

2016

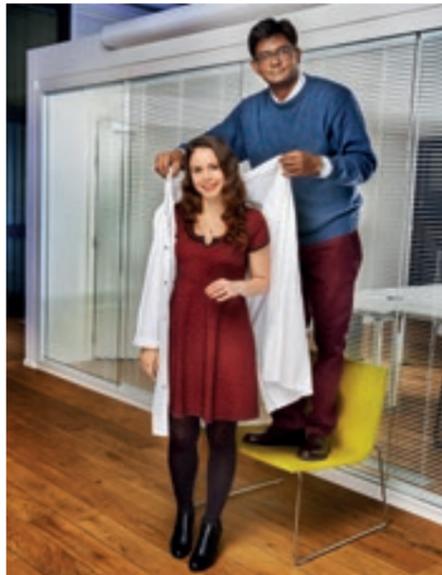
Rapport annuel
de l'Institut Pasteur



PASTEURIENS



Institut Pasteur



● PASTEURIENS ●

Ce qui définit l'Institut Pasteur, ce sont les femmes et les hommes qui participent chaque jour à sa mission universelle: lutter contre ce qui menace la santé humaine à travers le monde. Ces femmes et ces hommes, ce sont les Pasteuriens.

Être Pasteurien, c'est faire preuve d'inventivité et de détermination pour prévenir, diagnostiquer et vaincre les maladies, mais aussi pour développer les savoirs qui feront la médecine de demain.

Être Pasteurien, c'est rester ouvert à tous les domaines des sciences du vivant via une vision globale et universelle des questions de santé humaine.

Être Pasteurien, c'est aussi partager les valeurs humanistes qui irriguent l'Institut depuis sa création par Louis Pasteur, il y a 129 ans.

Être Pasteurien, c'est agir pour et avec les autres.

SOMMAIRE

04 Le mot de Christian Vigouroux, président du conseil d'administration

06 Le mot de Christian Bréchet, directeur général

08 Les faits marquants de l'année 2016

12 Prix et nominations 2016

16 RECHERCHE

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

20 Centre de santé globale (CGH)

22 Centre d'innovation et recherche technologique (Citech)

24 Biologie cellulaire et infection

26 Biologie du développement et cellules souches

28 Biologie structurale et chimie

30 Génomes et génétique

32 Immunologie

34 Infection et épidémiologie

36 Microbiologie

38 Mycologie

40 Neurosciences

42 Parasites et insectes vecteurs

44 Virologie

46 MÉDECINE, RECHERCHE CLINIQUE ET SANTÉ PUBLIQUE

48 Centre de recherche translationnelle (CRT)

50 CNR et PIBnet

52 Centre médical

54 INNOVATION

56 Développer l'innovation en soutenant de nouveaux projets de recherche

58 Les applications de la recherche et le transfert de technologie

60 ENSEIGNEMENT

62 Transmettre les savoirs

66 INTERNATIONAL

68 Les faits marquants internationaux 2016

72 NOS MOYENS

74 Structure de financement

75 Situation financière

76 Préserver l'environnement

78 Accompagner les Pasteuriens et suivre leur carrière

80 Toute notre gratitude

84 Directions et instances de fonctionnement

85 Conseil d'administration

86 Direction de l'Institut Pasteur

87 Conseil scientifique

88 « Mon bilan », Erik Orsenna, ambassadeur de l'Institut Pasteur

Profil

L'Institut Pasteur est une fondation reconnue d'utilité publique dont la mission est de contribuer à la prévention et au traitement des maladies, en priorité infectieuses, par la recherche, l'enseignement et des actions de santé publique.

319,5 M€

de budget

10

prix Nobel

33

instituts membres du réseau international

13

plateformes technologiques

Près de 130

unités de recherche

Le mot de Christian Vigouroux, président du conseil d'administration



« *Les Pasteuriens sont des nomades audacieux qui ont le sens de l'exactitude, quintessence de l'esprit scientifique.* »

L'INSTITUT PASTEUR EN TROIS MOTS:

Audace
Exactitude
Nomadisme

Vous avez été élu président du conseil d'administration le 28 novembre 2016. Après un peu moins d'un an d'exercice, quel est votre état d'esprit ?

Comme je l'ai exprimé lors des vœux aux Pasteuriens en début d'année, je suis très fier de partager le quotidien des scientifiques de cette maison. L'Institut Pasteur a une histoire extraordinaire et un avenir qui doit rester au niveau de l'excellence. C'est une institution internationale dont la recherche est toujours en éveil et qui fait référence. Il faut que cette prestigieuse institution rayonne encore davantage dans les années qui viennent ! En tant que président du conseil d'administration, c'est mon engagement, en liaison avec la direction générale et l'ensemble des parties prenantes aux missions de la fondation.

Quels sont pour vous, les principaux atouts de l'Institut Pasteur ?

Ils sont de trois ordres. C'est d'abord la qualité des travaux de recherche, reconnue au niveau international. Le conseil d'administration et la direction générale suivent de très près les grands

indicateurs qui permettent à l'Institut de tenir son rang en la matière. C'est ensuite bien évidemment l'expertise en santé : la curiosité des laboratoires est toujours couplée à des perspectives de santé publique – il y a un va-et-vient constant entre la recherche et ses applications pour la santé des populations. J'en veux pour preuve la communication que nous a présentée un jeune chercheur lors du dernier conseil d'administration (désormais, chaque conseil d'administration commence par une courte présentation scientifique) qui nous a expliqué comment ses travaux sur l'évolution de certains virus font non seulement progresser les connaissances scientifiques d'un point de vue fondamental, mais permettent également d'adapter les recommandations en matière de santé publique afin de prévenir le développement de leur dangerosité pour l'homme. Le troisième atout est enfin la formation : le rayonnement de l'Institut Pasteur en matière de recherche et de santé attire des étudiants du monde entier. Au fond, ces trois atouts – recherche, santé et enseignement – se renforcent les uns les autres.

Quelle est votre vision à propos du Réseau international des instituts Pasteur ?

Quand les non-Pasteuriens évoquent le Réseau international des instituts Pasteur, qui est composé de 33 instituts présents sur les cinq continents, il y a toujours une petite pointe d'envie ! Le réseau permet de partager les savoirs et les expertises dans le monde entier. Il permet aussi une présence unique sur de nombreux terrains d'émergence de nouvelles pathologies, stimulant en cela les envies et les projets de recherche. Ce réseau est d'une grande diversité, statutaire et fonctionnelle, mais il réunit une très large communauté d'hommes, de femmes et d'institutions engagés autour des mêmes missions, valeurs et principes de coopération scientifique et de partage. La majorité des Instituts sont des organisations nationales, ayant de ce fait des liens très étroits avec les populations, comme avec les institutions sanitaires et scientifiques, ainsi qu'avec les autorités locales. Cette proximité est un atout essentiel et une situation unique pour pouvoir intervenir avec efficacité, notamment en cas de crise sanitaire. Nous devons continuer à faire vivre, à animer et à travailler au développement de ce réseau, comme nous le faisons, en veillant notamment à la mobilité des personnels et des chercheurs et à la formation de tous.

Comment définissez-vous le rôle du conseil d'administration ?

Le conseil d'administration est le garant de l'institution de sa permanence, de ses modes de fonctionnement et, aussi, de ses résultats. Ce n'est pas une direction générale bis ! Après le traitement des urgences de gouvernance, que nous avons conduit dans les premiers mois dans un esprit d'efficacité et d'impartialité, nous réfléchissons aux grands enjeux stratégiques (scientifiques d'abord, mais aussi humains, financiers, d'équipement, etc.). Suite à son élection, le conseil a réapprouvé le plan stratégique 2014-2018 en cours et en suit attentivement la réalisation. Aujourd'hui, il nous appartient de travailler à la préparation d'un nouveau plan, pour un prochain cycle. Nous le faisons avec la participation de toutes les instances de l'Institut et de tous les chefs de département. Je crois aussi que le rôle du CA est de préserver l'indépendance de l'Institut, tout en étant profondément conscient

de son interdépendance, à de nombreux niveaux. Nous devons ainsi être à l'initiative de dialogue, et le cas échéant d'accords de coopération, avec les acteurs du monde de la recherche et de l'enseignement supérieur. Nous devons enfin anticiper les périls. Nous avons été aidés en cela par les rapports des inspections générales qui ont pointé, à juste titre, différents sujets d'attention. La cartographie des risques réalisée par l'ancien conseil d'administration nous a également aidés. À l'avenir, nous devons notamment trouver des moyens pour être encore plus dynamiques dans la collecte des fonds comme dans le développement des ressources produites par nos activités. Nous devons enfin gérer efficacement notre réserve financière pour préserver les capacités d'action de la Fondation. Enfin, je rappelle que le conseil d'administration est ouvert à tous les contacts : il rencontre les différents Pasteuriens qui participent à la vie de notre fondation (conseil scientifique, chefs de labos, assemblée, élus du comité d'entreprise et du CHSCT, etc.). Le conseil est pleinement à sa tâche, à l'écoute, et travaille.

Dans quelques années, à quoi ressemblera l'Institut Pasteur ?

À une maison ouverte sur le monde ! C'est déjà le cas. Pour préserver cette qualité essentielle, nous devons recruter les meilleurs chercheurs, qu'ils viennent de France ou d'ailleurs. Nous devons aussi avoir une recherche ambitieuse et coopérative qui innove. Par ailleurs, nous ne devons jamais oublier que, derrière nos recherches, il y a des populations en difficulté : c'est le cas avec les récentes épidémies de Zika ou d'Ebola, contre lesquelles nous continuons de nous battre. Bref, nous devons rester pionniers, comme Pasteur a su l'être en son temps...

« *À l'horizon 2020, l'Institut Pasteur doit amplifier son rayonnement international.* »

Le mot de Christian Bréchet, directeur général



Quel regard portez-vous sur l'année écoulée ?

En dépit de la crise de gouvernance que nous avons connue, 2016 a été une excellente année. Nous avons recruté de nombreux chercheurs de haut niveau et œuvré à l'amélioration constante des profils scientifiques en interne : depuis mon arrivée en octobre 2013, nous avons créé 23 nouvelles unités et 16 groupes à cinq ans au sein de l'Institut Pasteur... Nos centres de recherche, tels que le Centre de bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative (C3BI) ont continué à se développer : l'Agence nationale de la recherche a notamment soutenu l'ambitieux programme INCEPTION du C3BI, programme interdisciplinaire qui vise à mieux comprendre l'émergence des maladies et leur impact sociétal, grâce à l'intégration des efforts des sciences de la vie, des mathématiques et de la bioinformatique. Nous avons aussi renforcé nos infrastructures : l'acquisition de Titan, le microscope le plus puissant du monde, est à ce titre emblématique. Nous avons lancé par ailleurs plusieurs programmes transversaux

« La tradition pasteurienne, c'est l'exigence d'une recherche très fondamentale au service de la médecine et de la santé dans le monde entier. »

(grand programme sur le vaccin, étude des interactions entre microbes et cerveau, entre infection, métabolisme et cancer, etc.), permettant de renforcer les synergies entre les différentes disciplines scientifiques. Nos publications et leur impact dans la littérature ont été en nette hausse. Quant aux déclarations d'invention et aux brevets, ils ont été conséquents (71 déclarations d'invention et 32 brevets en 2016). Ce bilan, qui s'inscrit dans une action initiée dès 2014 avec la mise en place du plan stratégique, peut nous rendre légitimement fiers du travail accompli.

Comment décrire la situation sanitaire mondiale actuelle ?

C'est très paradoxal. Nous vivons dans un monde où des progrès majeurs ont été réalisés depuis le début du xx^e siècle en matière de vaccinations, et de traitements antibiotiques et antimicrobiens en général. Pourtant, nous restons menacés par de grandes épidémies et la résistance aux antimicrobiens est un problème de fond. Actuellement, nous devons faire face aux maladies infectieuses émergentes et réémergentes (comme celles dues aux virus Zika et Ebola), mais aussi à la hausse des maladies non transmissibles, telles que le cancer, les maladies neurodégénératives et les maladies métaboliques. Dans ce contexte, l'Institut Pasteur a un positionnement unique au monde : il génère de la connaissance

avec une recherche très fondamentale. Mais c'est aussi un acteur majeur de la santé publique, de la surveillance et de l'intervention sur les maladies infectieuses. Il agit en France, comme dans le monde, entier grâce à son réseau international.

Pouvez-vous nous dire un mot de ce réseau et de son action ?

Le réseau international est au cœur de notre stratégie. Nous l'avons beaucoup renforcé en 2016 avec la création de grands *consortia* scientifiques, qui analysent notamment la résistance aux traitements contre le paludisme : je pense ici à l'étude KARMA, qui a abouti à la réalisation de la première cartographie mondiale de la résistance à l'artémisinine. Par ailleurs, nous avons créé, au sein du réseau et du *Center for Global Health*, une cellule d'urgence baptisée « *Outbreak Investigation Task Force* » qui est capable d'agir au plus vite face aux crises sanitaires. Enfin, notre action en faveur des carrières des chercheurs dans le réseau a été importante et doit être renforcée.

En 2016, le réseau a été très actif sur le front de l'épidémie de Zika...

Le *Center for Global Health* a organisé avec le réseau, à Paris en avril, le Zika Summit*, un colloque international visant à partager les résultats des travaux en cours sur Zika. Les chercheurs du réseau ont décrit, via des publications princeps, les associations entre Zika, microcéphalie et syndrome de Guillain-Barré. Ils ont aussi réalisé plusieurs études de modélisation qui ont permis aux autorités sanitaires de Martinique, notamment, d'anticiper le nombre de lits d'hôpitaux à pourvoir. En fait, une évaluation récente des publications sur ce thème montre que l'Institut Pasteur est le numéro 1 mondial sur ce thème, devant notamment le *Center for Disease Control* des États-Unis.

L'INSTITUT PASTEUR EN TROIS MOTS :

Excellence
Esprit pasteurien
International

« À l'Institut Pasteur, la recherche est nourrie par une immense curiosité et par un désir de transversalité. »

Le réseau s'est même agrandi d'un nouvel institut !

Il s'agit de l'Institut Pasteur de Guinée, décidé dans la continuité de la lutte contre Ebola initiée en 2014. Cette création d'un nouvel institut illustre bien la façon dont nous travaillons : d'abord dans l'urgence face à l'épidémie, puis sur le long terme, au travers de la recherche, la santé publique et l'enseignement.

Comment se positionne l'Institut Pasteur vis-à-vis de ses différents partenaires ?

Notre action s'insère bien évidemment dans la stratégie nationale de recherche comme dans la politique européenne, incarnée en particulier par l'*European Research Council* (ERC). En France, nous avons signé en 2016 de nombreux accords avec les différentes institutions de recherche : universités et grandes écoles (ENS), premières COMUE (PSL), organismes de recherche (CNRS, INRA, CNES), Institut Curie et CNAM. Par ailleurs, nous avons poursuivi nos efforts de valorisation et de transfert technologique en direction des entreprises. Enfin, la collecte de dons et de legs s'est avérée très dynamique en France, mais aussi à l'international où elle commence à se développer. À l'instar de 2016, je suis sûr que 2017 sera une très grande année !

