:  
A novel mechanism in virulence gene silencing)

## Les grandes récompenses scientifiques de nos chercheurs en 2015



**Pierre-Jean Corringer**  
Responsable de l'unité Récepteur-canaux  
• Prix Emile Jungfleisch de l'Académie des sciences  
• Prix biennal de chimie organique/biochimie de l'Académie des sciences



**Luis Quintana-Murci**  
Responsable de l'unité Génétique évolutive humaine  
• Prix Mergier-Bourdèix de l'Académie des sciences  
• Grand Prix Jean Hamburger de la ville de Paris



**François Schweisguth**  
Responsable de l'unité Génétique du développement de la drosophile  
• Prix Charles-Léopold Mayer de l'Académie des sciences



**Professeur Félix Rey**  
Responsable de l'unité Virologie structurale  
• Prix Pasteur-Weizmann/Servier



**Philippe Bousso**  
Responsable de l'unité Dynamiques des réponses immunes  
• Prix de l'Académie nationale de médecine



**Mélanie Hamon**  
Chargée de recherche unité Interactions bactéries-cellules  
• Prix Deschiens



**Philippe Sansonetti**  
Responsable de l'unité Pathogénie microbienne moléculaire  
• Grand Prix Claude Bernard de la Ville de Paris



**Claude Parsot**  
Directeur de recherche à l'Institut Pasteur, unité Pathogénie microbienne moléculaire  
• Prix Georges, Jacques et Elias Canetti



**Arnaud Fontanet**  
Responsable de l'unité Épidémiologie des maladies émergentes  
Directeur du Centre for Global Health  
• Prix Duquesne



**Thomas Bourgeron**  
Responsable de l'unité Génétique humaine et fonctions cognitives  
• Prix Plasticité neuronale de la Fondation Ipsen



**Marco Vignuzzi**  
Responsable de l'unité Populations virales et pathogénèse  
• Prix Sanofi – Institut Pasteur National Junior Award



**Kiri Couchman**  
Post-doctorante au sein de l'unité Imagerie dynamique du neurone  
• Bourse L'Oréal-Unesco Pour les Femmes et la Science de la Fondation L'Oréal



**Sandrine Étienne-Manneville**  
Responsable de l'unité Polarité cellulaire, migration et cancer  
• Prix Pasteur Vallery-Radot 2015



**Fabrice Chrétien**  
Responsable de l'unité Histopathologie humaine et modèles animaux  
• Prix Pasteur Vallery-Radot 2015



**Sandra Pellegrini**  
Responsable de l'unité Signalisation des cytokines  
• Prix Thérèse Lebrasseur de la Fondation de France



**Artur Scherf**  
Responsable de l'unité Biologie des interactions hôte-parasite  
• Prix George Zermati de la Fondation de France



**Morgane Besson**  
Unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques  
• Prix Gilbert Lagrue de la Fondation de France



**Jérôme Gros**  
Chef de groupe au département Biologie du développement et cellules souches  
• Lauréat Human Frontier Science Program



**Nolwenn Jouvenet**  
Responsable d'une équipe au sein de l'unité Génomique virale et vaccination  
• Prix Young Investigators de l'European Molecular Biology Organization (EMBO)



**Romain Koszul**  
Responsable du groupe à cinq ans Régulation spatiale des génomes  
• Prix Young Investigators de l'European Molecular Biology Organization (EMBO)



**Elisa Gomez Perdiguero**  
Responsable du groupe à cinq ans Macrophages et cellules endothéliales  
• Prix Claude Paoletti

### Réseau international



**Dr Amadou Sall**  
Institut Pasteur de Dakar  
• Prix international UNESCO-Guinée équatoriale pour la recherche en sciences de la vie 2015



**Anne Lavergne**  
Institut Pasteur de Guyane  
• Prix Robert Deschiens de la Société de Pathologie Exotique



**Didier Ménard**  
Institut Pasteur du Cambodge  
• Prix Eloi Collery



**Janin Nouhin**  
Institut Pasteur du Cambodge  
• Prix jeune chercheur du Réseau international des Instituts Pasteur



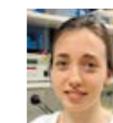
**Dr Hanene Chelbi**  
Laboratoire de Parasitologie médicale biotechnologies et biomolécules, Institut Pasteur de Tunis  
• 3<sup>e</sup> prix du meilleur chercheur africain UNESCO-MARS (Merck Africa Research Summit)

## Création de groupes à cinq ans et d'unités

### Groupes à cinq ans créés en 2015



**Jessica Quintin**  
Immunologie des infections fongiques



**Giulia Manina**  
Individualité microbienne et infection



**Pauline Speder**  
Plasticité cérébrale en réponse à l'environnement



**Germano Cecere**  
Mécanisme de l'hérédité épigénétique



**Elisa Gomez Perdiguero**  
Macrophages et cellules endothéliales

### Unités créées en 2015



**Rogerio Amino**  
Unité Infection et immunité paludéennes



**Olivier Gascuel**  
Unité Bioinformatique évolutive



**Guillaume Dumenil**  
Unité Pathogénèse des infections vasculaires



**Guilhem Janbon**  
Unité Biologie des ARN des pathogènes fongiques



**Arnaud Echard**  
Unité Trafic membranaire et division cellulaire



**François Spitz**  
Unité Génomique et épigénomique du développement des vertébrés

Je sais sur  
qui je peux  
compter  
pour me  
protéger  
des maladies  
infectieuses



Pour faire face aux maladies infectieuses, l'Institut Pasteur s'appuie sur une organisation unique, multidisciplinaire et interdisciplinaire. À partir de son campus parisien et grâce à son réseau international, ses chercheurs traquent sans relâche les maladies émergentes qui menacent la santé mondiale.

NOS MISSIONS

# Re- cherche

— Les ambitions d'excellence de l'Institut Pasteur exigent une organisation qui nourrisse sa vision d'une recherche ouverte, collaborative et innovante.

- 14. Je suis chercheur
- 16. C3BI, CGH, Citech
- 24. Onze départements

# “Je suis chercheur”

— Vocation, passion, ténacité, altruisme, humanisme... autant de vertus associées à l'image du chercheur. Mais laquelle est assez forte pour qu'il ne renonce jamais ?



## “Comme une chasse au trésor...”

Je voulais être physicien, mais la combinaison de l'adolescence et d'un professeur de lycée en biologie très inspiré m'a détourné vers les sciences de la vie. Me fascine néanmoins toujours cette recherche des lois fondamentales qui se dessinent derrière le chaos apparent que nous affrontons chaque jour dans nos expériences, un peu comme dans une chasse au trésor. C'est comme cela que je ressens la recherche : une longue marche vers un horizon inconnu, dont on ignore tout, mais espère beaucoup, et qui donc exige énormément de résilience.

Gérard Eberl,  
unité Microenvironnement et Immunité



Sigolène Meilhac,  
groupe à cinq ans Coordination des cellules et morphogénèse

## “La recherche est une formidable aventure humaine”

C'est la curiosité pour les zones d'ombre de la connaissance qui m'a conduite vers la recherche, avec l'envie d'apporter de nouveaux éclairages. Et c'est depuis que l'ADN et le code génétique m'ont été révélés en classe de terminale que j'ai été attirée par le décryptage des mécanismes biologiques. La recherche est aussi pour moi une formidable aventure humaine, où l'échange critique et le partage d'expertises sont essentiels pour avancer.



Michaela Muller-Trutwin,  
unité HIV, inflammation et persistance

## “Trouver de nouvelles voies thérapeutiques”

J'exerce mon métier dans le champ des sciences morphologiques telles que l'histologie, l'anatomie et la cytologie pathologique. Mon activité est basée sur l'observation au microscope et la description des lésions des tissus. Je travaille principalement sur le sepsis qui entraîne de graves dysfonctionnements du système nerveux et du tissu musculaire. Mes recherches et celles de mon équipe vont de la description initiale des lésions jusqu'à des propositions de nouvelles voies thérapeutiques, que nous espérons pouvoir tester rapidement chez l'homme, forts des étroites collaborations que nous entretenons avec les services hospitaliers.

Fabrice Chrétien,  
unité Histopathologie humaine et modèles animaux



## “Rester l'enfant avide de découvrir le monde”

Depuis toute petite, j'éprouve une fascination pour les explorateurs de terres inconnues affrontant le danger. En grandissant, ma curiosité pour ce qui nous entoure s'est développée. Le métier de chercheur me permet de rester l'enfant avide de découvrir le monde que j'étais, avec l'espoir d'exercer une activité utile à la société. Le travail de chercheur me rappelle celui du policier face à des énigmes, émettant des hypothèses basées sur des indices trouvés et cherchant des preuves tout en restant humble et ouvert au doute. Enfin, j'ai été attirée par ce métier parce que les chercheurs sont jugés indépendamment de leur nationalité, de leur apparence ou de leur genre.

## Centre de bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative (C3BI)

— Le C3BI a pour ambition de devenir un centre de référence à l'échelle nationale et internationale pour tout ce qui touche la bioinformatique, les disciplines connexes et leurs applications en biologie-santé. Le projet a été inscrit dans le plan stratégique et initié en 2014.

La biologie connaît une évolution profonde et irréversible. Elle a aujourd'hui accès à des masses considérables de données, notamment génomiques, qui contiennent à l'évidence des informations essentielles et dont les applications sont multiples, en particulier dans le domaine de la santé. Comme d'autres disciplines avant elle, la biologie devient une science computationnelle, faisant appel de manière croissante à la modélisation mathématique et à l'informatique. Le traitement des nouvelles données biologiques va, de façon certaine, jouer un rôle de plus en plus important en médecine, tant en matière de diagnostic que de traitement personnalisé. Le traitement de ces données en augmentation exponentielle ainsi que la multiplicité des questions et des objectifs posent des problèmes nouveaux et ardues aux sciences informatiques et mathématiques. La bioinformatique (au sens large, incluant la biostatistique et la modélisation du vivant) connaît en conséquence un essor très important. De grands centres sont mis en place à travers le monde, avec une masse critique suffisante pour répondre aux multiples facettes des questions biologiques posées.

Le C3BI a été officiellement créé en mars 2015, avec un soutien très important de l'Institut, en matière de recrutement notamment. Il s'agit d'une structure pluridisciplinaire et transversale, qui vise à développer tout ce qui touche au traitement, à l'analyse et à la modélisation des données biologiques à grande échelle.

### Les objectifs du C3BI sont de :

- promouvoir la recherche en bioinformatique, y compris fondamentale;
- développer le soutien aux unités de recherche;
- mettre en place des formations pour des publics variés;
- faciliter les collaborations et les échanges en bioinformatique entre l'ensemble des entités et ressources de l'Institut;

- avoir un effet structurant à l'échelle de Paris, où il y a encore peu d'équipes, qui sont généralement de taille modeste (excepté à l'Institut Curie);
- constituer une structure ouverte, en termes de services (par exemple auprès du RIIP, le Réseau international des Instituts Pasteur) comme de recherche (par exemple en hébergeant temporairement des chercheurs de laboratoires universitaires et du CNRS).

### Le C3BI est organisé en deux grandes composantes, l'Espace recherche et la Plateforme de bioinformatique.

L'Espace recherche regroupe les unités de recherche affiliées. Les unités préexistantes à la création du C3BI conservent leur affiliation principale à leur département. Les unités en création sont affiliées principalement au C3BI. Celui-ci regroupe aujourd'hui sept unités, un G5 et un laboratoire :

- Bioinformatique structurale
- Modélisation mathématique des maladies infectieuses
- Imagerie et modélisation
- Génétique évolutive humaine
- Génétique humaine et fonctions cognitives
- Génomique évolutive des microbes
- Régulation spatiale des génomes (G5)
- Biologie des systèmes (laboratoire)
- Bioinformatique évolutive (nouvelle unité créée fin 2015)

La Plateforme de bioinformatique réunit l'ensemble des services informatiques, bioinformatique et biostatistique, en particulier : la réalisation d'analyses en collaboration avec les unités, la mise en place de pipelines de traitement de données, la maintenance des bases de données et des logiciels de bioinformatique. Ces services sont destinés à des communautés diverses, telles que les unités du campus de Paris, la communauté internationale, le réseau des 33 Instituts Pasteur (RIIP), présents sur les cinq continents. Une place très importante est donnée à la formation en bioinformatique et biostatistique. La plateforme coordonne et met en synergie les activités de trois entités :

- Le Hub bioinformatique et biostatistique est en charge des analyses de données biologiques. Il soutient les plateformes technologiques et travaille sur les projets des unités du campus. Plus de

80 projets ont déjà été déposés, via un appel au fil de l'eau. Une matinée par semaine, le Hub tient un bureau ouvert pour répondre aux multiples questions de bioinformatique des chercheurs du campus (service bientôt accessible au RIIP).

- L'International Group for Data Analysis (IGDA) a pour mission de développer la formation et les activités bioinformatiques dans le RIIP. IGDA est à l'origine du « Global Genomics Center ». Ce projet vise à mettre en synergie les instituts du RIIP dans le domaine de la médecine de précision. Il a reçu en 2015 un fort soutien (1 M€) de l'Institut Chan Soon-Shiong pour la médecine moléculaire (CSSIOMM).

- Le Centre informatique pour la biologie (CIB, rattaché principalement à la DSI) est en charge de l'informatique scientifique en général : administration des clusters de calcul, gestion des banques et bases de données, mise en place et optimisation des logiciels standards et serveurs Web de bioinformatique.

### Après moins d'un an d'existence, le C3BI est doté d'un solide bilan, et a acquis une visibilité nationale et internationale :

- Un dossier a été déposé auprès du CNRS afin que le C3BI devienne une unité mixte de services et de recherche. Ce dossier a été analysé par les sections 6 (informatique), 21 (génomique), 29 (évolution) et 51 (bioinformatique), et a reçu un fort soutien. Le dossier a été accepté par la direction du CNRS fin décembre, et le C3BI est maintenant rattaché au CNRS (USR 3756).

- L'attractivité du C3BI a été confirmée lors de nos deux appels en 2015, pour recruter des ingénieurs de recherche pour le Hub, et pour engager de nouveaux responsables d'unité, avec respectivement 370 et 50 candidats internationaux d'excellent niveau, dans un domaine où le recrutement est généralement difficile. 12 ingénieurs ont ainsi rejoint le Hub fin 2015, et une nouvelle unité et un G5 devraient être mis en place rapidement.

- La Plateforme de bioinformatique devient un centre de référence. Elle participe au réseau européen ELIXIR. Elle a accueilli l'assemblée générale (200 participants) de l'Institut français de bioinformatique (IFB), qui regroupe toutes les

plateformes françaises. Sur 16 projets soutenus cette année par l'IFB (39 projets déposés), cinq impliquent des équipes du C3BI.

- Le C3BI a mis en place une série de séminaires, qui ont attiré chacun plus de 50 chercheurs en moyenne, avec déjà une vingtaine d'éditions. Ces séminaires jouent un grand rôle dans la mise en place d'interactions et de synergies au sein du C3BI et de l'Institut en général.

- Des formations nouvelles sur l'analyse des données de séquences à haut débit ont été réalisées dans le RIIP (à Montevideo, Dakar et Sao Paulo) et sur le campus parisien. Ces formations ont connu un grand succès et vont être développées en 2016.

- Les unités de recherche du C3BI sont particulièrement visibles dans leurs domaines, avec des publications 2015 dans de nombreuses revues scientifiques de premier rang, par exemple : *The Lancet Infectious Diseases*, *American Journal of Human Genetics*, *Nature Communications*, ou encore *Algorithmica*. Ces recherches touchent des domaines très divers tels que l'épidémiologie des maladies infectieuses (Ebola, HIV, listeria), la génétique humaine, la modélisation des génomes et du noyau cellulaire, la modélisation moléculaire par des approches RMN à très haute résolution. Les équipes du C3BI partagent et ont en commun des compétences méthodologiques diverses, allant de la modélisation mathématique à l'algorithmique, en passant par la statistique dans ses différentes facettes, depuis les méthodes de bioanalyse jusqu'aux procédures d'estimation de modèles de type MCMC ou ABC.

Le C3BI, une structure pluridisciplinaire et transversale, qui vise à développer tout ce qui touche au traitement, à l'analyse et à la modélisation des données biologiques à grande échelle.

## Centre de santé globale

— Le Centre de santé globale (*Center for Global Health* ou CGH) a été créé en septembre 2014, sous la direction du Pr Arnaud Fontanet, afin de renforcer les actions menées en santé globale par les équipes pasteurienne à travers le monde.

### Trois axes d'intervention

Le CGH possède trois principaux axes d'intervention : la recherche pour l'amélioration de la santé humaine, la formation des chercheurs de demain et l'investigation sur les épidémies.

**La recherche pour l'amélioration de la santé humaine :** il s'agit de promouvoir des projets de recherche multisites, interdisciplinaires, ciblant de grands enjeux de santé mondiale afin de favoriser l'émergence de solutions préventives, diagnostiques et thérapeutiques concrètes.

**La formation des chercheurs de demain :** elle consiste à leur permettre d'acquérir, par la pratique, les connaissances et compétences nécessaires pour mener des projets de recherche ambitieux, interdisciplinaires avec une approche de la recherche translationnelle, prenant en compte la dimension *One Health* (santé humaine, animale, environnementale) ainsi que les outils et les apports du *big data*. Elle trouve aussi une nouvelle forme dans le développement des outils d'enseignement et de formation numériques via les MOOC et le *e-learning*.

**L'investigation sur les épidémies :** elle s'est traduite par la création d'une *task force* mobilisant de multiples expertises pasteurienne (microbiologie, épidémiologie, modélisation mathématique, etc.)

Cibler de grands enjeux de santé mondiale et favoriser l'émergence de solutions préventives, diagnostiques et thérapeutiques concrètes.

pouvant se déployer en quelques jours, en cas d'émergence infectieuse, à la demande des autorités nationales et des organisations internationales. L'objectif consiste à contrôler l'épidémie et à développer la recherche fondamentale et translationnelle concernant les pathogènes émergents.

### Lancement du *Pasteur Global Health Genomics Center*

Le *Pasteur Global Health Genomics Center* (PGHGC), centre international de génomique en santé globale, a été créé en octobre 2015 suite à la mise en place d'une collaboration entre l'Institut de médecine moléculaire Chan Soon-Shiong (CSSIOMM) et l'Institut Pasteur. Le PGHGC, dirigé par le Pr Magnus Fontes, vise à renforcer les capacités en recherche génomique dans le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) au service des grands enjeux de santé globale. En effet, plusieurs cours ont été organisés en 2015 dans le RIIP à cette fin. Le PGHGC s'appuiera sur une bibliothèque rassemblant données patients et échantillons sur l'ensemble du RIIP (*Pasteur International Biobank*), et fournira des outils de séquençage à haut débit, analyse bioinformatique et partage des données entre les différents instituts.

### Un projet pilote : le HHGP-Sénégal

Dans le cadre du *2020 Pasteur Global Health Initiative*, le projet Milieu intérieur, en collaboration avec le *Pasteur Global Health Genomics Center*, le CGH, et le RIIP, lance le *Healthy Human Global Project* (HHGP), une étude ambitieuse ayant l'objectif de définir les facteurs génétiques et environnementaux qui caractérisent un système immunitaire « sain » et déterminent sa variabilité naturelle. L'étude princeps (projet Milieu intérieur) sera répliquée sur plusieurs continents (Afrique, Asie et Amérique) pour étudier l'impact des variations génétiques et environnementales sur la réponse immunitaire de volontaires sains.

Une étude pilote commencera en octobre 2016 au Sénégal sous la responsabilité l'Institut Pasteur de Dakar en collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris. L'étude HHGP-Sénégal portera sur un groupe de donneurs en bonne santé issu de la population des villages de Dielmo et Ndiop au Sénégal.

### La Coalition panafricaine pour la formation et la recherche en santé publique (*Pan-African Coalition for Training in Research and Public Health – PACT*)

Depuis janvier 2015, le CGH coordonne la formulation d'un programme de formation et de recherche en santé publique en Afrique, la *Pan-African Coalition for Training in Research and Public Health* (PACT), qui s'appuie sur les forces des instituts du réseau.

À fin décembre 2015, PACT comprend cinq projets pilotes régionaux de création ou renforcement d'enseignements de niveau master dans les thématiques suivantes :

- Paludologie en Côte-d'Ivoire;
- Bioinformatique au Sénégal;
- Microbiologie médicale au Cameroun;
- Génomique humaine pour lutter contre les maladies rares et négligées en Tunisie;
- Préparation et réponse aux épidémies en Guinée.

Le programme PACT intègre également une stratégie de développement d'enseignement numérique en santé publique afin de renforcer l'offre de cours de haut niveau proposée par le Réseau international des Instituts Pasteur.

Chacun des projets pilotes comprend un large éventail d'activités pour atteindre les résultats escomptés en termes d'enseignement supérieur scientifique, de formation à la recherche et de développement d'opportunités de carrière pour les étudiants et jeunes chercheurs en Afrique.

### 25 et 26 juin 2015 : *International Workshop on Global Health Education*

Organisé sur le campus de l'Institut Pasteur en étroite collaboration avec la Direction internationale, le RIIP et la Direction déléguée à l'enseignement, cet événement a permis de réunir plusieurs universités et instituts de recherche de renommée internationale afin de définir collectivement les nouveaux défis dans la formation des jeunes chercheurs et à développer des partenariats autour d'un programme de renforcement des capacités des systèmes de recherche et d'enseignement en santé publique. Cette réflexion a contribué à la formulation du programme PACT.

Les institutions qui ont participé à l'*International Workshop on Global Health Education* ont été au nombre de 12 :

- universités et instituts de recherche : Chapel Hill, LSHTM, Cambridge, Oxford, Heidelberg, EMBO, Karolinska, University of Texas, EHESP;
- bailleurs de fonds institutionnels : Fogarty-NIH, Wellcome Trust, Global Fund.

### Création d'une *Outbreak Investigation Task Force* (OITF)

Entre janvier et décembre 2015, le Dr Maria Van Kerkhove a effectué plus de 12 missions sous l'égide de l'OMS et/ou à la demande des gouvernements nationaux dont :

- cinq missions en tant que membre de la *task force* MERS-CoV sous la direction du Réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN-OMS) en Arabie Saoudite, Jordanie et Corée du Sud;
- une mission en Sierra Leone en tant que consultante technique sur Ebola pour l'OMS.

À fin 2015, la *Outbreak Investigation Task Force* coordonnée par le Dr Van Kerkhove est composée d'environ 50 chercheurs membres du Réseau international des Instituts Pasteur qui viennent de six régions différentes et se réuniront pour la première fois en avril 2016 à l'occasion du cours *Infectious Disease Outbreak Investigation*.

CRÉATION D'UNE TASK FORCE MOBILISANT DE MULTIPLES EXPERTISES PASTEURIENNES POUVANT SE DÉPLOYER EN QUELQUES JOURS EN CAS D'ÉMERGENCE INFECTIEUSE.

### Trois recrutements au CGH en 2015

Janvier : Dr Maria Van Kerkhove, coordinatrice de la *task force* d'investigation sur les épidémies au CGH. Le Dr Van Kerkhove est une épidémiologiste spécialisée dans les maladies infectieuses et consultante pour l'OMS au sein du groupe de travail MERS-CoV.

Juillet : Dr Golbahar Pahlavan, directrice adjointe du CGH. Le Dr Pahlavan a plus de 10 ans d'expérience en gestion de projets de recherche et innovation en santé globale, particulièrement en Afrique subsaharienne.

Juillet : Jennifer Fatni, chargée des projets enseignements et formations coordonnés conjointement par le CGH, le centre d'enseignement et l'école Pasteur-Cnam de santé publique.

## Centre d'innovation et recherche technologique (Citech)

— Le Centre d'innovation et recherche technologique (Citech) est un hub technologique qui a un double objectif : d'une part, faire progresser l'innovation et la recherche technologique, d'autre part, répondre aux besoins immédiats ou futurs des projets biologiques développés sur le campus et dans le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP). Le Citech, créé en 2014, réunit sous une direction unique 13 plateformes technologiques, l'animalerie centrale et un laboratoire de technologie nouvellement créé, le Pasteur Tech Lab.

### Vers une nouvelle organisation des plateformes

En 2015, le Citech a mené une réflexion pour proposer une nouvelle organisation des plateformes et de l'animalerie qui permette d'atteindre plusieurs objectifs :

- optimiser l'offre de service vers le campus et répondre aux attentes des utilisateurs, en particulier en permettant la flexibilité nécessaire pour la mise en œuvre rapide de nouvelles technologies ;
- répondre à des demandes impliquant toujours plus de compétences multiples et faciliter la synergie entre équipes ;
- augmenter la visibilité des activités technologiques et des personnels impliqués

en affirmant le rôle des responsables comme experts référents ;

- favoriser le partage ainsi que la progression des compétences et des responsabilités ;
- structurer l'activité de R&D technologique.

Cette démarche a mené à la proposition d'un nouveau schéma d'organisation qui se traduit par une gouvernance et un fonctionnement communs à toutes les plateformes et à l'animalerie, avec notamment des procédés qui seront graduellement homogénéisés, optimisés et déployés sur l'année 2016. Le rôle des départements dans les orientations stratégiques sera maintenu par le biais de l'affiliation scientifique des structures aux départements et la mise en place de comités de pilotage.

### Partenariats avec des développeurs de technologie académiques et industriels

En complément des développements technologiques existants sur le campus, le Citech se doit de renforcer ses capacités via des partenariats externes stratégiques avec des acteurs phares de la technologie des sciences de la vie, qu'ils soient académiques ou industriels. Il s'agit en particulier de favoriser les échanges scientifiques et/ou de personnels. En 2015, un premier partenariat de ce type a été mis en place avec l'École supérieure de physique chimie industrielles de la ville de Paris (ESPCI). Un accord-cadre a été signé en septembre, et plusieurs projets de recherche collaboratifs ont été lancés sur des thématiques de microfluidique en gouttelettes ou sur papier, et de microscopie à super-résolution. En collaboration avec la Direction des applications de la recherche et des relations avec les industriels, le Citech souhaite renforcer également les liens de l'Institut Pasteur avec l'industrie des technologies

des sciences de la vie (instrumentiers, développeurs de réactifs et méthodes pour la recherche...), en complément à ses liens privilégiés avec le secteur de l'industrie pharmaceutique et du diagnostic *in vitro*. Il s'agit de favoriser les interactions avec ces industriels au-delà du lien commercial existant, et de déployer plus de projets collaboratifs de recherche technologique en amont. Le Citech a un rôle clé à jouer dans ce processus, car il constitue, via les équipes des plateformes, l'interface entre les partenaires technologiques et les laboratoires de recherche de l'Institut Pasteur. Les experts en technologie du Citech ont en effet la capacité et l'habitude de traduire les spécifications et contraintes techniques en capacité opérationnelle et expérimentale pour les utilisateurs. Ils sont également les candidats idéaux pour recevoir et disséminer une formation à des technologies complexes.

### Le Pasteur Tech Lab, un *open lab* où les technologies émergentes rencontrent la biologie de l'Institut Pasteur

Le Citech a ouvert en 2015 un hôtel à projets collaboratifs de recherche technologique, le Pasteur Tech Lab. Les projets du Pasteur Tech Lab, et leur amorçage via des financements octroyés sur appel à projets, sont l'instrument du Citech pour attirer et disséminer les technologies émergentes. Ces projets doivent réunir un consortium composé d'un partenaire en technologie (qui peut être interne ou externe, académique ou industriel), d'un partenaire d'application (interne) et d'une entité du Citech. Le Pasteur Tech Lab dispose d'un espace localisé au premier étage du bâtiment François Jacob, le Tech Lab Central. Ce lieu est composé de sept modules d'une quinzaine de mètres carrés, qui peuvent être alloués aux projets sur des temps déterminés allant de six à dix-huit mois. Alternativement, les projets peuvent être réalisés dans les locaux des groupes de recherche ou des plateformes au sein de Tech Lab satellites.

### Deux nouvelles activités de technologie et de service

Une plateforme de criblage chémogénomique et biologique a été créée en avril 2015 au sein du Citech sous la responsabilité de Fabrice Agou. Sa mission principale est d'aider les équipes de recherche à développer des essais fiables et innovants, de mettre à disposition des banques de composés et de valider des « hits » de haute qualité (petites molécules et peptides) dans des domaines biologiques variés (virologie, microbiologie et immunologie). La plateforme offrira aux équipes de recherche de l'Institut Pasteur un accès facile à diverses manipulations robotiques et à divers instruments de détection (absorbance, fluorescence, luminescence, polarisation de fluorescence, TR-FRET et imagerie). Une nouvelle activité de services en biomatériaux et microfluidique a démarré en 2015 sous la responsabilité de Samy Gobaa. Elle est hébergée au Tech Lab Central. Les approches microfluidiques associées aux biomatériaux permettent de réaliser des expériences à l'échelle de la cellule unique dans des environnements mimant les tissus, et de tester en parallèle de nombreuses conditions de culture cellulaire. On peut ainsi étudier, par exemple, les mécanismes qui guident la différenciation des cellules souches. L'équipe spécialisée fournit l'assistance et le matériel de base nécessaires en microfluidique pour réaliser les expériences biologiques.

LE CITECH A OUVERT EN 2015 UN HÔTEL À PROJETS COLLABORATIFS DE RECHERCHE TECHNOLOGIQUE, LE PASTEUR TECH LAB.

Le Citech constitue l'interface entre les partenaires technologiques et les laboratoires de recherche de l'Institut Pasteur.



## Centre d'innovation et recherche technologique (Citech)

### La plateforme de Protéines recombinantes

Au sein du Citech, la mission de la plateforme de Protéines recombinantes (PFPR) est de produire et de purifier des protéines en systèmes d'expression procaryotes (*Escherichia coli*) et eucaryotes (levures et *Leishmania tarentolae*) dans l'équipe dirigée par Jacques Bellalou ou en systèmes d'expression eucaryotes (cellules d'insectes et cellules de mammifères) dans l'équipe dirigée par Stéphane Petres. Cette dernière se concentre sur l'expression de protéines à partir de cellules d'insectes qui sont placées en culture dans des bioréacteurs permettant leur croissance même à grande échelle (25 litres). Les protéines sont ensuite purifiées par des méthodes de chromatographie d'affinité ou par tamisage moléculaire au moyen d'appareils ÄKTA Avant.

La PFPR est également fortement impliquée dans des développements méthodologiques et technologiques, et assure une activité de conseil et de formation. L'équipe de Jacques Bellalou dispose d'un automate *TECAN Evo200*, servant à comparer en parallèle jusqu'à 96 conditions de culture et de purification analytique et à sélectionner rapidement les paramètres optimaux pour des protéines souvent difficiles à obtenir dans *Escherichia coli*. Les protéines purifiées sont analysées par un système d'électrophorèse capillaire *LabChip GXII Perkin Elmer*.

Fiables, précis et très rapides, ces équipements automatisés éliminent un grand nombre d'opérations manuelles longues et fastidieuses, et permettent aux opérateurs de consacrer davantage de temps à d'autres projets et à des opérations expérimentales plus exigeantes.

Le contrôle qualité des protéines, après purification, est primordial car des échantillons de mauvaise qualité sont source d'expériences infructueuses représentant des coûts financiers importants. C'est pourquoi une nouvelle activité sous la responsabilité de Bertrand Raynal a été mise en place au format « clé en main » pour vérifier la qualité de tout échantillon avant de se lancer dans d'autres expériences. L'utilisateur, après avoir rempli un formulaire, demande des tests d'un certain niveau qui seront effectués le jour même sur son échantillon. Si l'échantillon ne passe pas les tests, la plateforme propose une solution plus élaborée pour en améliorer la qualité. Cette approche innovante pour l'Institut Pasteur est concertée au niveau européen. Une tarification économique et adaptée est pratiquée. Le *Dynapro Plate Reader* (Wyatt) qui équipe la plateforme de biophysique est utilisé pour ces tests et peut traiter jusqu'à 1 536 échantillons en une seule fois.

### Le pôle Biomics

Le pôle Biomics du Citech a vu le jour en 2015 avec Sean Kennedy comme nouveau responsable et reprend les activités de l'ex-Génopole complétées par la protéomique. Ce pôle regroupe quatre plateformes : Génomique, Transcriptome et épigénome, Génotypage des eucaryotes et Protéomique. Il développe également une activité de métagénomique, c'est-à-dire de séquençage de tous les organismes dans une niche environnementale telle que le microbiote. Le pôle Biomics a aussi une activité d'analyse de cellules uniques (*Single Cell Analysis*). Il est doté d'équipements de haute technologie tels que le

séquenceur à haut débit *HiSeq 2500* (Illumina) qui permet de séquencer massivement tous les organismes. La charge et le fonctionnement des appareils sont optimisés par leur mutualisation entre les différentes plateformes de Biomics. Par ailleurs, le Centre de bioinformatique, biostatistique et biologie Intégrative (C3BI) a détaché plusieurs bioinformaticiens qui, conjointement avec ceux du pôle Biomics, effectuent des analyses bioinformatiques et statistiques de données sophistiquées. Au cours de l'année 2015, plusieurs sources de financement ont permis de réaliser ou d'amorcer des projets de recherche : des Programmes transversaux de recherche (PTR), des projets financés par l'Agence nationale de la recherche (ANR) ou l'European Research Area Network (ERA-Net) ainsi qu'un grand projet fédérateur de l'Institut Pasteur, *Microbes and Brain*, qui réunit 17 équipes dans le domaine des neurosciences, de l'immunologie et de la microbiologie.

### La plateforme de Protéomique

L'objectif de la plateforme de Protéomique dirigée par Mariette Matondo, est de mettre en place et de développer des stratégies d'analyses protéomiques innovantes permettant l'identification, la caractérisation et la quantification de milliers de protéines (protéome) dans des échantillons complexes. Ces analyses sont réalisées au moyen de spectromètres de masse dédiés. Au cours de l'année 2015, la plateforme a acquis trois spectromètres de masse de dernière génération, de type Orbitrap à très haute résolution (deux *Q Exactive Plus* et un *Q Exactive HF*). Les performances de ces machines associées à des outils bioinformatiques dédiés permettent d'une part, d'accroître les analyses à haut débit, et d'autre part, de mettre en place de nouvelles approches comme l'étude de modifications

post-traductionnelles (phosphorylations, glycosylations...). La plateforme est impliquée dans de nombreux projets collaboratifs au sein de l'Institut Pasteur et participe à deux PTR.

### L'Ultrapole

Les activités de l'Ultrapole du Citech sont dédiées à la microscopie électronique et sont placées sous la responsabilité de Jacomina Krijnse-Locker depuis mai 2015. L'Ultrapole s'est équipé du microscope *Cryo-CLEM* de la société Leica (*CLEM = Correlative Light Electron Microscopy*), grâce à des fonds communs avec l'Imagopole dirigé par Spencer Shorte. Ce microscope à cryo-fluorescence permet, par exemple, d'observer des cellules infectées par des pathogènes en état congelé et hydraté, contrairement à la microscopie classique à température ambiante, où les échantillons sont fixés avec des produits chimiques et où l'eau est complètement supprimée. Le *Cryo-CLEM* permet de déterminer et d'enregistrer les positions des cellules infectées d'intérêt qui sont ensuite récupérées automatiquement à l'aide d'un logiciel spécialisé, pour être observées sur des microscopes électroniques à haute résolution comme le *TECNAI 200 kV* et avoir des images d'une étape clé de la maladie induite. L'Institut Pasteur est le premier en France à accueillir cette technologie innovante. En 2015, l'Ultrapole a réalisé un projet sur les mécanismes de communication entre cellules par l'intermédiaire de longs tubes extrêmement fins appelés nanotubes. Ces tubes ont été impliqués dans le transport de pathogènes entre cellules, en particulier celui du prion.

Le pôle Biomics regroupe quatre plateformes :  
Génomique, Transcriptome et épigénome,  
Génotypage des eucaryotes et Protéomique.

[...] UNE  
APPROCHE  
INNOVANTE  
POUR  
L'INSTITUT  
PASTEUR,  
CONCERTÉE  
AU NIVEAU  
EUROPÉEN.

## Biologie cellulaire et infection

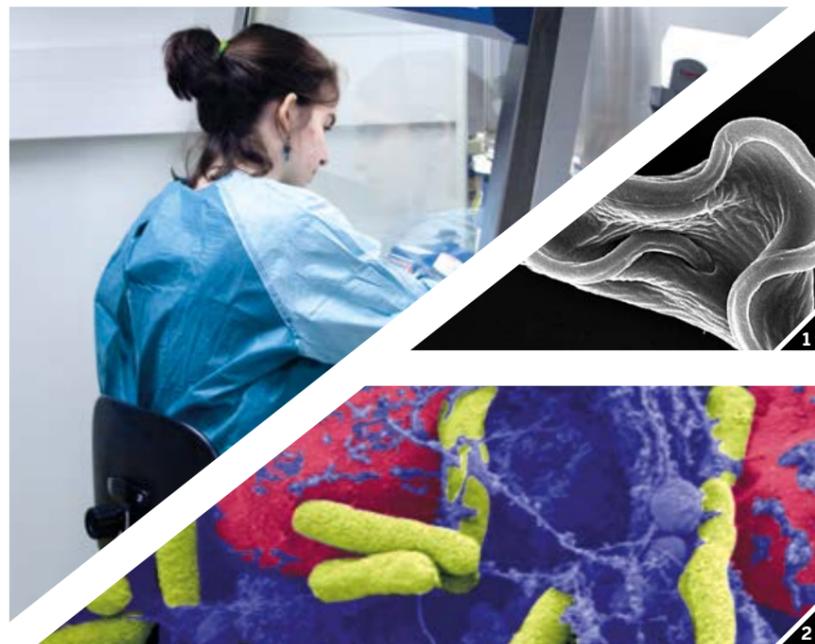
— Ce département s'intéresse aux mécanismes qui régissent le fonctionnement normal des cellules, ainsi qu'aux interactions entre les différents types d'agents infectieux et leurs cibles. Il met en œuvre des technologies de génomique et d'imagerie de pointe pour disséquer les rouages intimes des microbes et des cellules et pour analyser le fonctionnement même des cellules en conditions normales et pathologiques (par exemple infectées, cancéreuses ou âgées).

La compréhension des mécanismes infectieux nécessite l'étude détaillée du fonctionnement cellulaire au cours de l'infection. Il est également important d'appréhender les conditions d'équilibre entre flore commensale et hôte. Plusieurs équipes se focalisent sur un agent infectieux particulier. D'autres s'attachent à la connaissance intime de la cellule, indépendamment de tout contexte infectieux. En effet, seule une connaissance approfondie des fonctions cellulaires permettra d'expliquer les mécanismes de l'infection et des maladies. Dans ce contexte, l'une des forces du département est la mise en œuvre de nouveaux modèles pour l'interaction hôte-pathogène. En outre, toutes les activités du département sont fortement liées au développement de nouvelles technologies, dont l'imagerie et l'analyse d'images ou la génomique et la postgénomique, en utilisant une approche multidisciplinaire et quantitative.

1. Forme sanguine de *Trypanosoma brucei*, parasite flagellé responsable de la maladie du sommeil en Afrique Centrale. Microscopie électronique à balayage (Jeol 6700F).

2. Biofilm de bactéries *Pseudomonas aeruginosa* formé dans un cathéter central. En jaune *Pseudomonas aeruginosa* et en rouge des cellules sanguines. Étude de stratégies antiadhésives pour lutter contre les biofilms pathogènes.

3. Image SIM-3D du cytosquelette d'un gliome en migration. Les microtubules sont marqués en jaune, la vimentine en rouge et l'actine en cyan.



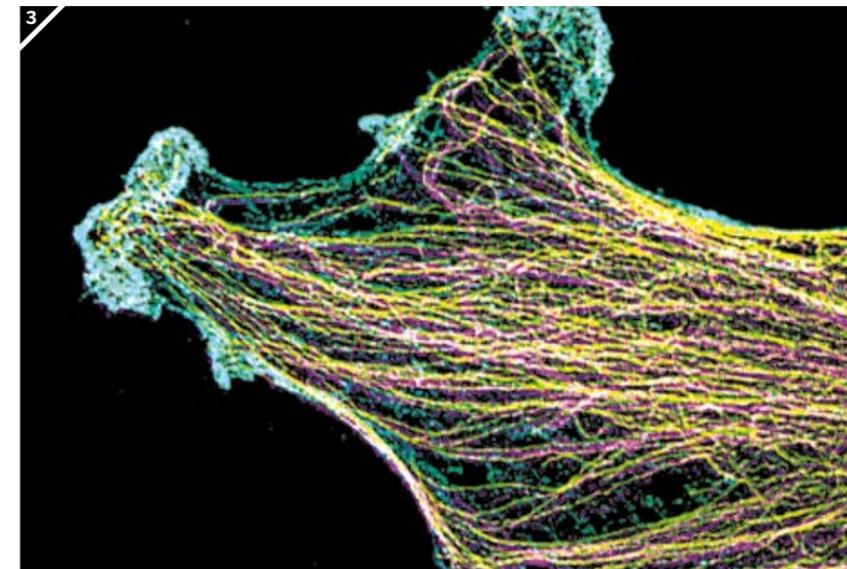
## La bactérie segmentée filamenteuse, un symbiote intestinal cultivé *in vitro* pour la première fois

La bactérie segmentée filamenteuse (SFB), bactérie commensale intestinale de la famille des *Clostridia*, joue un rôle unique dans le façonnage du système immunitaire de son hôte. SFB est retrouvée chez un grand nombre de vertébrés. Elle est l'une des premières bactéries à coloniser l'iléon après le sevrage. Elle a la particularité de vivre en étroite association avec son hôte chez lequel elle s'ancre dans les cellules épithéliales. Cet attachement, inhabituel pour des bactéries commensales, conduit à la maturation postnatale du système immunitaire intestinal. Les réponses immunes innées et adaptatives mises en place contribuent à la protection de l'hôte contre les pathogènes intestinaux et influencent la sévérité de la pathologie dans de nombreux modèles murins de maladies auto-immunes. La SFB se présente ainsi comme un membre clé du microbiote intestinal, aussi bien en physiologie qu'en pathologie. Pourtant, la nature de ses interactions particulières avec l'hôte reste largement méconnue, notamment en raison de l'impossibilité de cultiver cette bactérie *in vitro*. En mimant les conditions de répllication de SFB *in vivo*, une chercheuse de l'équipe de Philippe Sansonetti, en collaboration avec l'équipe de Nadine Cerf-Bensussan (Inserm, Institut Imagine), a réussi pour la première fois à relever ce défi. Le système de co-culture *in vitro* de SFB et de cellules épithéliales intestinales permet de reproduire l'entière complexité du cycle cellulaire de SFB et offre un nouvel aperçu sur les conditions nécessaires à la croissance de cette bactérie énigmatique. La possibilité de cultiver SFB *in vitro* permet maintenant d'étudier le développement complexe de cette bactérie, de disséquer ses interactions avec l'hôte, tant au niveau cellulaire que moléculaire, et d'initier sa manipulation génétique.

## Une interaction protéique cruciale au développement tumoral

Les protéines de la cellule ont généralement de multiples rôles. Scribble fait partie de ces protéines multifonctions. Présente dans un grand spectre d'espèces animales, Scribble sert à la fois de suppresseur de tumeur et de régulateur de la polarité cellulaire, assurant le positionnement correct des différents composants cellulaires. Pour réaliser ses fonctions, Scribble doit lui-même être correctement localisé en s'associant avec le cortex cellulaire. Bien que chez l'homme, la localisation anormale de Scribble soit un signe caractéristique des tumeurs les plus agressives, les raisons de cette anomalie ne sont pas encore connues. La plus grande

part de Scribble est très semblable chez ces différents organismes mais la région « C-terminale », à la fin de la protéine, est différente chez les vertébrés et chez les insectes. Batiste Boëda et Sandrine Étienne-Manneville ont identifié un nouveau domaine, appelé motif SADH, qui est présent en trois exemplaires dans cette région de Scribble. Ce motif protéique lie les spectrines beta, une famille de protéines de structure reliant la membrane externe de la cellule au cytosquelette cortical sous-jacent. Certaines mutations de Scribble trouvées dans des cas de *spina bifida* et de cancer affectent ce motif SADH. Le travail du laboratoire Polarité cellulaire migration et cancer démontre ainsi le rôle des spectrines beta dans la stabilisation de Scribble au cortex cellulaire et suggère donc que les pathologies associées à Scribble pourraient dépendre de l'intégrité du réseau de spectrines.



## Une petite étiquette avec de grands effets sur l'immunité innée

La cellule a développé de multiples mécanismes pour élargir l'éventail des fonctions des protéines qu'elle contient. Ainsi, les protéines, une fois synthétisées, subissent des modifications post-traductionnelles qui entraînent un changement dans leur fonction. Si la plupart de ces modifications s'effectuent par l'addition d'un groupement chimique, la

sumoylation est particulière car, en ce cas, l'étiquetage est effectué par une petite protéine elle-même, appelée SUMO. Il existe des centaines de protéines étiquetées par SUMO et la sumoylation est éminemment pléiotropique, régulant ainsi la plupart des processus biologiques fondamentaux de nos cellules. Les chercheurs du laboratoire d'Anne Dejean ont découvert que dans les cellules immunitaires myéloïdes, la modification par SUMO assure une seule et unique fonction : la répression de l'immunité innée. Ainsi, l'absence de sumoylation déclenche de fortes réponses inflammatoires et antivirales dans les cellules

myéloïdes, ce qui se traduit, chez l'animal, par une sensibilité accrue au choc septique et une protection contre les infections virales. SUMO agit au niveau de la chromatine et joue le rôle d'interrupteur empêchant le déclenchement d'une réponse inflammatoire dangereuse pour l'organisme face à un virus et celle d'une réponse antivirale inappropriée face à une bactérie. La modification par SUMO étant facilement manipulable par des drogues, cette découverte ouvre ainsi la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement des infections par les pathogènes et des maladies auto-immunes.

## Prix et distinctions



Philippe Sansonetti,  
Prix Claude Bernard et  
Grand Prix de la FRM



Sandrine Étienne-Manneville,  
Prix Pasteur Vallery-Radot



Sandrine Étienne-Manneville  
et Chiara Zurzolo,  
Membres EMBO



## Biologie du développement et cellules souches

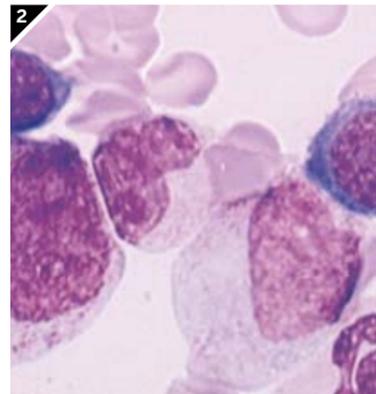
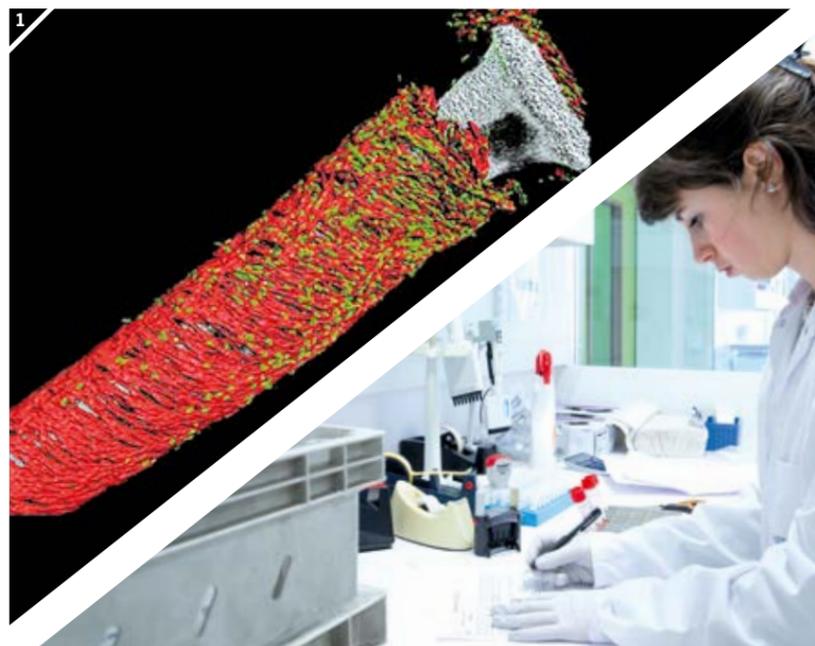
— Le département Biologie du développement et cellules souches est multidisciplinaire et couvre un large spectre de thématiques allant de l'étude de la cellule à la description intégrée des organismes. De nombreux projets sont dédiés aux cellules souches et à leur potentiel en biomédecine.

Le département dispose d'un environnement de recherche de pointe unique qui s'enracine dans la génétique classique et le génie génétique. La recherche multidisciplinaire s'étend de l'ADN et l'ARN, aux cellules individuelles et à l'organisme. Le principal axe de recherche inclut l'étude : 1) de l'établissement et du maintien de l'identité cellulaire, avec un accent sur les facteurs de transcription et la dynamique de la chromatine ; 2) de l'établissement du lignage cellulaire dans l'embryon et chez l'adulte ainsi que dans un contexte d'évolution ; 3) des mouvements et migrations cellulaires ainsi que leurs rôles dans l'organogenèse ; 4) des rôles des facteurs (épi)génomiques et non génétiques, de l'apparition de pathologies congénitales et métaboliques, et de la résistance de l'hôte face à la maladie et aux stress environnementaux. Le vieillissement des cellules et de l'organisme ainsi que le métabolisme sont des thèmes émergents récents qui sont également étudiés par plusieurs laboratoires. Pour comprendre la formation des tissus et des organes à partir de cellules souches dans l'embryon et à l'organisme postnatal, un programme de recherche intégrative est mené depuis le niveau moléculaire jusqu'à l'imagerie de ces processus directement dans l'organisme vivant.

1. Œsophage de souris en cours de colonisation par des cellules souches de muscles squelettiques en différenciation (vert) provenant de la tête et recouvrant les muscles lisses (rouge). Comprendre ce processus permet de mieux comprendre les maladies associées à la déglutition.

2. Progéniteurs hématopoïétiques normaux.

3. Larve de drosophile.



### Genèse de la niche initiale des cellules souches hématopoïétiques

Chez tous les vertébrés, les cellules souches hématopoïétiques (CSH) naissent de l'aorte de l'embryon puis vont s'installer et engendrer l'hématopoïèse dans des niches successives ; chez les mammifères, il s'agit du foie fœtal puis de la moëlle osseuse. La construction de ces niches est mal connue, particulièrement la première, la seule où les CSH prolifèrent. Emi Murayama, dans l'équipe de Philippe Herbomel, a caractérisé la première niche des CSH chez l'embryon transparent de danio (zebrafish), le « tissu hématopoïétique caudal » ; elle se compose d'un plexus veineux et de cellules stromales réticulaires (SRC). Par imagerie *in vivo*, Emi Murayama a pu suivre le processus de construction de cette niche. De façon inattendue, les précurseurs des SRC se sont avérés provenir des somites, par une transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) ; ils accompagnent ensuite la formation du plexus veineux, et mûrissent en SRC qui interconnectent les branches du plexus. L'analyse d'un mutant a permis de montrer qu'un chaperon moléculaire, Naca, était requis pour la maturation des SRC, et que sans cette maturation, la niche était incapable de promouvoir l'expansion et la différenciation des CSH. L'équipe étudie maintenant plus avant ces SRC ainsi que leurs interactions cellulaires et moléculaires avec les cellules endothéliales et les CSH, afin de comprendre comment elles promeuvent le développement des CSH.

### Une bactérie module la communication chimique, les cellules souches et la reproduction chez la drosophile

Le maintien de l'homéostasie des tissus adultes dépend de la capacité des cellules souches à répondre aux signaux de l'environnement tels que le régime alimentaire, le rythme circadien, le vieillissement, le stress, le microbiote et les infections. En étudiant les cellules souches de la gonade mâle chez les drosophiles adultes, Stéphanie Pontier, dans l'équipe de François Schweisguth, a tout d'abord observé que le nombre de cellules souches

et de leurs cellules de support varie en fonction de la communication mâle-femelle impliquant des molécules chimiques volatiles (phéromones). Stéphanie Pontier a ensuite découvert que la présence chez les femelles d'une bactérie endo-symbiote intracellulaire appelée *Wolbachia*, connue pour être présente dans environ 60 % des espèces d'insectes dans le monde, inhibe cette communication chimique durant le développement des mâles. Il en résulte un changement dans le nombre de cellules souches et de cellules support chez l'adulte à l'éclosion. Cette perturbation de la communication chimique a également pour effet de modifier la capacité du sperme produit à féconder les œufs non infectés. Cette étude a ainsi permis de mettre à jour un mécanisme étonnant par lequel une bactérie intracellulaire manipule la reproduction des insectes pour promouvoir sa propagation au sein d'une population.



### Réparer les défauts qui sont responsables des maladies du vieillissement précoce

Plusieurs maladies génétiques rares provoquent un vieillissement précoce. Le vieillissement précoce du syndrome de Cockayne était auparavant attribué à un défaut de réparation de l'ADN, car ces patients sont aussi hypersensibles à la lumière du soleil. En étudiant les cellules de patients atteints du syndrome de Cockayne, Laurent Chatre (dans le groupe de Miria Ricchetti, du laboratoire Cellules souches et développement), en collaboration avec Alain Sarasin (Villejuif) et Denis Biard (CEA, DSV), a montré que la fonction

mitochondriale et la production d'ATP sont déficientes dans ces cellules. Ces défauts sont dus à une diminution de la polymérase responsable de la répllication de l'ADN mitochondrial, PolG1, qui est dégradée par la protéase HtrA3. Cette protéase est exprimée à des très hauts niveaux à cause d'un excès du stress oxydatif et nitrosatif. Ces résultats, qui décrivent un nouveau mécanisme impliqué dans le vieillissement prématuré, pourraient aussi éclaircir le processus de vieillissement physiologique.

L'activité normale a été rétablie dans les cellules des patients en inhibant les protéases ou en réduisant le stress oxydatif et nitrosatif, ouvrant ainsi la voie à des traitements possibles pour cette maladie orpheline. Ces résultats ouvrent aussi des nouvelles perspectives pour les thérapies préventives des pathologies associées au vieillissement.

### Création de trois nouveaux groupes à cinq ans



Germano Cecere dirige le **groupe Mécanismes de l'hérédité épigénétique** et s'intéresse au rôle

des petits ARN au cours du développement animal et en fonction des changements environnementaux. Ce G5 cherche à savoir si ces petits ARN peuvent constituer un système épigénétique pour la transmission de la mémoire transcriptionnelle des génomes au cours des générations.



Elisa Gomez Perdiguero dirige le **groupe Macrophages et cellules endothéliales** et

s'intéresse au développement et à la fonction des macrophages tissulaires. Le groupe utilise des modèles murins de cartographie cellulaire pour explorer *in vivo* le rôle des macrophages et leurs interactions avec les cellules endothéliales pendant le développement, l'homéostasie et la réparation tissulaire.



Pauline Spéder dirige le **groupe Plasticité cérébrale** en réponse à l'environnement

et étudie comment les cellules souches nerveuses et leur micro-environnement s'adaptent à des défis extérieurs. Le groupe utilise le modèle génétique *in vivo* drosophile pour comprendre la dynamique d'interactions entre les différentes populations en contexte physiologique, tumoral ou infectieux.

## Biologie structurale et chimie

— Structure et fonction d'une molécule sont intimement liées. Les unités du département Biologie structurale et chimie se consacrent à l'étude de l'organisation tridimensionnelle et des propriétés de molécules d'intérêt biologique, ainsi qu'à leur synthèse, principalement lorsqu'elles ont un rôle en pathologie humaine. Ces travaux fournissent des éléments clés pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques et vaccinales.

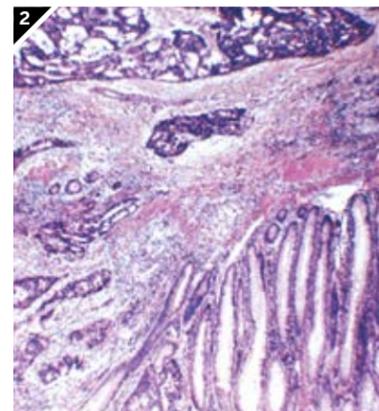
Le département étudie la structure tridimensionnelle de molécules pour mieux comprendre leurs fonctions biologiques et leurs rôles dans le développement de maladies infectieuses, génétiques ou de cancers. Le décryptage des mécanismes moléculaires impliqués dans l'assemblage de complexes protéiques associés à des processus pathologiques ou infectieux permet de concevoir des outils chimiques capables de les bloquer. L'approche moléculaire de l'étude de ces interactions s'appuie sur plusieurs technologies de pointe :

- la cristallographie, qui permet de visualiser la structure 3D d'une molécule et constitue un outil de choix pour concevoir des médicaments ;
- la résonance magnétique nucléaire (RMN), qui explore la structure de molécules de plus petite taille et renseigne sur leurs mouvements et leurs interactions moléculaires ;
- la microscopie ultrastructurale, qui fournit des images très détaillées de structures de grands complexes biologiques ;
- la modélisation moléculaire, essentielle à la détermination des structures ;
- la spectrométrie de masse, qui permet d'étudier la stœchiométrie, la conformation et la dynamique de complexes protéiques de grande taille avec une sensibilité inégalée ;
- la synthèse chimique, incontournable pour le développement thérapeutique et vaccinal.

1. Modulation de l'expression des gènes de cellules hôtes infectées par la bactérie *Legionella pneumophila*. Microscopie confocale.

2. Coupe histologique d'épithéliome ou adénocarcinome cylindrique du rectum, constitué de cellules cubiques à organisation glandulaire.

3. Réplication intracellulaire de *Legionella pneumophila* (en rouge) dans des cellules épithéliales de poumon (lignée cellulaire A549).



## Vaccin thérapeutique anti-cancer MAG-Tn3

L'année 2015 a marqué une étape décisive pour l'un des projets vaccinaux phares de l'Institut Pasteur, pour lequel nos donateurs ont apporté un soutien essentiel : le vaccin anti-cancer synthétique MAG-Tn3 a été administré pour la première fois à des patientes. Fruit d'une collaboration étroite entre Sylvie Bay (unité Chimie des biomolécules, dirigée par Laurence Mulard), Claude Leclerc et Richard Lo-Man (unité Régulation immunitaire et vaccinologie, dirigée par Claude Leclerc), le MAG-Tn3 a pour cible les adénocarcinomes, notamment ceux du sein, du poumon, du côlon et de l'ovaire. Ce candidat vaccin thérapeutique vise à traiter les cancers en stimulant les réponses immunitaires des patients contre leurs propres cellules cancéreuses. Une collaboration avec Cécile Artaud et Annick Dubois (coordination clinique du Centre de recherche translationnelle) a permis de produire le lot clinique vaccinal, de valider son efficacité et son absence de toxicité chez l'animal, et enfin d'obtenir les autorisations réglementaires. L'ensemble de ces travaux a abouti en 2015 à l'initiation d'un essai clinique de phase I dont l'Institut Pasteur est promoteur. Son objectif principal est d'évaluer la tolérance du candidat vaccin MAG-Tn3 chez une trentaine de patientes atteintes de cancer du sein. La vaccination des patientes est en cours, et se déroule selon le schéma établi.

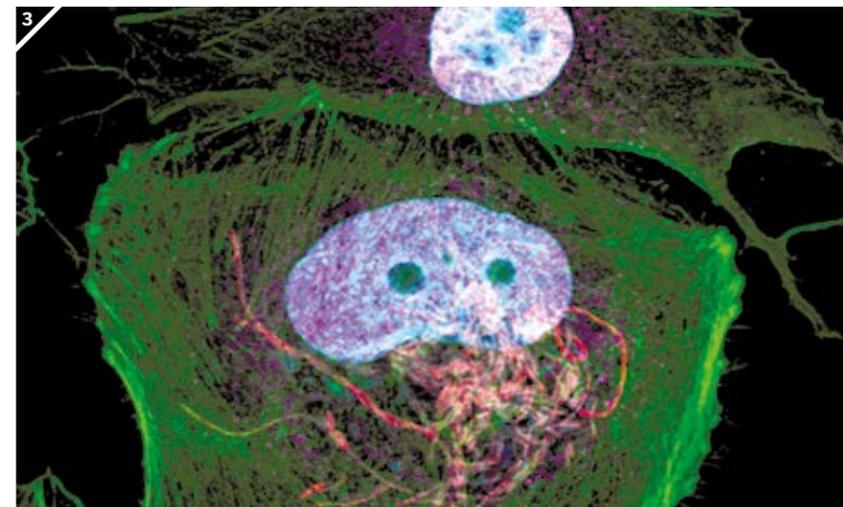
## Structure d'un élément majeur de l'arsenal de bactéries

Des chercheurs de notre département ont franchi une étape importante dans la compréhension de la structure moléculaire et du fonctionnement d'un élément majeur de l'arsenal des bactéries. Cette étude publiée dans la revue *Nature* en 2015 focalise sur le mécanisme d'assemblage et la description détaillée de l'architecture d'une pièce maîtresse du système de sécrétion bactérien de type 6.

Ce système permet à de nombreuses bactéries pathogènes d'éliminer d'autres microbes avec lesquels elles sont en compétition au sein de leur niche écologique. Il fonctionne comme une arbalète moléculaire qui propulse une flèche protéique dans le cytoplasme de la cellule

cible. Cette arbalète est ancrée à l'enveloppe cellulaire bactérienne grâce à un complexe membranaire, guidant sa flèche vers la bactérie cible. Dans cette étude, l'équipe de Rémi Fronzes (Institut Pasteur / CNRS), en collaboration étroite avec les groupes d'Éric Cascales et celui de Christian Cambillau (Aix-Marseille Université / CNRS), montre que ce complexe est assemblé par l'addition de trois protéines : TssJ, TssM et TssL. Les chercheurs présentent sa structure déterminée par microscopie électronique. La détermination de la structure cristalline d'une partie de ce complexe et des études menées *in vivo* sur des bactéries suggèrent la formation d'un pore transitoire dans la membrane externe bactérienne permettant le passage de la flèche vers sa cible.

L'objectif à terme est de développer des stratégies thérapeutiques pour cibler ces étapes de formation du système de sécrétion de type 6, et ainsi parvenir à le bloquer.