*Avec le soutien de l'Institut Pasteur, la Fondation Bill et Melinda Gates et le Wellcome Trust, et en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé.

Les faits marquants de l'année 2016

Février

UN PARTENARIAT SCIENTIFIQUE AMBITIEUX ENTRE CURIE ET PASTEUR

L'Institut Curie et l'Institut Pasteur ont signé le 18 février une convention de partenariat pour une durée de cinq ans. Objectif : renforcer les collaborations scientifiques entre les deux instituts, mutualiser leurs moyens et intensifier leurs actions de formation.

Mars

ZIKA ET MICROCÉPHALIE: LE PREMIER TRIMESTRE DE GROSSESSE EST LE PLUS CRITIQUE

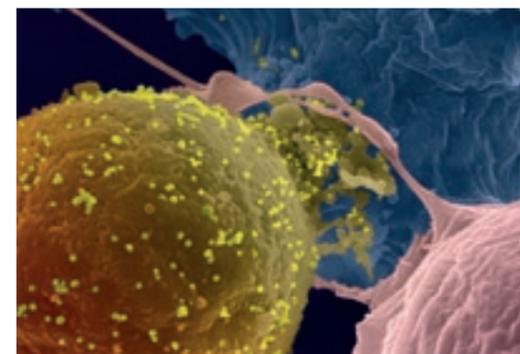
En analysant des données de l'épidémie de Zika de 2013-2014 en Polynésie française, des chercheurs de l'Institut Pasteur (Paris) et leurs collaborateurs polynésiens ont confirmé la survenue de cas groupés de microcéphalie et ont quantifié le risque de microcéphalie associé au virus. Ces travaux s'appuient sur une modélisation mathématique originale.



Mars

UN LIEN DE CAUSALITÉ ENTRE ZIKA ET GUILLAIN-BARRÉ

Grâce à des données recueillies en Polynésie française, des chercheurs de l'Institut Pasteur, du Cnam, de l'Institut Louis-Malardé, du Centre hospitalier de Polynésie française, et de l'AP-HP, ont montré que l'infection par le virus Zika est à l'origine de l'augmentation des syndromes de Guillain-Barré, forme grave de paralysie des membres avec atteinte respiratoire.



Mars

SIDA: DES ANTICORPS CAPABLES D'ÉLIMINER LES CELLULES INFECTÉES

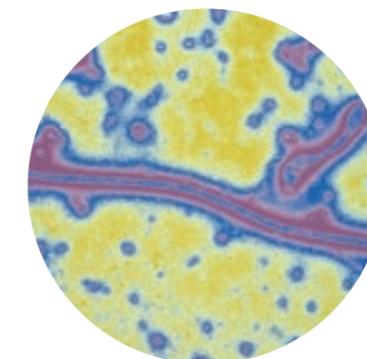
Certains anticorps très performants peuvent reconnaître les cellules infectées par le virus du sida (VIH) et entraîner leur destruction par le système immunitaire. Cette découverte permet de mieux comprendre le mécanisme d'action de ces anticorps particuliers, qui sont en cours d'essai clinique.



Avril

INTERNATIONAL ZIKA SUMMIT 2016

L'Institut Pasteur, l'OMS, l'Inserm, l'IRD, le Wellcome Trust et la Commission européenne ont convoqué, les 25 et 26 avril, des chercheurs et des experts travaillant sur Zika, urgence mondiale de santé publique. Les 500 participants ont partagé les résultats préliminaires des travaux en cours et discuté des étapes à venir.



Mai

LE VIRUS EBOLA PERSISTE DANS LE SPERME DES SURVIVANTS À L'ÉPIDÉMIE

Une étude internationale, conduite par des chercheurs de l'IRD, de l'Inserm et de l'Institut Pasteur, et leurs partenaires guinéens (CHU de Donka, hôpital de Macenta, Institut national de santé publique, université de Conakry), confirme la persistance du virus Ebola dans le sperme de survivants à l'épidémie en Guinée, jusqu'à au moins neuf mois après leur guérison.



Juin

UNE CARTOGRAPHIE MONDIALE DE LA RÉSISTANCE À L'ARTÉMISININE

La première cartographie mondiale de la résistance à l'artémisinine (étude KARMA) confirme que la résistance au principal médicament actuellement utilisé pour traiter le paludisme à *Plasmodium falciparum* reste pour l'instant confinée en Asie du Sud-Est et n'a pas atteint l'Afrique subsaharienne. Réalisée par des chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris et de l'Institut Pasteur du Cambodge, KARMA rassemble un large consortium d'institutions, dont 13 membres du Réseau international des instituts Pasteur.

Juillet

LE PROJET INCEPTION SÉLECTIONNÉ DANS LE CADRE DES INVESTISSEMENTS D'AVENIR

Le 7 juillet, le projet INCEPTION* est l'un des cinq projets sélectionnés par l'État dans le cadre de l'appel à projets Instituts Convergences (investissements d'avenir). INCEPTION est un projet de *big data* dans le domaine de la biologie, pour décrire et comprendre la notion d'émergence de maladies, infectieuses ou non, pour un individu ou à l'échelle d'une population.

* *Instituts Convergences de l'émergence des pathologies à travers les individus et les populations.*



Septembre

MALADIE DU SOMMEIL, PARASITE DANS LA PEAU

Une unité Institut Pasteur/Inserm, en collaboration avec l'université de Glasgow, a mis en évidence la présence d'une grande quantité de trypanosomes – les parasites responsables de la maladie du sommeil – dans la peau d'individus qui ne présentent pas de symptômes. Une nouvelle piste pour le dépistage de cette maladie.



Octobre

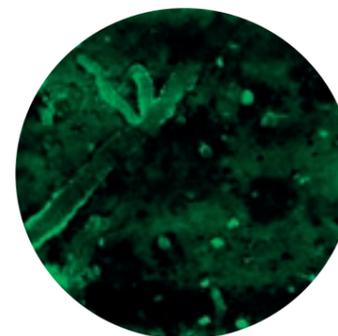
AFRICAINS ET EUROPÉENS ONT DES SYSTÈMES IMMUNITAIRES GÉNÉTIQUEMENT DIFFÉRENTS

... Et l'homme de Néandertal y est pour quelque chose. Dans une étude publiée dans la prestigieuse revue *Cell*, la réponse immunitaire de 200 individus africains et européens a été décodée. Ces populations ne répondent pas aux infections de la même façon, du fait d'un contrôle génétique et d'un remodelage par la sélection naturelle. Des travaux importants pour mieux comprendre la prédisposition aux maladies et pour préparer la médecine personnalisée de demain.

Novembre

UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Diagnostiquer le plus tôt possible la maladie d'Alzheimer est un défi majeur aujourd'hui. Un moyen de détecter au plus tôt les marqueurs de cette pathologie a été découvert en laboratoire. Des fragments d'anticorps obtenus chez des lamas (nanobodies™) ont pu franchir la barrière hémato-encéphalique et atteindre le cerveau. Couplés à un fluorochrome vert, ils se fixent sur les lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer et sont détectables par fluorescence.



Décembre

FÉLICITATIONS À L'ÉQUIPE IGEM-PASTEUR 2016!

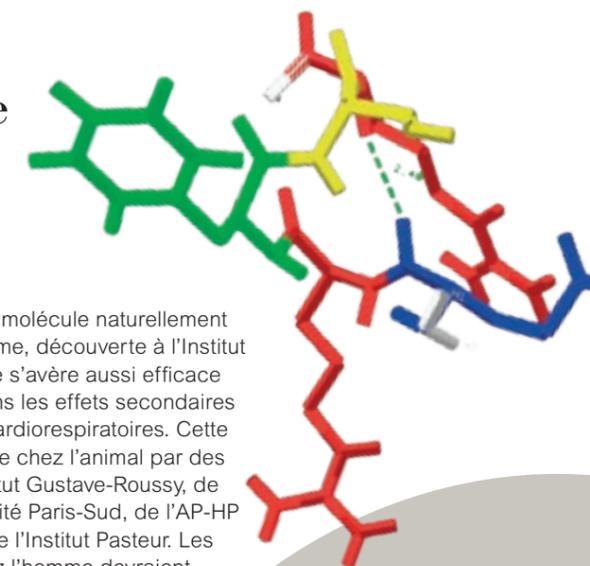
Le 9 décembre, l'Institut Pasteur a récompensé les 19 étudiants de l'équipe iGEM-Pasteur. Fin octobre, lors du concours *International Genetically Engineered Machine (iGEM)* organisé par le *Massachusetts Institute of Technology*, leur projet Mos(kit)o a reçu trois trophées et une médaille d'or. Il s'agit d'un kit de détection et de cartographie des moustiques vecteurs, porteurs de pathogènes.



Décembre

OPIORPHINE: DÉBUT DES ESSAIS CLINIQUES FIN 2017

L'opiorphine est une molécule naturellement sécrétée chez l'homme, découverte à l'Institut Pasteur en 2006. Elle s'avère aussi efficace que la morphine, sans les effets secondaires tels les problèmes cardiorespiratoires. Cette découverte a été faite chez l'animal par des chercheurs de l'Institut Gustave-Roussy, de l'Inserm, de l'université Paris-Sud, de l'AP-HP (hôpital Bicêtre) et de l'Institut Pasteur. Les premiers essais chez l'homme devraient démarrer fin 2017.



Prix et nominations 2016

PERSONNES NOMMÉES AU GRADE DE PROFESSEUR



ROBERTO BRUZZONE
Co directeur de l'HKU-Pasteur Research Pole



DAVID PRANGISHVILI
Chef de groupe Biologie moléculaire du gène chez les extrémophiles



LLUIS QUINTANA
Directeur scientifique de l'Institut Pasteur, responsable de l'unité génétique évolutive humaine



SYLVIE VAN DER WERF
Responsable de l'unité de Génétique moléculaire des virus ARN

NOMINATIONS



FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSI
Professeure à l'Institut Pasteur. Élevée à la dignité de grand'croix dans l'Ordre national de la Légion d'honneur



CHRISTINE PETIT
Élue à la *National Academy of Sciences* des États-Unis



LAURE BALLY-CUIF
Élue membre de l'*European Molecular Biology Organisation* (EMBO)



FRANÇOIS SCHWEISGUTH
Élu membre de l'*Academia Europaea*



FRANÇOIS SPITZ
Élu membre de l'*European Molecular Biology Organisation* (EMBO)



MICHAEL NILGES
Élu membre de l'*Academia Europaea*



SHAHRAGIM TAJBAKSH
Élu membre de l'*Academia Europaea*



CARMEN BUCHRIESER
Élue membre de l'Académie européenne de microbiologie. Élu membre de l'*Academia Europaea*



THOMAS BOURGERON
Élu membre de l'*Academia Europaea*



PATRICE COURVALIN
Élu membre de l'Académie européenne de microbiologie



JEAN-MARC GHIGO
Élu membre de l'Académie américaine de microbiologie



ARNAUD ECHARD
Élu président de la Société de biologie cellulaire de France



PATRICK FORTERRE
Élu membre de l'Académie européenne de microbiologie



DAVID PRANGISHVILI
Élu membre de l'Académie européenne de microbiologie



SPENCER SHORTE
Président fondateur de l'association européenne CTLS (*Core Technologies for Life Sciences*)



JEAN-CHRISTOPHE OLIVO-MARIN
Fellow de la société savante internationale d'optique et photonique (*Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers*, SPIE)

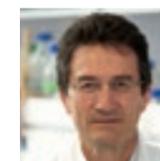
DISTINCTIONS ET RÉCOMPENSES



JEAN-PIERRE CHANGEUX
Chercheur invité au département de Neurosciences
Prix international pour la recherche de la Fondation Olav Thon



ARTUR SCHERF
Responsable de l'unité de Biologie des interactions hôte-parasite
Prix recherche de la fondation Allianz
Prix Jacques Piraud de la Fondation pour la recherche médicale



PHILIPPE SANSONETTI
Responsable de l'unité Pathogénie microbienne moléculaire
Microbiology Society Prize Medal



CHRISTINE PETIT
Responsable de l'unité Génétique et physiologie de l'audition
Prix Hugh Knowles



SPENCER SHORTE
Responsable de l'Imagopole
Prix Thérèse Lebrasseur



CHRISTOPHE ZIMMER
Responsable de l'unité Imagerie et modélisation
Prix Thérèse Lebrasseur



PETYA VIOLINOVA KRASTEVA
Post-doctorante au sein de l'unité Biologie structurale de la sécrétion bactérienne
Prix Jacques Monod



DARIA BONAZZI
Chercheuse au sein de l'unité de Pathogénie des infections vasculaires
Prix Kaluza de l'American Society for Cell Biology pour l'excellence en recherche doctorale, bourses France l'Oréal-UNESCO pour les femmes et la science



MARC LECUIT
Responsable de l'unité Biologie des infections
Grand prix Robert Debré



PATRICE COURVALIN
Chercheur invité au département de Microbiologie
Prix Sanofi-Pasteur (Senior Award)



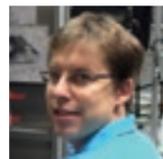
SYLVAIN BRISSE
Responsable d'un groupe de recherche au sein de l'unité Génétique évolutive des microbes
Prix Louis-Daniel Beauperthuy



ANAVAJ SAKUNTABHAI
Responsable de l'unité de Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses
Prix Pierre et Andrée Duquesne



LALEH MAJLESSI
Chercheuse au sein de l'unité de Pathogénomique mycobactérienne intégrée
Prix Georges, Jacques et Elias Canetti



NICOLAS MICHALSKI
Chercheur dans l'unité Génétique et physiologie de l'audition
Prix Emergence « Agir pour l'audition »



DAVID DIGREGORIO
Responsable de l'unité d'Imagerie dynamique du neurone
Prix Pasteur Vallery-Radot



SIMONETTA GRIMALDO
Chercheuse au sein de l'unité de Biologie moléculaire du gène chez les extrémophiles
Prix Pasteur Vallery-Radot



LAURE BALLY-CUIF
Responsable de l'unité de Neurogénétique du poisson-zèbre
Prix Janssen de l'Académie nationale de médecine



RICHARD DELORME
Chercheur au sein de l'unité de Génétique humaine et fonctions cognitives
Prix Jean Valade



PIERRE-MARIE LLEDO
Chercheur et directeur de l'unité Perception et mémoire
Prix de la Fondation Roger de Spoelberch



MICHAELA MULLER-TRUTWIN
Responsable de l'unité HIV, inflammation et persistance
Prix Puyoo



ROBERTO TORO
Chef de groupe Génétique humaine et fonctions cognitives
Prix Open Science