## La gymnastique moléculaire d'une protéine essentielle pour la tuberculose

L'unité de Pedro Alzari (Microbiologie structurale) est spécialisée dans l'étude de la structure tridimensionnelle des protéines par la cristallographie aux rayons X. En 2015, les chercheurs (en collaboration avec l'équipe de Marcelo Guérin à l'Université du Pays Basque en Espagne) ont découvert des nouvelles caractéristiques de l'enzyme

PimA, qui pourraient être utiles dans la lutte contre la tuberculose. Essentielle pour la croissance du bacille tuberculeux, PimA est la première enzyme dans la voie de synthèse de phosphatidylinositol mannosides, qui représentent d'importants composants structuraux de la paroi cellulaire du bacille. Les travaux, publiés dans le journal *Nature Chemical Biology*, ont été réalisés dans le cadre du projet Européen MM4TB (*More Medicines for Tuberculosis*), dont l'objectif principal est la découverte et le développement de nouveaux médicaments pour combattre la tuberculose. Les chercheurs ont observé que PimA modifie substantiellement son architecture

## Création d'un groupe de recherche sur la chimie des acides nucléiques

Les acides nucléiques (ADN et ARN) sont des polymères fondamentaux puisqu'ils jouent le rôle de support de l'information génétique. De plus, les acides nucléiques peuvent être modifiés chimiquement pour, entre autres, façonner de nouveaux nanomatériaux, développer des médicaments pour la thérapie génique et pour la simulation de fonctions logiques. Dans ce contexte, le G5 de Chimie bioorganique des acides nucléiques a été créé et est dirigé par Marcel Hollenstein. Cette nouvelle entité sera organisée autour de deux thématiques principales de recherche, à savoir le développement d'acides nucléiques synthétiques capables de fixer des ligands spécifiques (i.e. des aptamères) ainsi que la préparation de séquences d'ADN capables de catalyser certaines transformations chimiques. Les applications potentielles visées sont des aptamères pouvant servir d'agents de contraste en imagerie médicale et des biocatalyseurs capables d'exciser des lésions de l'ADN (détection de cancer) ainsi que de former et scinder certaines liaisons (amide, glucosidique...) en vue de leur application en biologie moléculaire.

## Génomomes et génétique

— En décryptant le contenu et l'architecture des génomes, mettant en lumière de nouvelles fonctions biologiques, la génétique multiplie les questions et offre un vaste champ d'investigation pour les chercheurs du département Génomomes et génétique.

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

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

1. Larve de moustique *Aedes aegypti*, moustique vecteur de la dengue, la fièvre jaune, le chikungunya et du Zika.

2. Structure tridimensionnelle d'un fragment d'acide désoxyribonucléique (ADN) provenant du bactériophage SPO1 de *Bacillus subtilis*, montrant sa structure en double hélice.



## Un nouveau mécanisme d'amplification génétique chez les eucaryotes

Les chromosomes des organismes eucaryotes (cellules avec noyau) sont susceptibles d'altérations importantes qui, si elles sont l'un des moteurs de leur évolution, peuvent également avoir des effets délétères et déclencher des processus pathologiques chez l'homme, comme certains cancers. Les mécanismes à l'origine de ces altérations restent encore mal compris. À l'aide de levures, champignons unicellulaires propices aux études génétiques et génomiques, l'équipe de Bernard Dujon a découvert de nouveaux types d'altérations chromosomiques, dont certains correspondent à des amplifications massives de longs segments portant des dizaines de gènes, formant ainsi des chromosomes « géants », appelés macrotènes. Ces résultats ont été obtenus en faisant évoluer dans des milieux de culture appropriés des souches de levure *Saccharomyces cerevisiae* chez lesquelles des gènes essentiels (ceux des aminoacyl-ARNt synthétases) étaient remplacés par leurs homologues issus d'une autre levure phylogénétiquement très éloignée, *Yarrowia lipolytica*. La divergence évolutive entre ces deux espèces est telle que les souches de *S. cerevisiae* obtenues, malades mais viables, développent un important stress cellulaire, facilitant ainsi la sélection de mutants spontanés qui recouvrent une meilleure capacité de prolifération, phénomène qui n'est pas sans rappeler l'évolution des tumeurs. L'analyse des chromosomes macrotènes a montré que ceux-ci résultent d'événements mutationnels brusques initiés vraisemblablement par des sauts de matrice ADN lors de la réplication des chromosomes qui, par interférence entre boucles de réplication, peuvent conduire en une étape à des *rolling-circles* qui expliquent les amplifications massives obtenues. Les gènes portés par les segments amplifiés sont surexprimés et les structures chromosomiques obtenues sont suffisamment stables pour assurer leur maintien pendant des durées suffisantes pour leur permettre de jouer un rôle dans l'évolution ou dans les processus pathologiques. Les levures offrent des outils inégalés pour approfondir l'étude de ces phénomènes.

## Contrôle qualité de la transcription chez les eucaryotes

La transcription est le processus essentiel générant les copies ARN des gènes en vue de leur traduction en protéines. L'équipe d'Alain Jacquier a montré que, chez un organisme eucaryote tel que la levure, utilisée ici comme modèle d'étude, ce processus est beaucoup moins spécifique qu'il n'y paraît. La transcription peut démarrer au niveau de séquences génomiques dites « non codantes » car ne correspondant pas à des séquences traduites en protéines. Cette transcription dite

« pervasive » représente une fraction importante du génome, mais elle est très peu visible car les ARN non codants correspondant sont très efficacement dégradés par plusieurs mécanismes de contrôle de qualité. Les résultats récents ont de plus montré que chez la levure, la transcription de plus de la moitié des gènes génère également de nombreux ARN aberrants, qui sont éliminés par ces mécanismes de contrôle de qualité. Au total, une grande fraction des événements de transcription génère des ARN « non conformes », mais ce phénomène passe normalement inaperçu car ces ARN aberrants sont très rapidement et très efficacement éliminés par les mécanismes de contrôle de qualité des transcrits.



## Transmission de la dengue : un dogme remis en cause

Parmi les 390 millions de personnes infectées chaque année par les virus de la dengue suite à la piqûre infectieuse d'un moustique *Aedes*, on estime que 300 millions ne présentent pas de symptômes cliniques suffisamment sévères pour être détectés par les systèmes de santé. Jusqu'à présent, on supposait que ces infections asymptomatiques ou

faiblement symptomatiques ne produisaient pas suffisamment de virus dans le sang pour contaminer les moustiques et perpétuer la transmission. Dans le cadre du projet européen DENFREE, coordonné par Anavaj Sakuntabhai (unité Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses), les chercheurs ont vérifié cette hypothèse lors d'une étude basée à l'Institut Pasteur du Cambodge. Des personnes chez qui le virus de la dengue a été détecté dans le sang mais en l'absence totale de symptômes ont été mises en contact avec des moustiques sains, élevés en laboratoire. L'analyse des moustiques a démontré qu'ils étaient infectés et capables de transmettre le virus.

## Un jeune chercheur intègre le programme EMBO-YI



Romain Koszul, qui dirige le groupe à cinq ans Régulation spatiale des génomes, est l'un des 23 jeunes chercheurs européens

choisis pour intégrer le prestigieux programme EMBO Young Investigator. L'appartenance à ce réseau permettra à son groupe de renforcer sa visibilité ainsi que ses recherches sur le rôle de l'organisation chromosomique chez les microorganismes, bactéries et levures. Le groupe a notamment récemment montré comment le génome de la bactérie modèle *Bacillus subtilis* mobilise des protéines de type « cohésine » au cours de la division cellulaire. Celles-ci vont modifier sa condensation dont les changements pourraient permettre de désenchevêtrer les chromosomes lors de la réplication et favoriser ainsi la croissance bactérienne.



Selon Louis Lambrechts (groupe à cinq ans Interactions virus-insectes), cette découverte soulève la possibilité que les personnes qui ne présentent que peu ou pas de symptômes, c'est-à-dire la majorité des infections, contribuent à la chaîne de transmission du virus de façon silencieuse. En effet, les personnes qui sont peu ou pas affectées par le virus sont potentiellement exposées à plus de moustiques au cours de leur vie quotidienne que les personnes sévèrement malades, alitées ou hospitalisées.

## Immunologie

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

Les travaux du département s'articulent autour de trois thèmes de recherche :

- le développement du système immunitaire : plusieurs équipes travaillent sur la différenciation des cellules immunitaires et leur dynamique au cours de la réponse immunitaire ;
- l'immunité innée et l'immunité acquise : une immunité innée, non spécifique et immédiate, et une immunité adaptative, spécifique et acquise, contribuent aux réponses immunitaires. D'autres équipes étudient ces réponses, les cellules impliquées et leurs interactions ;
- les réponses immunitaires et les pathologies : certaines équipes étudient l'immunité protectrice, anti-infectieuse ou anticancéreuse ; d'autres, les désordres immunitaires comme les allergies ou les maladies auto-immunes. L'objectif est de renforcer la première et de corriger les seconds. De plus, le projet de laboratoires d'excellence (LabEx) « Milieu intérieur » examine une cohorte de 1000 donneurs sains afin de définir les paramètres – génétiques ou environnementaux – qui définissent un système immunitaire sain et sa variabilité naturelle.

1. Contact entre une cellule dendritique et un lymphocyte.

2. Dans le côlon de souris, un amas de cellules de type 3 (en vert).

Ces cellules sont induites par le microbiote et bloquent les réactions allergiques (de type 2).

3. Les sporozoïtes drainés par les vaisseaux lymphatiques sont arrêtés dans le ganglion lymphatique proximal. Le ganglion poplité de souris piquées par des moustiques dans le coussinet plantaire contient de nombreux parasites *Plasmodium* fluorescents, une à quatre heures après les piqûres infectantes.



## Le film *in vivo* d'un candidat vaccin anti-sida

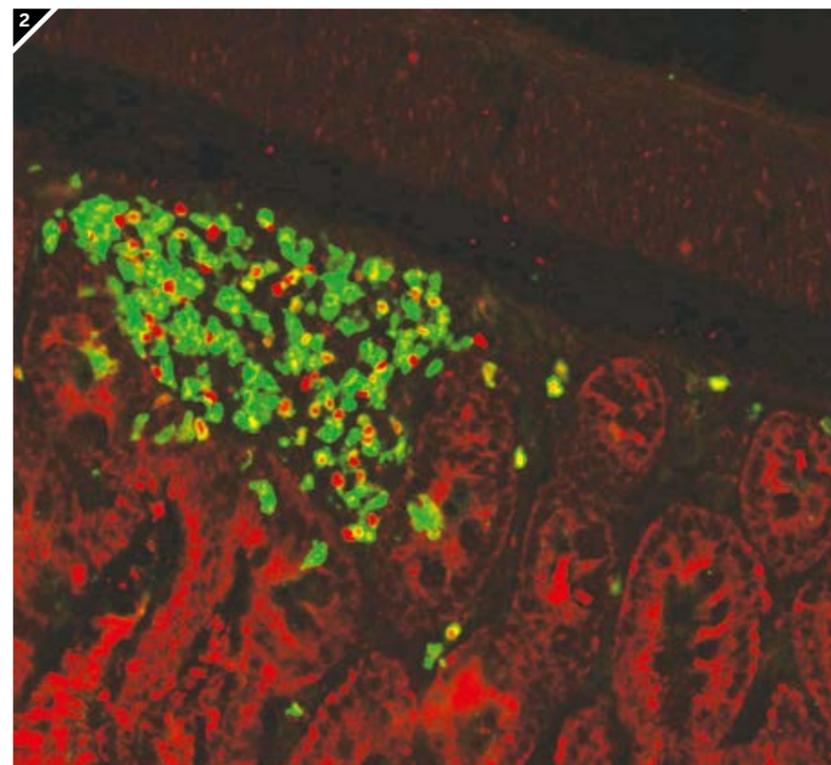
Grâce à une technologie innovante d'imagerie non invasive, les chercheurs de l'unité Dynamique des réponses immunes sont parvenus à filmer *in vivo* le déclenchement de la réponse immunitaire par un candidat vaccin anti-sida. Ces images inédites montrent en temps réel la chorégraphie des cellules du système immunitaire qui se met en place, en quelques heures seulement, dans le ganglion lymphatique. Le vaccin induit d'abord, dans les macrophages, la formation d'un complexe protéique à la structure très particulière, l'inflammasome, qui déclenche un signal porté par l'IL-1 $\beta$ . Par une réaction en chaîne, ce signal conduit au rassemblement des multiples acteurs du système immunitaire, et notamment des cellules tueuses particulièrement importantes pour l'élimination des cellules infectées. En permettant de mieux comprendre le mode d'action du vaccin, ces résultats valident son potentiel.

## Une mort au service de l'immunité

Plus d'un million de cellules meurent toutes les minutes dans le corps humain adulte. Que deviennent-elles ? Comment la mort cellulaire influence-t-elle l'ensemble des organes et des tissus vivants, et notamment le système immunitaire ? Comprendre comment les différents types de mort cellulaire influencent l'immunité est un sujet de recherche majeur pour le développement de thérapies s'appuyant sur une activation du système immunitaire. Les chercheurs de l'unité Immunobiologie des cellules dendritiques ont démontré que la nécroptose a la capacité d'induire une réponse immunitaire protectrice contre le cancer du côlon. De façon étonnante, cette mort induit un programme pro-inflammatoire au sein des cellules mourantes qui passe par l'activation du facteur RIPK1. En montrant que RIPK1, par sa capacité à coordonner simultanément les voies de mort cellulaire et d'inflammation, orchestre la réponse immunitaire antitumorale, ces travaux fournissent de nouvelles cibles potentielles dans la lutte contre le cancer.

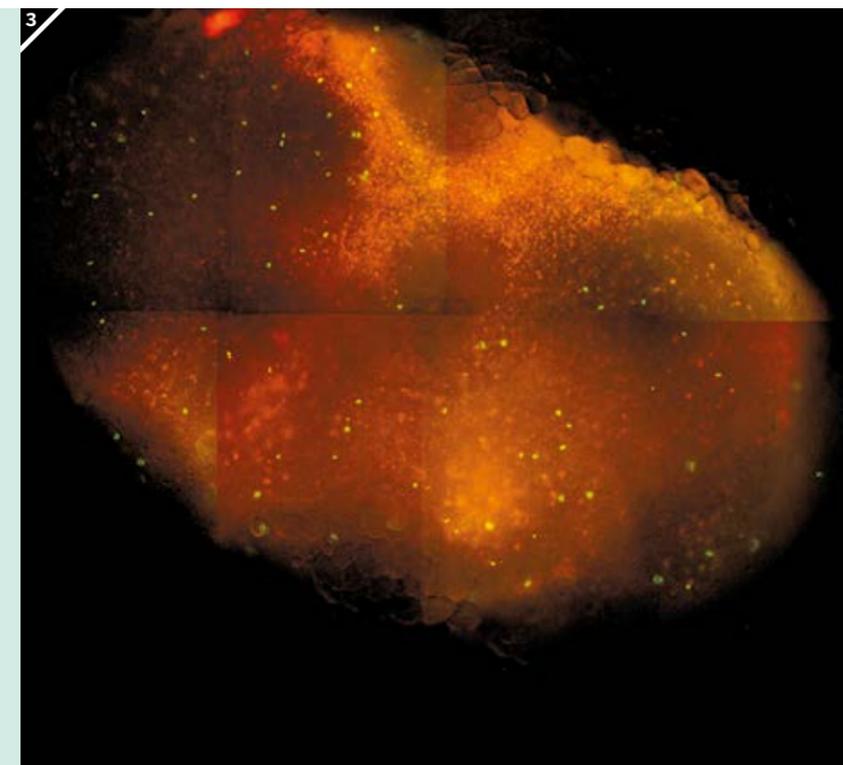
## Comment le microbiote bloque les allergies

Notre organisme est peuplé de 100 000 milliards de bactéries vivant en symbiose et dont la diversité constitue un microbiote unique à chacun. Elles sont impliquées dans la digestion, la synthèse de vitamines, ou encore la défense de leur hôte, leur absence favorisant le développement d'allergies. La théorie hygiéniste suggère un lien entre l'augmentation de la prévalence des maladies allergiques dans les pays industrialisés, et une baisse de l'incidence des maladies infectieuses dans ces pays. Les chercheurs de l'unité Microenvironnement et immunité sont parvenus à expliquer ce phénomène et à montrer comment le microbiote agit sur l'équilibre du système immunitaire : les microbes induisent une réponse antibactérienne qui bloque spécifiquement les cellules immunitaires responsables du déclenchement des allergies. Ces résultats représentent une étape importante dans la compréhension de l'équilibre entre les différents mécanismes de défense du système immunitaire, et ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques contre les allergies.



## Des chercheurs récompensés

Les recherches sur les mécanismes de la fibrose, à l'origine de plusieurs maladies inflammatoires extrêmement graves et impliqués dans le cancer, ont été récompensées par le Consolidator Award de l'European Research Council (ERC) décerné à Lucie Peduto. Cette distinction permet à la chercheuse, qui dirige l'unité Stroma, inflammation et réparation tissulaire, de développer un programme de recherche ambitieux sur les cellules à l'origine de ces troubles. L'Académie nationale de médecine a décerné son prestigieux prix annuel à Philippe Bousso, directeur de l'unité Dynamique des réponses immunes, pour ses travaux sur l'activation des cellules immunitaires au sein des ganglions lymphatiques, et la coordination de ces cellules lors des réponses antiparasitaires, antitumorales, et lors du rejet de greffes.



## Infection et épidémiologie

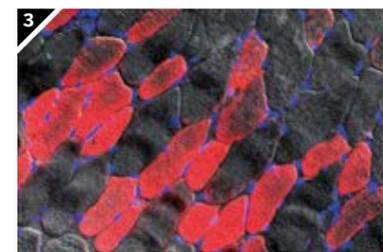
— Le département Infection et épidémiologie développe des activités de recherche fondamentale et translationnelle dans le domaine des maladies infectieuses, tout en étant très investi dans les enjeux de santé publique.

Le département étudie les maladies infectieuses dans leur globalité : réservoirs et mécanismes de transmission des agents pathogènes, facteurs de virulence, réponse immunitaire de l'hôte, mécanismes de constitution de lésions tissulaires et processus physiopathologiques, stratégies thérapeutiques et impact de la vaccination.

Des approches et outils multidisciplinaires ainsi qu'une approche transversale sont utilisés pour relever ces défis, tels que l'épidémiologie, la microbiologie, l'imagerie dynamique, l'immunologie, l'histopathologie, la génétique, la génomique comparative, la biologie cellulaire, la biochimie et la bioinformatique.

Par ailleurs, le département est très investi dans des missions de santé publique au travers des activités des sept Centres nationaux de référence (CNR), des quatre centres collaborateurs de l'OMS (CCOMS) et de la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU). Ces activités requièrent des relations étroites avec le Réseau international des Instituts Pasteur.

1. Mise en évidence de structures de type « biofilm », formées par le rétrovirus HTLV-1 à la surface d'un lymphocyte.
2. Virus de la grippe pandémique A (H1N1) 2009 produit dans une culture de cellules musculaires humaines. Image colorisée.
3. Tissu musculaire après sepsis. En rose, les fibres musculaires. Les espaces plus clairs entre les fibres correspondent aux défauts de régénération du muscle.
4. Voie d'introduction en Afrique de la lignée génétique IV du bacille dysentérique.
5. Cellules infectées par le virus Zika en microscopie électronique à transmission.



## La thérapie cellulaire : un espoir pour traiter les déficits musculaires secondaires au sepsis

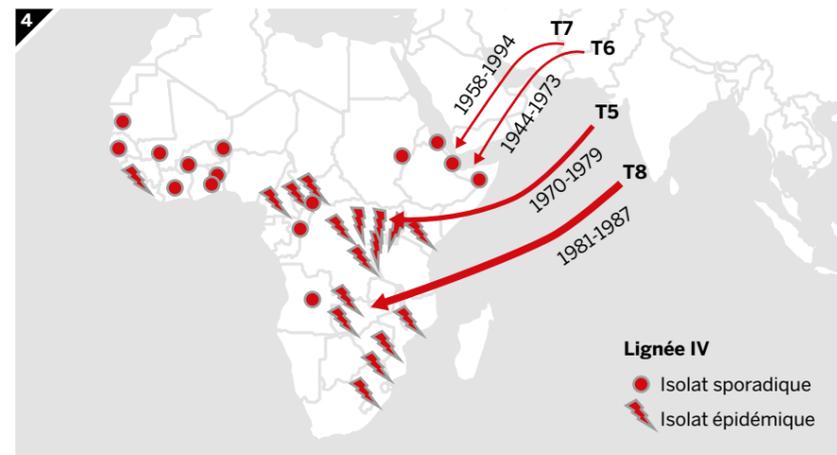
Le sepsis est une réponse inflammatoire généralisée grave en réaction à une infection. Il peut conduire à des dommages tissulaires et des défaillances d'organes pouvant entraîner la mort. L'une des conséquences de cette pathologie, touchant 40 % des patients hospitalisés en réanimation, est la perte musculaire, source de handicap. Ceci constitue un problème majeur de santé publique. En situation normale, le muscle squelettique a la capacité de régénérer *ad integrum* après une blessure, grâce aux cellules souches, dites cellules satellites. Au décours d'un sepsis, ces cellules satellites ne peuvent plus assurer leur fonction de régénérescence. L'équipe dirigée par Fabrice Chrétien, responsable de l'unité Histopathologie humaine et modèles animaux, en collaboration avec l'unité Cellules souches et développement, a observé qu'après un sepsis grave, les cellules satellites de souris n'étaient plus capables d'assurer leur division et leur différenciation en cellules musculaires. Ils ont démontré que cette atteinte précoce et durable est la conséquence de la chute drastique de leurs mitochondries, centrales énergétiques de la cellule. Ces observations expliquent le déficit musculaire persistant observé chez les patients.

Le recours à la greffe de cellules souches comme piste thérapeutique a été tenté. L'injection intramusculaire de cellules souches mésenchymateuses a permis de diminuer le niveau d'inflammation globale et de restaurer les dysfonctions mitochondriales et les capacités de division des cellules satellites chez la souris. La régénération musculaire redevient possible. La validation chez l'homme de ces résultats encourageants sera bientôt faite dans une étude clinique.

*En savoir plus : Rocheteau P. et al., Nature Communications, 2015, 6:10145.*

## Le voyage de *Shigella dysenteriae*, responsable de la dysenterie bacillaire, suivie à la trace depuis le XVIII<sup>e</sup> siècle

Plusieurs équipes de l'Institut Pasteur à Paris et du Réseau international des Instituts Pasteur, ainsi que de nombreuses institutions internationales, coordonnées par François-Xavier Weill, responsable de l'unité Bactéries pathogènes entériques, ont retracé l'histoire évolutive du bacille de la dysenterie épidémique (*Shigella dysenteriae*, type 1), l'un des pires fléaux qu'a connus l'humanité aux cours des XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles. L'analyse a porté sur les génomes de plus de 330 bacilles, isolés dans 66 pays de 1915 – chez des soldats du corps expéditionnaire des Dardanelles – à 2011. Cette étude a permis pour la première fois de comprendre la circulation et l'évolution de ce pathogène au cours du temps, et de comprendre l'origine des différents foyers épidémiques. Elle a révélé que ce pathogène serait vraisemblablement la cause des violentes épidémies de diarrhées sanglantes décrites en Europe aux cours des XVIII<sup>e</sup> et XIX<sup>e</sup> siècles, comme celles qui tuèrent plus de 200 000 personnes en France



en 1738-1742 et 1779. Le bacille s'est ensuite disséminé, entre 1890 et 1900, en Amérique, en Afrique et en Asie, probablement à la faveur des mouvements de populations européennes (émigration vers l'Amérique, colonisation et échanges commerciaux). Le bacille sévissait toujours en Europe aux cours des deux conflits mondiaux, en particulier lors de la campagne des Dardanelles (1915-1916), où la dysenterie épidémique contribua grandement à la défaite des troupes alliées, mais disparut du continent dans les années cinquante. En dehors d'une flambée épidémique

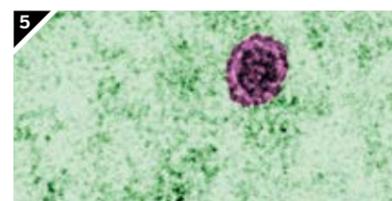
violente en Amérique centrale (500 000 cas de 1969 à 1972), c'est le foyer du sous-continent indien qui a été le plus actif tout au long du XX<sup>e</sup> siècle et la source de plusieurs vagues épidémiques vers l'Afrique. Cette étude a également mis en évidence une évolution dramatique de la résistance aux antibiotiques : 99 % des souches sont ainsi devenues multi-résistantes entre 1965 et 1990.

*En savoir plus : Njamkepo E. et al., Nature Microbiology, 2016, 1:16027.*

## Le virus Zika à l'origine du syndrome de Guillain-Barré

D'octobre 2013 à avril 2014, la Polynésie française a connu une épidémie de virus Zika, et pendant la même période a été rapportée une augmentation de syndromes de Guillain-Barré, une forme grave de paralysie des membres avec atteinte respiratoire nécessitant parfois un passage en réanimation. Depuis, le virus Zika a gagné l'Amérique latine, où l'augmentation de nombre de cas de syndromes de Guillain-Barré a aussi été rapportée, ainsi qu'une augmentation de naissances d'enfants atteints de microcéphalies.

Une étude multidisciplinaire publiée dans *The Lancet*, et coordonnée par Arnaud Fontanet, responsable de l'unité Épidémiologie des maladies émergentes, en collaboration avec les chercheurs de l'Institut Louis-Malardé (Papeete, Polynésie française) et du Centre hospitalier de Polynésie française, a permis de confirmer la présence d'une infection récente par le virus Zika chez 98 % des 42 patients



atteints de syndrome de Guillain-Barré. Les études électrophysiologiques ont montré une forme d'atteinte nerveuse axonale motrice aiguë avec une évolution rapide, 29 % des patients nécessitant une assistance respiratoire. Enfin, le risque de développer un syndrome de Guillain-Barré a été estimé à 2,4 pour 10 000 infections par le virus Zika, sachant que les deux tiers de la population de Polynésie française ont été infectés lors du passage de l'épidémie en 2013-2014.

Cette étude est importante car elle confirme pour la première fois le rôle de l'infection par le virus Zika à l'origine de ces complications neurologiques graves que sont les syndromes de Guillain-Barré.

*En savoir plus : Cao-Lormeau VM et al., The Lancet, 2016, pii: S0140-6736(16)00562-6.*

## Prix et distinctions



Fabrice Chrétien :  
Prix Pasteur Vallery-Radot



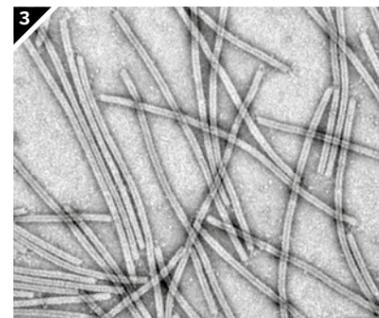
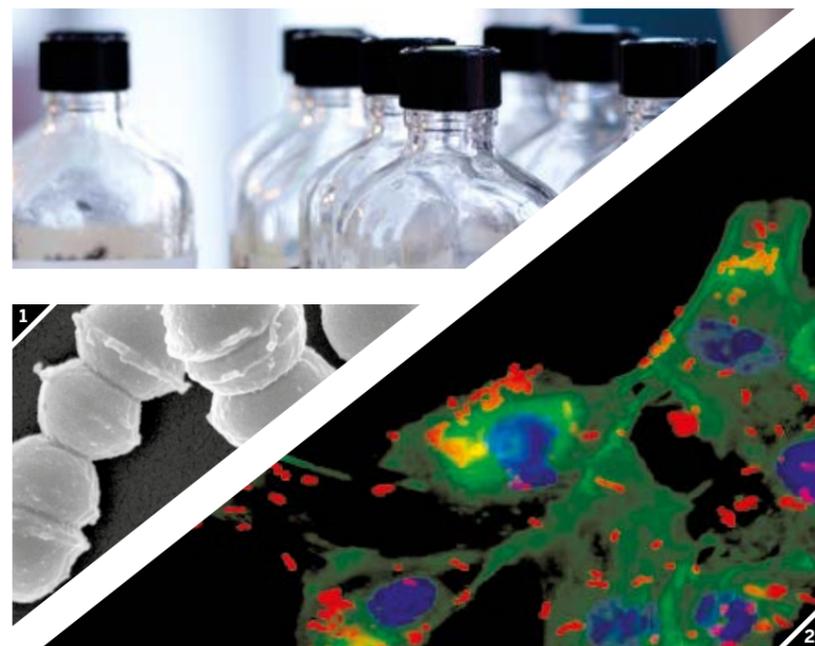
Arnaud Fontanet :  
Prix René et Andrée  
Duquesne

## Microbiologie

— À l'origine de nombreuses maladies infectieuses, les bactéries peuvent également servir de modèle pour étudier des mécanismes biologiques fondamentaux. Les études menées dans le département Microbiologie portent sur la caractérisation moléculaire des fonctions qui permettent aux bactéries d'interagir avec leur environnement et, pour certaines, de provoquer des maladies.

Les scientifiques du département de Microbiologie étudient, au niveau cellulaire et moléculaire, divers micro-organismes (bactéries, archées et leurs virus) en tant que systèmes modèles pour des analyses fondamentales en génomique, génétique, métabolisme, etc. Ils s'intéressent également aux mécanismes qui permettent à certains d'entre eux d'être pathogènes et d'échapper au système immunitaire de l'hôte, ou de résister aux antibiotiques. Ces travaux apportent non seulement une meilleure compréhension du mode de vie de ces micro-organismes, mais ils sont également un préalable indispensable au développement de nouvelles thérapies ou de nouveaux outils diagnostiques potentiellement utilisables pour le traitement des infections bactériennes.

1. Streptocoque du groupe B vu en microscopie électronique à balayage.
2. *Streptococcus agalactiae* (points oranges) à la surface de cellules épithéliales pulmonaires humaines. Microscopie à fluorescence.
3. Microscopie électronique à contraste négatif du virus SIRV2.
4. La bactérie *Streptococcus gallolyticus* est localisée dans la couche de mucus du colon.



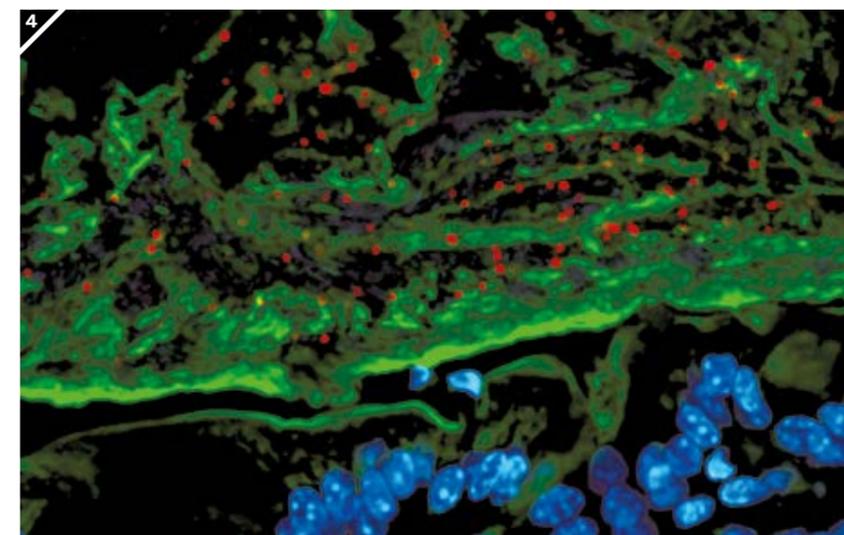
### Un virus issu d'un environnement extrême ouvre la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques

Le virus SIRV2 infecte *Sulfolobus islandicus*, un micro-organisme *Archaea*, acidophile et hyperthermophile, qui vit dans des sources chaudes acides en quasi-ébullition. Des recherches réalisées dans les équipes d'Edward Egelman (université de Virginie) et de David Prangishvili (unité Biologie moléculaire du gène chez les extrémophiles dirigée par Patrick Forterre) ont montré que, pour survivre dans ces conditions extrêmes, SIRV2 force son ADN à adopter une forme particulière, connue sous le nom de forme A. Cette forme a été identifiée il y a plus de cinquante ans et avait depuis été considérée comme n'ayant aucun rôle biologique. Cette étude montre, pour la première fois, que la forme A de l'ADN correspond à un mécanisme biologique destiné à protéger l'ADN dans les situations les plus hostiles. De plus, il existe des similitudes entre les stratégies employées par le virus SIRV2 et celles mises en place par les spores de bactéries afin de protéger leur génome dans des conditions hostiles. La forte résistance des spores produites par les bactéries hautement pathogènes, telles que *Clostridium difficile* et le bacille du charbon *Bacillus anthracis*, est un obstacle aux traitements de ces infections. L'étude du virus SIRV2 pourrait donc permettre de mieux comprendre le mode de fonctionnement des spores bactériennes et, à terme, d'aider les chercheurs à trouver des moyens pour les détruire.

Enfin, la protéine d'encapsulation du virus SIRV2, qui permet à l'ADN d'être organisé de façon à accroître sa stabilité, pourrait être utilisée pour des encapsulations d'ADN et conduire au développement de nouvelles approches thérapeutiques.

### Comprendre l'association entre *Streptococcus gallolyticus* et le cancer colorectal

*Streptococcus gallolyticus* est une bactérie commensale de la flore intestinale humaine. Elle est de plus responsable d'un nombre croissant de septicémies et d'endocardites détectées chez les personnes âgées. Des études épidémiologiques ont révélé une très forte association entre les infections invasives à *S. gallolyticus* et le cancer colorectal (CCR), troisième cancer le plus fréquent en terme de mortalité. Les recommandations médicales actuelles pour le dépistage précoce d'un CCR asymptomatique préconisent de pratiquer une coloscopie à toute personne ayant développé une infection invasive à *S. gallolyticus*.



### Changer pour s'adapter : une histoire d'environnement

Les maladies infectieuses respiratoires constituent la troisième cause de mortalité dans le monde. Le nasopharynx est la voie d'entrée de *Neisseria meningitidis* et *Moraxella catarrhalis*, deux bactéries qui peuvent causer des infections systémiques graves, comme des septicémies ou des méningites. Frédéric Veyrier,

L'équipe de Shaynoor Dramsi, au sein de l'unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif, dirigée par Patrick Trieu-Cuot, cherche à déterminer si la colonisation par *S. gallolyticus* est la cause ou la conséquence du CCR.

Dans une étude réalisée en collaboration avec les groupes de Philippe Sansonetti (Institut Pasteur) et Catherine Robbe-Masselot (CNRS-USTL), cette équipe a montré que le pilus Pil3, un appendice présent à la surface bactérienne, contribue à l'adhésion de *S. gallolyticus* aux cellules humaines HT29-MTX issues d'un carcinome du côlon et sécrétrices de mucus. Ces résultats ont été confirmés par des études *in vivo* qui ont révélé que Pil3 contribue à la colonisation du côlon distal de la souris et que la bactérie est retrouvée au niveau du mucus. Ce travail ouvre la voie à l'étude de la contribution de *S. gallolyticus* dans le processus de tumorigénèse colique dans des modèles cellulaires et murins.

### Deux financements européens ERC Starting Grants pour l'étude de la forme des bactéries et du système immunitaire CRISPR

Les bactéries existent dans la nature sous une variété de formes. Celles-ci sont déterminées en partie grâce au contrôle précis de la morphogénèse de leur paroi rigide. Au cours du projet ERC RCSB, Sven van Teeffelen (G5 Morphogénèse et croissance microbienne) utilisera une combinaison d'approches de microscopie à haute résolution et de microfluidique pour étudier la dynamique des protéines impliquées et leur coordination.

David Bikard (G5 Biologie de synthèse) s'intéresse aux CRISPR, un système immunitaire qui permet aux bactéries et archées de se défendre contre les virus qui les attaquent. Le but du projet ERC CRISPAIR est d'étudier les conséquences de l'introduction de cassures dans l'ADN par ce système. Les connaissances générées mèneront au développement de nouveaux outils pour étudier et combattre les bactéries pathogènes.

au sein des unités Biologie et génétique de la paroi bactérienne (dirigée par Ivo Gomperts Boneca) et Infections bactériennes invasives (dirigée par Muhamed-Kheir Taha), a découvert un événement majeur qui, durant l'évolution, a permis à ces bactéries de devenir capable de coloniser le nasopharynx. En effet, un changement de morphologie cellulaire, d'une forme en bâtonnet à un coccus a été observé entre une espèce ancestrale et ces deux bactéries, et a été corrélé avec l'acquisition de la capacité à coloniser cette niche. Une analyse génomique a conduit à l'identification de deux événements génétiques associés au changement de forme et d'élongation de la paroi bactérienne.

Finalement, la reconstruction d'une délétion génétique dans une version ancestrale de ce locus suggère que le gène concerné coordonne la transition entre l'élongation cellulaire et la division. Ces changements semblent avoir conféré un avantage sélectif à *N. meningitidis* et *M. catarrhalis* dans le nasopharynx en augmentant leur adhésion aux cellules épithéliales, l'échappement au système immunitaire et l'acquisition de nutriments. Frédéric Veyrier dirige actuellement son propre groupe de recherche à l'INRS-Institut Armand-Frappier (Canada), un institut membre du Réseau international des Instituts Pasteur.

## Mycologie

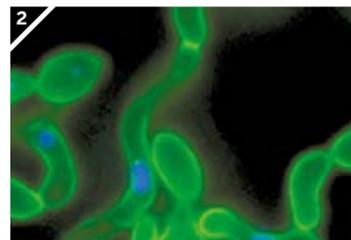
— Les infections fongiques sont devenues au cours des 30 dernières années une préoccupation majeure de santé publique. Les recherches menées dans le département Mycologie portent sur l'étude de la biologie des champignons pathogènes de l'homme et des mécanismes de leur virulence dans le but de développer de nouvelles stratégies de diagnostic, de prévention et de traitement des infections fongiques.

Le département Mycologie étudie les trois principaux champignons responsables d'infections fongiques invasives chez l'homme : *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*. Les équipes de recherche du département Mycologie s'intéressent à la diversité génétique de ces espèces et son lien avec la virulence et la résistance aux molécules antifongiques. L'utilisation de la génomique fonctionnelle permet de mettre au jour les facteurs de virulence employés dans différents contextes – formation de biofilms, infection – par ces champignons et de comprendre comment ces mécanismes sont régulés. L'étude des interactions hôte-pathogène, au niveau cellulaire et de l'organisme, révèle comment les champignons pathogènes contournent les défenses de l'hôte ou comment se met en place une réponse immunitaire protectrice chez l'hôte. Le département fournit aussi une expertise en direction de partenaires institutionnels et hospitaliers grâce au Centre national de référence des Mycoses invasives et antifongiques.

1. *Cryptococcus neoformans*.

2. Photographie en microscopie à fluorescence de cellules de *Candida albicans* faisant apparaître les noyaux (bleu) et une protéine de surface (vert).

3. Interaction *Aspergillus fumigatus* et *Pseudomonas aeruginosa* observée en microscopie électronique à balayage.



### De nouveaux gènes impliqués dans le contrôle de la plasticité du génome chez la levure *Candida albicans*

La levure *Candida albicans* est naturellement diploïde et présente une plasticité importante de son génome. Cette plasticité se caractérise en particulier par des événements de perte d'hétérozygotie – le passage de régions du génome d'un état hétérozygote à un état homozygote – qui contribuent à l'augmentation de la résistance aux antifongiques. Chez l'homme, la perte d'hétérozygotie est un des mécanismes de remaniement du génome qui concourt à la progression tumorale. Les chercheurs de l'unité Biologie et pathogénicité fongiques ont mis au point une approche qui leur permet de détecter, grâce à des gènes rapporteurs codant des protéines fluorescentes, des événements de perte d'hétérozygotie sur cellules uniques. Cette approche permet de mesurer la fréquence à laquelle ces événements de perte d'hétérozygotie se produisent lors de la croissance de *C. albicans* et d'identifier les facteurs de l'environnement qui provoquent ce phénomène. En tirant parti de cette approche, ces chercheurs ont pu identifier plusieurs gènes dont la surexpression entraîne une augmentation marquée de la perte d'hétérozygotie. Ces gènes sont des régulateurs de la plasticité génomique dont certains ont des homologues chez l'homme qui sont associés à la progression tumorale. Ce système innovant ouvre la voie à l'identification systématique de gènes contrôlant la dynamique du génome chez *C. albicans* et, plus généralement, dans les cellules eucaryotes.

### Une nouvelle cible pour le développement d'antifongiques ?

Une collaboration entre quatre unités de l'Institut Pasteur, dont deux du département Mycologie (unité des *Aspergillus*, unité Chimie et biocatalyse, unité Biologie et pathogénicité fongiques et unité Génétique des interactions macromoléculaires), le Centre d'études et de recherche sur le médicament de Normandie et l'université de Cincinnati, a abouti à l'identification d'une molécule antifongique, sr7575, au mode d'action original. Cette molécule, non toxique pour les cellules mammifères, présente un spectre large, bloquant la croissance de champignons aussi divers que *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, et



*Saccharomyces cerevisiae*. Une approche chimogénomique a permis de montrer que l'action antifongique de sr7575 est exacerbée lorsque la voie ERAD, qui permet la dégradation de protéines mal repliées dans le réticulum endoplasmique, est altérée. Ces résultats obtenus en utilisant la levure modèle *S. cerevisiae* et le champignon pathogène *A. fumigatus* montrent que le mode d'action de sr7575 est conservé des levures aux champignons filamenteux. Ils indiquent aussi que l'effet exercé par sr7575 sur le contrôle qualité des protéines est compensé par la voie ERAD tout en étant indépendant de la réponse plus générale aux protéines qui se trouvent repliées anormalement au sein du réticulum endoplasmique. La découverte de sr7575 met donc en lumière une nouvelle cible pour le développement de molécules antifongiques, le contrôle qualité des protéines dans le réticulum endoplasmique.

### Création d'une nouvelle unité



Guilhem Janbon dirige l'unité Biologie des ARN des pathogènes fongiques. Cette nouvelle unité étudie la structure et la plasticité des transcriptomes des champignons pathogènes de l'homme. Son projet a pour but non seulement de dresser une liste complète de toutes les molécules d'ARN codants ou non codants dans la cellule fongique, mais aussi de comprendre les mécanismes régulant la dynamique de leur expression en fonction des conditions environnementales. Ces questions fondamentales doivent permettre de comprendre comment la structure des transcriptomes fongiques est régulée durant l'infection et quelles sont les conséquences de ces variations pour le champignon et l'hôte infecté.

### *Cryptococcus neoformans* adopte un état de dormance au cours de l'infection

*Cryptococcus neoformans* est une levure cosmopolite de l'environnement qui a la particularité de survivre à la phagocytose de nombreux organismes allant des protozoaires unicellulaires aux cellules immunitaires spécialisées des mammifères (macrophages, cellules dendritiques, neutrophiles). Cette levure est caractérisée par sa capacité à rester dormante chez

l'homme pendant plusieurs années avant de se réactiver en cas d'immunodépression. Les chercheurs de l'unité Mycologie moléculaire se sont intéressés à l'état métabolique des levures et à leur morphologie au cours de l'interaction avec l'hôte, dans des modèles de cryptococcose murine et d'interaction avec le macrophage. Cela leur a permis de mettre en évidence l'existence au niveau pulmonaire d'une population de levures ayant une réponse au stress diminuée, des capacités de croissance modifiées et une altération de l'expression de gènes impliqués dans l'adaptation à la carence nutritionnelle, l'entrée en phase stationnaire, l'autophagie ou la synthèse de la paroi et de la capsule.

Ces résultats indiquent que *C. neoformans* entre probablement dans un état de dormance au cours de l'interaction avec l'hôte. Ces données sont précieuses pour comprendre la biologie des champignons pour lesquels la dormance est un phénomène important pour la survie des individus à l'échelle d'une population microbienne. Ces recherches permettent d'envisager l'identification de molécules ciblant les formes dormantes de *C. neoformans* afin de prévenir les réactivations chez les patients immunodéprimés à risque de cryptococcose.

## Neuroscience

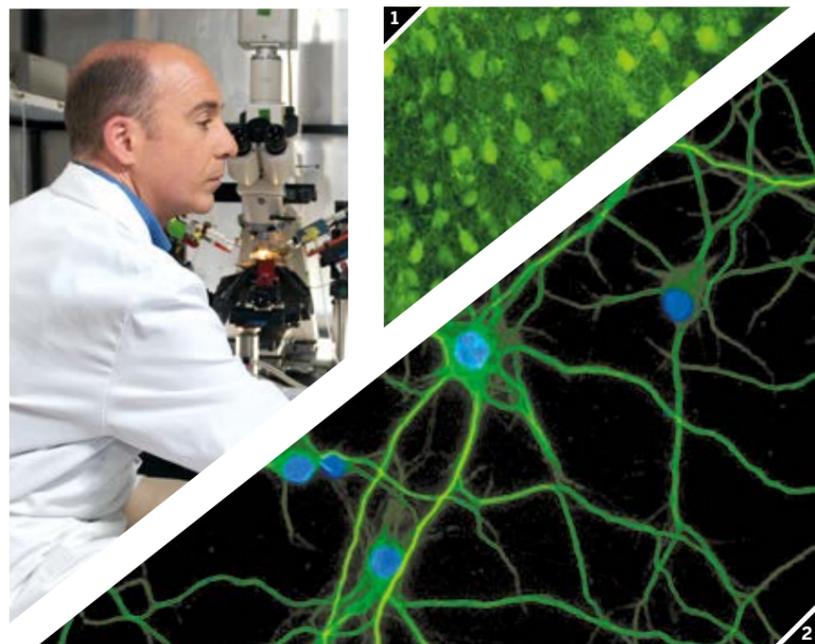
— Le département Neuroscience s'attache à comprendre comment les différents niveaux d'analyse – moléculaire, cellulaire, synaptique et circuits neuronaux – s'articulent entre eux pour que puissent émerger les fonctions mentales. Des recherches fondamentales souvent à l'origine d'avancées médicales considérables.

En ce XXI<sup>e</sup> siècle naissant, comprendre les mécanismes qui président au fonctionnement cérébral constitue un défi majeur pour la recherche fondamentale, et pour ses applications, en particulier dans le domaine de la santé publique. Le département de Neuroscience poursuit sa quête de connaissance dans ce domaine en renforçant les approches dites multi-échelles qui incluent tous les niveaux hiérarchiques, de la molécule au comportement. Le département compte amplifier son action au cours des prochaines années, notamment par le renforcement de collaborations avec ses partenaires pour faire émerger une véritable approche systémique. Cette action vise à consolider le socle de compétence et d'expertises. Elle permet aussi, sur le campus, de mettre en place des programmes de recherche transversaux et innovants qui s'appuient sur l'échange de données provenant d'autres disciplines du vivant (microbiologie, biologie structurale, immunologie, développement, etc.). Cette démarche qui consiste à appréhender le cerveau comme un système ouvert à l'interface avec d'autres systèmes (endocrinien, microbien et immunitaire) ouvrira, sans aucun doute, des pistes nouvelles pour comprendre le fonctionnement du cerveau et offrir de nouvelles applications thérapeutiques.

1. Utilisation de l'imagerie bi-photonique pour analyser des neurones humains transplantés dans le cortex de la souris.

2. Neurones d'hippocampe de souris en culture.

3. Microglie dans le bulbe olfactif de la souris. La microglie est la seule population de cellules du système immunitaire qui réside en permanence dans le cerveau, formant la principale défense immunitaire active de protection et de maintenance de cet organe.



## La diversité du comportement synaptique favorise la co-détection de plusieurs stimuli sensoriels

Le cerveau est un ordinateur ultra-puissant qui doit traiter des informations provenant des sensations issues de notre monde extérieur comme de notre état corporel (monde intérieur) et des processus cognitifs, tant conscients que subconscients. Face à un volume d'informations d'une telle ampleur, le cervelet se charge des tâches sensori-cognitives et sensori-motrices subconscientes, laissant le reste du cerveau se consacrer à d'autres comportements cognitifs importants. Pour ce faire, le cervelet utilise la plus vaste population neuronale (cellules granulaires), qui compte 50 % des neurones du cerveau. Cet extraordinaire arrangement anatomique a incité les neuroscientifiques computationnels à suggérer que si les différents flux d'informations (modalités) pouvaient être traités (corrélés) par une seule cellule granulaire, le cortex cérébelleux pourrait faire office d'ordinateur universel (perceptron multicouche, théorie de Marr-Albus). Il a fallu plusieurs décennies pour démontrer cette caractéristique anatomique de manière satisfaisante. Les modèles d'apprentissage du perceptron multicouche ont néanmoins offert une base théorique fondamentale pour les réseaux de neurones et les algorithmes d'apprentissage automatique utilisés en reconnaissance faciale et vocale numérique.

Le laboratoire de David DiGregorio a apporté un début de preuve absolue de la convergence de plusieurs sens vers des cellules granulaires individuelles, un élément qui manquait pour démontrer la base biologique de la séparation de patterns via l'apprentissage du perceptron multicouche. Il a également découvert que les entrées synaptiques véhiculant les différents sens se comportaient de la même façon pour une modalité sensorielle donnée, mais très différemment d'une modalité à une autre. Cette diversité synaptique suggère une temporalité de la séparation de patterns, étendant la puissance computationnelle du cervelet au-delà de ce que l'on imaginait.

En savoir plus : Chabrol et al., *Nature Neuroscience*, 18, 718-727, doi : 10.1038/nn.3974 (2015).

## Hypervulnérabilité à l'exposition sonore : compréhension d'un mécanisme sous-jacent ouvrant la voie à des perspectives thérapeutiques

Le laboratoire de Christine Petit avait découvert que les mutations du gène *Pjvk*, qui code la pejkine, sont à l'origine de la forme récessive de surdité neurosensorielle DFNB59. Les individus et souris déficients en pejkine (*Pjvk*<sup>-/-</sup>) présentent cependant des phénotypes auditifs variables. Ce laboratoire a cherché à comprendre l'origine de la variabilité phénotypique inhabituelle de cette forme de surdité. Sa démarche exigeait d'élucider le rôle de la pejkine, alors totalement inconnu. S'appuyant sur leur observation de la corrélation entre l'élévation des seuils auditifs et le nombre de souriceaux par cage, les chercheurs ont formulé l'hypothèse d'un possible effet délétère des vocalisations des souriceaux sur le système auditif des souris *Pjvk*<sup>-/-</sup>, c'est-à-dire une hypervulnérabilité à l'exposition sonore en l'absence de pejkine. Ils ont montré que les cellules ciliées sensorielles auditives et les neurones de la voie auditive chez les souris *Pjvk*<sup>-/-</sup> et des individus dépourvus de pejkine sont extrêmement vulnérables au bruit. Les organes sensoriels auditifs des souris *Pjvk*<sup>-/-</sup> portent les marques d'un stress oxydatif majeur avec une altération des défenses antioxydantes. Les chercheurs ont

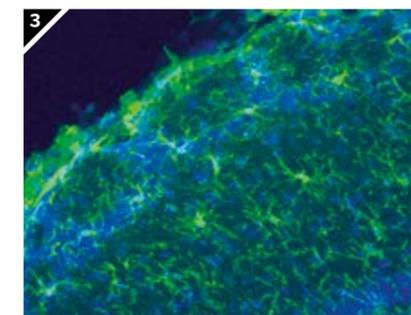
découvert que la pejkine est associée à des peroxyosomes, organites impliqués dans l'homéostasie d'oxydoréduction. Dans les cellules ciliées *Pjvk*<sup>-/-</sup>, ces organites portent des anomalies structurales après le développement de l'audition. Ayant observé que la pejkine est indispensable à la prolifération des peroxyosomes induite par le stress oxydatif, les chercheurs se sont demandé si la réponse à l'exposition au bruit, connue pour déclencher un stress oxydatif chez les animaux, pouvait impliquer une prolifération des peroxyosomes chez des souris normales. La réponse est oui : le bruit induit immédiatement une régulation positive de la transcription du gène *Pjvk* chez les souris de type sauvage et une prolifération des peroxyosomes dans le système auditif.

Ces découvertes révèlent que la prolifération des peroxyosomes protège le système auditif des dommages liés à une surexposition au bruit grâce à l'activité antioxydante de ces organites. Elles indiquent que les patients porteurs d'atteintes du gène qui code la pejkine doivent éviter les environnements bruyants et que le port de prothèses auditives appelle une association à un traitement antioxydant efficace. La capacité des chercheurs à prévenir la surdité liée au bruit chez les souris *Pjvk*<sup>-/-</sup> par transfert intracochléaire d'ADNc du gène *Pjvk* ouvre des perspectives thérapeutiques pour la surdité liée à la surexposition sonore qui, selon l'OMS, pourrait toucher un milliard de personnes dans le monde en 2050.

En savoir plus : Delmaghani et al., *Cell*, 5 nov. 2015; 163(4):894-906. doi : 10.1016/j.cell.2015.10.023.

## La perte de neurogenèse adulte à l'origine de la dépression

Un nombre croissant de comptes rendus cliniques montrent que la dépression majeure se caractérise par des déficits olfactifs marqués, dont on ne connaît pas les mécanismes sous-jacents. Nous avons utilisé un modèle animal de dépression afin de déterminer si une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien pouvait suffire à engendrer des déficits olfactifs. Nous avons découvert qu'une administration chronique de corticostérone induit des déficits marqués de l'acuité olfactive, de la discrimination fine et de la mémoire olfactive et réduit considérablement la neurogenèse du



cerveau adulte. Mais surtout, l'antidépresseur fluoxétine (c'est-à-dire le Prozac) restaure la neurogenèse adulte, soigne les états dépressifs et améliore les performances olfactives. Une analyse détaillée de néo-neurones a montré que leur morphologie était favorisée par la fluoxétine dans les

## Une nouvelle stratégie d'analyse de neurones humains

De nombreuses maladies psychiatriques humaines ont une contribution génétique et sont liées à une altération du développement du cerveau. C'est le cas des troubles du spectre autistique (TSA) et de la schizophrénie. Il a été développé une nouvelle stratégie d'analyse des neurones humains au cours de leur développement après transplantation dans le cerveau de rongeurs. Ces neurones humains suivent leur programme de maturation inné, entre 3 à 12 mois. Cette technologie permet un accès unique pour une analyse fine du développement de neurones humains, de leurs propriétés fonctionnelles, et pour identifier les conséquences des mutations du génome et polymorphismes humains liés aux maladies mentales. Ces approches sont utilisées par l'unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques pour étudier des neurones humains, dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSC), exprimant des polymorphismes dans les gènes codant spécifiquement pour le récepteur nicotinique.

deux régions du cerveau dans lesquelles la production de neurones est continue (c'est-à-dire l'hippocampe et le bulbe olfactif). Nos données révèlent que des niveaux élevés de corticostérone atteints durant un épisode de stress chronique entraînent des déficits olfactifs tandis que les traitements antidépresseurs sont capables de rétablir l'olfaction. Ces découvertes mettent en évidence un nouvel effet thérapeutique de la fluoxétine. Nous menons actuellement une étude préclinique sur la dysfonction olfactive dans les troubles dépressifs majeurs à l'hôpital du Kremlin-Bicêtre où nous utilisons nos tests olfactifs innovants afin d'évaluer la gravité des dépressions.

En savoir plus : Siopi et al., *The Journal of Neuroscience* 36, 518-531.

## Parasites et insectes vecteurs

— Le département Parasites et insectes vecteurs sonde le mode de vie des parasites et leurs vecteurs. Le programme de recherche répond aux enjeux mondiaux de santé publique en termes de prévention, contrôle et traitement antiparasitaire.

Le département étudie trois parasites eucaryotes majeurs responsables de maladies graves et aux répercussions sanitaires et économiques importantes, qui touchent la plus grande partie du monde : *Plasmodium spp.*, agents du paludisme, *Leishmania spp.*, agents des leishmanioses, et *Trypanosoma spp.*, responsable de la maladie du sommeil. Le moustique *Anopheles*, vecteur des *Plasmodium* et de nombreux arbovirus, est étudié, ainsi que la mouche tsé-tsé, vecteur des trypanosomes africains. Les travaux du département associent à la recherche fondamentale, sur des modèles *in vitro* et *in vivo*, avec une importante implication sur le terrain, surtout en Afrique et en Asie, une recherche appliquée, notamment sur les bases de la résistance aux antipaludéens, ainsi que l'identification de nouveaux médicaments antiparasitaires. Des modèles originaux et de nouveaux outils expérimentaux sont développés pour mieux comprendre les interactions dynamiques que ces micro-organismes établissent avec leur hôte, pour décoder les bases fondamentales du parasitisme et de la transmission par les vecteurs, pour élucider les mécanismes d'invasion de l'hôte, ainsi que pour déterminer les facteurs de virulence, la pathologie et les stratégies de survie de ces divers organismes.

6 entités de recherche

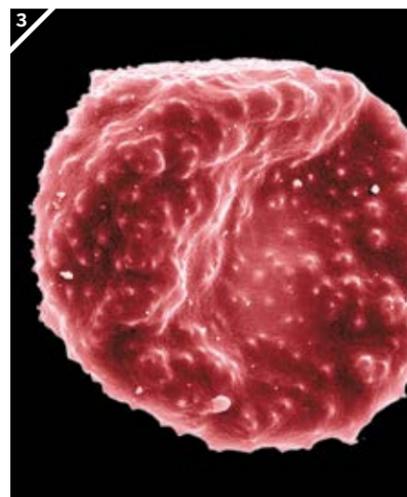
1 centre de production et d'infection des anophèles (Cepia)

1. Cellule de macrophage péritonéal infectée par le parasite protozoaire *Leishmania major* (rouge, actine; vert, tubuline; bleu, marquage nucléaire).

2. Mouche tsé-tsé (*Glossina*). Vecteur de la trypanosomose africaine ou maladie du sommeil.

3. Microscopie électronique d'un globule rouge parasité par *Plasmodium falciparum*.

4. *Trypanosoma vivax* - forme sanguine responsable de la trypanosomose animale ou Nagana.



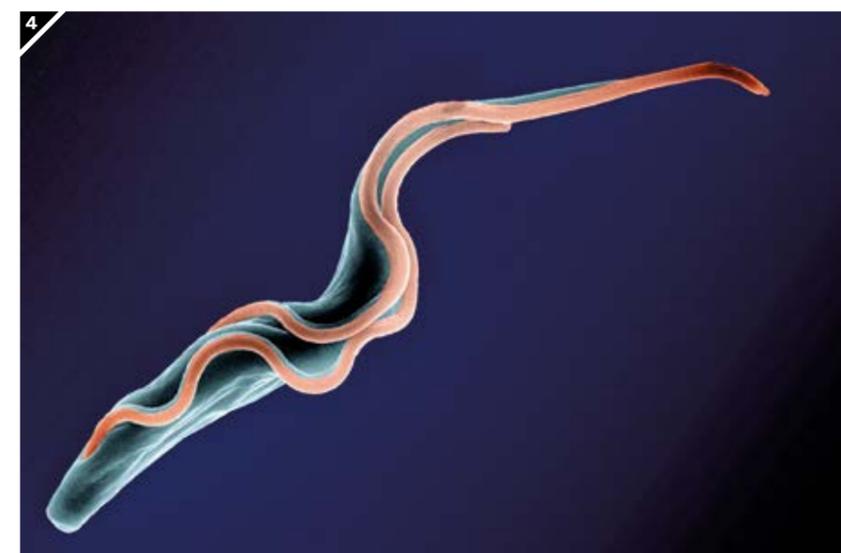
### Paludisme : la régulation génique post-transcriptionnelle des protéines d'invasion

*Plasmodium*, le parasite responsable du paludisme, infecte les globules rouges. Le travail a consisté à identifier une protéine de liaison à l'ARN, Alba1, comme acteur moléculaire important dans la régulation génique post-transcriptionnelle du stade sanguin du parasite *P. falciparum*. En utilisant un profilage transcriptomique, il a d'abord été identifié un certain nombre d'ARN messagers qui se lient à Alba1 et dont certains codent les protéines d'invasion. Ensuite, il a pu être établi que pour quelques-uns de ces ARN messagers, la liaison à Alba1 était corrélée à la répression translationnelle dans les trophozoïtes, tandis que la libération de ces ARN messagers d'Alba1 dans les stades matures était liée à la synthèse des protéines (Vembar et al., *Genome Biology*, 2015). La mise au point d'un logiciel off line, appelé Protospacer Workbench, a permis la conception rapide et flexible d'un ARN guide Cas9 pour l'édition génomique basée sur CRISPR/Cas9. La conception de cet ARN guide optimal est extrêmement importante pour éviter les activités non spécifiques de l'endonuclease Cas9. Les logiciels existants comportant divers inconvénients, l'utilisation de Protospacer Workbench a révolutionné l'édition génomique basée sur CRISPR/Cas9 pour les parasites pathogènes tels que *P. falciparum* et *Leishmania spp* dont le génome a toujours été difficile à éditer (MacPherson and Scherf, *Nature Biotechnology*, 2015).

### Trypanosomose africain : un nouveau facteur de virulence régulant l'infection de la mouche tsé-tsé identifié dans le flagelle du parasite

Responsable de la maladie du sommeil, le parasite unicellulaire *Trypanosoma brucei* doit passer de l'intestin aux glandes salivaires de la mouche tsé-tsé, son hôte vecteur, pour pouvoir être transmis par piqûre à des vertébrés, y compris l'homme. Le trypanosome possède un flagelle, un organe qui assure de multiples fonctions cellulaires. Nous avons purifié les flagelles

intacts du parasite et déterminé leur composition moléculaire. Une des nouvelles protéines appartient à la famille des arginine kinases qui est composée de trois membres. L'unité Biologie cellulaire des trypanosomes a démontré qu'un seul gène encode l'arginine kinase 3 (AK3) qui est caractérisée par la présence d'une courte insertion de 30 acides aminés nécessaire et suffisante pour le ciblage à la membrane du flagelle. L'AK3 est exprimée à tous les stades du développement parasitaire et en particulier lors de l'infection chez la mouche tsé-tsé. Après délétion du gène codant pour l'enzyme, la régulation énergétique de la mobilité parasitaire est perturbée. La migration et le développement dans l'insecte des trypanosomes dépourvus de l'AK3 sont drastiquement réduits, démontrant un rôle central de cette enzyme dans le pouvoir infectieux du parasite chez la mouche tsé-tsé (Ooi et al., *PLoS ONE*, 2015).