XAVIER MONTAGUTELLI
Unité de Génétique fonctionnelle de la souris
Prix Georges Zermati



JÉRÔME GROS
Post-doctorant dans l'unité Morphogénèse chez les vertébrés supérieurs
Prix EMBO Young Investigator Program



NADER YATIM
Post-doctorant dans l'unité Immunobiologie des cellules dendritiques
Prix Albert Sezary de l'Académie nationale de médecine et prix de l'université du Conseil départemental du Val-de-Marne

Dans le Réseau international des instituts Pasteur



DIDIER MÉNARD
Chercheur à l'Institut Pasteur du Cambodge Phnom-Penh
Prix Jean-Pierre Lecoq



RIDHA BARBOUCHE
Chef du laboratoire de Transmission, contrôle et immunobiologie des infections (Institut Pasteur de Tunis)
Prix de la recherche de la Fondation Sadok Besrou

CRÉATION DE GROUPES À 5 ANS



HUGUES ASCHARD
Génétique statistique



LUCIE GLOVER
Biologie moléculaire des Trypanosomes



MÉLANIE HAMON
Chromatine et Infection



MARCEL HOLLENSTEIN
Chimie bioorganique des acides nucléiques



CHRISTOPH SCHMIDT-HIEBER
Circuits neuronaux de la navigation et de la mémoire spatiales

CRÉATION D'UNITÉS

Unités créées en 2016



LAURE BALLY-CUIF
Unité Neurogénétique du poisson-zèbre



PHILIPPE GLASER
Unité Écologie et évolution de la résistance aux antibiotiques



IVO MUELLER
Unité Malaria: parasites et hôtes



LUCIE PEDUTO
Unité Stroma, inflammation et réparation tissulaire



FRANÇOISE DROMER
Unité Mycologie moléculaire



ODILE GELPI
Direction des affaires médicales et de la santé publique

Unités mixtes internationales (UMI) créées en 2016

UMI sur la parasitologie



GÉRALD SPAETH
Chef du laboratoire de Parasitologie moléculaire et signalisation, Institut Pasteur   Paris



GUANGXUN MENG
Directeur de recherche de l'unité d'Immunité innée, Institut Pasteur de Shanghai

UMI en vaccinologie



FUMIHIKO MATSUDA
Université de Kyoto, Japon, *Integrative omics study of immune response to influenza vaccine*



ANAVAJ SAKUNTABHAI
Responsable de l'unité de Génétique fonctionnelle des maladies infectieuses, Institut Pasteur   Paris

UMI sur le paludisme



JEAN-CHRISTOPHE BARALE
Responsable du groupe Biologie de cibles du paludisme et antipaludiques, Institut Pasteur   Paris



DIDIER MÉNARD
Chef de l'unité d'épidémiologie moléculaire du paludisme, Institut Pasteur du Cambodge

UMI sur la leptospirose



ALEJANDRO BUSCHIAZZO
Chef de l'unité de Cristallographie des protéines, Institut Pasteur de Montevideo



MATHIEU PICARDEAU
Chef du laboratoire de Microbiologie, Institut Pasteur   Paris

BOURSES ERC



JAMES DI SANTO
Responsable de l'unité Immunité innée
ERC Advanced Grant
Projet ILC REACTIVITY
(Biological determinants of ILC reactivity for immune responses in health and disease)



ELISA GOMEZ-PERDIGUERO
Responsable de l'unité Macrophages et cellules endothéliales
ERC Starting Grant
Projet ResidentMacroPhage
(Development, maintenance and functions of resident macrophages)

Recherche

PASTEURIENS

« *L'héritage pasteurien est une force pour s'engager dans la recherche médicale.* »

« *Je me sens résolument Pasteurien* », souligne Philippe Sansonetti, médecin de formation et chercheur en microbiologie. Il a exercé des fonctions hospitalières mais aussi dirigé plusieurs entités de recherche à l'Institut Pasteur en bactériologie, en biologie cellulaire... : « *J'ai vu dans ma carrière tant de progrès technologiques qui ont contribué aux avancées en santé humaine. On a observé les cellules, puis les molécules, et désormais l'échelle atomique avec les microscopes les plus puissants, comme le futur Titan! Se souvenir des obstacles franchis par nos aînés pour comprendre le vivant doit nous rendre optimistes et nous inciter à redoubler d'efforts pour faire progresser encore la santé de tous.* »

PHILIPPE SANSONETTI

Responsable de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire à l'Institut Pasteur, et professeur au Collège de France



OBJET PASTEURIEN

« *Un microscope qui en dit long sur les progrès de la biologie.* »

Le microscope de Félix d'Hérelle, comme de nombreux objets de laboratoire d'illustres Pasteuriens, est conservé au musée Pasteur. « *Je suis très heureux de redécouvrir cet objet, 100 ans après la découverte des bactériophages par ce microbiologiste. On oublie trop vite le passé et ses leçons* », indique Philippe Sansonetti, qui s'est penché récemment sur le passé en décrivant avec puissance le monde d'avant les vaccins, dans son livre* du même nom. On oublie trop vite le coût humain de la diphtérie, de la poliomyélite, de la tuberculose, de la rougeole et de la grippe espagnole. Or, grâce aux progrès de la science, la mortalité due à ces maladies infectieuses a aujourd'hui considérablement diminué.

* Vaccins, Philippe Sansonetti, Éd. Odile Jacob, 2017.



L'Institut Pasteur s'engage à mener une recherche d'excellence pour l'amélioration de la santé dans le monde. Cette position exige une organisation tournée vers une recherche ouverte, collaborative et innovante.

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. Lancé en 2015, le C3BI affiche des premières réussites, avec le projet INCEPTION, et des retours très positifs du campus sur le hub bioinformatique et biostatistique.

La biologie connaît une évolution profonde et irréversible avec l'arrivée des données *omics* (génomiques, transcriptomes, structures...) dont les applications sont multiples, en particulier dans le domaine de la santé. Pour analyser et exploiter ces données à grande échelle, la biologie devient une science computationnelle, faisant appel de manière croissante à la modélisation mathématique, aux statistiques et à l'informatique. Lancé en 2015 pour relever ces défis, soutenu depuis par de nombreux recrutements, le C3BI est devenu en 2016 une unité mixte de services et de recherche avec le CNRS (USR 3756), rattachée à l'Institut des sciences biologiques (INSB), l'Institut des

sciences de l'information et de leurs interactions (INS2I) et l'Institut écologie et environnement (INEE). Pluridisciplinaires et transversales, les activités du C3BI vont de la recherche fondamentale aux services auprès des unités expérimentales et des plateformes, en passant par la formation, avec l'objectif d'élever les compétences de l'ensemble de l'Institut dans ces domaines, en particulier celles des jeunes chercheurs.

Deux composantes étroitement connectées

• **L'espace recherche** regroupe les unités de recherche affiliées : des unités préexistantes à la création du C3BI restant principalement affiliées à leur

département, d'autres en création généralement affiliées principalement au C3BI. Les compétences méthodologiques de ces unités vont de la modélisation mathématique à l'algorithmique, en passant par la statistique (des méthodes de bioanalyse jusqu'à l'apprentissage profond). Le C3BI compte huit unités et trois G5* :
 - bioinformatique structurale ;
 - modélisation mathématique des maladies infectieuses ;
 - imagerie et modélisation ;
 - génétique évolutive humaine ;
 - génétique humaine et fonctions cognitives ;
 - génomique évolutive des microbes ;
 - bioinformatique évolutive (créée en janvier 2016) ;

LE PROJET INCEPTION

Les équipes du C3BI ont été au cœur de l'élaboration du projet INCEPTION, sur les approches intégratives et pluridisciplinaires pour l'étude de l'émergence des maladies au sein de la population et des individus (appel à projets Instituts Convergences, dans le cadre des investissements d'avenir 2016). Doté de 12 M€ sur dix ans, INCEPTION est tourné vers l'ensemble des unités de l'Institut Pasteur, au travers d'appels d'offres, de formations et d'animations scientifiques, en synergie avec nos partenaires (CNRS, Inserm, INRA, CEA, AP-HP, Paris Sciences et Lettres, université Paris-Diderot, école doctorale Frontières du vivant).

1 - Équipe « Bioinformatics and Biostatistics Hub » en mars 2016.



- modélisation des processus cellulaires (créée en janvier 2017) ;
 - G5 Régulation spatiale des génomes ;
 - G5 Génétique statistique (créé mi-2016) ;
 - G5 Décision et calcul bayésiens (créé en janvier 2017).

• **La plateforme de bioinformatique** réunit les services bioinformatiques et biostatistiques : réalisation d'analyses à la demande des unités, mise en place de pipelines de traitements de données au sein des plateformes, et formation. Ces services s'adressent aussi bien aux unités du campus parisien qu'au Réseau international des instituts Pasteur (RIIP). La plateforme coordonne les activités de trois entités : le hub Bioinformatique et biostatistique ; l'*International Group for Data Analysis* ; le groupe expert Biologie des systèmes.

Des premières réussites visibles

Le C3BI a recruté 28 nouveaux ingénieurs de recherche de haut niveau depuis son lancement, dont

neuf en 2016 parmi 220 candidats, et a créé quatre nouvelles unités de recherche ou G5. La dernière unité en date (Modélisation des processus cellulaires) résulte d'une action commune avec l'Institut national de recherche en informatique et en automatique (INRIA).

Les unités de recherche du C3BI sont reconnues, avec des publications 2016 dans des revues scientifiques de premier rang, dont *Cell*, *Science*, *The Lancet*, *PNAS*, *Nature Communications*, *Nature Genetics*, *American Journal of Human Genetics*, *Nucleic Acids Research*, *Genome Biology*, *AIDS*, ou encore *Nature Methods* et *Algorithmica*. Ces travaux concernent notamment l'épidémiologie des maladies infectieuses (Ebola, Zika, HIV), la génétique humaine, la modélisation des génomes et du noyau cellulaire, la modélisation moléculaire par des approches RMN à très haute résolution.

En deux ans, près de 190 projets ont été déposés au hub, plus de 60 sont aujourd'hui terminés,

80 %

de personnes satisfaites ou très satisfaites du service Bioinformatique et biostatistique, avec une note de 15,5 sur 20, selon une enquête de satisfaction menée auprès des Pasteuriens ayant interagi avec le C3BI.

dont une quarantaine a été valorisée par des publications ou le sera prochainement. Dix projets stratégiques pour l'Institut Pasteur, validés par le comité de pilotage du C3BI, impliquent le hub dans la durée. Parmi eux : le projet PIBnet (voir p. 50) qui propose les outils nécessaires à l'analyse des génomes microbiens pour la surveillance des maladies et de leurs émergences ; l'étude de la sumoylation et son impact sur la chromatine, la plasticité cellulaire et le cancer ; la classification des virus géants dans l'arbre du vivant ; l'étude des mécanismes singuliers de régulation des *Leishmania*.

Le C3BI est aussi très actif en matière de formation et d'animation scientifique, sur le campus comme à l'international. Un séminaire bimensuel réunit régulièrement une quarantaine de participants. Des cours ont été organisés dans le RIIP, à Dakar, São Paulo, Casablanca, Hanoï et Paris. Dix cours ont été dispensés en 2016 sur le campus, avec une forte implication du hub, représentant 280 heures de formation et 800 heures d'encadrement. Parmi les enseignements lancés cette année, on trouve : l'assemblage de génomes, la recherche de variants, l'analyse du transcriptome et des voies métaboliques, les plans d'expériences, l'analyse descriptive et les tests statistiques.

* G5 : groupe de recherche destiné à de jeunes scientifiques à fort potentiel, créé pour cinq ans.

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. Ses missions s'organisent autour de trois axes stratégiques: la recherche pour l'amélioration de la santé humaine, l'investigation des épidémies et la formation des chercheurs de demain.

La recherche pour l'amélioration de la santé humaine

En collaboration avec la Direction internationale, le CGH a organisé le lancement du **Global Health Scientific Advisory Board** (GH-SAB) les 8 et 9 juin 2016 à Paris. Étaient présents 17 experts internationaux et une cinquantaine de chercheurs pasteuriens pour débattre sur les grands enjeux actuels et futurs. Deux axes prioritaires de recherche en santé globale ont été proposés: la résistance antimicrobienne et le paludisme. Fin 2016, le CGH et la Direction internationale ont organisé trois journées de travail avec les représentants du Réseau international des instituts Pasteur (RIIP) sur ces thématiques, permettant l'émergence de projets de recherche répondant à ces priorités.

L'investigation des épidémies

• **Mobilisation des membres de la Outbreak Investigation Task Force (OITF).**

Plus de 50 chercheurs issus de dix instituts membres du RIIP ont rejoint la *Task Force* dans une variété de disciplines incluant l'épidémiologie, la virologie, l'entomologie, les sciences sociales et la médecine vétérinaire. Les membres de l'OITF ont été déployés lors de missions techniques et de support pour la lutte contre les virus émergents:

- le coronavirus du MERS (syndrome respiratoire du Moyen-Orient): Arabie saoudite, Qatar, Jordanie, Corée du Sud;
- Ebola: Sierra Leone, Guinée;
- Zika: Brésil, Mexique, Cap-Vert, Polynésie française, Guyane;
- la grippe aviaire H5N1: Cameroun;
- la fièvre jaune: République démocratique du Congo, Angola.

• Formation des chercheurs à l'investigation des épidémies.

Le CGH a dirigé deux cours sur l'« Investigation des épidémies liées à des agents infectieux émergents »

en 2016. Le premier cours s'est tenu en avril, à Paris, et a réuni 21 participants, dont 17 chercheurs du RIIP désormais membres de l'OITF.

À la demande du ministère de la Santé publique du Qatar, un deuxième cours a eu lieu à Doha en octobre 2016, à destination de 35 participants du ministère de la Santé publique et du ministère de l'Environnement du Qatar, de la *Hamad Medical Corporation*, de la *Hamad General Hospital* et de la *Primary Health Care Corporation*.

• **Zika Task Force.** En janvier 2016, en réponse à l'urgence posée par le virus Zika, l'Institut Pasteur, avec l'appui du CGH, a mobilisé ses chercheurs au sein de la *Zika Task Force*. Cinq domaines thématiques majeurs ont été ciblés: développement des tests moléculaires et sérologiques pour le diagnostic du virus Zika; développement de vaccins; réalisation d'études épidémiologiques; analyse

L'INTERNATIONAL ZIKA SUMMIT, 25-26 AVRIL 2016

Avec le soutien de l'Institut Pasteur, la Fondation Bill et Melinda Gates et le *Wellcome Trust*, en collaboration avec l'Organisation mondiale de la santé, le CGH a coorganisé le premier *International Zika Summit*, qui a réuni plus de 500 scientifiques

et professionnels de la santé publique du monde entier travaillant sur le virus Zika. Ce sommet a également permis le tournage du MOOC « *In the footsteps of Zika... approaching the unknown* », en partenariat avec l'université de Genève, l'université

Paris-Descartes et l'équipe MOOC Factory du Centre Virchow-Villermé. Ce MOOC est accessible à la demande depuis août 2016 sur Coursera et suivi par près de 5 000 apprenants.



de la compétence vectorielle et des mesures de lutte contre les moustiques; modèles animaux pour mieux comprendre la pathogenèse ainsi que la transmission du virus. Fin 2016, plus de 80 publications scientifiques sur le virus Zika émanant de 12 instituts du Réseau international des instituts Pasteur étaient recensées.

La formation digitale des futurs chercheurs et leaders en santé globale

• **Coalition panafricaine pour le renforcement de la formation et de la recherche en santé publique** (ou *Pan-African Coalition for Training in Research and Public Health* pour PACT). En étroite collaboration avec le RIIP, la Direction internationale,

la Direction déléguée à l'enseignement et la MAASC, le CGH a apporté son soutien pour consolider les partenariats académiques et scientifiques des cinq projets de formation régionale qui constituent le PACT (voir encadré).

De juillet à décembre 2016, le CGH a animé des groupes de réflexion avec le *Wellcome Trust*, l'*African Academy of Sciences*, le *John E. Fogarty International Center*, le TDR (programme spécial de recherche et de formation concernant les maladies tropicales, au sein de l'Organisation mondiale de la santé) et la *Medical Education Partnership Initiative*. L'objectif est de développer une alliance qui favorisera sur le long terme les synergies entre les chercheurs et étudiants d'Afrique francophone, anglophone et lusophone: programmes de formation en cotutelle, mise en réseau des laboratoires d'accueil, partenariat avec le secteur privé, accès des femmes à des postes de direction en recherche et santé publique.

• **La Global Health e-Academy.** Afin de garantir un accès à la formation au plus grand nombre, le CGH met au service du programme PACT son réseau et son expérience en conception et animation de MOOCs afin de renforcer l'offre de cours en santé publique et globale de haut niveau proposée par le RIIP, en partenariat avec des universités africaines, européennes et américaines.

À la fin 2016, le CGH a monté avec le Centre Virchow-Villermé un projet de consortium international (*Global Health e-Academy*) dans le but de développer un portail numérique recensant près de 300 MOOCs disponibles en santé globale, conçus par des universités de renommée internationale, pouvant servir aux enseignants comme ressources pédagogiques pertinentes, et complémentaires aux formations présentes.

LES CINQ PROJETS DE FORMATION RÉGIONALE DE LA COALITION PANAFRICAINNE DITE « PACT »

- Master 1 et 2 Bioinformatique et biomathématiques de l'université Gaston-Berger, en partenariat avec l'Institut Pasteur de Dakar;
- Diplôme universitaire Génétique et génomique médicales de l'université de Tunis El-Manar, en partenariat avec l'Institut Pasteur de Tunis;
- Master 2 Microbiologie médicale de l'université Yaoundé 1, en partenariat avec le Centre Pasteur du Cameroun;
- Master 2 Paludologie de l'université Houphouët-Boigny à Abidjan, en partenariat avec l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire;
- Master 2 Préparation et réponse aux épidémies de l'université Gamal-Abdel-Nasser de Conakry, en partenariat avec l'Institut Pasteur de Guinée.

Centre d'innovation et recherche technologique (Citech)

Le 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 se structure désormais en unités de technologie et de service (UTechS).

Nouvelle organisation des plateformes technologiques

En 2016, le Citech a mené une réflexion pour proposer une nouvelle organisation des plateformes et de l'animalerie qui permette d'optimiser l'offre de service vers le campus, de développer les activités technologiques et les carrières des personnels impliqués, ainsi que de structurer l'activité de R&D technologique. Cette démarche a mené à la proposition d'un nouveau schéma d'organisation et à la structuration d'unités de technologie et de service (UTechS). Les UTechS ont une gouvernance et un fonctionnement communs ; elles sont coaffiliées aux départements et au Citech. Une première phase du déploiement de ce schéma a eu lieu en 2016. Un procédé d'évaluation spécifique a été mis en place, impliquant le conseil scientifique de l'Institut Pasteur et un comité d'experts internationaux spécialistes de la gestion de plateformes technologiques. À l'issue de la première phase d'évaluation qui s'est déroulée au dernier trimestre 2016, cinq UTechS ont été sélectionnées pour création :

- *Photonic Bio Imaging* (Spencer Shorte) ;
- *Ultra Structural Bio Imaging* (Jacomina Krijnse Locker) ;
- *Biomics* (Sean Kennedy) ;
- *Mass Spectrometry for Biology* (Julia Chamot-Rooke) ;
- *Translational Science* (Milena Hasan). Cette dernière UTechS est en cogestion avec le CRT (voir p. 48). L'action de structuration se poursuivra en 2017 pour les activités liées à la science des protéines et aux ressources animales.

Faits marquants et nouvelles technologies

L'année 2016 a été riche en réalisations scientifiques, ainsi qu'en développement et installation de nouvelles méthodes, technologies et équipements :

- résolution par la plateforme de cristallographie, en collaboration avec l'unité de Virologie structurale, de la structure d'anticorps humains neutralisants complexés à la protéine d'enveloppe du virus Zika ;
- première publication par le Centre d'ingénierie génétique murine (CIGM)

de l'utilisation de la nouvelle technologie CRISPR/Cas9 pour la génération d'un modèle murin double KO (Tmem176a/Tmem176b), en collaboration avec Cédric Louvet (ITUN, université de Nantes) ;

- démonstration que les VHH (ou nanobodies) peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique, s'attacher à des cibles intraneuronales, et que, fusionnés à des fluorophores, ils permettent une approche non invasive du diagnostic de la maladie d'Alzheimer ;
- installation du premier spectromètre de masse *Orbitrap Tribrid Fusion* (Thermo Fisher Scientific) en France, pour le développement de nouvelles méthodes en protéomique ;
- mise au point à l'Ultrapole d'un protocole de microscopie corrélative optique-électronique pour l'acquisition d'images dans des conditions cryogéniques natives à haut débit utilisant un Leica cryo-CLEM, puis leur analyse en 3D en cryomicroscopie électronique ;
- installation à Biomics d'un séquenceur *Pacific Biosystems SEQUEL* permettant de séquencer

de longs brins d'ADN/ARN pour différentes applications. Le Citech est aussi associé à la mise en place prochaine d'un *Single Cell Center* pour l'analyse de cellules uniques (soutien régional SESAME) et a fondé le Fab Lab dirigé par Albane Imbert pour faciliter la fabrication de prototypes expérimentaux.

Actions réseaux: CTLS, ARBRE-MOBIEU, IPIN-TI

La participation à des réseaux européens et mondiaux de technologies est un enjeu majeur pour le Citech. Elle vise à faciliter les échanges scientifiques, la mobilité des personnels, et à favoriser l'innovation technologique. Les membres du Citech ont concrétisé un certain nombre d'actions dans ce domaine en 2016. L'initiative *Core Technologies for the Life Sciences* (CTLS) a été structurée sous forme d'une association présidée par Spencer Shorte (président) et Patrick England (vice-président), et a tenu son congrès bisannuel à Heidelberg, en juin, rassemblant 250 participants. Le réseau de biophysique ARBRE-MOBIEU, fondé par Patrick England et Thomas Jowitt (Manchester), a été soutenu par un financement européen (action COST). Le Citech a également fait acte de candidature à l'association *Core for Life* (C4L). On notera également le lancement d'une action autour des thématiques technologiques dans le Réseau international des instituts Pasteur : *Institut Pasteur International Network - Technology Initiative* (IPIN-TI), coordonnée par Spencer Shorte.

Unités associées et partenaires externes académiques et industriels

Le Citech a pour mission de promouvoir les interactions avec

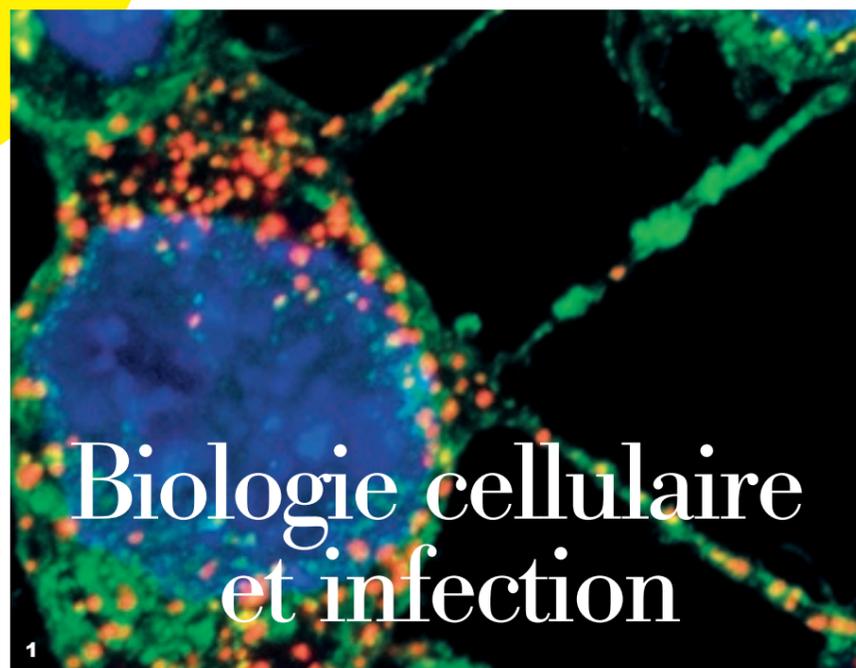
les acteurs des technologies pour les sciences de la vie, qu'ils soient académiques ou industriels, pour soutenir le codéveloppement de nouvelles méthodes et outils, et permettre leur accès à la communauté pasteurienne via les plateformes en *prime-time*. Cela passe par la structuration et l'animation d'un réseau d'unités de recherche et G5 associés en interne. Cette action a démarré en 2016 par le détachement d'ingénieurs du Citech pour des projets de R&D et sera à structurer en 2017-2018. Le Citech s'attelle également à mettre en place des partenariats stratégiques en externe. L'année 2016 aura notamment vu la signature d'un accord majeur entre la société Konica Minolta et l'Imagopole, pour le développement de sondes d'imagerie innovantes pour la découverte de médicaments. Une autre action majeure est la constitution d'un nouveau réseau scientifique

régional, sélectionné comme Domaine d'intérêt majeur (DIM) par la région Île-de-France fin 2016. Ce DIM *Empowering Life sSciences with Innovative Technologies* (ELICIT) est coordonné par le Citech et l'Institut Pierre-Gilles-de-Gennes pour la microfluidique et se concrétisera en 2017 par un appel à projets régional.

Emerging Technologies Call

Le Citech a mis en place un appel à projets interne visant à financer les premières étapes de projets de R&D technologiques. Les premiers projets sélectionnés démarreront en 2017.





Quels mécanismes régissent le fonctionnement normal des cellules? Quelles sont les interactions entre les différents types d'agents infectieux et leurs cibles? Avec des technologies de génomique et d'imagerie de pointe, et des nouveaux modèles cellulaires, tissulaires et animaux, ce département de recherche dissèque les rouages intimes des microbes et des cellules et analyse leur fonctionnement en conditions normales et pathologiques.

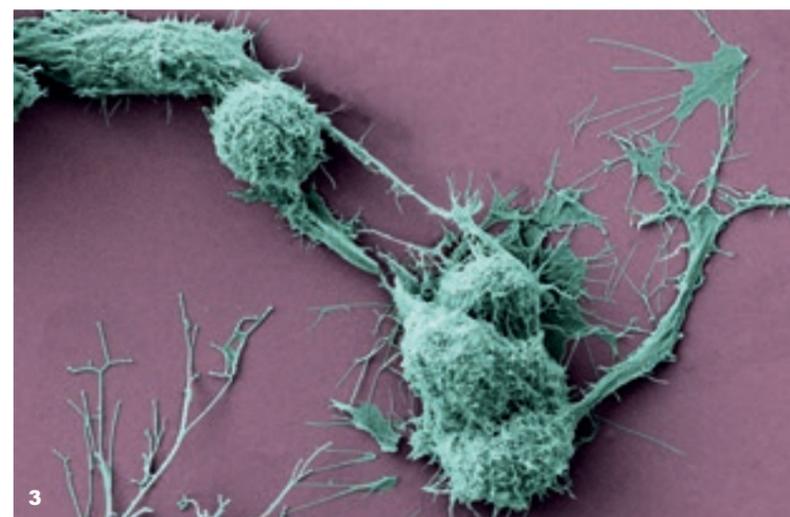
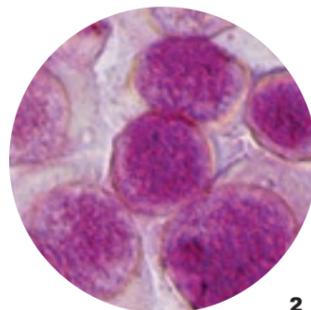
La compréhension des mécanismes infectieux nécessite l'étude détaillée du fonctionnement cellulaire au cours de l'infection. Il est également important d'appréhender les conditions d'équilibre entre flore commensale et hôte. Plusieurs équipes se focalisent sur un agent infectieux particulier. D'autres 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 post-génomique, en utilisant une approche multidisciplinaire et quantitative. Le département est dirigé par Chiara Zurzolo.

COMMENT *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* DÉTOURNE L'ÉNERGIE DE SA CELLULE HÔTE

L'infection à *Chlamydia trachomatis* représente la première cause d'infection sexuellement transmissible d'origine bactérienne et une cause majeure d'infertilité. Ces bactéries se multiplient à l'intérieur de cellules hôtes, dans un compartiment interne appelé vacuole. La vacuole protège les parasites de nombreuses défenses de l'hôte, mais elle les empêche également d'accéder directement aux nutriments. Les parasites sont donc obligés de développer des mécanismes complexes pour se les procurer. Dans le cas de *Chlamydia trachomatis*, on sait que la vacuole est riche en glycogène, une molécule de stockage de l'énergie. L'équipe dirigée par Agathe Subtil a réussi à expliquer cette observation. D'une part, la bactérie détourne les stocks de glycogène synthétisé par l'hôte, qui se retrouvent piégés dans la vacuole. D'autre part, elle synthétise directement du glycogène au sein de la vacuole à partir d'unités de sucre soustraites à l'hôte. Cette double stratégie satisfait les besoins nutritionnels de la bactérie, tout privant la cellule hôte de ses propres réserves d'énergie.