### Vecteurs : le microbiome des moustiques vecteurs peut influencer la transmission du paludisme

Les membres appartenant au complexe *Anopheles gambiae* sont les principaux moustiques vecteurs du parasite responsable du paludisme humain en Afrique. D'autres espèces de moustiques apparentées à ce complexe transmettent efficacement le

parasite, même si elles présentent des différences écologiques, en particulier dans la composition de la flore microbienne présente au sein des gîtes larvaires. Nous avons émis l'hypothèse que l'exposition différentielle aux pathogènes environnementaux a influencé l'évolution des gènes immunitaires des moustiques. La séquence d'un panel de gènes immunitaires dits candidats a été analysée à partir d'anophèles sauvages provenant du Burkina Faso en Afrique de l'Ouest (Mitre et al., *PLoS Pathogens*, 2015). Cette analyse montre des signatures de différenciation génétique de la population de moustiques et a ainsi permis d'identifier de nouveaux

### À l'honneur



Dr Rogerio Amino, chef de l'unité Infection et immunité paludéenne

En octobre 2015, l'unité Infection et immunité paludéenne dirigée par le Dr Rogerio Amino a été créée au sein du département des Parasites et insectes vecteurs. Au cours des dernières années, le Dr Amino a apporté des contributions majeures dans le domaine du paludisme, notamment la découverte d'une nouvelle phase cutanée dans l'infection palustre, ainsi que la mise en évidence, d'une part des mécanismes immunitaires permettant l'élimination des hépatocytes infectés et, d'autre part, des stratégies parasitaires d'évasion et de manipulation des cellules hôtes. En utilisant des approches fonctionnelles pour l'étude du comportement du parasite *in vivo* et le criblage d'antigènes protecteurs, sa nouvelle unité va maintenant se concentrer sur l'identification des déterminants nécessaires à l'infection et la protection immunitaire de l'hôte, afin d'aboutir au développement d'un vaccin multigénique contre le paludisme.

facteurs immunitaires chez ces moustiques. L'inactivation génique de ces nouveaux facteurs immunitaires a rendu les moustiques beaucoup plus sensibles à l'infection du parasite responsable du paludisme. Par ailleurs, il a été montré que certains de ces facteurs immunitaires étaient capables d'interagir biochimiquement pour former des complexes de protéines immunitaires. Ainsi ce profil génétique évolutif, identifié à partir de la population naturelle de moustiques, constitue une nouvelle classe d'outils pour identifier des gènes pouvant bloquer le développement des parasites responsables du paludisme dans les moustiques vecteurs.

## Virologie

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

Les 17 entités du département se consacrent à la révélation de la structure de protéines virales ou d'organisations moléculaires, la découverte de nouveaux déterminants de pathogénicité des virus et des mécanismes de leur multiplication ainsi qu'à la compréhension de leurs interactions complexes avec les mécanismes de défense de l'hôte. Les virus étudiés sont les virus respiratoires comme celui de la grippe, les virus à l'origine de cancers, (papillomavirus, HTLV ou les virus des hépatites B et C), les rétrovirus tels que le VIH, et les virus transmis par les insectes et responsables de maladies sévères (dengue, chikungunya, fièvre jaune, fièvre de la vallée du Rift) ou encore les virus responsables de fièvres hémorragiques (virus de la fièvre de Lassa). Ses chercheurs ont su nouer de fructueuses collaborations aussi bien sur le campus parisien qu'avec le Réseau international des Instituts Pasteur. Avec la mise au point de candidats vaccins, le criblage de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement d'outils de diagnostic, le département de Virologie développe des projets de recherche translationnelle. En abritant plusieurs centres de référence et collaborateurs de l'OMS, il joue un rôle prépondérant dans la surveillance épidémiologique des infections virales.

1. Un macrophage primaire humain infecté par un VIH pseudovirus portant le gène de la luciférase.

2. L'une des toutes premières photographies du virus VIH-1 (HIV-1) du sida, prise le 4 février 1983.

3. La transmission du VIH-1 de cellule à cellule. Lymphocyte infecté par le VIH-1 (en pseudo-couleur jaune) en contact avec des lymphocytes non infectés (en bleu et rose).

4. *Aedes albopictus* dans un insectarium.



### Rémission de l'infection par le VIH chez une enfant infectée par voie materno-fœtale qui a reçu des traitements antirétroviraux dès la naissance

L'unité HIV Inflammation et persistance a contribué à mettre en évidence une rémission prolongée de l'infection par le VIH chez un patient né séropositif qui avait reçu dès sa naissance un traitement par antiviraux discontinué six années plus tard. Cette observation faite sur une jeune adulte contaminée à sa naissance conforte les résultats déjà obtenus par la même équipe et ses collaborateurs dans la cohorte ANRS EP47 VISCONTI, constituée de personnes contaminées à l'âge adulte, et pour lesquels une rémission de l'infection par le VIH était associée à un traitement anti-retroviral pris au cours des premiers mois qui avaient suivi leur contamination. Le caractère particulier de cette cohorte est que ses membres continuent de contrôler l'infection plus de 10 ans après l'arrêt du traitement. Cette jeune adulte était dépourvue de facteurs génétiques connus pour être associés à un contrôle naturel de l'infection et après la naissance incapable de contrôler sa virémie en absence de traitement efficace; il est vraisemblable que c'est bien l'administration précoce d'antiviraux qui lui a permis d'être en rémission 12 ans après sa dernière prise. Ces observations princeps ont contribué à la recommandation thérapeutique émise récemment qui consiste à mettre sous traitement antirétroviral tous les patients infectés par le VIH, et en particulier les enfants nés de mères séropositives, et cela le plus tôt possible après leur naissance, dès que l'infection par le VIH est confirmée.

### Nouvelles stratégies pour la construction d'un vaccin efficace contre les quatre formes de dengue

La dengue est une maladie virale transmise par les moustiques et très répandue dans les régions tropicales. Souvent bénigne et se manifestant essentiellement par des symptômes de type grippaux, elle peut cependant évoluer vers une fièvre hémorragique souvent létale. Il existe quatre sérotypes différents de virus de dengue, appelés DEN1, 2, 3 et 4. Malgré l'absence de protection croisée entre ceux-ci, des anticorps capables de les neutraliser tous les quatre, dénommés « anticorps universels », sont néanmoins produits par les patients infectés. Cette découverte laissait penser que les quatre sérotypes pouvaient présenter une structure formant des déterminants antigéniques communs, reconnus par les anticorps universels, et qui pourrait servir de cible pour la mise au point d'un vaccin efficace contre les DEN1, 2, 3 et 4. Encore fallait-il localiser et déterminer cette structure commune. C'est chose faite grâce à des méthodes de cristallographie et

de reconstitution 3D, utilisées dans l'unité Virologie structurale qui a ainsi identifié le site reconnu par les anticorps universels à la surface du virus. La description de cette structure antigénique commune aux quatre sérotypes ouvre la voie au développement d'un vaccin contre la dengue qui serait efficace contre les quatre formes du virus.



### Épidémie Ebola en Afrique de l'Ouest : la riposte de l'Institut Pasteur

Depuis la mise en évidence de la présence de la souche Ebola-Zaire en Afrique de l'Ouest en mars 2014, l'épidémie d'Ebola qui s'est massivement dispersée dans l'ensemble de la Guinée ainsi qu'au Liberia et en Sierra Leone est, avec plus de 28 600 cas et 11 300 décès, l'épisode épidémique d'Ebola le plus sévère jamais observé depuis la première description de ce virus en 1976. L'Institut Pasteur et le département de Virologie se sont mobilisés au sein de la task force Ebola mise en place dès 2014 en développant des candidats vaccins et en installant un laboratoire de diagnostic dans le Centre de traitement de Macenta, dans le sud-est du pays, en Guinée forestière. Le département de Virologie a contribué à l'envoi sur place de volontaires, chercheurs, ingénieurs ou étudiants, qui se sont relayés pour faire fonctionner ce centre. C'est dans ce centre qu'ont été effectués les tout premiers essais des nouveaux tests de diagnostic par RT-PCR, dont celui sur papier, développés par les équipes de la task force Ebola.

### À l'honneur



Felix Rey reçoit le Prix Pasteur/Weizmann-Servier 2015 pour ses travaux dans le domaine des virus pathogènes émergents

Felix Rey, professeur de l'Institut Pasteur et responsable de l'unité Virologie structurale, étudie les virus responsables d'épidémies mondiales et sévères, comme celui de la dengue, du chikungunya, de l'hépatite C, le virus respiratoire syncytial ou les rotavirus. Ses travaux de recherche et ceux de ses équipes sont consacrés à l'étude de la structure des virus pathogènes et à la compréhension des mécanismes qui leur permettent de pénétrer à l'intérieur des cellules. Ces travaux sont les préalables indispensables à la conception d'agents antiviraux et de vaccins.



Marco Vignuzzi, lauréat du Prix Sanofi - Institut Pasteur

Marco Vignuzzi, responsable de l'unité Populations virales

et pathogénèse, a reçu le Prix Sanofi - Institut Pasteur dans la catégorie « junior » pour ses travaux permettant de prédire quelles mutations permettent à un virus de devenir fortement épidémique ou, au contraire, atténué. Ses découvertes offrent la possibilité d'améliorer la surveillance des populations virales au cours d'épisodes épidémiques et aussi de définir les mutations à introduire dans un génome viral pour construire un vaccin vivant ayant perdu sa virulence.



Noël Tordo prend la direction de l'Institut Pasteur de Guinée

Noël Tordo, responsable de l'unité Stratégies antivirales

du département de Virologie, a pris la direction du nouvel Institut Pasteur de Conakry, en Guinée. Cet Institut est intégré en tant que département autonome à l'Université Gamal Abdel Nasser. Les deux premières unités de recherche, l'une en virologie et l'autre en entomologie disposeront de plateformes de diagnostic de premier plan. L'Institut Pasteur de Guinée aura pour vocation d'assurer la formation d'étudiants, de techniciens et de responsables de laboratoires et de réaliser le diagnostic des maladies à potentiel épidémique, en particulier celles causées par le virus Ebola, les virus de la fièvre de Lassa, de la fièvre jaune, ou de la vallée du Rift, ainsi que celui de la grippe.



Médecine,  
santé  
publique et  
recherche  
clinique

# Une vision globale portée par le CRT

— Tous les jours, l'actualité nous rappelle que la médecine et la santé publique sont au cœur des missions pasteurienues, et ces thèmes guident les choix stratégiques à opérer. Le Centre de recherche translationnelle (CRT), par son positionnement transversal, aide à coordonner les actions des différents acteurs impliqués dans ces domaines, dans l'objectif de valoriser les résultats par des phases précliniques ou cliniques.

L'objectif du CRT est d'apporter une aide concrète aux chercheurs, en les guidant au quotidien pour formaliser leurs questions scientifiques, les aider à rédiger leurs projets, trouver les partenaires cliniques indispensables, et réaliser les démarches éthiques et réglementaires. Ceci suppose une structuration en profondeur de ces activités complexes, des compétences diversifiées (cliniques, technologiques, bioinformatiques et biostatistiques), et des partenariats extérieurs forts avec les cliniciens que le CRT peut offrir.

S'appuyant sur l'excellence des équipes de recherche, le Centre de recherche translationnelle se propose d'aider les chercheurs à monter des projets ambitieux pouvant faire appel aux technologies de pointe (*technical core* du CRT), ou améliorant la faisabilité de leurs projets. Dans cette optique, les différentes composantes du CRT ou de la Direction affaires médicales et santé publique sont sollicitées, que ce soit pour l'accès aux échantillons, la constitution de cohortes et de biobanques (ICAReB, CNR, Milieu intérieur...), ou la gestion des aspects éthiques et réglementaires des projets (cellule éthique, *clinical core* du CRT). La vision intégrée au sein du guichet unique des différentes composantes nécessaires à la recherche translationnelle renforce la cohérence générale de l'ensemble.

L'absence de structure hospitalière au sein du campus (en dehors du Centre médical) donnant un accès direct aux cliniciens et aux patients, constitue un défi qui implique une politique de «re-médicalisation», traduite par des relations institutionnelles plus étroites établies avec des structures hospitalières. C'est dans cet esprit qu'ont été mis en place :

1. des postes d'accueil pour les internes et les assistants ;
  2. des contrats « d'hôpitaux affiliés », le premier ayant été signé avec le centre hospitalier Sainte-Anne le 27 novembre 2015, d'autres projets étant attendus avec les structures hospitalières dépendant de l'AP-HP, au premier rang desquels l'hôpital Necker-Enfants malades et l'hôpital Cochin ;
  3. des « contrats d'interface concrétisés en 2015 par quatre médecins qui travaillent aujourd'hui directement au sein des unités de recherche avec lesquelles ils sont en interaction, libérés partiellement de leurs contraintes hospitalières ;
  4. des « unités mixtes » créées entre un service clinique et une unité de recherche, qui viennent compléter le dispositif en instaurant des liens entre service clinique et unités de recherche de l'Institut Pasteur.
- On constate ainsi que cette «re-médicalisation» concerne maintenant des individus (contrat d'interface), des unités de recherche (unités mixtes) et des institutions (hôpitaux affiliés).

Les différents partenariats noués, au-delà de la réalisation des projets scientifiques, constituent bien des actions structurantes, inscrites dans la durée, et qui vont permettre de constituer un socle fort pour la recherche translationnelle de demain. On note également que l'ensemble de ces actions, aides concrètes aux chercheurs mais aussi structuration des activités, se décline également au sein du Réseau international des Instituts Pasteur. La vision de la recherche clinique à l'international fait partie intégrante des réflexions portées par le CRT, en lien avec d'autres structures telles que la Direction internationale ou le *Center for Global Health*.

## Centre de recherche translationnelle (CRT)

— Le Centre de recherche translationnelle (CRT) de l'Institut Pasteur a pour but de faciliter le transfert de connaissances de la recherche fondamentale à la recherche clinique appliquée et inversement, de manière à améliorer la prise en charge des patients et la compréhension des maladies.

Le centre comprend diverses structures et activités complémentaires :

- Une structure clinique qui met en place et coordonne les activités de recherche clinique, s'assure de l'obtention des autorisations éthiques et réglementaires, et suit les projets en cours ;
- Une structure technologique, en lien avec le Citech, qui permet l'accès à des technologies de pointe sélectionnées pour satisfaire la recherche translationnelle ;
- Une expertise bioinformatique et biostatistique qui aide à l'analyse des données, en lien avec le C3BI ;
- Une activité de prélèvements, de recueil de consentement informé et de collection, incluant des échantillons de volontaires sains (ICAReB, Milieu intérieur) et de patients ;
- Des activités de soins (le Centre médical de l'Institut Pasteur, équipes médicales d'autres structures de soins incluant les hôpitaux affiliés ou les hôpitaux des contrats d'interface et unités mixtes) ;
- Une composante animation scientifique et communication, dont les activités se déclinent tant en interne qu'en externe à l'Institut Pasteur.

Le « guichet unique » du CRT permet un accès unique à ces sous-structures de manière à ce que les chercheurs intéressés par la recherche translationnelle reçoivent un support intégré pour la maturation et la réalisation de leur projet.

### Un nouveau directeur, Stanislas Pol

Le professeur Stanislas Pol a été nommé directeur du Centre de recherche translationnelle en janvier 2015. Stanislas Pol est un clinicien, chef du département d'Hépatologie de l'hôpital Cochin, professeur à l'université Paris-Descartes et directeur d'une équipe de recherche au sein de l'unité 1223 du département d'Immunologie. La recherche clinique et translationnelle qu'il réalise est centrée sur les hépatites virales et la fibrogénèse hépatique.

### La plateforme technologique du CRT

La plateforme technologique du CRT regroupe l'ancien centre d'immunologie humaine et la plateforme de cytométrie. Trois nouveaux laboratoires ont été ouverts en 2015 : le laboratoire de tri cellulaire, le laboratoire de cytométrie de flux et d'analyse des protéines et le laboratoire moléculaire. Ce dernier est conçu pour permettre toutes les étapes d'étude des acides nucléiques : de la préparation de l'ARN aux étapes post PCR avec des espaces dédiés à chaque étape. L'une des principales activités de la plateforme est la formation mensuelle des utilisateurs pour les rendre autonomes sur les technologies disponibles. En collaboration avec le Centre d'enseignement, le Centre de recherche translationnelle a organisé cette année, pour la première fois, la séance de travaux pratiques pour les étudiants du master 2 d'immunologie approfondie. Ces travaux pratiques visaient à étudier le système immunitaire de volontaires sains avec les technologies de pointe présentes sur la plateforme.

### Animation scientifique

Le **Quart d'heure Pasteur-médecine** a pour objectif de fédérer la communauté et permettre aux chercheurs d'appréhender les questions cliniques. Les cliniciens sont invités à faire de courtes présentations des maladies qu'ils traitent. Ils commencent habituellement leur présentation par des cas cliniques et les finissent par les questions en suspens dans la pathologie, questions qui peuvent donner lieu à des collaborations. En 2015, 19 Quart d'heure Pasteur-médecine ont eu lieu sur des sujets aussi divers

que la maladie de Crohn, la maladie de Parkinson, l'autisme, la sclérodémie, les fibroses pulmonaires, la tuberculose multirésistante, le VIH, les allergies ou encore les déficits immunitaires.

Dans le même esprit, le CRT organise les **Quart d'heure Pasteur-sciences** où les chercheurs sont invités à présenter leurs recherches dans les services hospitaliers de manière à établir de nouveaux liens.

Tous les deux mois, des intervenants impliqués dans la recherche clinique sont invités à venir s'exprimer lors des **matinales du CRT** sur des sujets d'actualité.

### Créer des liens avec la communauté médicale

Le Centre de recherche translationnelle renforce les liens de l'Institut Pasteur avec la communauté médicale à divers niveaux : financement de personnes (master 2, postes d'accueil, contrats d'interface), création d'unités mixtes Institut Pasteur-APHP, création du statut d'hôpital affilié (le premier a été signé avec l'hôpital Sainte-Anne).

Le CRT a financé cette année trois étudiants médecins en master 2. L'une travaille sur des modèles de thérapie génique pour une maladie rare de l'audition dans l'équipe de Christine Petit, l'autre étudie les relations entre dépression et homéostasie musculaire dans l'équipe de Fabrice Chrétien, le troisième travaille sur le cancer gastrique et les infections dans l'équipe de Philippe Sansonetti.

Huit postes d'accueil ont été sélectionnés permettant à de jeunes médecins de poursuivre leur recherche à l'Institut Pasteur.

Quatre postes de contrats d'interface ont été financés permettant à des médecins plus avancés dans leur carrière de développer des projets de recherche. Divers domaines sont concernés : l'infectiologie, la neuropsychiatrie et la rhumatologie.

Des unités mixtes ont été créées entre l'unité de Lars Rogge et le service de rhumatologie de l'hôpital Cochin, ainsi qu'avec le service d'hématologie de l'hôpital Saint-Louis. De même, une unité mixte a été créée entre l'unité de Philippe Sansonetti et le service de gastro-entérologie de l'hôpital Henri Mondor.

### Exemples de projets financés

#### Lutte contre la formation de biofilm bactérien

La formation de biofilm bactérien sur les dispositifs médicaux est responsable des infections acquises en cours d'hospitalisation (infections nosocomiales). Ces biofilms étant peu sensibles aux antibiotiques, les traitements classiques sont peu efficaces et le retrait des dispositifs contaminés par les biofilms est souvent la seule option thérapeutique. Ainsi la lutte contre les biofilms est un enjeu important de santé publique. L'équipe de Jean-Marc Ghigo a trouvé de nouvelles stratégies qui ont prouvé leur efficacité *in vitro* et *in vivo* pour lutter contre les biofilms : ils ont maintenant besoin d'être évalués dans des tests cliniques. Le Centre de recherche translationnelle finance les études pré-cliniques associées à ce travail.

#### Maladie de Verneuil

Environ 700 patients souffrant de la maladie de Verneuil, une maladie chronique dermatologique invalidante sont suivis par le Dr Aude Nassif au Centre médical de l'Institut Pasteur. Une collaboration a débuté avec le département d'immunologie pour mieux comprendre les réponses immunitaires dans les biopsies cutanées de ces patients et réaliser un screening des molécules présentes dans le sébum.

#### Anticorps neutralisants contre l'hépatite B

Le projet d'Hugo Mouquet vise à mieux caractériser les anticorps neutralisants anti-hépatite B chez les rares patients avec une infection chronique par le virus de l'hépatite B qui font une séroconversion HBs/anti-HBs et à comparer ces anticorps à ceux présents chez les sujets vaccinés.

Le Quart d'heure Pasteur-médecine fédère la communauté et permet aux chercheurs d'appréhender les questions cliniques.

LES QUART D'HEURE PASTEUR-SCIENCES PERMETTENT AUX CHERCHEURS DE PRÉSENTER LEURS RECHERCHES DANS LES SERVICES HOSPITALIERS DE MANIÈRE À ÉTABLIR DE NOUVEAUX LIENS.

# CNR et CCOMS

— L'Institut Pasteur héberge 15 Centres nationaux de référence (CNR - à Paris et à Lyon) ainsi que quatre CNR-laboratoires associés (en Guyane) qui bénéficient de l'environnement scientifique des unités de recherche, et des structures d'appui telles que la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU). Sept de ces CNR sont également centres collaborateurs pour l'OMS (CCOMS), et un CNR/CCOMS a été désigné laboratoire de référence de l'Organisation mondiale de la santé animale. Un CCOMS est expert pour les entérovirus (notamment le poliovirus).

Nommés pour cinq ans par le ministre des Affaires sociales et de la santé, ces laboratoires experts sont des observatoires des maladies transmissibles sur le territoire français. Ils appuient les autorités sanitaires en matière de diagnostic, de surveillance épidémiologique et de recherche, et contribuent ainsi à la mission de santé publique de l'Institut Pasteur.

**Le projet PIBnet : une vision globale, mutualisée, et innovante de la surveillance et de la veille en santé publique.** Ces dernières années, les développements épidémiologiques des maladies infectieuses démontrent la nécessité de structures nationales réactives, capables de mettre en œuvre et de développer rapidement des outils performants pour le diagnostic et la caractérisation microbiologique des cas dans le cadre de l'investigation épidémiologique. Ces développements technologiques sont au cœur de l'expertise des CNR, du fait de leur connaissance des syndromes, maladies et pathogènes, et de leur affiliation à des unités de recherche et de leurs liens avec leurs homologues étrangers.

L'Institut Pasteur joue un rôle national et international clé dans ce dispositif. La création de la structure PIBnet au sein de l'Institut Pasteur début 2015 (et dont bénéficiera également l'ensemble du Réseau international des Instituts Pasteur), correspond à une structure nationale à double facette comprenant à la fois un plateau technologique pour l'ensemble des CNR et des expertises pointues au sein de chaque CNR. Elle comprend ainsi :

- une Plateforme d'expertise microbiologique mutualisée (P2M) permettant le développement d'outils d'analyse de génomes entiers et de diagnostic, qui regroupe non seulement les équipements technologiques les plus modernes (séquençage haut débit, spectrométrie de masse...) mais aussi les compétences associées, en particulier en bioinformatique et bioanalyse;

- une structure dédiée aux urgences (24/7), la CIBU, en particulier sur des pathogènes inconnus, et dont la vocation est d'interagir avec les CNR spécifiques. Elle a également capacité à intervenir sur le terrain, en soutien des équipes locales en cas d'épidémie;

- les CNR, au centre du dispositif, bénéficient de l'apport technologique de la plateforme, de la disponibilité de la CIBU et de leur ancrage dans des unités de recherche.

Cette organisation permet d'envisager de générer des projets transversaux, voire des approches syndromiques entre CNR au sein de l'Institut Pasteur et avec les partenaires hospitaliers. Elle permet également de mieux gérer les contraintes réglementaires par la présence de compétences spécifiques (MOT, expérimentation animale, environnement L3). Enfin, elle peut participer à la formation des professionnels de santé vis-à-vis de la communauté, en particulier avec transfert technologique, organisation de formations et accueil de stagiaires, en complément de ce que font les CNR.



En 2015, le CNR *Listeria* a reçu 1903 souches humaines et non humaines, et les a caractérisées et typées. Le nombre de cas humains est en augmentation (404; +8 %), comme observé en Europe. Parmi les 16 investigations de cas groupés effectués avec les autorités compétentes, cinq ont permis d'identifier l'aliment contaminé.

Le CNR *Listeria* participe à une plateforme d'échanges d'informations de l'ECDC lors des alertes sanitaires européennes et à l'amélioration de la surveillance microbiologique moléculaire européenne. Le CCOMS *Listeria* a participé à l'investigation de quatre épidémies en Europe et contribue à la plateforme Infosant (Réseau international des autorités de sécurité sanitaire des aliments) de la FAO et de l'OMS.

Le CNR a adapté son processus analytique et utilise dorénavant la plateforme *Maldi-ToF* et le séquençage génomique des souches. Une méthode de typage par analyse des allèles du core-génome de *Listeria monocytogenes* a été mise au point. Cette méthode a été validée en collaboration avec les CNR américain, danois, canadien et britannique ainsi que l'Institut de veille sanitaire. Le CNR a également mis au point et breveté, en lien avec une autre équipe, une méthode de détermination rapide des complexes clonaux majeurs de *Listeria monocytogenes* par PCR multiplexe. Enfin, le CNR a mené une étude qui a permis de mettre en évidence des clones hypervirulents, et d'identifier des gènes associés aux formes graves de listériose.

L'étude prospective cas-témoin MONALISA qui collecte et analyse les caractéristiques cliniques, radiologiques, biologiques et génétiques de cette infection s'est poursuivie en 2015.

Au cours de la saison 2014-2015 l'épidémie de grippe, de forte intensité, a été marquée par la circulation majoritaire de virus grippaux de sous-type A(H3N2), avec la co-circulation de virus grippaux de sous-type A(H1N1)pdm09 et de type B. Le Centre coordonnateur du CNR des virus *influenzae* a détecté 1 373 virus à partir des 1 482 prélèvements de méde-

cine ambulatoire (réseau Sentinelles et GROG géronto) et des 633 prélèvements hospitaliers (réseau RENAL) qui lui ont été adressés. En médecine ambulatoire, parmi les 842 virus grippaux détectés, 75 % étaient des virus grippaux de type A dont 18 % de virus A(H1N1)pdm09, 56 % de virus A(H3N2), 0,2 % de virus de type A non sous-typés et 25 % étaient des virus grippaux de type B dont 91 % de lignage B-Yamagata. La caractérisation antigénique a révélé que, parmi les virus grippaux de sous-type A(H3N2), une part non négligeable de virus variants, antigéniquement distincts de la souche vaccinale a circulé. Les virus grippaux A(H1N1)pdm09 caractérisés antigéniquement étaient tous analogues à la souche vaccinale A/California/09/2009 et les virus grippaux de type B du lignage B-Yamagata étaient majoritairement analogues à la souche B/Massachusetts/2/2012 incluse dans la composition du vaccin 2014-2015. L'épidémie a été particulièrement sévère chez les personnes âgées et marquée par un excès de mortalité toutes causes, principalement chez les sujets de 65 ans et plus.

Le CNR des hantavirus a reporté en 2015 : 1/ un niveau de détection de cas humains d'infection par un hantavirus en France métropolitaine en 2015 bien au-dessus de la moyenne annuelle de cas détectés sur la période 2003-2014. 2/ la détection d'un cas d'infection par le virus Séoul (confirmé virologiquement) à Paris intra-muros. La détection de cas au niveau européen est peu fréquente et les seuls cas confirmés virologiquement l'ont été en France. 3/ la détection d'un cas d'infection par le virus Tula (confirmé virologiquement), à 60 km à l'est de Paris. La détection de cas pour ce virus européen est très rare. Le pouvoir pathogène de ce virus chez l'homme était discuté. Ce virus avait été détecté chez une seule personne, en République Tchèque, et qui était non immunocompétente. La détection par le CNR est la première chez une personne immunocompétente. Le patient présentait un syndrome fébrile algique avec atteinte de la fonction hépatique. L'infection s'est faite probablement avec la manipulation de campagnols infectés rapportés au domicile du patient par son chat.

# Centre médical

— Le centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP) est l'entité de l'Institut à Paris en contact direct avec les patients : centre de vaccinations, consultations en maladies infectieuses et tropicales, en médecine des voyages, en allergologie et contre la rage.

En 2015  
**45 000**  
passages au  
centre de  
vaccinations  
internationales de  
l'Institut Pasteur

**70 000**  
vaccins  
administrés

**L'activité au sein du CMIP.** Le centre de vaccinations internationales (CVI) de l'Institut Pasteur est le centre de référence pour ceux qui veulent voyager dans des pays où l'environnement et les conditions sanitaires diffèrent de celles que l'on trouve habituellement sur le territoire français. Sa réputation attire un nombre important de personnes désireuses de se faire vacciner, mais souhaitant également obtenir des renseignements spécifiques liés aux voyages programmés. On note ainsi en 2015 plus de 45 000 passages au CVI, pour plus de 70 000 vaccins administrés. On retrouve deux catégories de patients, ceux qui viennent pour des raisons personnelles (voyages familiaux ou de loisirs), et ceux qui viennent pour des raisons professionnelles. Pour cette dernière catégorie, il est intéressant de noter que les entreprises elles-mêmes, ou les ONG, également concernées, adressent leurs personnels au CMIP, dans le cadre de contrats de suivi établis avec l'Institut Pasteur. Ces voyageurs sont ainsi vus avant leur départ, et très souvent également à leur retour. Cette activité rentre dans les consultations de médecine des voyages, pour laquelle l'expertise du centre médical est reconnue internationalement. De ce fait, il est très souvent au cœur de l'actualité et sollicité en cas de pathologie infectieuse émergente. Durant la crise Ebola en 2015, les médecins du centre ont ainsi été amenés régulièrement à prodiguer les conseils de rigueur aux personnes rentrant de pays touchés, ou craignant d'avoir été en contact avec des personnes contaminées. Le sang-froid et le professionnalisme du personnel du centre ont ainsi contribué à calmer les craintes.

Pour l'ensemble de ces activités, la rubrique du site web [pasteur.fr](http://pasteur.fr) dédiée au CMIP et destinée au grand public est d'une grande aide, tant pour les recommandations sanitaires à destination des voyageurs, le calendrier vaccinal ou encore pour les conseils pathologie par patho-

logie. La rubrique santé de [pasteur.fr](http://pasteur.fr) est ainsi une des plus consultées du site.

Outre les vaccinations et les conseils aux voyageurs, pour enfants et adultes – notamment pour les patients fragiles (VIH, transplantés d'organes, autres déficits immunitaires) et les voyageurs humanitaires (y compris, pour cette année 2015, ceux partant en zone épidémique Ebola) –, une part importante de l'activité du CMIP reste consacrée au traitement de maladies importées au retour de voyage, à l'infection par le VIH, aux maladies infectieuses cosmopolites comme la maladie de Lyme. Certaines de ces pathologies sont suivies en collaboration avec le CHU Necker-Enfants malades, au travers du Centre d'infectiologie Necker-Pasteur (CINP). Dans ce cadre, dix médecins du CINP, dont l'activité est répartie entre le service des maladies infectieuses et tropicales de l'Hôpital Necker et le CMIP se rajoutent aux médecins du CMIP et assurent le suivi d'une file active très importante de patients VIH+. Ces consultations génèrent une forte activité de recherche clinique, et des collaborations, notamment avec l'ANRS.

Dans les activités de consultation, on peut citer également la dermatologie, via notamment la prise en charge de la maladie de Verneuil, ayant permis, à l'aide d'une stratégie thérapeutique innovante, adaptée à la gravité de cette maladie orpheline, d'obtenir la mise en rémission d'un grand nombre de patients. Le CMIP assure le suivi d'une file active très importante de patients, et est sollicité très régulièrement pour des avis à l'étranger.