Source : eLife, mars 2016



LA MALADIE DE PARKINSON SE PROPAGE VIA DES « NANOTUBES » ENTRE NEURONES

Les synucléinopathies, maladies neurodégénératives telle la maladie de Parkinson, se caractérisent par le dépôt d'agrégats pathologiques de la protéine α -synucléine dans le cerveau. Les chercheurs de l'unité de Trafic membranaire et pathogénèse, dirigée par Chiara Zurzolo, montrent que les fibrilles pathologiques d' α -synucléine passent de neurones en neurones à l'intérieur des vésicules lysosomales par le biais de « nanotubes » (TNT), un nouveau mécanisme de communication intercellulaire. Les scientifiques suggèrent que les cellules surchargées d'agrégats d' α -synucléine dans les lysosomes éliminent ce matériel en détournant le trafic intercellulaire par l'intermédiaire des TNT. Après transfert via les TNT, les fibrilles sont capables de recruter la protéine α -synucléine soluble et d'induire son agrégation dans les cellules naïves, expliquant la propagation de la maladie. Ces découvertes probantes, ajoutées aux études antérieures de la même équipe, permettent d'envisager le rôle général des TNT dans la propagation des protéines de type « prions » dans le cadre des maladies neurodégénératives et les TNT sont une nouvelle cible thérapeutique.

Source : EMBO J., oct. 2016

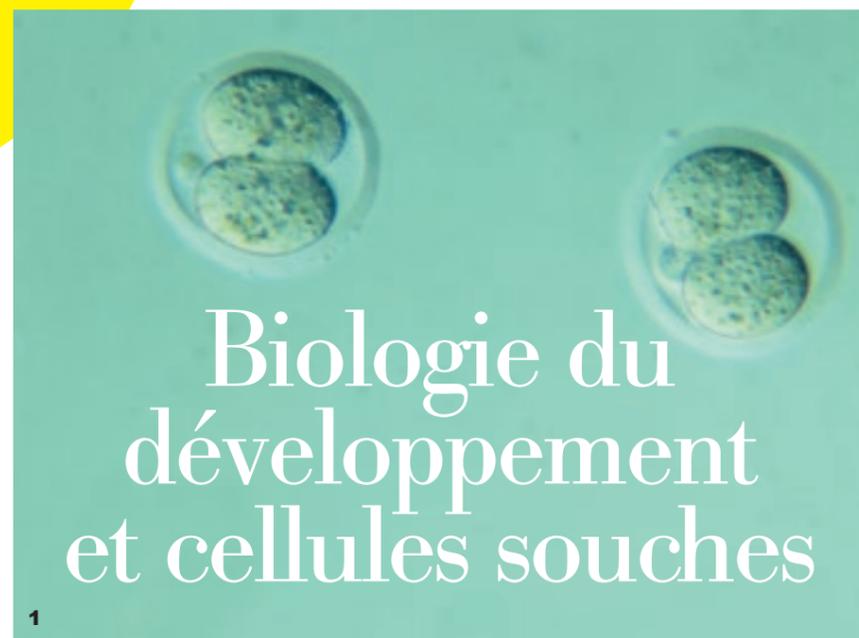
DES CHERCHEURS RÉCOMPENSÉS

- **Arnaud Echard** : élu président de la Société de biologie cellulaire de France.
- **Marc Lecuit** : grand prix Robert Debré.
- **Jean-Christophe Olivo-Marin**, élu *Fellow* de la *Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers* (SPIE).
- **Philippe Sansonetti** : *Microbiology Society Prize Medal* (Royaume-Uni).
- **Spencer Shorte et Christophe Zimmer** : prix Thérèse Lebrasseur de la Fondation de France.
- **Spencer Shorte** : président fondateur de l'association européenne CTLS (*Core Technologies for Life Sciences*).

DÉCOUVERTE DE L'HYPERVIRULENCE DE *LISTERIA MONOCYTOGENES* PAR L'ÉTUDE DE SA BIODIVERSITÉ

L'unité de Biologie des infections dirigée par Marc Lecuit, en collaboration avec Sylvain Brisse, a publié dans *Nature Genetics* une vaste étude menée sur près de 7 000 souches de *Listeria monocytogenes*, bactérie responsable de la listériose humaine, une infection grave d'origine alimentaire. Par une analyse intégrative de données épidémiologiques, cliniques et microbiologiques, les chercheurs ont mis au jour la forte hétérogénéité de la virulence au sein de l'espèce *Listeria monocytogenes* et ont identifié des clones hypervirulents. Ce travail leur a également permis de découvrir, par une analyse génomique comparative, des *clusters* de gènes spécifiques à ces clones, dont l'implication de l'un d'entre eux dans les formes cérébrales et foetoplacentaires de listériose a été démontrée expérimentalement. Il souligne en outre l'importance d'utiliser de nouvelles souches de référence, représentatives des souches hypervirulentes identifiées ici, pour les études expérimentales du pouvoir pathogène de *Listeria monocytogenes*.

Source : Nat Genet., mars 2016



Biologie du développement et cellules souches

Comment une cellule acquiert son identité, comment un organe se forme?... Les mécanismes mis en œuvre dans la « construction » des animaux, dont l'homme, sont encore mal connus. Ce département de recherche tente de les comprendre car ils sont responsables, pour une large part, de la façon dont se maintiennent les tissus et les organes chez un individu adulte.

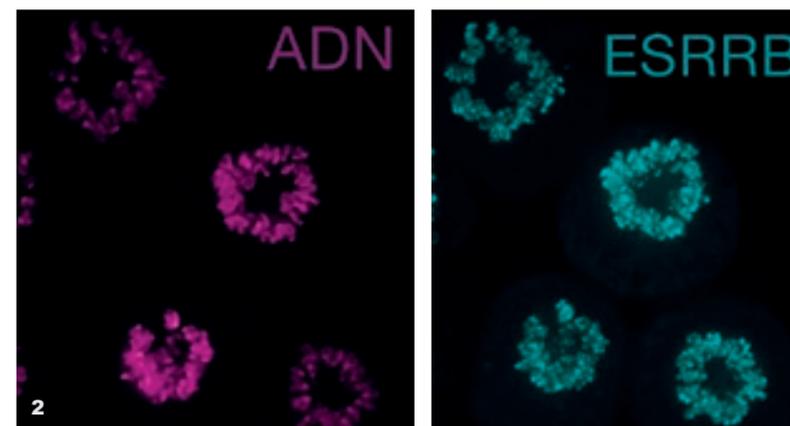
Au cours du développement de l'embryon, l'œuf fécondé donne naissance à de multiples cellules qui sont à l'origine des cellules spécialisées formant nos organes. L'étude du destin des cellules embryonnaires, de la formation des tissus et des organes, et de leur régénération chez l'adulte, est au cœur des recherches menées dans le département. Ses chercheurs utilisent une variété d'approches expérimentales pour étudier de multiples facettes de la biologie des cellules et des organismes, du contrôle épigénétique de l'expression des gènes aux mouvements des cellules qui contribuent à sculpter l'embryon. Leurs travaux contribuent à découvrir les règles de construction, souvent

communes à tous les êtres vivants, qui opèrent chez l'embryon et chez l'adulte. Comprendre comment les tissus se fabriquent, c'est aussi comprendre comment ils se renouvellent et se réparent, une piste pour des approches thérapeutiques innovantes. Des travaux récents ont porté sur la mise en place d'un tissu musculaire de l'œsophage, sa régénération et son évolution au cours du vieillissement ; sur l'identification des gènes responsables de « troubles du développement du sexe » chez l'homme ; ou encore sur la formation du cœur chez la souris et les malformations congénitales cardiaques chez l'homme. Le département est dirigé par François Schweisguth.

REPROGRAMMATION CELLULAIRE PAR LES CELLULES SÉNESCENTES POUR RÉPARER LES TISSUS

La médecine régénérative est confrontée à un défi de taille : savoir comment reprogrammer des cellules adultes différenciées en d'autres types de cellules à des fins de réparation tissulaire. Malgré les avancées majeures de la reprogrammation nucléaire ces dix dernières années, de nouvelles études sont nécessaires pour réguler ce processus. Les chercheurs du groupe Plasticité cellulaire et modélisation des maladies et de l'unité Cellules souches et développement (Institut Pasteur/CNRS) ont voulu mieux comprendre la reprogrammation des cellules souches du muscle squelettique *in vivo* et identifier des facteurs capables de favoriser ce processus dans la régénération musculaire. Étonnamment, ils ont découvert que la sénescence cellulaire, souvent associée au vieillissement, au cancer et à l'inflammation, induisait la reprogrammation des cellules du muscle. Ils ont identifié le rôle important d'une cytokine impliquée dans la phase aiguë de l'inflammation. Leur étude a révélé une fonction inconnue des cellules sénescents dans la reprogrammation cellulaire. L'enjeu crucial va consister à mettre les bienfaits de la sénescence au service de la médecine régénérative et du vieillissement en bonne santé.

Source : Cell Stem Cell, déc. 2016



UN FACTEUR CLÉ QUI MAINTIEN LA PLURIPOTENCE DES CELLULES SOUCHES

Comment les cellules filles reproduisent-elles les propriétés de leur mère après la division cellulaire ? Comment, dans certains cas, en changent-elles ? Ces deux questions – intrinsèquement liées – sont au cœur de la biologie du développement. Ces décisions cellulaires sont accompagnées, voire contrôlées, par des facteurs de transcription qui activent ou répriment l'expression de batteries de gènes spécifiques. Or, à chaque division cellulaire, la liaison de ces facteurs de transcription à leurs gènes cibles est abolie... Toutes les liaisons ? Non ! Car certains facteurs de transcription résistent et restent liés à leurs cibles au cours de la division. Les chercheurs du groupe Épigenétique des cellules souches l'ont démontré pour ESRRB, un facteur de transcription qui contrôle la capacité des cellules souches pluripotentes à s'autorenouveler. Lorsque ces cellules entrent en division, ESRRB reste accroché à ses gènes cibles, permettant aux cellules filles d'activer rapidement les gènes nécessaires au maintien de la pluripotence. Cette découverte nous renseigne sur les mécanismes qui assurent le maintien de la pluripotence et ouvre des pistes nouvelles pour approfondir les stratégies de reprogrammation cellulaire qui sont à la base de la médecine régénérative.

Source : Nat Cell Biol., oct. 2016

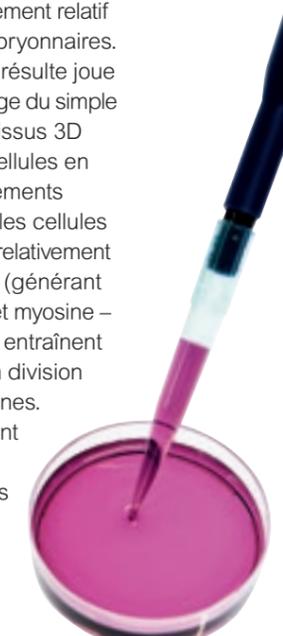
DES CHERCHEURS RÉCOMPENSÉS

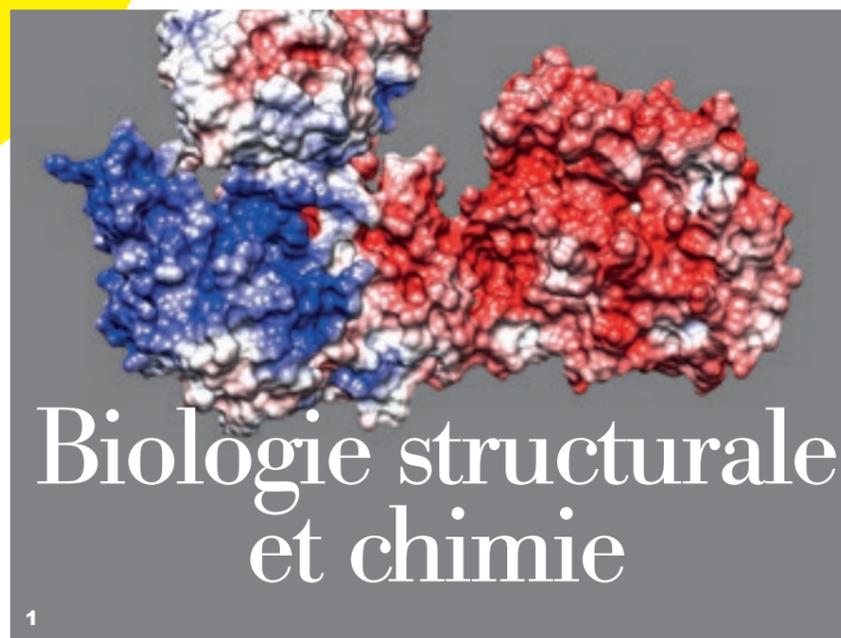
- **Elisa Gomez-Perdiguero** : *Starting Grant* de l'European Research Council (ERC), et soutien de la Fondation Schlumberger pour l'éducation et la recherche (FSER), pour ses recherches sur l'origine des macrophages résidant dans les tissus adultes et leur fonction dans le contexte de la régénération des tissus.
- **Laure Bally-Cuif** : prix Janssen de l'Académie nationale de médecine, pour ses travaux sur les cellules souches neurales chez le poisson-zèbre.
- **Laure Bally-Cuif** et **François Spitz** : élus membres de l'European Molecular Biology Organization (EMBO).
- **Jérôme Gros** : lauréat du EMBO Young Investigator Program.
- **François Schweisguth** et **Shahragim Tajbakhsh** : élus membres de l'Academia Europaea.

LA FORMATION DES TISSUS LORS DU DÉVELOPPEMENT EMBRYONNAIRE

Des chercheurs du groupe Régulation de la morphogenèse chez les vertébrés supérieurs ont étudié des embryons de caille transgéniques par imagerie microscopique en temps réel, pour mieux comprendre la formation des tissus lors du développement embryonnaire. À un stade précoce de développement, la division cellulaire déclenche d'importants remaniements cellulaires et favorise le déplacement relatif de cellules dans les tissus embryonnaires. La fluidisation tissulaire qui en résulte joue un rôle crucial dans le remodelage du simple embryon précoce, en 2D, en tissu 3D complexes. La capacité des cellules en division à stimuler ces remaniements dépend des interactions avec les cellules voisines. Les niveaux d'activité relativement faibles du moteur moléculaire (générant des forces cellulaires – actine et myosine – dans les cellules avoisinantes) entraînent la déformation d'une cellule en division et le déplacement de ces voisines. Ces découvertes, probablement pertinentes chez l'homme, pourraient sous-tendre différents processus de développement, homéostatiques ou pathologiques.

Source : Dev. Cell, fév. 2016





Structure et fonctions d'une molécule sont intimement liées. Le département Biologie structurale et chimie se consacre 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. Autant d'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. Décrypter les 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 moduler. L'étude de ces interactions à l'échelle moléculaire s'appuie sur plusieurs technologies de pointe et expertises : la cristallographie (structure 3D d'une molécule, conception de médicaments...); la résonance magnétique nucléaire, ou RMN

(structure de molécules de petite taille, leurs mouvements et leurs interactions moléculaires); la microscopie ultrastructurale (structures de grands complexes biologiques); la modélisation moléculaire (détermination des structures); la spectrométrie de masse (stœchiométrie, conformation et dynamique de complexes protéiques de grande taille); la synthèse chimique et/ou chimio-enzymatique à visée thérapeutique, vaccinale et diagnostique; la conception d'outils moléculaires pour disséquer interactions moléculaires/cellulaires et reconnaissance hôtes-pathogènes. Le département est dirigé par Michael Nilges.

HISTOIRE ÉVOLUTIVE COMMUNE DE LA RÉPLICATION DE L'ADN ET DE SA TRANSCRIPTION

Les ADN polymérases répliquatives D (PoID) des archées constituent une catégorie atypique d'ADN polymérases (ADNP). Elles sont constituées d'une sous-unité exonucléase correctrice d'erreurs (DP1) et d'une sous-unité polymérase catalytique (DP2) plus grande, toutes deux de structure inconnue. Ludovic Sauguet et Pierre Raia, dans l'unité Dynamique structurale des macromolécules de Marc Delarue, ont déterminé la structure cristalline de DP1 et DP2 chez *Pyrococcus abyssi*, à une résolution de 2,5 et 2,2 Å, respectivement, révélant un cœur complètement différent de celui des autres ADNP connues. Le cœur catalytique de la sous-unité DP2 présente la même architecture en « deux tonneaux psi β » que celle de la superfamille des ARN polymérases (ARNP), des ARNP homodimériques de la voie d'extinction de l'ARN et des ARNP virales atypiques. Cette découverte réunit la réplication et la transcription de l'ADN au sein de la même superfamille de protéines. L'étude suggère que la réplication et la transcription de l'ADN partagent une même histoire évolutive.

Source : Nature Communications, août 2016



COMPRENDRE LE RÔLE DES TOXINES BACTÉRIENNES

Des chercheurs de l'unité de Daniel Ladant étudient des toxines nucléotidyl-cyclases telles que *CyaA* (*Bordetella pertussis*) et *ExoY* (*Pseudomonas aeruginosa*). Le rôle de cette dernière dans la pathogénicité et sa fonction, moins bien connus, font l'objet d'études dans le groupe d'Undine Mechold. *ExoY* est injectée dans les cellules hôtes par le système de sécrétion de type 3. Dans les cellules, un cofacteur eucaryote l'active en vue de la synthèse de divers monophosphates nucléotides cycliques, en particulier cGMP. Depuis la découverte de *ExoY* en 1998, l'identité du cofacteur restait inconnue, freinant la recherche dans ce domaine. L'équipe d'Undine Mechold a déterminé qu'il s'agissait de l'actine filamenteuse (actine F). L'activité de *ExoY* est en effet fortement stimulée *in vitro* en présence d'actine. *In vivo*, *ExoY* est recrutée au niveau des filaments d'actine dans les cellules transfectées et modifie le renouvellement de l'actine F. On trouve aussi des adényl-cyclases de type *ExoY* parmi les toxines dites « Multifunctional-Autoprocessing Repeats-in-ToXin » (MARTX), produites par des pathogènes à Gram négatif. Il a été démontré que l'actine stimule également l'activité adényl-cyclase du module de type *ExoY* présent dans la toxine MARTX de *Vibrio nigrripulchritudo*. Ces résultats suggèrent l'existence d'un groupe de toxines nucléotidyl-cyclases activées par l'actine. L'identification de mutants d'actine n'activant plus *ExoY*, au moyen d'un crible génétique chez la levure, confirme fortement cette théorie.

Source : Nature Communications, décembre 2016

VACCINER AVEC DES SUCRES DE SYNTHÈSE

Les glycanes présents à la surface des cellules de mammifères et des micro-organismes sont assimilés à des signaux de reconnaissance impliqués dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques. Ainsi, un hôte infecté peut déclencher une réponse immunitaire dirigée contre les glycanes de surface de l'agent pathogène en cause. C'est le cas lors de la dysenterie bacillaire, une maladie entérique grave causée par les bactéries *Shigella* et endémique dans les pays en développement, pour laquelle un vaccin est recherché. L'équipe de Laurence Mulard (unité de Chimie des biomolécules) a mis à profit ses compétences en glycosciences et chimie moléculaire pour concevoir, en collaboration avec Armelle Phalipon (unité de Pathogénie microbienne moléculaire), SF2a-TT15, le premier candidat vaccin issu de sucres de synthèse contre la dysenterie bacillaire endémique. SF2a-TT15 intègre un mime fonctionnel, parfaitement défini, des polysaccharides hétérogènes présents à la surface de la bactérie *S. flexneri* 2a, le sérotype prévalent. Dans le cadre du projet européen *Stopenterics*, un lot clinique de SF2a-TT15 a été produit et est actuellement testé chez l'homme dans un essai clinique de phase I dont l'Institut Pasteur est promoteur.

Cet essai clinique, coordonné par Cécile Artaud (coordination clinique du Centre de recherche translationnelle, sous la responsabilité de Nathalie Jolly) et réalisé à Tel Aviv en collaboration avec le Dr Jacob Atsmon, vise à évaluer la tolérance au candidat vaccin et à acquérir des données préliminaires quant à l'immunogénicité de SF2a-TT15 chez des volontaires sains.

Source : Clinical Trials, juin 2016





Génomes 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 Génomes et génétique.

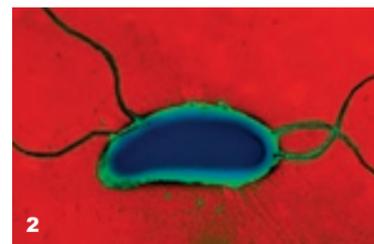
Le département explore l'information génétique des micro-organismes, tels que les levures ou les bactéries, jusqu'à celle de l'homme. Ici, les génomes des bacilles de la tuberculose, des streptocoques, des vibrios, des légionelles et d'autres bactéries pathogènes ou modèles font l'objet d'investigations 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. Le département est dirigé par Didier Mazel.

DÉCOUVERTE SUR LA RÉPLICATION DES DEUX CHROMOSOMES DE *VIBRIO CHOLERAE*

Les génomes des bactéries sont généralement composés d'un chromosome unique. L'initiation de la réplication du chromosome bactérien doit être parfaitement contrôlée afin que la duplication du chromosome ait lieu une fois par cycle cellulaire. La bactérie pathogène responsable des épidémies de choléra, *Vibrio cholerae*, a la singularité de posséder deux chromosomes. Les équipes de Didier Mazel, de Romain Koszul et d'Ole Skovgaard (université de Roskilde, Danemark) se sont intéressées au contrôle de la coordination de la réplication des deux chromosomes de *V. cholerae*, et plus particulièrement au mécanisme qui régit le moment propice à l'initiation du Chr2 pendant le cycle cellulaire. Ils ont découvert que la réplication du Chr2 est dépendante de la réplication d'une séquence intergénique de 150 nucléotides très précisément localisée sur le Chr1, par un mécanisme totalement inédit. Ils ont montré que cette séquence est essentielle à la viabilité cellulaire. En effet, sa délétion conduit à un déséquilibre du nombre de copies entre les deux chromosomes et à une forte mortalité bactérienne.

Source : Science Advances, avril 2016



1 - Bactéries *E. coli* O104:H4 (en violet), génome séquencé par l'Institut Pasteur. 2 - *Vibrio cholerae* avec son flagelle implanté sur le centrosome. Agent du choléra. 3 - *Aedes albopictus*, moustique vecteur entre autres de la dengue et du chikungunya. 4 - Réplication intracellulaire de *Legionella pneumophila* (en rouge orangé) dans des cellules épithéliales de poumon.

LES VIRUS DE LA DENGUE ÉVOLUENT DANS LE MOUSTIQUE

Avec 400 millions d'infections par an, la dengue est l'arbovirose la plus répandue à travers le monde. Les virus de la dengue, comme tous les virus à ARN, ont un taux de mutation extrêmement élevé (un million de fois supérieur au nôtre), car ils ne possèdent pas de mécanisme de correction des erreurs de réplication de leur génome. Couplé à une réplication rapide et à une large population, ce fort taux de mutation crée un « nuage »

de mutants apparentés. Cette structure en quasi-espèce est fondamentale pour le succès répliatif et le potentiel adaptatif des virus à ARN. Le groupe à cinq ans Interactions virus-insectes, dirigé par Louis Lambrechts, a utilisé une technologie de séquençage à haut débit pour suivre la composition du « nuage » de mutants de la dengue lors de l'infection de plusieurs fonds génétiques de leur moustique vecteur. Leurs analyses ont montré que la population virale évolue dans le moustique sous l'effet combiné de la dérive génétique (liée à un fort goulot d'étranglement initial) et de la sélection naturelle. Plus étonnant, l'étude a révélé que la diversité génétique virale était modulée par le génotype du moustique. Ceci indique que l'évolution du virus, et donc son potentiel d'émergence, dépend du type de moustique par lequel il est transmis.

Source : PLoS Genetics, juin 2016



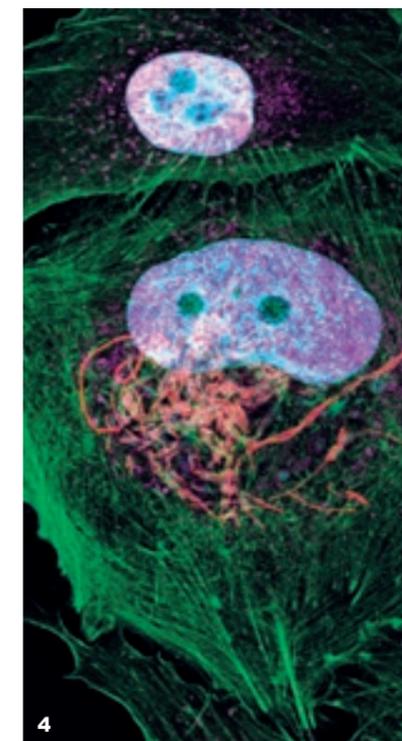
3

LES PRINCIPAUX CLONES BACTÉRIENS CAUSANT LA MALADIE DU LÉGIONNAIRE ONT ÉVOLUÉ RÉCEMMENT

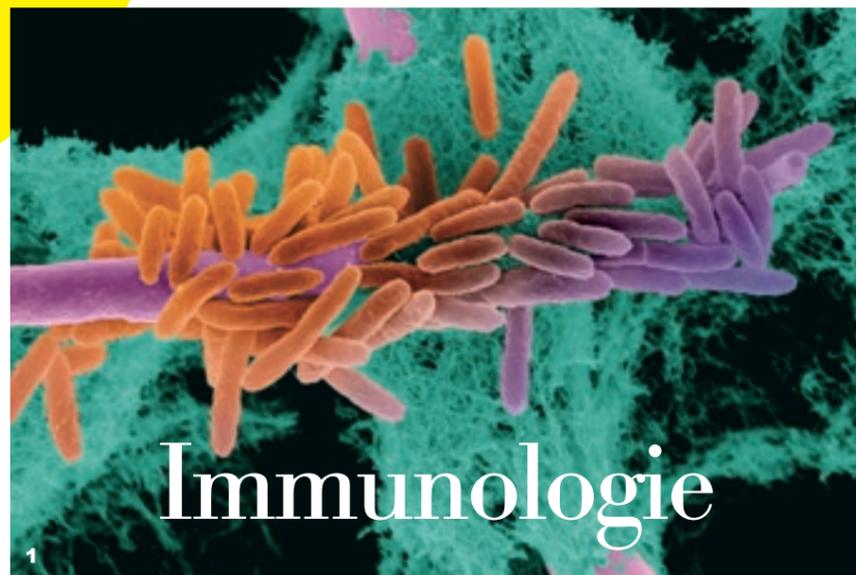
Legionella pneumophila est une bactérie présente dans les milieux aquatiques du monde entier, mais elle peut aussi contaminer les réseaux d'approvisionnement en eau, provoquant des épidémies de pneumonies sévères pouvant être fatales. L'équipe dirigée par Carmen Buchrieser et celle de Julian Parkhill (Wellcome Trust Sanger Institute à Hinxton, Royaume-Uni) ont séquencé les génomes de 337 isolats de *L. pneumophila*, appartenant aux cinq clones qui causent près de la moitié des cas de légionelloses dans le nord-ouest de l'Europe. L'analyse de ces séquences et leur comparaison avec des souches représentatives de la biodiversité de cette espèce

suggèrent que les clones principaux impliqués dans la maladie ont émergé indépendamment au cours des dernières décennies. Ils semblent s'être répandus dans le monde en s'adaptant aux environnements humains. De plus, l'émergence et la propagation récentes de ces clones suggèrent que les personnes infectées par la bactérie aident à la disséminer et que ces clones s'adaptent aux systèmes de distribution d'eau mis en place par l'homme.

Source : Genome research, novembre 2016



4



1

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

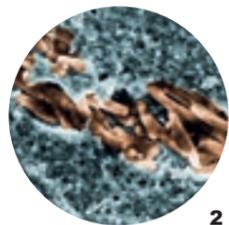
Les trois grands domaines du département sont : développement du système immunitaire ; immunité innée et adaptative ; réponses immunitaires et pathologies. Concernant le premier, plusieurs équipes travaillent sur la différenciation des cellules immunitaires et leur dynamique au cours de la réponse immunitaire. Par ailleurs, l'immunité innée (non spécifique et immédiate) et l'immunité adaptative (spécifique et acquise) contribuent aux réponses immunitaires. Des équipes se penchent sur ces réponses, les cellules impliquées

et leurs interactions. D'autres équipes se penchent sur l'immunité protectrice, anti-infectieuse ou anticancéreuse, d'autres encore sur les désordres immunitaires comme les allergies ou les maladies auto-immunes. Objectif : renforcer la première et corriger les seconds. Enfin, le projet de laboratoires d'excellence (LabEx) « Milieu intérieur » suit une cohorte de 1000 donneurs sains pour déterminer les paramètres – génétiques ou environnementaux – définissant un système immunitaire sain et sa variabilité naturelle.

DES CHERCHEURS RÉCOMPENSÉS

- **Nader Yatim** : prix Albert Sezary de l'Académie nationale de médecine, et prix de l'université du Conseil départemental du Val-de-Marne. Il a réalisé sa thèse de doctorat, intitulée « *L'activation simultanée des voies de la mort cellulaire et de l'inflammation régule la réponse immunitaire adaptative* », dans l'unité Immunobiologie des cellules dendritiques.
- **James Di Santo** : *Advanced Grant* de l'European Research Council (ERC), pour son programme ILC_REACTIVITY. Ce projet vise à comprendre les signaux qui contrôlent le développement et l'activation des cellules lymphoïdes innées (ILC). Ces dernières sont impliquées dans la phase précoce des réponses immunes contre les infections, dans la régénération tissulaire et l'homéostasie métabolique.

1 - Interaction *Aspergillus fumigatus* et *Pseudomonas aeruginosa*, deux micro-organismes du microbiote pulmonaire, observée en microscopie électronique à balayage. 2 - *Mycobacterium ulcerans*, agent bactérien de l'ulcère de Buruli, en microscopie électronique à balayage. 3 - Chromosomes d'une cellule tumorale avec translocations entre locus VDJ et oncogène myc.