Le Centre de Traitement Antirabique (CAR) assure la prise en charge et le traitement de patients en post-exposition au virus de la rage. Même si aucun cas de contamination en métropole n'a été enregistré depuis de nombreuses années, on recense encore exceptionnelle-

ment des décès chez des personnes contaminées à l'étranger. Deux types de risques avérés existent : avoir été exposé lors d'un séjour à l'étranger, ou avoir été mordu par un animal importé. Le traitement antirabique doit être débuté le plus tôt possible après une exposition (morsure, griffure, léchage sur plaie ou muqueuse). Il consiste en plusieurs injections de vaccins, le plus souvent associées à une sérothérapie. Les vaccins utilisés actuellement sont à la fois très efficaces et bien tolérés.

La consultation en allergologie assure quant à elle la prise en charge de tous les types d'allergie avec son équipe pluridisciplinaire.

## La recherche clinique au sein du CMIP.

Le CMIP participe également à la recherche clinique, en lien direct avec ses orientations médicales : cohortes dans le domaine de l'infection à VIH, physiopathologie de la maladie de Verneuil (microbiologie et génétique, en collaboration avec l'hôpital Necker et la plateforme ICAReB), vaccinologie (interaction des vaccins fièvre jaune et rougeole chez l'enfant).

L'année 2015 a été marquée par la publication de résultats obtenus sur les plans microbiologique et thérapeutique dans la maladie de Verneuil. Ils permettent une meilleure compréhension de la composante microbienne de cette maladie, en démontrant la présence dans les lésions d'une flore bactérienne caractéristique et variable selon le stade de sévérité des lésions cuta-

nées. Ces résultats constituent aussi un début d'explication de l'efficacité de la stratégie thérapeutique novatrice actuellement proposée au centre médical, qui repose sur une antibiothérapie prolongée et adaptée au stade de sévérité. Les résultats positifs observés à ce jour avec ces stratégies devraient être confirmés par un essai thérapeutique prévu dans les années à venir.

Les connaissances nouvelles générées par ces projets justifient pleinement la place du CMIP au sein du Centre de recherche translationnelle (CRT), en démontrant l'appui qui peut être apporté aux questions posées par les cliniciens.

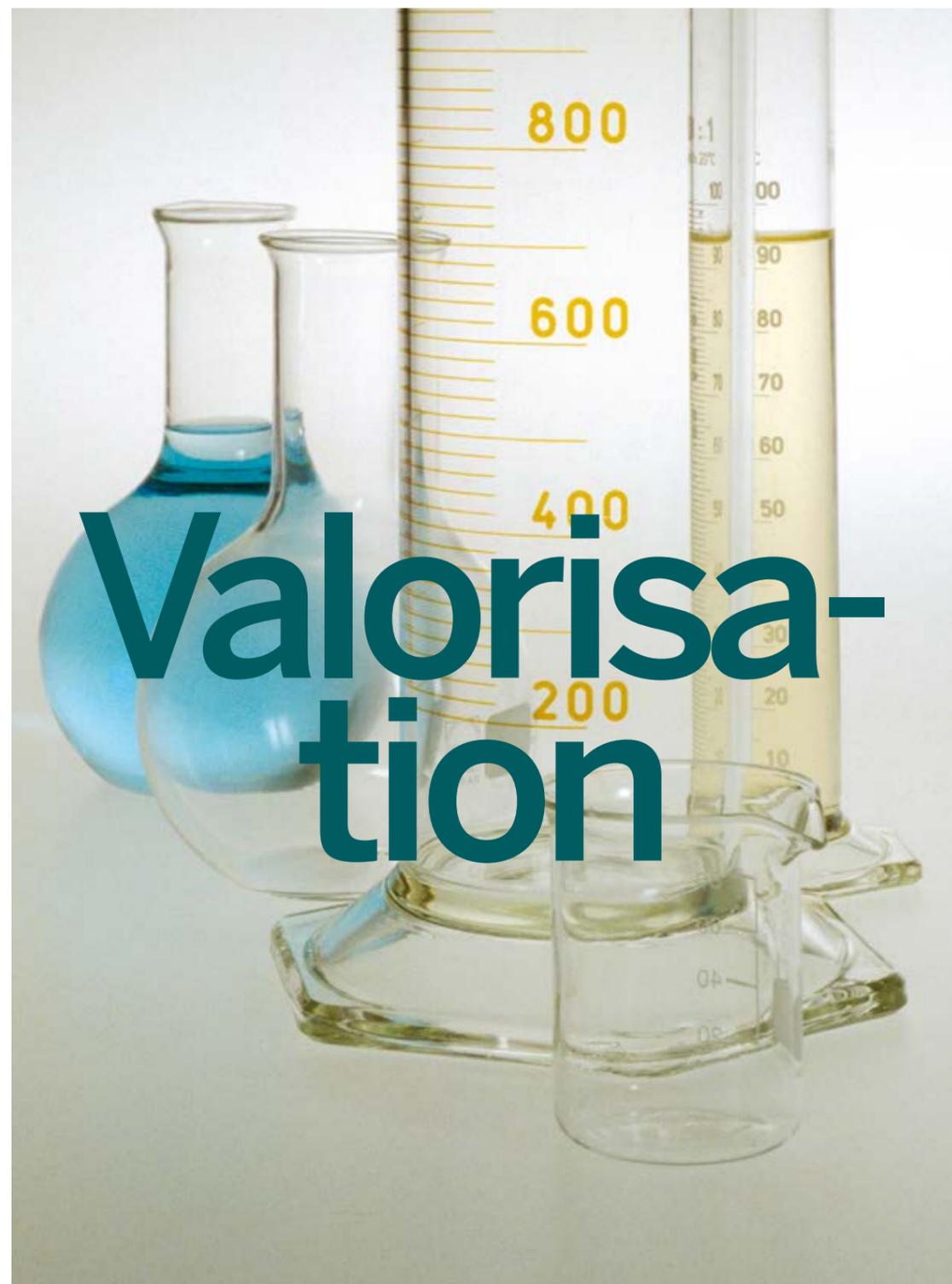
## Le sang-froid et le professionnalisme du personnel du centre contribuent à calmer les craintes.



En 2015  
**12 286**  
consultations  
en maladies  
infectieuses,  
tropicales, médecine  
des voyages et  
dermatologie

**2 419**  
consultations  
pour la rage ont  
été réalisées

**3 588**  
consultations  
en allergologie,  
en 2015



# Développer et pérenniser la recherche

— Après un an d'existence, la Direction du développement et du *grant office* (DDGO) a accompli sa mise en place et déployé son action au service des chercheurs. Elle accompagne les activités scientifiques par une aide au montage de projets, permet l'émergence de thématiques répondant aux enjeux de la recherche biomédicale et du plan stratégique. Elle aide au développement des collaborations, notamment entre Paris et le réseau international.

**Des avancées significatives dans la cartographie des activités scientifiques de l'Institut Pasteur et du réseau international.** L'entreprise de cartographie des activités scientifiques du campus parisien et du réseau international s'est structurée afin de pouvoir décrire, analyser et valoriser les projets des chercheurs, en coopération avec les autres directions support. En 2015, le travail des scientifiques de la Direction du développement a permis d'avoir une visibilité exhaustive de plus de 30 % des activités de l'Institut, l'objectif d'une couverture de 100 % étant fixé à juin 2016. Un outil sur mesure a été mis en place afin de structurer et maîtriser les contenus générés. Une analyse approfondie sur la base de ce travail a conduit à la production d'un rapport complet sur notre activité de recherche à visée diagnostique. Ceci a abouti à la création d'un portefeuille de projets dorénavant pris en charge pour un accompagnement à la valorisation.

**Une année record en termes de succès aux appels à projets européens.** Une démarche systématique de sensibilisation des chercheurs aux appels à projets européens comme source de financement externe a été entreprise depuis 2014. Elle est menée par le bureau de relations et d'information sur l'Europe dont la mission est également de porter la voix de l'Institut Pasteur sur les politiques de recherche que mettent en place les institutions européennes. Aujourd'hui, le succès de nos chercheurs aux bourses du Conseil européen de la recherche (ERC) place l'Institut Pasteur en tête des organisations de recherche européennes lauréates.

**4** ERC Starting Grants, **2** ERC Consolidator Grants, **2** ERC Advanced Grants, **6** bourses individuelles Marie Skłodowska-Curie : l'Institut Pasteur se place en leader français pour ce type de financement

**30 %** des activités scientifiques de l'Institut Pasteur cartographiées, **près de 100** entretiens liés aux déclarations d'inventions parisiennes

**5 M€** engagés via les programmes incitatifs

Plus de **550** projets soumis en réponse à des appels à projets nationaux européens et internationaux.

**Des investissements de grande envergure dans des programmes incitatifs « curiosity-driven », innovants et multidisciplinaires.** Près de 5 M€ ont été engagés via la combinaison d'appels à projets dédiés et d'actions incitatives stratégiques de recherche. 56 nouveaux programmes incitatifs ont été soutenus en 2015 mobilisant 65 unités, le Citech et impliquant 17 Instituts du Réseau. En particulier, le grand programme fédérateur Microbes & cerveau (7 projets) a réellement pris son envol, avec également l'organisation du premier symposium international qui s'est tenu sur le campus en juillet 2015. Les actions incitatives concertées (AIC) en biologie synthétique ont notamment permis le lancement des projets iGEM - PlastiCure (portés par la Direction de l'enseignement) et de valoriser les ressources biologiques de l'Institut Pasteur (par exemple avec l'AIC cyanobactéries).

**Développement de partenariats tournés vers l'Afrique.** La Direction du développement a engagé en 2015 plusieurs actions auprès d'une fondation internationale en santé globale, la fondation Bill et Melinda Gates, et entame avec elle une démarche collaborative pour favoriser l'émergence d'une communauté de scientifiques africains leaders en recherche biomédicale, et les innovations qui permettront de répondre aux objectifs de l'Organisation des nations unies en matière de santé et de développement durable.

# Les applications de la recherche

— La Direction des applications de la recherche et des relations industrielles (DARRI) a pour mission de détecter, promouvoir, accompagner, puis protéger et valoriser les activités inventives de l'Institut Pasteur auprès de partenaires industriels français ou étrangers. L'objectif est de mettre les découvertes issues des laboratoires au service des patients et de la santé publique, et d'assurer ainsi un juste retour de ressources vers l'Institut Pasteur et ses unités de recherche.

**61** déclarations d'invention (DI) enregistrées, soit +13 % par rapport à la moyenne des trois années précédentes

La valorisation de la recherche scientifique est une vocation historique de l'Institut Pasteur. Elle est aussi un enjeu stratégique et central, à la fois générateur de ressources propres essentielles pour l'Institut et moteur de financement des projets nouveaux. Les partenariats académiques et industriels permettent d'apporter aux patients le bénéfice des innovations issues du campus et de financer une recherche performante répondant aux enjeux de santé publique mondiale.

**30** nouveaux brevets prioritaires et 13 dépôts probatoires

**Une gestion dynamique de la propriété intellectuelle.** L'activité d'innovation du campus persiste en 2015 à un niveau élevé au regard des standards nationaux et internationaux avec 61 déclarations d'invention (DI) enregistrées, soit +13 % par rapport à la moyenne des trois années précédentes, générant le dépôt de 30 nouveaux brevets prioritaires et 13 dépôts probatoires (logiciel, savoir-faire, matériel biologique). Notamment, des brevets ont été déposés sur des applications en microbiologie et maladies infectieuses avec la technologie CRISPR-CAS9, sur des tests sensibles et rapides permettant de diagnostiquer des infections fongiques graves, et sur l'activation des cellules souches dormantes *in vivo* ou *ex vivo* ouvrant la voie à la thérapie cellulaire et à la réparation tissulaire.

L'Institut Pasteur a été classé dans la revue *Nature Biotechnology* dans le top dix des meilleures institutions au niveau mondial avec 185 brevets américains et européens accordés pour la période 2010-2014 soulignant la qualité des demandes de brevets et de leur contenu, sur un plan à la fois technique et scientifique.

**Des partenariats à tous les stades de la négociation.** L'Institut Pasteur a conclu en 2015 un accord avec la société américaine BlueBirdBio pour le développement de la technologie DNA-Flap (Lentivirus) favorisant les accords de sous-licences pour diffuser la technologie Lentivirus le plus largement possible et permettre les avancées cliniques avec de multiples acteurs industriels dans le domaine de la thérapie génique, notamment pour le cancer avec les CAR-T cells, ou encore avec des cellules souches reprogrammées pour corriger des gènes impliqués dans de nombreuses maladies génétiques.

L'Institut Pasteur a également conclu positivement la résolution de discussions avec la société Qiagen dans le domaine des tests de diagnostic des infections par les virus HPV à haut risque.

Un accord de licence mondiale exclusive de propriété intellectuelle a été signé en mai 2015 avec la société suisse Stragen. Il porte sur des dérivés de composés inédits, appelés STR-324, inhibiteurs doubles des enképhalinases (DENKI) endogènes, pour le traitement de la douleur. Il est entré en phase I d'essai clinique au troisième trimestre 2015.

Les partenariats de collaboration de recherche avec les industriels demeurent des enjeux importants pour développer les innovations issues de la recherche pasteurienne en nouveaux produits au service de la société et pour répondre aux problèmes de santé publique mondiale. À cet effet, un nouveau partenariat stratégique a été signé en 2015 entre l'Institut Pasteur et l'Institut

Mérieux. De même, un accord-cadre et un premier contrat spécifique de recherche ont été conclus avec la société américaine Moderna Therapeutics pour explorer les applications vaccinales des ARNm modifiés chimiquement. Enfin, un accord de partenariat avec Integragen a été conclu en mars 2015 pour les activités de séquençage à haut débit des Centres nationaux de référence (CNR) et des collections microbiologiques de l'Institut Pasteur.

Le Département des applications de la recherche et des relations industrielles a généré 38,4 M€ de redevances en 2015, en augmentation de 8 % comparé à la moyenne des trois dernières années, et 3,8 M€ dans le cadre des contrats de collaboration de recherche avec les partenaires industriels, totalisant ainsi un revenu brut s'élevant à 42,2 M€.

Cette année vigoureuse est particulièrement importante dans un contexte difficile lié à l'expiration progressive de brevets historiques et au regard du contexte juridique compliqué aux États-Unis, suite à la décision « Myriad » de la Cour Suprême.

Dans la continuité des actions entreprises et de la délivrance de nouveaux brevets HIV en 2012 et 2013, des initiatives ont été prises en 2015 et seront poursuivies en 2016 pour conclure un nouvel accord majeur dans ce domaine.

## L'Institut Pasteur dans le top 10\* des meilleures institutions au niveau mondial.

\* *Research Biotech Patenting 2014, Brady Huggett & Kathryn Paisner Nature Biotechnology, July 2015.*





# Enseignement

## Transmettre les savoirs

— L'enseignement et la formation sont au cœur des missions de l'Institut Pasteur et constituent une dimension essentielle de l'héritage de son fondateur, Louis Pasteur. Depuis plus de 125 ans et le premier cours de microbiologie d'Émile Roux, en 1889, l'Institut Pasteur joue un rôle essentiel dans l'enseignement des sciences.

Chaque année, plus de 900 étudiants, doctorants et professionnels originaires de plus de 60 pays, participent à l'un des 48 cours dispensés à l'Institut Pasteur à Paris ou au sein de l'un des 33 instituts du Réseau international des Instituts Pasteur. Plus de 600 jeunes scientifiques sont également accueillis au sein des laboratoires du campus parisien pour y être formés à la profession de chercheur et réaliser leur projet de recherche de licence, de master et de doctorat.

**Une refonte de l'enseignement.** En 2015, Christian Bréchet, directeur général de l'Institut Pasteur, a poursuivi et accentué la refonte profonde de l'enseignement et de la formation selon les principes détaillés dans le plan stratégique 2014-2018. De nombreux acteurs ont été mobilisés et plusieurs personnes ont rejoint la direction déléguée à l'enseignement (DDE) de l'Institut Pasteur : Monica Sala en tant que directrice; Roberto Bruzzone, responsable du programme d'enseignement international de l'Institut Pasteur; Susanna Celli doyenne du programme doctoral international Pasteur-Paris université (PPU) et Thierry Lang, qui a rejoint plus récemment la DDE comme chargé de mission enseignement et formation. Dominique Franco a également joué un rôle considérable dans la refonte de l'enseignement, en appuyant le développement des MOOC (*Massive Open Online Courses*), du parcours de formation MD-PhD et de la formation à l'entrepreneuriat. Enfin, Simon Legendre a contribué de façon fondamentale au développement de l'enseigne-

ment de l'Institut Pasteur par son rôle à l'interface entre la direction générale et la direction déléguée à l'enseignement.

**L'Institut Pasteur : un cadre unique pour la formation.** L'excellence de la recherche menée à l'Institut Pasteur offre un cadre unique de formation à la recherche pour les jeunes scientifiques, français et étrangers, qui, accueillis dans les différentes structures de recherche, peuvent effectuer leur stage de formation, du premier cycle d'études supérieures des universités jusqu'au doctorat. En parallèle de cette formation initiale à la recherche par la recherche, l'Institut Pasteur offre la possibilité de suivre des cours de très haut niveau de deuxième et troisième cycle (master et doctorat) ainsi que des cours professionnalisant en science, reconnus par des diplômes d'universités. Les cours à Paris sont dispensés au sein du centre d'enseignement et organisés par des chercheurs du campus, avec le soutien considérable d'enseignants d'autres organismes partenaires tels que les universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie, Paris-Diderot, Paris-Sud, le CNRS et l'Inserm, en France comme à l'étranger.

L'implication quotidienne dans les cours de l'Institut Pasteur des scientifiques pasteuriens et d'organismes d'enseignement supérieur et de recherche partenaires constitue l'une des clés du succès de nos enseignements parce que les élèves se voient en permanence confrontés avec les dernières avancées de la recherche. L'accent mis sur l'expérimentation et les travaux

## Une infrastructure exceptionnelle pour l'enseignement théorique et pratique de multiples disciplines en biologie.

550  
élèves par an

250  
doctorants sur le campus de l'Institut Pasteur

pratiques constitue l'une des caractéristiques fondamentales de l'enseignement pasteurien et fait à la fois sa force et sa spécificité. L'enseignement a été également profondément influencé, dès ses débuts, par le développement du Réseau international des Instituts Pasteur, tant concernant les sujets scientifiques enseignés que par les origines des étudiants. Afin de demeurer en première ligne, l'Institut Pasteur propose de faire évoluer son enseignement en renforçant la place accordée à l'enseignement en ligne, en s'ouvrant à des étudiants plus jeunes, en encourageant la multidisciplinarité et les liens avec la médecine, ou encore en favorisant l'entrepreneuriat et la valorisation.

**Un environnement dédié et des cours diversifiés.** Au cœur du campus parisien, le centre d'enseignement, entièrement rénové en 2007, offre une infrastructure exceptionnelle pour l'enseignement théorique et pratique de multiples disciplines en biologie, grâce à plusieurs salles de travaux pratiques, et à des laboratoires et pièces techniques permettant des travaux de qualité, en petits effectifs. En étroite relation avec les équipes de recherche, l'enseignement pratique bénéficie également de l'accès à toutes les plateformes technologiques de l'Institut Pasteur, notamment l'Imagopole, ainsi que du Centre d'immunologie humaine, de microscopie de pointe, de séquençage de nouvelle génération, etc.

Le centre d'enseignement dispose d'un personnel dédié et fortement engagé dans la mission d'enseignement : ingénieurs, techniciens, agents de laboratoire, assistants techniques et gestionnaires administratifs. Ce personnel spécialisé travaille en étroite collaboration avec le service de la scolarité de l'Institut Pasteur qui gère notamment les inscriptions et les relations avec les partenaires universitaires. Ces professionnels

fournissent une aide incontournable aux directeurs des cours dans la mise en place des enseignements théoriques et pratiques dispensés dans le centre.

Les cours de l'Institut Pasteur, d'une durée variant d'une à 12 semaines, portent sur des disciplines extrêmement variées : infectiologie, virologie, microbiologie, immunologie, vaccinologie, mycologie, neurosciences, génomique, biologie cellulaire, bio-informatique et biostatistique ou encore épidémiologie. Ils sont dispensés en français ou en anglais et sont destinés aux étudiants des universités françaises ou étrangères et aux étudiants des centres hospitaliers universitaires (en master ou en doctorat), ainsi qu'à des professionnels en activité (scientifiques, médecins, pharmaciens, vétérinaires, ingénieurs) qui souhaitent compléter leur formation.

De nombreux enseignements sont accrédités dans des cursus universitaires, soit de deuxième année de master des universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie, Paris-Diderot et Paris-Sud, soit du mastère spécialisé en santé publique de l'École Pasteur-Cnam de santé publique. Hors cursus, ils peuvent aussi conduire à la délivrance de diplômes universitaires (DU). 12 cours donnent lieu depuis plusieurs années à la délivrance de diplômes universitaires (DU) de l'université Paris-Diderot. Depuis 2015, un nouveau cours (Valorisation de la recherche et de l'innovation biomédicale) donne accès à un DU de l'université Pierre-et-Marie-Curie. La plupart des cours peuvent également être suivis par les doctorants comme modules d'école doctorale (ED).

De nouveaux cours sont régulièrement créés pour suivre les progrès les plus récents en science. En 2015, ont vu le jour les cours Insectes vecteurs & transmission d'agents pathogènes, Valorisation de la recherche et de l'innovation biomédicale, *Infectious Disease Outbreak Investigation* (Enquête sur les épidémies de maladies infectieuses) ainsi que *Principles and Applications of Fluorescence Microscopy* (Principes et applications de microscopie à fluorescence). Ces nouveaux enseignements témoignent d'une ouverture vers de nouveaux sujets de formation, répondent à l'engagement fort de l'Institut Pasteur dans la formation en santé publique et à l'évolution de la connaissance vers l'interdisciplinarité comme source essentielle du savoir. Dans cette même perspective et pour augmenter sa visibilité internationale, depuis 2015, le centre d'enseignement s'est engagé dans l'organisation de nombreux ateliers en partenariat avec des organismes financeurs européens (EU FP7 Antigone, ITN Closspore) ou avec des organismes de recherche français ou internationaux (Inserm, EHESP, Card). Ces ateliers s'adressent à des professionnels de la recherche et de la santé qui viennent se rencontrer à l'Institut Pasteur pour débattre et se former sur des thématiques telles que la vaccination en santé publique et la santé mondiale (*Global Health*).



### Les doctorants à l'honneur

Le 11 décembre 2015 s'est tenue à l'Institut Pasteur la troisième cérémonie en l'honneur des doctorants du campus ayant soutenu leur thèse de doctorat pendant l'année universitaire 2014-2015. À la fois solennel et convivial, l'événement a pu bénéficier de la présence de Françoise Barré-Sinoussi, prix Nobel de médecine 2008, qui a prononcé un discours présentant la

pratique de l'activité scientifique et les processus de la découverte dans la recherche. Pour la première fois, à côté des doctorants lauréats de l'Institut Pasteur à Paris, ont également été honorés lors de cette cérémonie quatre lauréats issus du Réseau international des Institut Pasteur : Nimol Khim (Institut Pasteur du Cambodge), Mingyuan Li (Hong-Kong University

- Pasteur Research Pole), Mihaela Oprea (Institut national de recherche Cantacuzène) et Sun Rui (Institut Pasteur de Shanghai). Cette cérémonie a rassemblé les personnels du campus parisien, les invités des nouveaux diplômés, les représentants des organisations partenaires et des personnalités du monde politique, diplomatique et de l'entreprise avec lesquels l'Institut Pasteur interagit.

Lancée en 2013, cette cérémonie est devenue un événement phare de la vie de l'Institut, vitrine de l'excellence professionnelle que sa recherche et sa formation peuvent produire. La prochaine cérémonie aura lieu le 16 décembre 2016 et aura comme invité d'honneur Alim Louis Benabid, neurochirurgien français de renom et membre de l'Académie des sciences.

### Un enseignement ouvert sur le monde.

Le centre d'enseignement accueille étudiants, scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs et vétérinaires venant du monde entier. Ainsi, plus de 200 participants étrangers de 60 nationalités différentes suivent des cours sur le campus. Afin de répondre à cette ouverture internationale croissante, un nombre de cours de plus en plus importants sont dispensés en anglais (14 cours actuellement).

Sous l'impulsion de la direction générale, afin d'évoluer vers des stratégies pédagogiques innovantes, le centre d'enseignement s'est plus récemment investi dans le développement des MOOC enregistrés à

partir des cours présentiels. En 2015, un MOOC vaccinologie en langue anglaise a été mis en ligne sur la plateforme FUN et a été suivi par plus de 3 000 personnes, dont 75 % hors de France, étrangers issus de 116 pays différents. En parallèle, l'Institut Pasteur développe des formations en ligne (*e-learning*), des enregistrements-rediffusions des cours magistraux et des visioconférences afin d'en faire bénéficier le plus grand nombre (en particulier les Instituts Pasteur du réseau international). L'Institut Pasteur propose par ailleurs le mastère spécialisé en santé publique en partenariat avec le Cnam, bénéficiant des expertises complémentaires des deux organismes. Cette formation, à l'issue d'un master 2, associe huit mois de



**Avec 130 unités de recherche, l'Institut Pasteur est un creuset de formations pour de nombreux jeunes scientifiques. Environ 250 doctorants réalisent leur projet de recherche dans les laboratoires de l'Institut.**

cours à plein temps à six mois de stage, le plus souvent dans le Réseau international des Instituts Pasteur (<http://ecole-pasteur.cnam.fr>). Le mastère spécialisé de l'École Pasteur-Cnam offre à ses élèves de nombreux débouchés dans des secteurs variés : instituts de recherche, agences sanitaires, organisations non-gouvernementales et organisations internationales, établissements de soins et grands groupes hospitaliers, industries agro-alimentaires, pharmaceutiques, cosmétiques, secteur public et parapublic, caisses d'assurance maladie, journalisme...

**Les programmes pré-doctoraux de l'Institut Pasteur.** L'Institut Pasteur souhaite renforcer sa présence dans des phases plus précoces de la formation des étudiants. À cette fin sont développés plusieurs programmes pré-doctoraux s'adressant à des étudiants du monde entier, aux niveaux licence et master. Ainsi, le programme Amgen Scholars permet à une vingtaine d'étudiants des universités et grandes écoles européennes de venir travailler sur un sujet de recherche pendant huit semaines dans l'un des laboratoires de l'Institut. Ce programme international est organisé et présenté entièrement en anglais et se termine par un congrès à Cambridge où les étudiants présentent leurs résultats de recherche.

L'Institut Pasteur accueille également des stagiaires du programme européen Erasmus+, grâce aux partenariats établis avec de nombreuses universités européennes (université La Sapienza de Rome, université Semmelweis de Budapest, université de Coimbra, etc.). Dans le cadre d'un programme mené par la Pasteur Foundation, cinq à six stagiaires de niveau licence, originaires des États-Unis, réalisent des stages de formation par la recherche.

Afin de diversifier ses formations pré-doctorales et se positionner en première ligne dans l'innovation en biologie synthétique, l'Institut Pasteur a créé en 2015 sa propre équipe iGEM (international Genetically Engineered Machine). Depuis la création en 2004 du concours iGEM par le MIT, des équipes du monde entier s'affrontent afin de proposer un projet innovant et performant en biologie synthétique. L'équipe de l'Institut Pasteur a rassemblé une vingtaine d'étudiants de niveau licence et master, issus de disciplines différentes (biologie, chimie, mathématiques, journalisme ou sciences politiques). En 2015, l'équipe de l'Institut Pasteur a remporté lors de ce concours une médaille de bronze. Ce programme se poursuivra en 2016 en élargissant l'interdisciplinarité de l'équipe par des nouveaux partenariats avec l'ESPCI (École supérieure de physique et de chimie industrielles), l'ENSCI (École supérieure de création industrielle), et la faculté de droit Jean-Monnet.

**La formation par la recherche : les doctorats à l'Institut Pasteur.** Avec 130 unités de recherche, l'Institut Pasteur est un creuset de formations pour de nombreux jeunes scientifiques. Chacun des laboratoires est affilié à une école doctorale accréditée par une université francilienne et participe à l'encadrement et la formation de doctorants. Environ 250 doctorants réalisent leur projet de recherche dans les laboratoires de l'Institut. Différents types de financement sont accessibles, via l'université, via des crédits propres aux laboratoires obtenus dans le cadre de programmes thématiques régionaux, nationaux ou européens, via des organisations non-gouvernementales, ou via le doctorat international de l'Institut Pasteur (voir ci-dessous). L'Institut Pasteur assure par ailleurs un suivi scientifique du doctorat avec les comités de thèse, mais également un suivi personnel, via un programme de tutorat spécifique.

**Programmes doctoraux spécifiques.** L'Institut Pasteur dispose de programmes doctoraux spécifiques, à l'instar du doctorat international Pasteur-Paris université (PPU). Celui-ci est ouvert aux étudiants titulaires d'un diplôme de master (ou équivalent) d'une université étrangère, souhaitant réaliser leur travail de thèse dans un laboratoire de l'Institut Pasteur. Lancé en 2008 en partenariat avec les universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie,

Paris-Diderot, ce programme d'excellence a été élargi en 2015 à un nouveau partenaire, l'université Paris-Sud, avec son école doctorale SDSV (Structure et dynamique des systèmes vivants) de Paris-Saclay.

Dirigé depuis novembre 2015 par Susanna Celli, ce programme comporte une formation de trois ans menant à une thèse de doctorat d'université française. La promotion 2015, nommée Metchnikoff, accueille 14 étudiants venant d'Europe (Portugal, Italie, Russie et Ukraine), d'Amérique (Canada, Argentine, Brésil, Mexique, Uruguay) et d'Asie (Chine, Inde, Taïwan). Chaque promotion intègre des étudiants de disciplines très différentes qui sont amenés à interagir à l'occasion d'activités communes, encadrées par le comité d'organisation du PPU, comme lors des séminaires bibliographiques ou de la retraite annuelle du programme doctoral international. En 2015, cette retraite a eu lieu en avril à Nantes et a réuni les doctorants de toutes les promotions en cours de formation dans un colloque où l'état d'avancement des recherches effectuées par les doctorants a été discuté dans une ambiance à la fois sérieuse et décontractée, dans le but d'enrichir les projets de façon constructive.

La direction internationale de l'Institut Pasteur propose également, chaque année, des financements doctoraux pour la réalisation de thèses au sein de l'un des instituts du Réseau international des Instituts Pasteur (hors France métropolitaine). Le sujet de la thèse peut porter sur toutes les thématiques développées dans les instituts du RIIP : maladies infectieuses (physiopathologie infectieuse, immunologie, microbiologie, épidémiologie, virologie, parasitologie) et activités de santé publique (diagnostic, surveillance, résistance, etc.). Les candidats doivent être titulaires d'un master 2 ou d'un diplôme équivalent et inscrits à l'université dans une école doctorale française ou étrangère.

Afin de s'adapter aux transformations radicales de l'exercice de la médecine et de la recherche biomédicale, liées aux bouleversements scientifiques et aux progrès technologiques récents, l'Institut Pasteur, l'Institut Curie et l'École normale supérieure ont créé en 2015 un programme médecine/sciences (M/S) offrant un double cursus, médical et scientifique, de haut niveau. Ce programme inclut une initiation précoce à la recherche afin de former un noyau de professionnels possédant une double compétence scientifique et médicale. Ce cursus, ouvert sur concours aux étudiants au terme de la deuxième année de médecine ou pharmacie (DFGSM2) offre une formation interdisciplinaire et intégrée, permettant une diversité et une qualité exceptionnelle d'enseignements, de conférences et de stages. Il bénéficie en outre d'un financement des études garanti pendant les trois premières années, d'un

tutorat rapproché, scientifique et médical, et permet d'obtenir le diplôme de l'ENS en plus d'un doctorat scientifique. Il ouvre des perspectives de carrières de haut niveau, tant dans le domaine académique que dans les industries de santé, en France comme à l'étranger.