2

LA MYCOLACTONE, TOXINE BACTÉRIENNE ET IMMUNOSUPPESSEUR NATUREL

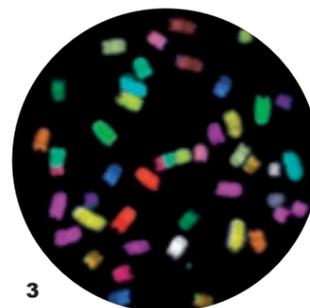
L'ulcère de Buruli est une maladie tropicale émergente qui se manifeste par de sévères lésions de la peau. L'agent bactérien qui en est la cause, *Mycobacterium ulcerans*, sécrète une toxine appelée « mycolactone », connue pour ses propriétés analgésiques et immunosuppressives. En combinant des approches génétiques et protéomiques, les chercheurs de l'unité d'Immunobiologie de l'infection ont pu identifier sa cible moléculaire. Il s'agit du translocon (Sec61), un complexe assurant le passage des protéines nouvellement synthétisées dans le réticulum endoplasmique, et donc leur entrée dans la voie de sécrétion. En inhibant Sec61, la mycolactone bloque la production des médiateurs de l'immunité. Cette découverte révèle la mycolactone comme un nouvel immunosuppresseur naturel, et ouvre la voie à de nouvelles approches thérapeutiques pour contrôler l'inflammation et la douleur.

Source : J. Exp. Med., déc. 2016

PRÉSERVER LE GÉNOME AU COURS DE LA RECOMBINAISON V(D)J

Le système immunitaire adaptatif nécessite un processus de réarrangement de l'ADN appelé « recombinaison V(D)J ». Ce processus permet de créer un répertoire immun théoriquement infini, afin de reconnaître et d'affronter tout type d'infection. Cet exercice est cependant très risqué, puisqu'il nécessite la formation de cassures double brin de l'ADN, l'une des lésions les plus dangereuses pour la stabilité génomique. Les chercheurs du laboratoire Développement lymphocytaire et oncogenèse ont montré que la nucléase RAG1/2, qui clive l'ADN lors de ce processus, participe aussi à l'étape de réparation de ces cassures. Cette découverte permet de mieux comprendre les processus évolutifs qui ont permis l'émergence du système immunitaire adaptatif chez les vertébrés, tout en minimisant les risques d'instabilité génomique et donc de développement de cancers. Au-delà de leur caractère fondamental, ces résultats sont d'une importance majeure pour la compréhension des cancers lymphoïdes et des pathologies liées aux syndromes d'immunodéficience.

Sources : Cell Rep., sept. 2016, Nat. Commun., fév. 2016



3

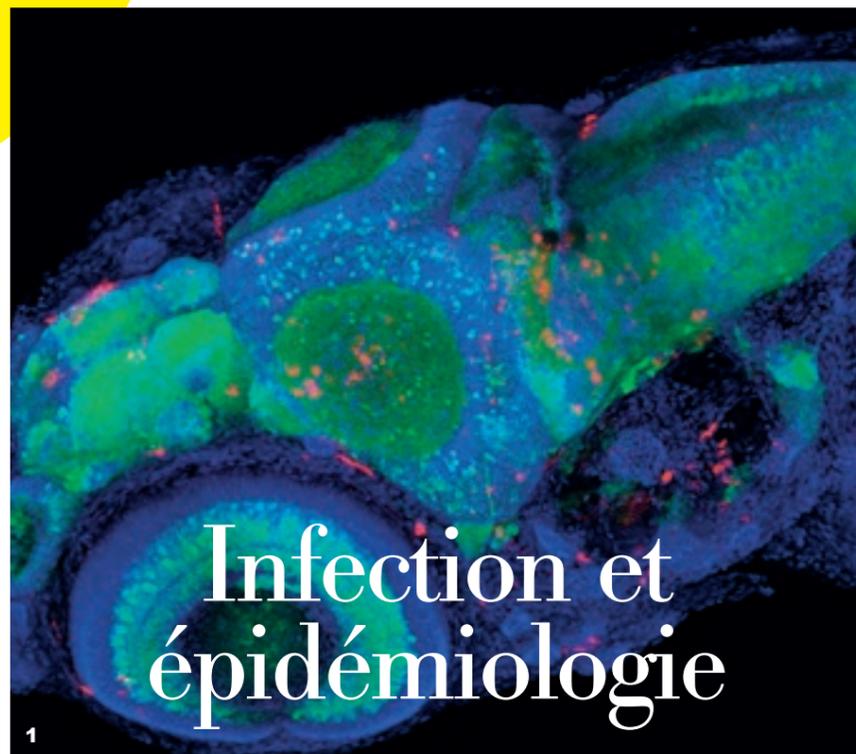


UNE STRATÉGIE POUR DÉTERMINER LES LIENS DE PARENTÉ ENTRE CELLULES

Récemment découvertes dans les muqueuses, les cellules lymphoïdes innées (ILC) jouent tôt un rôle essentiel dans la réponse immunitaire. Elles se classent en trois sous-types (ILC1, 2 et 3) suivant leurs fonctions effectrices. Cependant, selon le tissu et son état inflammatoire, elles adoptent des comportements plastiques brouillant leur identité et leurs liens de parenté. Pour comprendre ce phénomène, les chercheurs de l'unité

Lymphopoïèse ont développé une technique d'analyse transcriptomique sur cellules uniques qui leur a permis d'identifier les réseaux de facteurs de transcriptions essentiels à la différenciation de ces cellules. La compréhension de ces réseaux et de la différenciation des ILCs est un premier pas vers leur utilisation en immunothérapie.

Source : Nat. Immunol., mars 2016



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 et est en première ligne dans la lutte contre les maladies infectieuses émergentes, notamment au travers des activités des six Centres nationaux de référence (CNR), des trois 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. Le département est dirigé par Marie-Lise Gougeon.

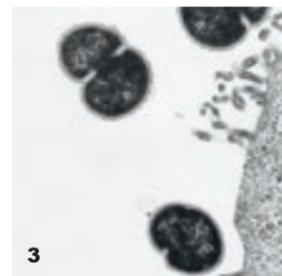
LE VIRUS ZIKA À L'ORIGINE DES MICROCÉPHALIES

L'épidémie causée par le virus Zika en Amérique latine a coïncidé avec une explosion du nombre de suspicions de microcéphalie, une malformation neurologique grave, caractérisée par des fœtus ayant des têtes de petite taille. Pour autant, les données issues de cette épidémie ont pendant longtemps été difficiles à interpréter, car elles n'étaient pas consolidées. Dans ce contexte, les équipes de Simon Cauchemez et Arnaud Fontanet se sont appuyées sur les données issues d'une précédente épidémie de Zika pour estimer l'association entre Zika et microcéphalie. Parmi les huit microcéphalies survenues en Polynésie française sur une période de 23 mois, sept (88 %) sont apparues durant les quatre mois qui ont suivi l'épidémie de Zika. En s'aidant de modèles mathématiques, ces équipes ont conclu que c'était l'hypothèse d'une infection au cours du premier trimestre de grossesse qui était associée au risque de microcéphalie le plus important : il concerne 1 % des fœtus dont la mère est infectée au cours de son premier trimestre de grossesse, alors qu'il n'est que de 0,02 % en temps normal.

Source : Lancet, mai 2016



1 - Poisson-zèbre utilisé comme modèle de l'infection par le virus du chikungunya. 2 - Femelle d'*Aedes aegypti*, vecteur de Zika. 3 - Interaction entre *Neisseria meningitidis* et une cellule épithéliale (microscopie électronique). 4 - Virus de la rage.



MÉNINGOCOQUE : UN NOUVEAU VARIANT SEXUELLEMENT TRANSMISSIBLE

Le méningocoque se transmet par voie respiratoire et peut provoquer, généralement chez les enfants, des infections invasives sévères comme les méningites. En 2013, une épidémie a été observée chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes (HSH) aux États-Unis et en Europe. L'équipe, dirigée par Muhamed-Kheir Taha, a étudié cette épidémie avec une approche multiomique, en collaboration avec l'université de Würzburg (Allemagne). Ils ont montré que l'épidémie résultait d'un nouveau variant du méningocoque, ayant des modifications permettant sa croissance sans oxygène. L'hypothèse est émise en se basant sur un mécanisme d'adaptation de ce variant à la niche génito-urinaire. En effet, il a été observé que des infections génito-urinaires isolées pouvaient être liées à des souches étroitement apparentées aux souches détectées chez les HSH. Toutefois, la nouvelle souche de méningocoque isolée chez les HSH a une plus grande aptitude à se multiplier dans le sang, augmentant ainsi sa virulence, comparée aux souches génito-urinaires. Des vaccinations ont été recommandées chez les populations à risque.

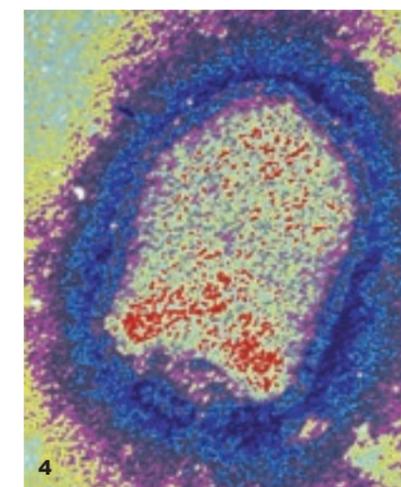
Source : PLoS One, mai 2016

UNE NOUVELLE PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION CONTRE LA RAGE HUMAINE

Le virus de la rage est disséminé partout dans le monde dans différents réservoirs animaux (chiens, chauve-souris, renards), et infecte occasionnellement des hôtes non réservoirs, notamment les humains. La rage est toujours mortelle après le début des symptômes, mais elle peut être contrôlée dans les réservoirs animaux par la vaccination de masse, et son évolution fatale chez les humains exposés au virus peut être évitée par une prophylaxie post-exposition (PEP) appropriée, administrée le plus tôt possible. La PEP repose sur la vaccination et l'administration d'immunoglobulines coûteuses, dont l'approvisionnement limité restreint leur utilisation dans les zones endémiques. L'équipe d'Hervé Bourhy, en collaboration avec le CNR Rage de l'institut *Zooprofilattico Sperimentale delle Venezie* (Italie) et la compagnie *Humabs BioMed SA* à Bellinzona (Suisse), a développé deux nouveaux anticorps monoclonaux humains à fort pouvoir neutralisant contre de multiples

souches de virus rabique. De plus, leur efficacité a été montrée *in vivo*, puisque leur administration à des hamsters les a protégés contre la rage. Ce cocktail d'anticorps humains pourrait être utilisé dans le cadre d'une PEP, et grâce à leur production en grande quantité et à bas coût, ils seraient accessibles aux zones endémiques.

Source : EMBO Mol Med., avril 2016



UNE NOUVELLE STRATÉGIE DE TYPAGE

Les espèces de bactéries pathogènes sont très diverses génétiquement, contenant un très grand nombre de souches responsables de différentes épidémies. Le typage des souches, équivalent des « empreintes génétiques » de la police scientifique, permet de détecter les épidémies et de retracer leur diffusion. Une nouvelle stratégie de typage a été développée, basée sur l'analyse de la séquence complète du génome des bactéries. Cette stratégie tire parti des nouvelles techniques « à haut débit » de séquençage de l'ADN et de méthodes d'analyses bioinformatiques puissantes. Elle apporte une précision complète sur la filiation des souches, tout en révélant leurs caractéristiques pathogènes comme les gènes de résistance aux antibiotiques. Cette nouvelle stratégie est mise en place dans les Centres nationaux de référence de l'Institut Pasteur.



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 de Microbiologie portent sur la caractérisation moléculaire des fonctions qui permettent aux bactéries d'interagir avec leur environnement et, pour certaines, de provoquer des maladies.

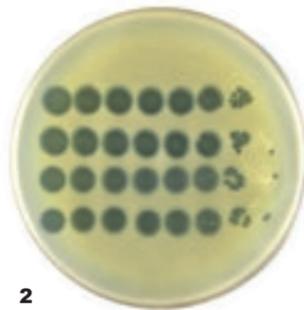
Les scientifiques du département de Microbiologie étudient, au niveau cellulaire et moléculaire, divers micro-organismes (bactéries, archées et leurs virus) en tant que systèmes modèles pour des analyses fondamentales en génomique, génétique, métabolisme, etc. Ils s'intéressent également aux mécanismes 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 sont également un préalable indispensable au développement de nouvelles thérapies ou de nouveaux outils diagnostiques potentiellement utilisables pour le traitement des infections bactériennes. Le département de Microbiologie est dirigé par Hilde De Reuse.

UNE NOUVELLE STRATÉGIE DE DÉFENSE BACTÉRIENNE CONTRE LES ATTAQUES DE PHAGES

Les bactéries sont soumises en permanence aux attaques de virus connus sous le nom de « phages ». En réponse, elles ont développé tout un arsenal de défenses, dont les systèmes CRISPR. Des recherches réalisées par l'équipe de David Bikard (G5 Biologie de synthèse) et de Bertrand Duclos (CNRS) ont permis de découvrir un nouveau système aidant les staphylocoques à se défendre contre les phages. C'est en étudiant le système CRISPR de la bactérie *Staphylococcus epidermidis* qu'une découverte inattendue a été faite. Pour se défendre contre les phages, cette bactérie peut activer, en plus du système CRISPR, un autre mécanisme qui dépend d'une kinase (Stk2), dont la fonction était jusque-là restée inconnue. L'équipe a montré qu'une protéine du phage (Pack) active Stk2 va modifier plusieurs fonctions vitales de la bactérie. Ce système conduit au suicide de la bactérie infectée par le phage qui, en s'autodétruisant, empêche le phage de se propager aux cellules voisines.

Source : Cell Host Microbe, oct. 2016



2

COMMENT LA BACTÉRIE *HELICOBACTER PYLORI* SURVIT-ELLE À L'ACIDITÉ DE L'ESTOMAC QU'ELLE COLONISE ?

La bactérie *Helicobacter pylori* colonise l'estomac de la moitié de la population humaine mondiale. L'infection par *H. pylori* cause des gastrites, des ulcères gastro-duodénaux et est associée au développement du cancer gastrique, qui est responsable de près de 800 000 décès annuels dans le monde. *H. pylori* et les autres espèces de *Helicobacter* gastriques sont les seuls micro-organismes capables de coloniser de manière persistante l'estomac malgré son acidité. L'unité dirigée par Hilde De Reuse (pathogénèse de *Helicobacter*) a identifié chez *H. pylori* un nouveau transporteur de nickel, qui est essentiel pour permettre à ce pathogène d'infecter l'estomac et qui est donc requis pour la virulence de ce pathogène. En effet, le nickel est un cofacteur indispensable à l'uréase, une enzyme qui permet à *H. pylori* de résister à l'acidité. En collaboration avec Frédéric Veyrier (Institut Armand-Frappier, Canada), l'unité a découvert que ce nouveau transporteur a été, pendant l'évolution, spécifiquement acquis par les bactéries *Helicobacter* gastriques, dont fait partie *H. pylori*. L'acquisition de ces protéines au cours de l'évolution représente un événement déterminant pour l'émergence de *H. pylori*, l'une des bactéries pathogènes les plus répandues dans le monde.