**Nouvelles formations en valorisation et entrepreneuriat en science.** Par vocation et par conviction, l'Institut Pasteur est délibérément engagé dans la valorisation de sa recherche et son enseignement intègre pleinement cette spécificité. Plusieurs initiatives ont été entreprises en ce sens, notamment l'organisation de rencontres informelles mensuelles entre un grand témoin, entrepreneur à succès dans le domaine des biotechnologies, et les chercheurs de l'Institut Pasteur intéressés par la valorisation (opération « Dessine-moi mon entreprise »), et la participation à des enseignements dédiés.

En conclusion, l'Institut Pasteur bénéficie d'une organisation locale, nationale et internationale de l'enseignement très bien structurée et dynamisée par des acteurs de très haut niveau. Les enseignements et les formations initiales et continues prodigués à l'Institut bénéficient d'une importante visibilité internationale, qui permet d'attirer au sein de l'Institut Pasteur des jeunes scientifiques d'excellence du monde entier, contribuant ainsi à l'établissement d'un réseau international de chercheurs.

**L'Institut Pasteur bénéficie d'une organisation locale, nationale et internationale de l'enseignement structurée et dynamisée par des acteurs de très haut niveau.**



# Acteur de la santé publique mondiale

— Inspiré par les concepts de « *Global Health/One Health* » et en ligne avec son plan stratégique, l'Institut Pasteur a mené en 2015 une politique d'extension de ses coopérations internationales.

Dans le même temps, le Réseau international des Instituts Pasteur a démontré tout au long de l'année sa réactivité face aux crises sanitaires, son implication dans la surveillance épidémiologique ainsi que la qualité de ses programmes de recherche.

## Développer les partenariats stratégiques.

Dans le contexte d'épidémies sans cesse plus récurrentes, notamment de maladies à transmission vectorielle, dans les zones tropicales, l'Institut Pasteur a choisi de renforcer sa coopération internationale dans la région Amérique latine-Caraïbes. L'Institut Pasteur, la Fiocruz – son partenaire historique – et l'université de São Paulo ont signé le 8 juin 2015 à Rio de Janeiro un accord de coopération tripartite qui définit les orientations scientifiques de la collaboration entre ces trois acteurs de la recherche et de la santé publique internationale. Il constitue le socle qui a permis, dès la fin 2015, la coopération conjointe dans la lutte contre l'épidémie d'infection à virus Zika.

À Cuba, des collaborations ont été renouvelées avec le Centre d'ingénierie génétique et biotechnologique (CIGB) et l'Institut de médecine tropicale Pedro Kouri, avec lequel un réseau régional de surveillance et de contrôle d'*Aedes aegypti*, vecteur de la dengue et du chikungunya, pourrait être mis en place dans les Caraïbes, intégrant les Instituts Pasteur de la Guyane et de la Guadeloupe et les partenaires brésiliens. Un protocole d'entente a été signé en mai 2015 avec l'Institut Finlay avec pour objectif de développer des projets de recherche translationnelle dans le domaine vaccinal.

L'Institut Pasteur élargit également ses partenariats dans la région Asie-Pacifique. En novembre 2015, un accord a été signé avec l'université de Monash (Melbourne) pour encadrer et renforcer la collaboration scientifique, notamment par la mobilité de jeunes chercheurs. Des discussions sont en cours avec d'autres institutions australiennes visant à stimuler la coopération et valoriser nos expertises mutuelles dans toute l'Asie du Sud-Est. Deux unités de recherche internationales mixtes Pasteur ont été retenues à l'appel d'offres 2015 pour être créées au Japon. La première, avec l'université de Kyoto, sera dédiée à l'étude des liens entre facteurs génétiques et réponse à la vaccination. La seconde, avec l'université de Tokyo, développera des recherches en vaccinologie et sur l'immunité muco-sale.

## Valoriser la science à l'échelle du réseau.

La création d'unités de recherche internationales mixtes Pasteur, pour une durée de cinq ans, est aussi un des outils innovants pour accélérer les synergies entre membres du Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP). Trois nouvelles unités mixtes ont ainsi été sélectionnées en 2015 qui associent un laboratoire de l'Institut Pasteur à Paris avec les laboratoires suivants :

## La mobilité des chercheurs constitue un levier majeur pour dynamiser les échanges entre les membres du réseau.

**Depuis 2014, les chercheurs nouvellement recrutés à l'Institut Pasteur doivent passer au moins trois mois dans un institut du réseau durant les deux premières années de leur parcours.**

- l'Institut Pasteur de Montevideo pour l'étude des mécanismes de survie et de persistance des leptospires chez l'hôte et dans l'environnement;
- l'Institut Pasteur du Cambodge pour l'étude de l'évolution et de l'adaptation des plasmodiums (paludisme);
- l'Institut Pasteur de Shanghai pour l'étude des interactions hôtes-pathogènes afin d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques et de développer de nouveaux traitements.

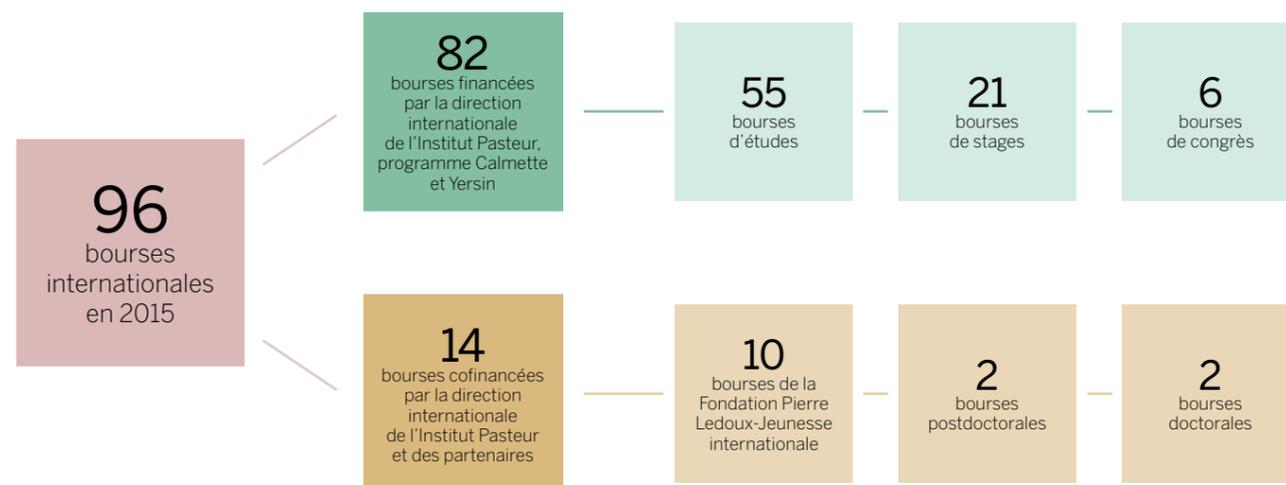
Les groupes à quatre ans permettent de valoriser des jeunes talents scientifiques dans le réseau. Deux chercheurs ont ainsi vu leur projet soutenu en 2015. Cheikh Loucoubar a installé son groupe dédié à la

bioinformatique et la biostatistique appliquée aux maladies infectieuses à l'Institut Pasteur de Dakar. Tineke Cantaert travaille sur l'immunologie de la dengue à l'Institut Pasteur du Cambodge.

La mobilité des chercheurs constitue un levier majeur pour dynamiser les échanges entre les membres du réseau. En 2015, 96 bourses ont été attribuées, notamment dans le cadre du programme Calmette et Yersin financé par la Direction internationale de l'Institut Pasteur. Depuis 2014, les chercheurs nouvellement recrutés à l'Institut Pasteur doivent passer au moins trois mois dans un institut du réseau durant les deux premières années de leur parcours. En 2015, parmi les sept chercheurs recrutés, trois ont séjourné à l'Institut Pasteur de Montevideo et deux à l'Institut Pasteur-Fondation Cenci Bolognetti en Italie (les deux autres partiront au cours de l'année 2016 à Madagascar et en Corée).

L'Institut Pasteur a lancé en octobre 2015 le premier appel d'offres du programme « *Enhancing Mobility in Health and Environment between Latin-America and Europe (EMHE)* », dont l'objectif est de favoriser la mobilité entre l'Amérique latine et l'Europe au niveau doctoral et postdoctoral concernant la thématique « Santé et environnement ».

Enfin, 710 participants en provenance de 50 pays étaient réunis à Paris pour le symposium scientifique 2015 du Réseau international des Instituts Pasteur. Cet événement s'impose comme le rendez-vous annuel contribuant à la visibilité internationale de la recherche pasteurienne.



### Zika : le réseau en première ligne

En mai 2015, les premiers cas d'infection au virus Zika ont été confirmés au Brésil. Depuis, le virus s'est rapidement propagé dans la zone tropicale du continent américain et les Caraïbes. Dès novembre 2015, l'Institut Pasteur de la Guyane a confirmé les premiers cas d'infection au Surinam, et, le 18 décembre 2015, a identifié le premier cas en Guyane. Cette même équipe a publié dans la revue *The Lancet*, le 7 janvier 2016, le séquençage complet du génome du virus Zika, responsable de cette épidémie,

mettant en évidence l'homologie quasi complète avec les souches à l'origine de l'épidémie qui a sévi en 2013 et 2014 dans le Pacifique. De nombreux Instituts Pasteur du réseau international sont mobilisés pour lutter contre cette épidémie au travers de leur expertise dans la surveillance et dans la mise en place de programmes de recherche collaboratifs notamment en épidémiologie et en entomologie.



01 Septembre 2015

**GUYANE**

Des chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guyane décrivent **une nouvelle mutation qui provoque la réversion de la résistance à la chloroquine**, traitement utilisé contre le paludisme. Cette découverte permettra d'optimiser l'usage et la conception d'antipaludiques.



02 Juillet 2015

**MEXIQUE**

À l'occasion des Assises franco-mexicaines de la santé, la ministre de la Santé du Mexique et le directeur général de l'Institut Pasteur ont signé **un protocole d'accord visant à encadrer et renforcer les collaborations scientifiques franco-mexicaines.**



04 Mai 2015

**URUGUAY**

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Montevideo et de la faculté de médecine de l'Uruguay obtiennent pour la première fois **des images en haute résolution de la protéine non modifiée de la capsid d'un rétrovirus bovin.** Ce résultat, publié dans *Nature*, ouvre de nouvelles voies pour le développement d'antirétroviraux.

03 Septembre 2015

**GUINÉE**

Le protocole d'accord portant sur la création du futur Institut Pasteur de Guinée est signé entre la République de Guinée et l'Institut Pasteur en réponse aux attentes des autorités guinéennes suite à la crise Ebola. Il s'agit du **33<sup>e</sup> membre du Réseau international des Instituts Pasteur.**



05 Juin 2015

**BRÉSIL**

Signature d'un accord entre l'Institut Pasteur, la Fiocruz et l'université de São Paulo. Cet accord tripartite définit les grandes orientations scientifiques de collaboration et préfigure les bases d'**un projet d'implantation d'un Institut Pasteur au Brésil.**



# International

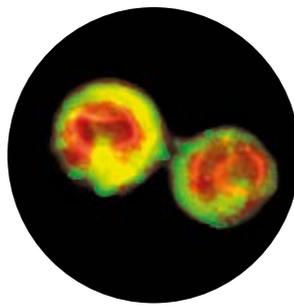
# Les faits marquants en 2015

11

Septembre 2015

**FRANCE**

L'Institut Pasteur et l'Organisation mondiale de la santé animale signent **un accord visant à renforcer la coopération dans le domaine de la protection de la santé publique et de la santé animale** par des politiques de prévention et de contrôle des pathogènes à l'interface homme-animal-environnement.



10

Avril 2015

**TUNISIE**

L'Institut Pasteur de Tunis devient **centre régional de formation pour la Méditerranée orientale** dans le cadre du programme spécial pour la recherche et la formation sur les maladies tropicales de l'OMS.

09

Novembre 2015

**CAMBODGE**

Des chercheurs de l'Institut Pasteur du Cambodge, l'Institut Pasteur à Paris et le CNRS mettent en évidence **le rôle des personnes asymptomatiques infectées par la dengue dans la transmission du virus au moustique**.



08

Décembre 2015

**RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE**

L'Institut Pasteur de Bangui confirme un **foyer de virus monkeypox**, à 800 km de la capitale de la République centrafricaine, dans la région frontalière avec la République démocratique du Congo. Ce virus peut provoquer chez l'homme une maladie aux symptômes similaires à ceux de la variole.

06

Décembre 2015

**CÔTE D'IVOIRE**

**Pose de la première pierre du Centre d'étude des pathogènes à risque élevé** à l'Institut Pasteur de la Côte d'Ivoire. Il accueille des laboratoires P3 et P4 pour une meilleure anticipation des réponses aux menaces endémiques.

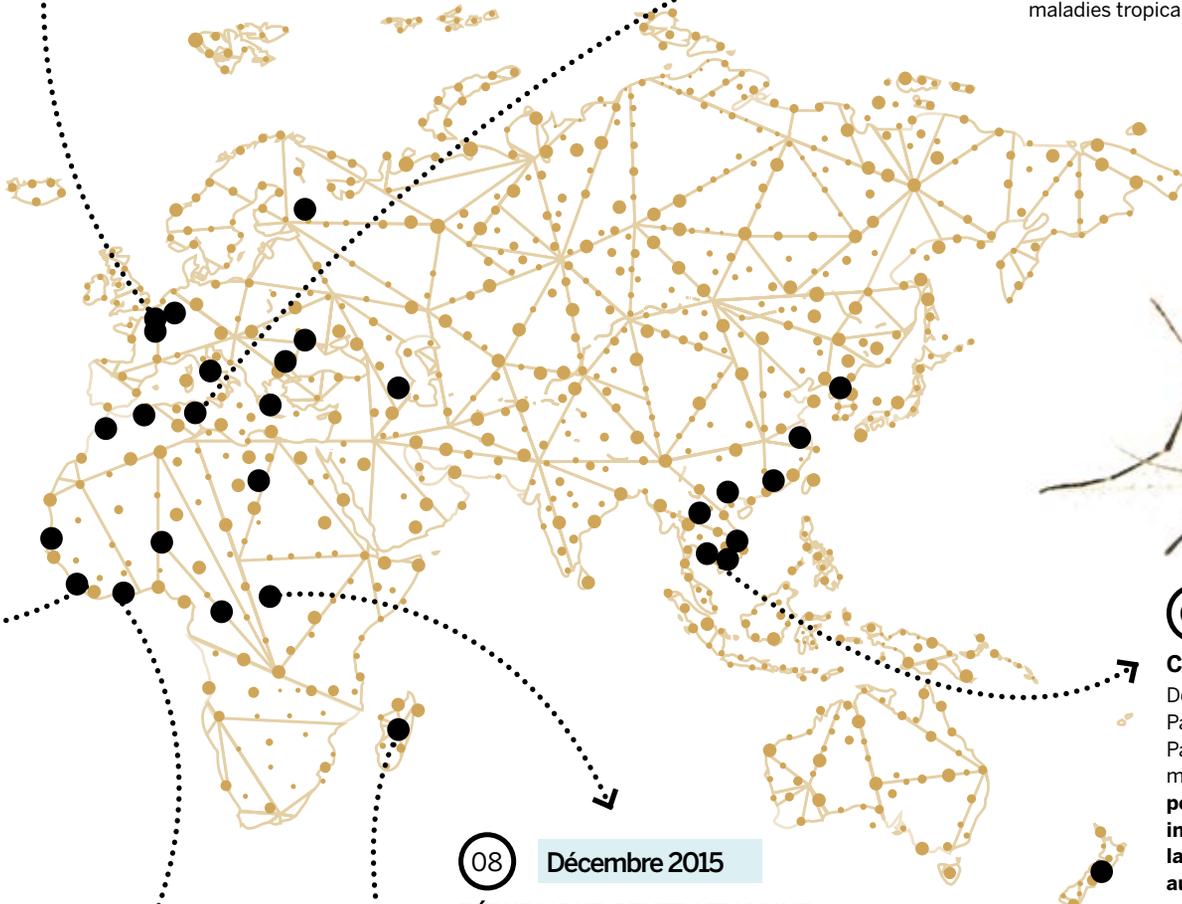


07

Août 2015

**MADAGASCAR**

L'Institut Pasteur de Madagascar se mobilise en urgence face à l'**émergence de cas de peste pulmonaire**. Il a également été en première ligne tout au long de l'année pour confirmer les **cas de paralysies flasques aiguës**, causées par l'émergence de poliovirus.





Je développe  
de nouveaux  
outils pour  
la recherche

On peut contribuer à la recherche sans regarder dans un microscope. Face à leurs écrans, nos informaticiens et nos ingénieurs en bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative travaillent en étroite collaboration avec nos chercheurs. Ils permettent notamment la réalisation d'outils performants pour analyser les big data produites à l'institut et le développement de nouvelles approches de modélisation des données biologiques.

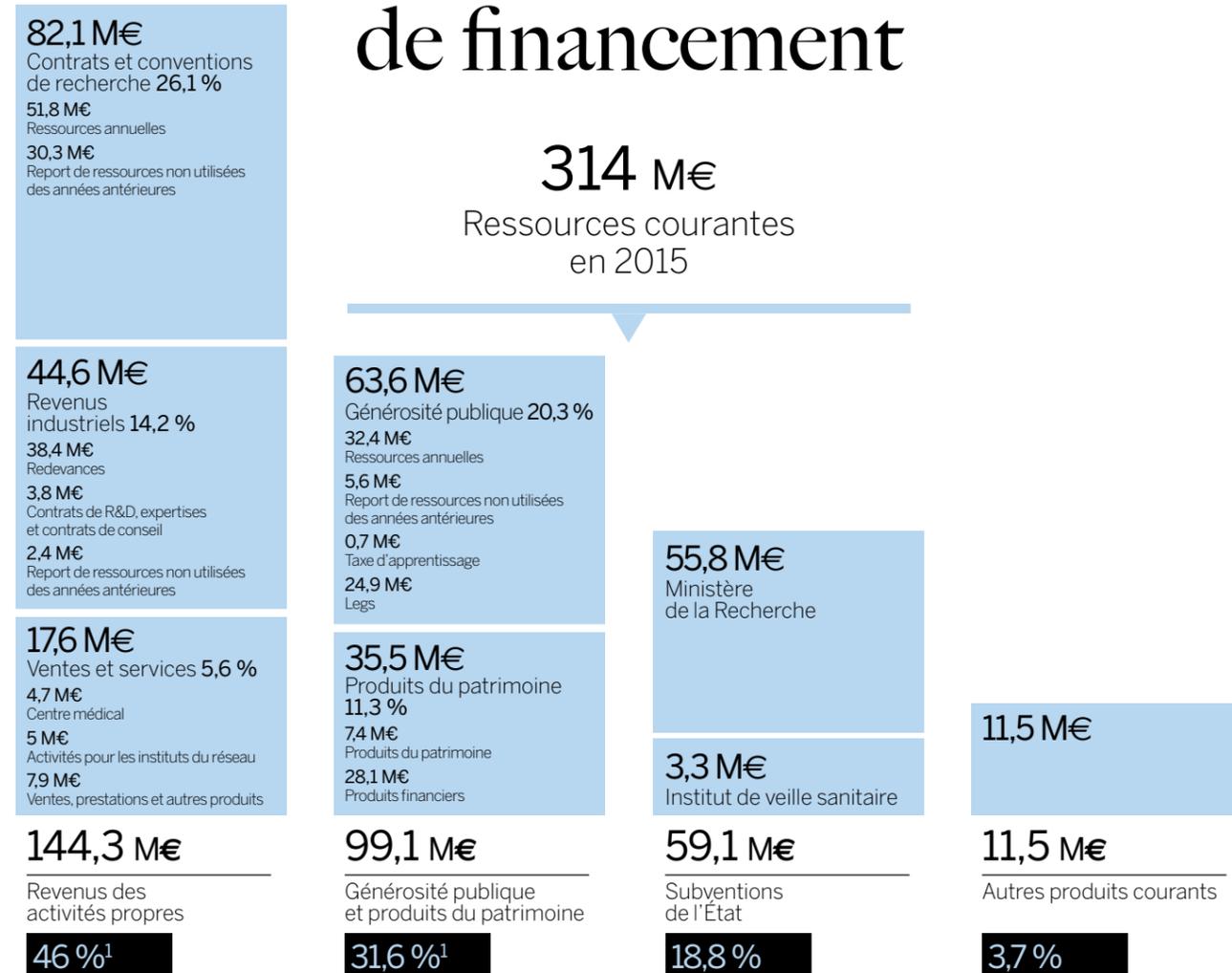
  
Institut Pasteur

NOS MOYENS

# Un modèle original

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

# Structure de financement



**REVENUS DES ACTIVITÉS PROPRES**  
**Contrats et conventions de recherche**  
Les contrats et conventions de recherche (82,1 M€ et 26,1 % des ressources) progressent globalement de 2,9 M€ par rapport à 2014, progression due aux contrats et conventions de recherche avec le secteur public, notamment financements de l'Agence française du développement, du ministère des Affaires étrangères, de France expertise et de la Croix-Rouge (+ 2,4 M€) dans le cadre de l'épidémie Ebola, ainsi qu'aux contrats européens grâce aux contrats ERC obtenus en 2015.

**Revenus industriels**  
Les redevances industrielles (38,4 M€), en baisse de 1,2 M€ par rapport à 2014, enregistrent des variations contrastées par famille de licences :

- Diagnostic (17,8 M€ / -5,5 M€), famille pénalisée à hauteur de 5,4 M€ par l'impact sur 2014 d'une résolution de litige avec un industriel ;
- Thérapeutique (3,7 M€ / +2,6 M€), en progression significative grâce à un contrat de licence en croissance ;
- Vaccin : en progression (4,4 M€ / +0,7 M€).

Les revenus issus des contrats de licence de

marque se maintiennent à 10,8 M€.

**Les contrats conclus avec les industriels** (6,2 M€), liés à la recherche & développement ou à l'expertise des scientifiques, sont en baisse de 3 M€ par rapport à 2014. Cette baisse résulte d'une baisse de l'ordre de 1 M€ sur chacun des trois secteurs principaux de la R&D pasteurienne (R&D agroalimentaire, diagnostic et thérapeutique).

**Ventes et services**  
Les ventes et services (17,6 M€ et 5,6 % des ressources) comprennent des activités de santé publique menées au sein du centre médical, des activités de services rendus aux instituts du réseau, des prestations scientifiques ainsi que d'autres produits divers tirés notamment de l'exploitation de nos infrastructures.

**GÉNÉROSITÉ PUBLIQUE ET PRODUITS DU PATRIMOINE**  
**La générosité publique** (63,6 M€ et 20,3 % des ressources) recouvre l'ensemble des dons et legs portés au résultat d'exploitation ainsi que la taxe d'apprentissage. La contribution de la générosité publique au résultat courant de l'Institut Pasteur progresse globalement de 11,8 M€ par rapport à 2014, (+ 7,6 M€ pour les

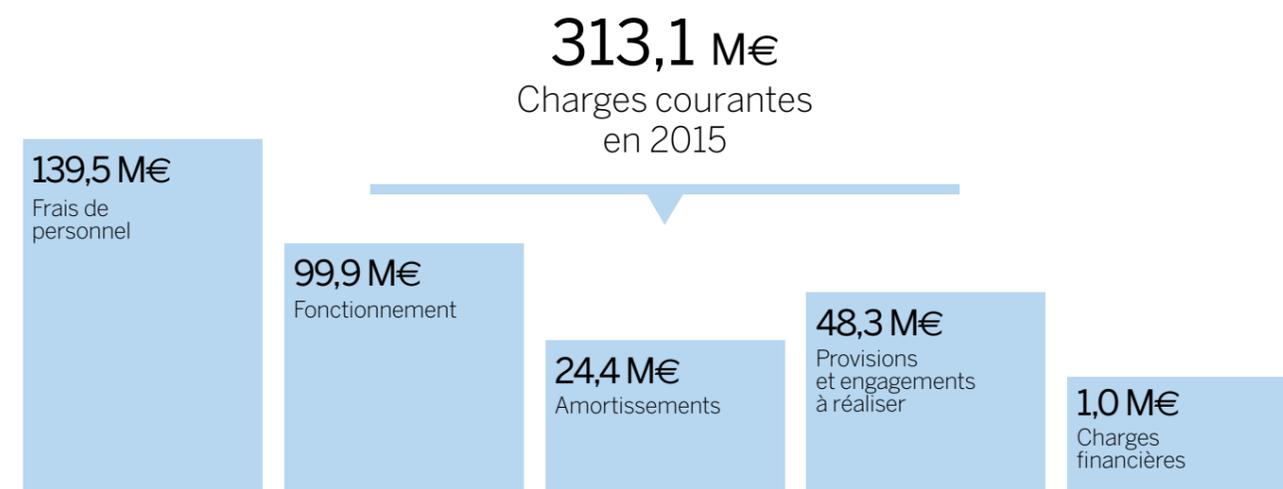
legs et + 4,8 M€ pour les dons, tandis que la taxe d'apprentissage est en baisse de 0,6 M€).

**Les produits du patrimoine** (35,5 M€ et 11,3 % des ressources) regroupent les produits financiers courants, les loyers bruts et dividendes issus des immeubles de rapport et les produits agricoles de propriétés inscrits au patrimoine de l'Institut. Les loyers perçus sur l'ensemble du patrimoine de rapport sont stables tandis que les produits financiers progressent de 0,6 M€.

**SUBVENTIONS DE L'ÉTAT**  
Elles sont constituées de la subvention du ministère chargé de la Recherche et de celle de l'Institut de veille sanitaire (IVS), qui couvre une partie (inférieure à 40 %) du coût des activités des Centres nationaux de référence. L'Institut Pasteur a bénéficié d'un dégel partiel de la subvention du ministère de la Recherche sur l'exercice.

**AUTRES**  
Il s'agit des reprises de provisions et transferts de charge.

1. Les valeurs et pourcentages intègrent le report des ressources non utilisées des années antérieures.



## Situation financière

— En 2015, le déficit d'exploitation, à - 271 M€, s' accru de 1,7 M€ par rapport à 2014. Le résultat financier (271 M€), correspondant aux revenus des placements court et long terme, permet d'équilibrer le résultat courant de l'exercice. Le résultat exceptionnel porte le résultat net de l'Institut Pasteur à 43,5 M€.

**Les opérations courantes.** Les produits courants progressent de 6 % par rapport à 2014.

Les plus fortes hausses sont enregistrées sur les contrats de recherche et le soutien de nos donateurs. Les concours des pouvoirs publics, qui restent majeurs dans l'équilibre du résultat courant de l'Institut Pasteur, sont en progression, grâce notamment au dégel partiel de la subvention du ministère de la Recherche. Les produits industriels, en revanche, sont en baisse.

Les dépenses courantes augmentent de 6 % par rapport à 2014, en lien avec la mise en œuvre du plan stratégique 2015-2018. Ce plan vise à accroître l'attractivité de l'Institut Pasteur par le renforcement et le développement des plateformes technologiques, de la bioinformatique, des collaborations avec les 33 instituts du réseau des Instituts Pasteur et avec les cliniciens, de la valorisation de la recherche. Les missions sociales de l'Institut Pasteur représentent 82,3 % du total des emplois de l'exercice inscrits au compte de résultat (Compte emploi des ressources présenté dans l'annexe *Comptes*), les 17,7 % restants étant consacrés à la collecte de fonds auprès du public et aux frais de fonctionnement.

**Les opérations exceptionnelles.** Les opérations exceptionnelles sont constituées d'une composante relative aux libéralités (dons et legs pour leur quote-part supérieure à 300 K€) et d'une composante financière (valorisation nette des titres du patrimoine qui résulte des plus ou moins-values, réalisées ou latentes, générées par l'évolution du portefeuille, le solde des plus-values dégagées devant toujours être supérieur aux moins-values réalisées).

En 2015, la part des dons et legs comptabilisée en exceptionnel s'élève à 29,3 M€, en progression (+ 9,8 M€) par rapport à 2014. La composante financière présente un solde positif à 12,7 M€, supérieur à celui de 2014 (+ 12 M€) en raison de la bonne performance des placements financiers sur l'exercice.

En sus de ces deux composantes récurrentes, le résultat exceptionnel comprend également cette année, à hauteur de 3,9 M€, diverses charges et plus-values de cession.

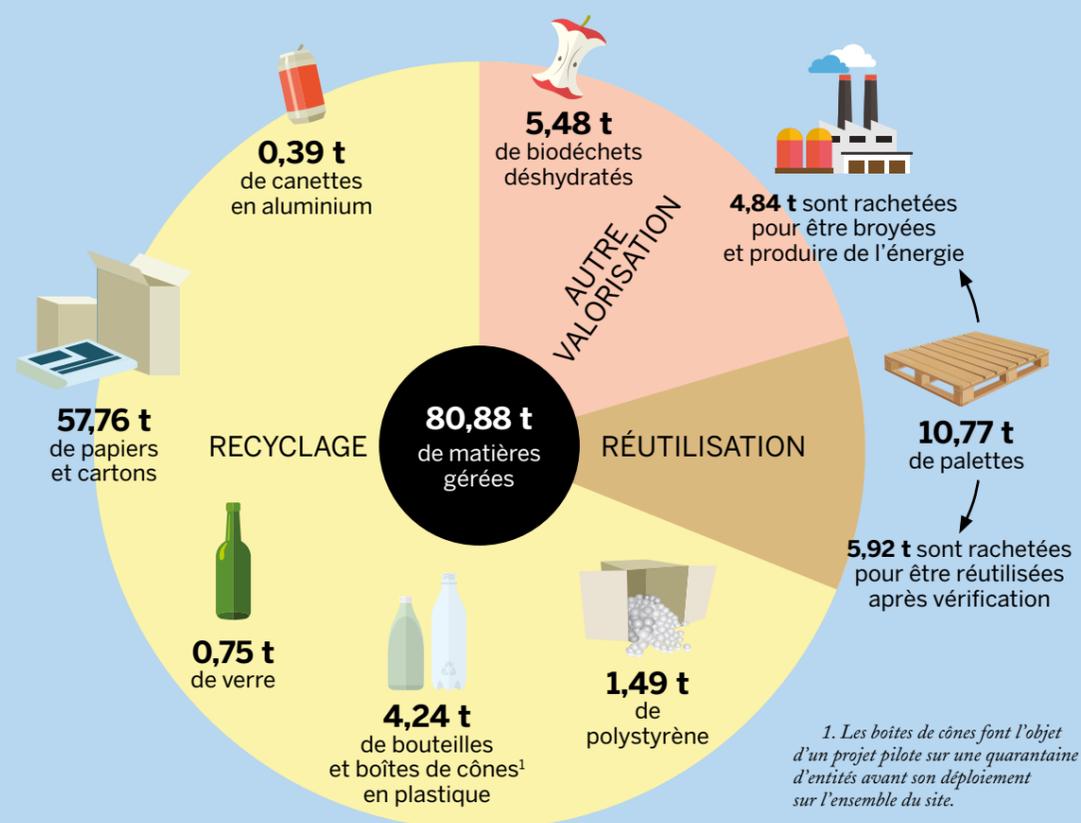
**Résultat net.** Le résultat net de l'Institut Pasteur s'élève, à fin 2015, à 43,5 M€.

## DÉVELOPPEMENT DURABLE

## Préserver l'environnement

— Au travers de son adhésion au pacte mondial des Nations Unies depuis 2010, l'Institut Pasteur réaffirme sa volonté de préserver l'environnement.

## Une gestion des déchets optimisée



## Plus de places pour les transports « propres »

**6** places de parking pour voitures électriques  
**100 %** des chauffeurs formés à l'éco-conduite

**120** places de parking pour vélos  
 Soit une multiplication par **4**

## Une logistique révisée



Diminution de **87 %** des trajets nécessaires à la collecte des déchets recyclables

## RESSOURCES HUMAINES

## Replacer les individus au cœur du projet pasteurien

— En cohérence avec le plan stratégique, la DRH a poursuivi et renforcé en 2015 la mise en œuvre d'actions de transformation de l'Institut Pasteur et d'accompagnement de ses talents.

**Faciliter le recrutement, l'intégration et l'accueil.** En 2015, l'Institut Pasteur a recruté 462 nouveaux collaborateurs dont 60 en CDI et 402 en CDD. Les recrutements de 6 responsables de nouvelles entités dont 4 responsables de G5 et un responsable de recherche ainsi que le recrutement de 12 talents en bioinformatique s'inscrivent dans le cadre du plan stratégique. Le renforcement du dispositif d'accueil et d'intégration des nouveaux pasteuriens s'est par ailleurs poursuivi en 2015. Pour consolider son image d'employeur de référence dans le secteur de la recherche et poser les premières briques de sa marque employeur, l'Institut Pasteur a renforcé sa visibilité sur le réseau social LinkedIn, en constituant une communauté d'Alumni rassemblant à l'échelle mondiale les pasteuriens présents et passés.

**Accompagner les carrières et développer les compétences.** Conforter l'employabilité des pasteuriens constitue un objectif phare pour accompagner la transformation stratégique. L'année 2015 aura ainsi vu la consolidation d'un Référentiel emplois et compétences pour tous les métiers présents à l'Institut Pasteur. Le déploiement de ce projet, structurant pour la mise en place progressive d'une gestion des carrières à l'Institut Pasteur, se fera à partir de 2016. On notera ainsi la création en 2015 d'un pilote de Comité carrière proposant un soutien individuel et personnalisé d'accompagnement (à la définition des projets professionnels). Afin de renforcer l'employabilité des jeunes scientifiques, un parcours de suivi professionnel personnalisé propose diverses actions : ateliers CV, déjeu-

CHIFFRES CLÉS EN 2015  
Effectif

**2 593** collaborateurs sur le campus

**2 078** salariés de l'Institut Pasteur (dont 69% en CDI)

**446** salariés Orex (organismes extérieurs de recherche)  
**69** stagiaires-élèves\*

Parmi les **2 524** personnes travaillant sur le campus (hors stagiaires-élèves) :

**52 %** de cadres scientifiques  
**31 %** de non-cadres  
**17 %** de cadres administratifs et techniques

L'âge moyen : **43** ans

**59,9 %** de femmes

**66** nationalités sur le campus

## Activité de recrutement

**462** embauches en 2015

**275** femmes et **187** hommes

**42 %** de scientifiques

**16 %** de salariés de moins de 25 ans recrutés

## Activité de formation

**1 727** personnes formées pour **28 158** heures de formation

**2,8 M€** d'investissement global au titre de la formation professionnelle

\* au 31 décembre 2015

ners-rencontre, événements carrières (*Beyond the PhD...*). Une mission Science et RH réunissant professionnels des RH et scientifiques favorise également les mobilités et évolutions de carrière internes. Enfin, depuis 2015, tout pasteurien amené à encadrer des équipes est formé au management.

**Simplifier et moderniser.** En 2015, la DRH a poursuivi la transformation de son organisation, notamment par la digitalisation de ses pratiques RH et des services offerts. Cela a été concrétisé par la sélection d'un outil informatique (Talentsoft) qui permet de répondre aux besoins du campus et fait suite au portail RH déployé en 2014. Il comprendra divers modules : formation, recrutement, entretiens annuels et professionnels, *onboarding*, gestion des carrières et rémunération. Par ailleurs, cette année s'illustre par le déroulement des élections des instances représentatives du personnel par voie électronique. Enfin, en mai 2015, la structure de rémunération a évolué par l'intégration de la prime semestrielle dans le salaire indiciaire, simplifiant ainsi le mode de paiement de ce dernier (de quatorze à douze mois).

**Reconnaître l'implication des pasteuriens.** Cette année a été marquée par la mise en place d'un accord d'intéressement visant à renforcer l'implication des salariés dans la réalisation du plan stratégique. De même, des chaires d'excellence ont été mises en place et la revalorisation salariale des post-doctorants a été décidée. Enfin, 81 collaborateurs se sont vu reconnaître le statut de chef de groupe.



DONS, MÉCÉNAT ET LEGS

# Merci

— En 2015, près d'un tiers des ressources de l'Institut Pasteur provient directement des dons privés de particuliers et d'entreprises ainsi que des legs. Cette source de financement des activités de recherche est en évolution constante.

Grâce aux fonds recueillis auprès des particuliers et des entreprises, les chercheurs de l'Institut Pasteur peuvent continuer leurs travaux, en assurer l'efficacité et mener de nouvelles recherches.

En 2015, cette collecte représente 32,4 M€.

Aujourd'hui, ce sont près de 200 000 donateurs particuliers qui soutiennent l'Institut Pasteur, toujours plus nombreux à nous rejoindre et à se mobiliser, comprenant parmi eux 23 500 personnes qui ont opté pour le prélèvement automatique, un moyen permettant aux donateurs de répartir leur soutien sur toute l'année.

50 000 nouveaux donateurs nous ont rejoints cette année grâce à nos campagnes d'information par mailings et à notre grande opération de collecte, le Pasteurdon, qui a eu lieu du 8 au 11 octobre 2015. Cette opération est inscrite dans le temps puisque nous avons fêté avec fierté sa neuvième édition, qui a rassemblé un public toujours plus large. Ce succès est dû à la mobilisation de nos partenaires comprenant 20 chaînes de la TNT, 13 radios et des entreprises : AG2R La Mondiale – avec l'opération Roulons solidaires qui a pris une ampleur toute particulière grâce à l'application Vivons vélo –, Assu 2000 via la deuxième édition de la Défi Run Assu 2000. Pour chaque inscription à cette course à obstacles originale, un euro a été reversé à l'Institut Pasteur pour lutter contre les maladies cardiovasculaires. La Fondation Le Roch-Les Mousquetaires, parte-

naire historique du Pasteurdon, s'est mobilisée au travers de deux actions : le versement d'un don important, affecté plus spécifiquement à un programme de recherche lié à la sécurité alimentaire, et l'impulsion d'une opération de produits-partage mise en place dans deux enseignes du groupement des Mousquetaires, Intermarché et Bricomarché.

En 2015, le mécénat d'entreprises et de fondations a apporté une collecte de 10,5 M€, en hausse par rapport à celle de 2014 (+ 1,5 M€), grâce à l'arrivée de nouveaux mécènes : la Fondation d'entreprise Michelin ou encore la Fondation Daniel & Nina Carasso, qui a décidé de soutenir l'un des trois grands programmes fédérateurs interdisciplinaires de l'Institut Pasteur en créant ainsi le Fonds Daniel et Nina Carasso – Microbes & Brain.

MSD France nous a rejoints également en 2015, en lançant MSDAvenir, un important fonds de soutien à la recherche dans les sciences du vivant, et a choisi l'Institut Pasteur parmi ses premiers bénéficiaires. MSDAvenir joue un rôle déterminant en finançant notamment les équipements de pointe permettant d'analyser les collections biologiques du Réseau international des Instituts Pasteur dans le cadre du projet Pibnet, qui vise à constituer une biobanque d'une richesse considérable.

À noter parmi nos nouveaux mécènes, l'arrivée de la Mutuelle Air France, d'Intérieure et de la division

## Ces soutiens sont notre meilleur atout pour progresser dans nos connaissances et obtenir des avancées importantes dans la recherche biomédicale.

Produits professionnels du groupe L'Oréal, qui a choisi l'Institut Pasteur en tant que partenaire privilégié de son programme « Coiffeurs contre le sida ».

Sanofi, partenaire historique, a renouvelé en 2015 son mécénat en faveur de notre Fondation. Pour la quatrième année consécutive, les Prix Sanofi – Institut Pasteur pour la recherche biomédicale ont récompensé quatre chercheurs de renommée internationale, dans deux domaines essentiels pour la santé mondiale : les maladies tropicales et négligées et l'immunologie.

Mécène de très longue date, la Fondation Total a poursuivi son engagement en concluant, début 2015, un nouvel accord majeur de partenariat, centré sur la lutte contre les maladies infantiles en Afrique et en Asie.

De son côté, Odyssey Reinsurance Company a fait le choix de renforcer les capacités technologiques de notre Institut en contribuant au financement du projet Titan, microscope le plus puissant du monde, qui sera installé sur notre campus fin 2016. Ce mécène a également continué d'apporter son soutien à la recherche contre le cancer.

Moteur d'une recherche scientifique orientée vers la prévention des risques, le fonds Axa pour la recherche a décerné en 2015 un prix important à l'un de nos chercheurs pour lui permettre de développer un programme dans le domaine de la modélisation des épidémies.

Enfin, les efforts menés pour renforcer notre mobilisation internationale ont porté leurs fruits cette année, puisque ce sont 5,2 M€ qui ont été collectés aussi bien en Europe qu'aux États-Unis.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude pour la générosité et la fidélité de nos mécènes et de nos donateurs. Ces soutiens sont notre meilleur atout pour progresser dans nos connaissances et obtenir des avancées importantes dans la recherche biomédicale.

**Des legs plus souvent partagés.** En 2015, le nombre de nouveaux dossiers de legs et donations atteint 128, en hausse de 28 % par rapport à 2014. Les legs consentis à l'Institut Pasteur sont de plus en plus souvent partagés avec d'autres institutions, ce qui fait légèrement diminuer les montants collectés : 35,3 M€ en 2015 contre 36,6 M€ en 2014, soit une diminution de 3,5 % des montants.

Quant aux contrats d'assurance-vie, ils constituent une ressource récurrente de premier plan, en augmentation de 25 % avec une collecte de 7 M€. Tout comme les legs et les donations, ces contrats bénéficient du régime fiscal de l'exonération des droits de mutation à titre gratuit.

Le service des legs et de la gestion du patrimoine immobilier de l'Institut Pasteur reste le seul en France à justifier d'une démarche qualité pour l'ensemble de son activité. À l'issue de l'audit de suivi annuel, Afnor Certification a renouvelé le label ISO 9001 de l'Institut Pasteur pour l'année 2015.

**Les actions de communication.** En 2015, une campagne de promotion des legs et donations a été lancée à la radio, à la télévision ainsi que dans la presse grand public et notariale, pour faire mieux connaître ces modes de soutien historiques à l'Institut Pasteur. Le nombre de demandes d'informations sur les legs, l'assurance-vie ou la donation a très fortement augmenté, de même que les demandes de renseignements sur des mécanismes plus innovants tels que la donation temporaire d'usufruit ou la donation posthume. Ces demandes sont accueillies depuis 2012 par une personne dédiée à la relation avec les testateurs, et trouvent auprès d'elle écoute et conseils, ainsi qu'auprès des juristes du service. Pour répondre à ces demandes, le service des legs s'est appuyé sur la toute nouvelle Lettre spéciale legs et donations, semestrielle, qui appro-



fondit dans chaque édition un aspect particulier des dons, legs et assurance-vie.

Organisée par l'Institut Pasteur et *Le Monde*, la quatrième édition des Assises de la philanthropie a été, une fois encore, un succès. Près de 550 professionnels de la générosité et de la gestion de patrimoine se sont réunis en mars 2015 au Centre de conférences de l'Institut Pasteur, à Paris, pour découvrir l'évolution d'un secteur qui se renouvelle sans cesse. Une séance plénière, des tables rondes et des ateliers ont permis de dévoiler les nouveaux visages de la philanthropie. Les temps forts de cette journée ont été :

- des figures emblématiques de la génération des « philanthropeurs » ont apporté leur éclairage sur les nouvelles cultures et pratiques philanthropiques en France ou à l'étranger. L'esprit

consiste à remplacer le simple don par un investissement à visée sociale ;

- un zoom sur deux outils prometteurs, venus de nos voisins européens, atténue encore les frontières entre don et investissement : tout d'abord le statut mal connu des fondations actionnaires, dont la première étude européenne a été présentée en avant-première, ensuite l'innovation controversée apportée par les *social impact bonds*.

Pour sa part, le *think tank* Fiducie philanthropique, mis en place par l'Institut Pasteur à la suite du succès des premières Assises de la philanthropie en 2009, a développé son activité et délivré des avis. Y contribuent notamment par leur expertise des notaires, des avocats et des banquiers. C'est à ce jour le seul lieu d'échanges pluridisciplinaires sur tous les sujets de la générosité et de la philanthropie.

## Grands mécènes



**MSDAVENIR**  
Améliorer la Vie ENsemble  
par l'Innovation et la Recherche



## Mécènes

AG2R LA MONDIALE  
BALSAN  
BANQUE PRIVÉE  
EUROPÉENNE  
CHRONOPOST  
CONNY-MAEVA  
CHARITABLE FOUNDATION  
CRPCEN  
FONDATION AREVA  
FONDS AXA  
POUR LA RECHERCHE  
FONDATION BNP PARIBAS

FONDATION COGNACQ-JAY  
FONDATION  
D'ENTREPRISE MICHELIN  
FONDATION EDF  
FONDATION LE ROCH –  
LES MOUSQUETAIRES  
FONDATION ORANGE  
FONDATION STAVROS  
NIARCHOS  
GEOPOST  
INTÉRIALE  
JANSSEN

LHW STIFTUNG  
MGEN  
MUTUELLE AIR FRANCE  
NOUVELLE CASSIUS  
FONDATION  
ODYSSEY REINSURANCE  
COMPANY  
ONET SERVICES  
RECKITT BENCKISER  
SANOFI PASTEUR  
TARIFOLD  
VON DUHN STIFTUNG

## Partenaires

ASSU 2000  
AXA ATOUT CŒUR

L'ORÉAL PRODUITS  
PROFESSIONNELS

SOCIÉTÉ GÉNÉRALE

**« Soutenir l'Institut Pasteur était une évidence pour moi, prolongeant ainsi les liens que mon père avait tissés avec celui-ci. L'Institut est un endroit unique, espace d'intelligence, de création, de curiosité et d'ouverture. Accompagner ses chercheurs et leurs projets est une aventure humaine passionnante, au service de l'intérêt général. »**

**Marina Nahmias,**  
présidente de la Fondation Daniel et Nina Carasso

« N'ayant pas d'enfant à qui transmettre mon héritage, je voulais que mes biens puissent être utiles et servir une belle cause. Je soutiens l'Institut Pasteur depuis plusieurs années et, pour moi, la santé est ce qu'il y a de plus précieux au monde. Alors j'ai décidé de léguer mes biens pour aider vos chercheurs et j'ai rédigé mon testament. Depuis, je suis heureuse et je me sens soulagée, car je me dis que cet argent va servir à faire avancer la science. »

**M. M.**

**« Persistez ! Bravo pour ce que vous êtes, bravo pour ce que vous faites. Je participerai, comme chaque année, au prorata de mes moyens, au financement de vos besoins. Bien cordialement. »**

**F.D.**

**« Cela fait des années que j'ai choisi de soutenir, tous les mois, les chercheurs de l'Institut Pasteur, en qui j'ai toute confiance. Je suis très admirative du travail qui y est effectué. »**

**C. D.**

« Je vous remercie pour le courrier que je viens de recevoir en remerciement de mon dernier don. Je ne m'attendais pas du tout à découvrir que le peu que je fais pour aider ces chercheurs me vaudrait de leur part une telle considération. Je vous prie de leur transmettre mon amitié et de leur dire combien je suis sensible à l'intérêt qu'ils portent à ces fléaux que sont la lèpre et l'ulcère de Buruli. »

**A. C.**

**« Je remercie votre fondation et votre dévouement pour la cause humaine. »**

**L. D.**

ERIK ORSENNA

# Ambassadeur d'un pays qui s'appelle « Institut Pasteur » !



J'ai  
toujours  
voulu  
faire  
partie  
de cette  
histoire



Depuis 1887, des milliers d'hommes et de femmes ont appris, transmis, écouté, donné, cherché pour poursuivre la mission entreprise par Louis Pasteur et se mettre au service de la santé publique.

Institut Pasteur 

Qu'est-ce qu'un ambassadeur ?  
Le représentant, à l'étranger, de son pays.  
Qu'est-ce qu'un ambassadeur de l'Institut Pasteur ?  
Le représentant, en France et aux quatre coins du monde, d'un pays qui s'appelle Institut Pasteur.  
Mais comment pourrais-je avoir l'impudence de m'imaginer capable de « représenter » 23 000 collaborateurs ?

Je me sens d'abord comme un petit reporter tentant de comprendre leurs travaux et de les expliquer, en les racontant, au plus grand nombre. C'est ainsi que, pour étrenner ce titre (qui me rend si fier) « d'ambassadeur », je viens de me rendre à Cayenne, l'un des trente-trois instituts qui constituent ce formidable réseau de pasteuriens.

Passionnante Guyane !  
Et riche première mission pour l'apprenti ambassadeur que cette visite sur le front de la guerre contre le virus Zika.

J'ai appris sur le terrain comment traquer des « gîtes larvaires », une expression dont j'ai, en même temps, découvert le sens.

J'ai visité un formidable vectopole où l'on commence à savoir beaucoup, beaucoup de choses sur les... 135 espèces de moustiques aujourd'hui reconnues dans la région. Quelles espèces sont porteuses de parasites et lesquels ? Quelles espèces résistent aux insecticides et lesquels ?

J'ai salué dans une très grande cage une cinquantaine de retraités, des singes écureuils. Deux vétérinaires s'en occupent avec affection en remerciement des services rendus du temps où le centre travaillait sur des vaccins.

J'ai rencontré une équipe qui travaille sur d'autres vecteurs, principalement des chauves-souris. La responsable m'a expliqué l'originalité de la Guyane : la forêt est toute proche, quasiment dans la ville. D'étroits contacts se nouent forcément, et pas toujours pacifiques, entre les humains et les animaux sauvages. La Guyane est une sorte de laboratoire des relations homme/nature.

J'ai admiré le travail du groupe chargé d'évaluer et de cartographier l'avancée de l'épidémie Zika.

J'ai constaté que l'Institut Pasteur de Cayenne, fidèle à l'une des missions que lui avait assignées Louis Pasteur, apporte à la Guyane un appui important en matière de santé publique, notamment grâce à son laboratoire d'analyses et de diagnostic.

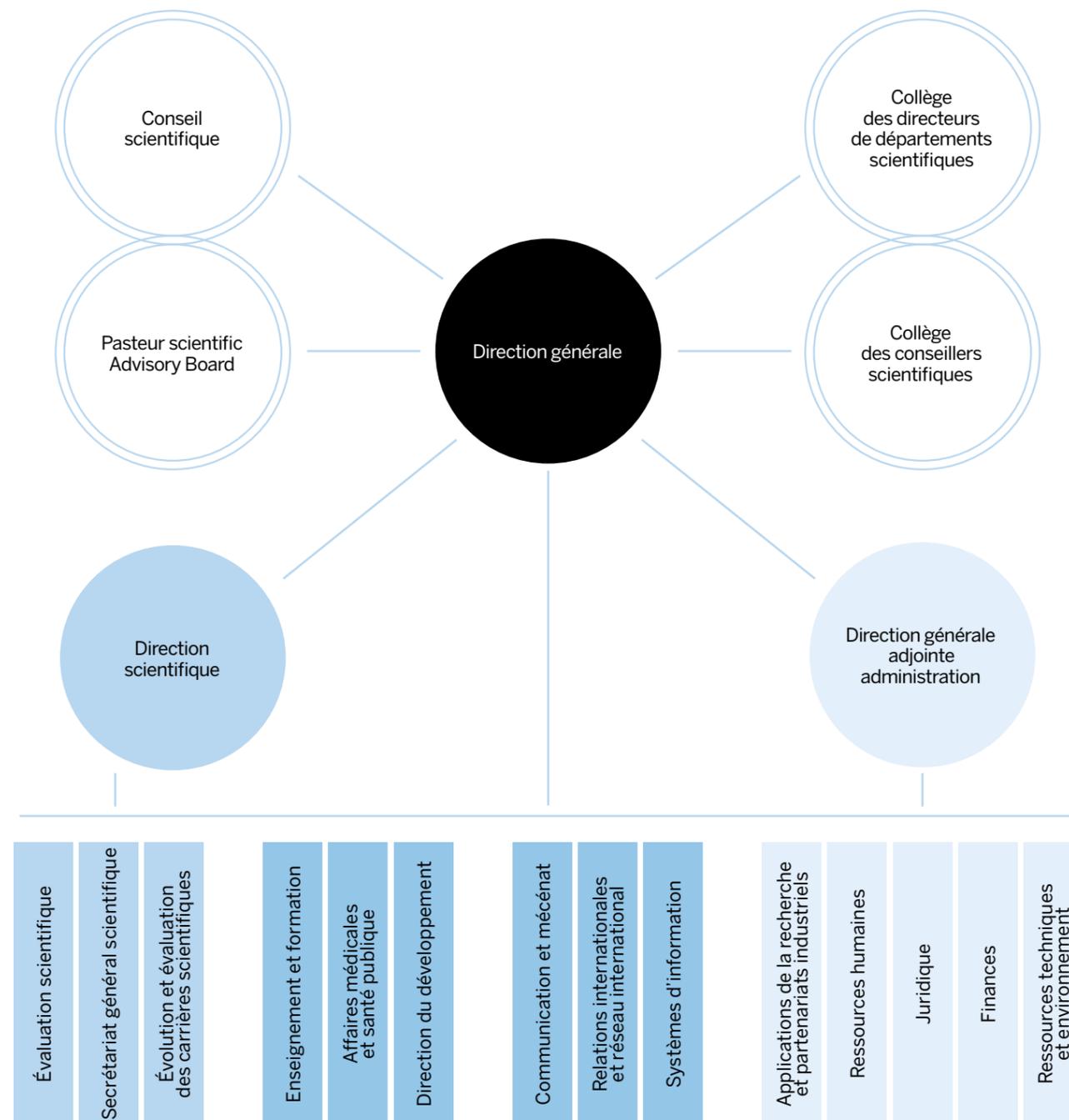
Bref, l'ambassadeur apprend son métier.

Suite de ma formation : prochainement au Cambodge, sur la piste des « souches résistantes ».

Sans oublier, bien sûr, Paris. Je vous raconterai bientôt les premières images offertes par le microscope géant, Titan.

AVRIL 2016

# Directions et instances de fonctionnement



# Conseil d'administration

AVRIL 2016

— Le conseil d'administration règle, par ses délibérations, les affaires de l'Institut Pasteur. Il se prononce sur les orientations stratégiques présentées par le directeur général. Il vote les budgets et approuve les comptes.

## Bureau du conseil d'administration

**Présidente**  
→ **ROSE-MARIE VAN LERBERGHE**  
Administratrice de société

**Vice-président**  
→ **BERNARD GUIRKINGER**  
Délégué régional Grand Est du Groupe SOS, membre du Conseil économique, social et environnemental

**Vice-président**  
→ **LAURENT DEGOS**  
Professeur d'hématologie, hôpital Saint-Louis

**Secrétaire**  
→ **ALAIN JACQUIER**  
Chef de l'unité Génétique des interactions macromoléculaires, Institut Pasteur

**Trésorière**  
→ **SOPHIE MANTEL**  
Chef de service à la direction du Budget, ministre délégué au Budget

→ **MICHÈLE FROMENT-VEDRINE**  
Conseiller maître à la Cour des comptes  
Présidente du comité d'audit et financier

## Autres membres

→ **STEWART COLE**  
Directeur de l'Institut de recherche en infectiologie, École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL)

→ **JEAN-FRANÇOIS DELFRAISSY**  
Directeur de l'Agence nationale de recherches sur le sida et les hépatites virales (ANRS)

→ **DOMINIQUE DEVILLE DE PERRIERE**  
Direction générale de la recherche et de l'innovation, ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

→ **ALAIN FUCHS**  
Président du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)

→ **CLAUDE LECLERC**  
Chef de l'unité Régulation immunitaire et vaccinologie, Institut Pasteur

→ **JEAN-BERNARD LÉVY**  
Président d'EDF

→ **YVES LÉVY**  
Président-directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

→ **ARMELLE PHALIPON**  
Directeur de recherche unité Pathogénie microbienne moléculaire, Institut Pasteur

→ **THIERRY PLANCHENAU**  
Unité Pathogénie microbienne moléculaire, unité Interactions bactéries-cellules, Institut Pasteur

→ **ODILE PUJALON**  
Chercheur invité, Institut Pasteur

→ **KORY SORENSON**  
Administratrice de sociétés

→ **FRANÇOIS TADDEI**  
Directeur du Centre de recherches interdisciplinaires (CRI) Responsable de l'équipe 2 de recherche du laboratoire U1001 (Inserm)

→ **BENOÎT VALLET**  
Directeur général de la santé, ministère des Affaires sociales et de la santé

→ **LIONEL ZINSOU**  
Président de PAI Partners  
Président du comité des nominations et rémunérations

# Conseil scientifique

— Le conseil scientifique donne son avis au directeur général de l'Institut Pasteur et éventuellement au conseil d'administration, sur tous les problèmes de politique scientifique, d'organisation et de programme de recherche et d'enseignement. Il est consulté sur les créations, suppressions et regroupements de structure de recherche et d'enseignement.

## Membres pasteurien élus

### → ANDRÉS ALCOVER

Responsable de l'unité Biologie cellulaire des lymphocytes

### → AZIZ EL AMRAOUI Secrétaire

Chef de laboratoire dans l'unité Génétique et physiologie de l'audition

### → JEAN-PAUL LATGÉ Président

Responsable de l'unité Aspergillus

### → FRÉDÉRIC TANGY

Responsable de l'unité Génomique virale et vaccination

## Membres extérieurs

### → CHRISTOPHE BENOIST

Prof. Harvard Medical School, department of Microbiology and immunology, Division of Immunology, Boston, États-Unis

### → ARTURO CASADEVALL

Prof. Microbiology and Immunology Department, Albert Einstein College of Medicine, New York, États-Unis

### → VICTOR DE LORENZO

Prof. Centro Nacional de Biotecnología (CSIC), Systems Biology Program, Madrid, Espagne

### → ANGELA GRONENBORN

Prof. Department of Structural Biology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, États-Unis

### → RICHARD MOXON

Prof. Weatherall Institute of Molecular Medicine, John Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, Royaume-Uni

### → CHRISTOPHE ROGIER

Prof. Val-de-Grâce, Direction centrale du service de santé des armées, Paris, France

### → DAVID SIBLEY

Prof. Washington University School of Medicine Department of Molecular Microbiology, St. Louis, États-Unis

### → CLAUDIO D. STERN

Prof. Department of Cell & Developmental Biology, University College of London, Londres, Royaume-Uni

## Membres pasteurien nommés

### → CARMEN BUCHRIESER Vice-présidente

Responsable de l'unité Biologie des bactéries intracellulaires

### → FABRICE CHRETIEN

Responsable de l'unité d'Histopathologie humaine et modèles animaux

### → PASCALE COSSART

Responsable de l'unité Interactions bactéries-cellules

### → ARTUR SCHERF

Responsable de l'unité Biologie hôte-parasite

→ **CHRISTIAN BRÉCHOT**  
Directeur général

→ **CHRISTOPHE MAURIET**  
Directeur général  
adjoint administration

→ **RÉGINE BORGEOT**  
Directrice juridique

→ **ISABELLE BUCKLE**  
Directrice des applications  
de la recherche et des  
relations industrielles

→ **JEAN-FRANÇOIS  
CHAMBON**  
Directeur  
de la communication  
et du mécénat

→ **NATHALIE DENOYÉS**  
Directrice ressources  
techniques  
et environnement

→ **CORINNE FORTIN**  
Directrice financière

→ **ODILE GELPI**  
Directrice des affaires  
médicales  
et santé publique

→ **OLIVIER GRAMAIL**  
Directeur des ressources  
humaines



AVRIL 2016

# Direction de l'Institut Pasteur

— La direction de l'Institut Pasteur définit la stratégie générale de l'Institut Pasteur. Elle est appuyée par le conseil scientifique et le comité de direction pour en assurer la bonne exécution.

→ **ALAIN ISRAËL**  
Directeur de l'évaluation  
scientifique

→ **MARC JOUAN**  
Directeur international

→ **PIERRE LEGRAIN**  
Directeur  
du développement –  
Grant Office

→ **JEAN-CHRISTOPHE  
OLIVO-MARIN**  
Directeur de la technologie

→ **NATHALIE  
DE PARSEVAL**  
Secrétaire générale  
scientifique

→ **MICHAËL  
PRESSIGOUT**  
Directeur des systèmes  
d'information

→ **LLUIS QUINTANA  
MURCI**  
Directeur scientifique

→ **MONICA SALA**  
Directrice déléguée  
à l'enseignement

→ **PATRICK TRIEU-CUOT**  
Directeur des carrières  
scientifiques





## TOTEM La blouse du chercheur

L'entrée en sixième marque le début des cours de sciences et impose le port obligatoire d'une blouse. Ainsi parés, les collégiens et les collégiennes se voient intronisés dans la grande famille scientifique et rejoignent tous leurs illustres ancêtres qui ont opéré au service de la connaissance scientifique. Ils se rêvent en Louis Pasteur découvrant le vaccin contre la rage, en Albert Calmette ou Camille Guérin créant le BCG.

**Et l'histoire continue.** Adoptée par les scientifiques de toute discipline et de tous pays, la blouse blanche reste incontournable. Le blanc, c'est la propreté et l'hygiène. La blouse couvre les bras, protège le corps et empêche le transport des agents pathogènes en dehors des laboratoires. Elle est un symbole universel.



En utilisant Cocoon Silk plutôt qu'un papier non recyclé, l'impact environnemental est réduit de :



**11 445 KG**  
DE MATIÈRES  
ENVOYÉES EN  
DÉCHARGE



**1 538 KG**  
DE CO<sub>2</sub>



**15 376 KM**  
PARCOURUS EN  
VOITURE  
EUROPÉENNE  
MOYENNE



**419 120 LITRES**  
D'EAU



**26 152 KWH**  
D'ÉNERGIE



**18 600 KG**  
DE BOIS

Sources : Données Labelia Conseil pour l'empreinte carbone. Données European BREF pour le papier à fibres vierges.



**Créé en 1887, l'Institut Pasteur est une fondation privée de recherche biomédicale reconnue d'utilité publique, dont les recherches ont été couronnées de dix prix Nobel.**

**Au cœur de notre campus et dans nos 33 instituts à travers le monde, nous sommes près de 23 000 collaborateurs.**

**Chaque jour, nous œuvrons contre les virus, les infections, les épidémies, les maladies : sida, Ebola, grippe, cancers, maladies du cerveau, autisme, maladies cardiovasculaires...**

**Pour mener notre lutte contre les maladies, en France et dans le monde, nous développons nos activités dans quatre domaines complémentaires : recherche scientifique et médicale, santé publique, enseignement, valorisation économique et transfert technologique.**

# Rejoignez -nous

**Faites un don pour  
la recherche contre  
les maladies sur**

**[www.pasteur.fr](http://www.pasteur.fr)**



Institut Pasteur