Source : PLoS Pathogens, déc. 2016



3

UN PHAGE CONTRÔLE LA FORMATION DE LA SPORE, LA FORME INFECTIEUSE DE LA BACTÉRIE PATHOGÈNE *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

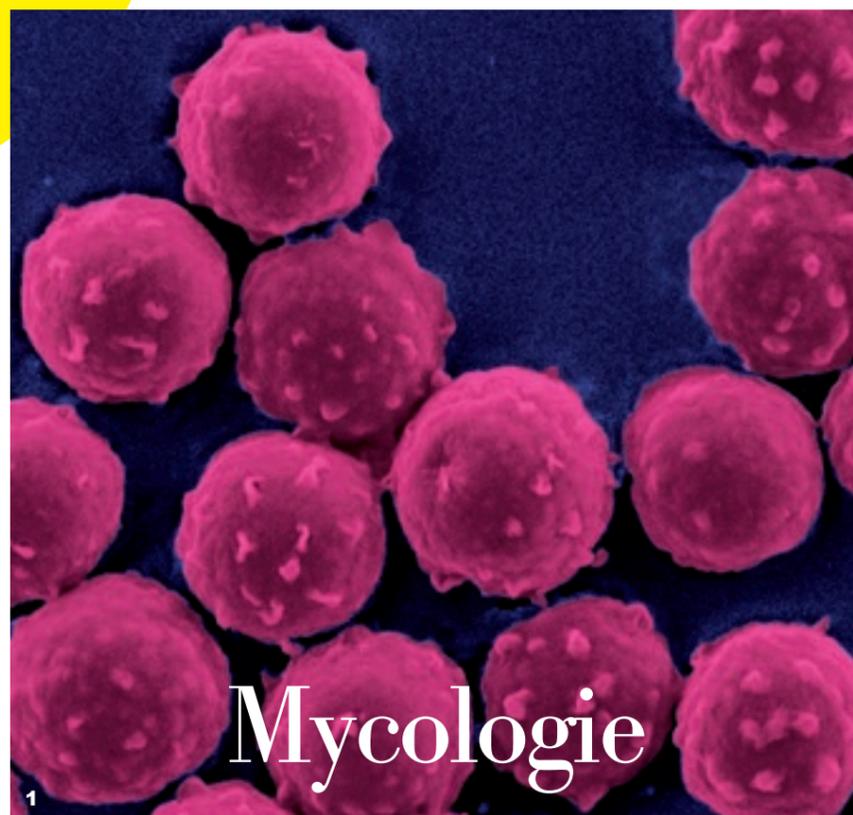
Clostridium difficile est la principale cause de diarrhées nosocomiales après un traitement par antibiotique. La spore, qui est la forme infectieuse de ce pathogène, est très résistante, facilitant sa persistance à l'hôpital. Pour mieux comprendre la transmission de *C. difficile*, le groupe d'Isabelle Martin-Verstraete (dans le laboratoire Pathogénèse des bactéries anaérobies, dirigé par Bruno Dupuy) a étudié comment la cellule mère contrôle la formation de la spore. Avec l'équipe d'Adriano Henriques (ITQB, Lisbonne), ils ont récemment identifié un mécanisme original de contrôle, impliquant un phage intégré dans le gène *sigK* qui code pour le facteur sigma tardif de sporulation (σ^K), empêchant ainsi sa production. L'enzyme catalysant l'excision du phage et donc la synthèse de σ^K est activée par une petite protéine synthétisée spécifiquement dans la cellule mère. Ils ont démontré que l'interaction de ces deux protéines déclenche l'excision du phage, l'activation programmée de σ^K , la lyse de la cellule mère et finalement le relargage de la spore, facilitant ainsi la dissémination et l'infection par *C. difficile*.

Source : PLoS Genetics, sept. 2016

SIMONETTA GRIBALDO A REÇU LE PRIX VALLÉRY-RADOT

Le prix Valléry-Radot 2016 a été attribué à Simonetta Gribaldo pour ses travaux dans le domaine de l'évolution des microbes. Les micro-organismes ont été les premières formes de vie sur terre et composent la majorité invisible de la diversité biologique. Le groupe Phylogénomique microbienne, dirigé par Simonetta Gribaldo (dans l'unité de Biologie moléculaire du gène chez les extrémophiles, dirigée par Patrick Forterre), utilise l'information contenue dans les milliers de génomes microbiens à notre disposition pour comprendre les mécanismes qui ont déterminé cette diversité, des toutes premières cellules aux micro-organismes actuels, et pour améliorer notre connaissance de l'origine et de l'évolution de caractéristiques microbiennes fondamentales. Ces recherches permettent de comprendre comment les micro-organismes se sont adaptés à des environnements variés, dont le corps humain. De plus, elles permettent d'étudier l'origine et l'histoire évolutive d'importants processus cellulaires qui sont les cibles d'antibiotiques, ouvrant ainsi de nouvelles voies de recherche pour la lutte contre les infections microbiennes.





Mycologie

Les infections fongiques sont devenues un enjeu majeur de santé publique depuis le début des années 80. 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.

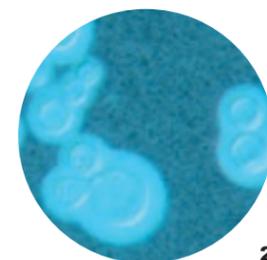
Le département Mycologie étudie les trois principaux champignons responsables d'infections fongiques invasives chez l'homme : *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*. Les équipes de recherche du département Mycologie s'intéressent à la diversité génétique de ces espèces et à 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. Le département est dirigé par Christophe d'Enfert.

1 - Conidies du champignon filamentueux *Aspergillus fumigatus*. 2 - *Cryptococcus neoformans*. 3 - *Candida albicans*.

DIALOGUES ENTRE BACTÉRIES ET CHAMPIGNONS

Pseudomonas aeruginosa et *Aspergillus fumigatus* sont deux des micro-organismes responsables de graves infections pulmonaires chroniques chez les patients immunodéprimés et immunocompétents. Des études récentes de l'unité des *Aspergillus* montrent les interactions complexes entre eux, soit par contact direct, soit à distance. Lors d'infections chroniques, *P. aeruginosa* produit des molécules du *quorum sensing* (phénazines, pyochéline, rhamnolipides). Les dirhamnolipides induisent la production d'une matrice extracellulaire chez *A. fumigatus* et inhibent la croissance de ce champignon en bloquant la β 1, 3 glucane synthase, ce qui altère l'architecture de la paroi cellulaire. Les phénazines et la pyochéline peuvent stimuler ou inhiber la croissance d'*A. fumigatus*. Quant à la bactérie *P. aeruginosa*, elle stimule à distance le développement d'*A. fumigatus*. *P. aeruginosa* produit en effet du sulfure de diméthyle, un composé volatil métabolisé en tant que source de soufre par *A. fumigatus*. Un nouveau paradigme est ainsi établi dans la compréhension des interactions entre les acteurs du microbiote, avec des implications sur l'installation et la progression des co-infections par ces deux pathogènes.

Source : mBio, mars 2016



ÉPISSAGE ALTERNATIF ET RÉGULATION DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE CHEZ C. NEOFORMANS

Cryptococcus neoformans est une levure basidiomycète pathogène, responsable de plus de 600 000 morts par an dans le monde. Les chercheurs de l'unité Biologie des ARNs des pathogènes fongiques étudient la structure et la plasticité des transcriptomes de cette levure. Ils ont entrepris de réannoter le génome de la souche de référence de *C. neoformans* var. *neoformans* à l'aide de données RNA-Seq et confirmé la grande richesse en introns des gènes de cette levure. Cette analyse a révélé de très nombreux événements d'épissage alternatif chez *C. neoformans*, la rétention d'introns étant le plus commun. Ces événements sont très finement et spécifiquement régulés par les conditions de culture de la levure. Ces travaux suggèrent aussi que les molécules d'ARN qui ont retenu un ou plusieurs introns ne sont généralement pas traduites. Ainsi, chez *C. neoformans*, et probablement chez les champignons en général, la rétention d'intron n'est pas ou peu un moyen de diversifier le protéome, mais semble plutôt être une stratégie pour réguler de façon fine le niveau d'expression des gènes, en réponse à des modifications des conditions environnementales.

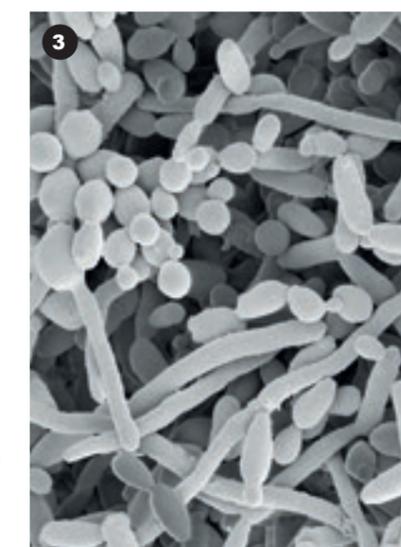
Source : Scientific Reports, août 2016

CONTRÔLE DE LA DYNAMIQUE DU GÉNOME DE CANDIDA ALBICANS

Le génome diploïde de la levure pathogène *Candida albicans* présente une forte plasticité, avec de fréquents épisodes de perte d'hétérozygotie (LOH, *Loss of Heterozygosity*). La capacité à un tel changement peut être critique pour la survie de *C. albicans*, lorsque la levure est exposée à des traitements antifongiques. Pour mieux comprendre les mécanismes à l'origine de la LOH, des chercheurs de l'unité Biologie et pathogénicité fongiques ont étudié comment *C. albicans* répare les cassures double brin de l'ADN. En plus de révéler que ces réparations s'opèrent surtout par conversion génique – mais aussi par *crossing-over* mitotique ou bien *break induced replication* –, leurs travaux ont également mis au jour des allèles létaux récessifs dans les génomes de plusieurs isolats de *C. albicans*. Ces allèles, dont on soupçonnait l'existence, n'avaient jusqu'ici pas été identifiés. Les allèles létaux récessifs et délétères

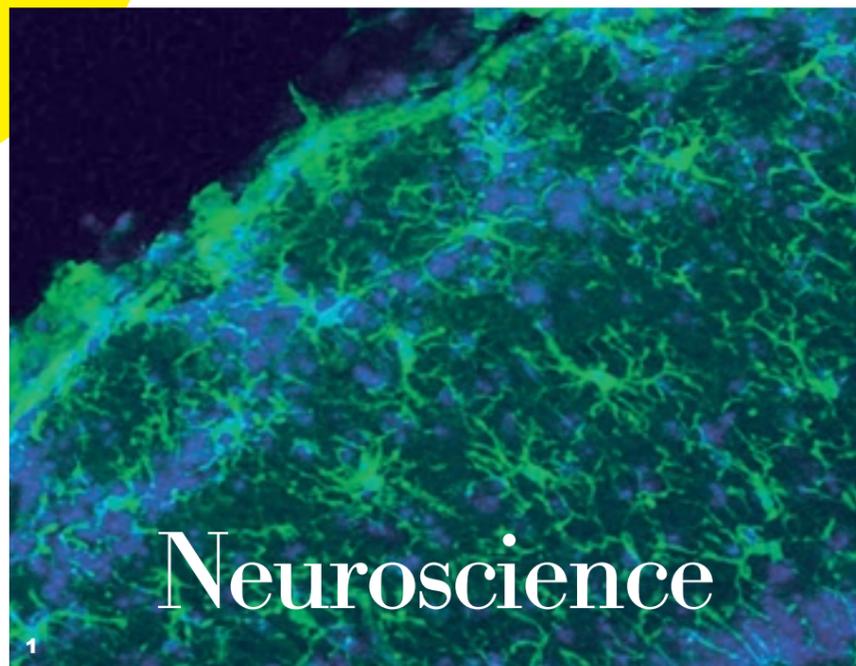
créent des contraintes significatives pour la biologie des organismes diploïdes. Leur accumulation lors de la reproduction clonale de *C. albicans* pourrait contribuer à la préservation de l'hétérozygotie malgré la fréquence élevée des épisodes de LOH chez cette espèce.

Source : mBio, octobre 2016



UN NOUVEAU DIAGNOSTIC POUR LA CRYPTOCOCCOSE

La cryptococcose est une infection fongique grave. La forme méningo-encéphalitique est toujours fatale en l'absence de traitement. Le diagnostic repose sur la culture (impliquant personnel expérimenté et équipements) et/ou la détection de l'antigène capsulaire (CPS) dans les liquides biologiques. La présence d'un titre élevé de CPS est un facteur de mauvais pronostic, car associé à l'atteinte cérébrale. Un nouveau test facilement utilisable sur le terrain, sans compétence particulière, a été mis au point en partenariat avec l'unité de Mycologie moléculaire par BioSynex, entreprise spécialisée dans les techniques de diagnostic rapide. Ce test permet à la fois de détecter le CPS (diagnostic de cryptococcose), mais aussi de déterminer que son titre est élevé (méningo-encéphalite probable impliquant de modifier la prise en charge).



Neuroscience

Le département de Neuroscience vise à mieux comprendre le fonctionnement du cerveau humain, normal et pathologique. L'expertise des chercheurs couvre les neurosciences fondamentales et les aspects génétiques et cliniques, pour des avancées médicales innovantes s'illustrant par des essais cliniques en cours. Le département s'attache aussi à des programmes de formation académique.

Le département de Neuroscience comprend huit unités de recherche. Son activité est centrée sur l'élucidation des mécanismes cellulaires, moléculaires et génétiques qui sous-tendent le développement, la plasticité et la pathogénie des circuits sensoriels cérébraux, mais aussi les fonctions cognitives chez les mammifères. L'approche retenue est résolument multiéchelle : de la structure et fonction des protéines synaptiques au traitement des informations intra- et interneuronales, en incluant l'identification de facteurs génétiques et épigénétiques qui influencent les fonctions cérébrales (apprentissage, mémoire, perception sensorielle) et leurs dysfonctionnements

(troubles neurologiques et psychiatriques). Les compétences théoriques et expérimentales des chercheurs de ce département visent à développer de nouveaux outils pharmacologiques et génétiques pour la prévention, l'atténuation et le traitement des circuits nerveux. Un effort est également fourni pour aborder les fonctions mentales sous l'angle des neurosciences computationnelles. Enfin, le département s'implique également dans la compréhension des règles qui régissent les interactions complexes entre le microbiote, le système immunitaire et le fonctionnement du système nerveux. Le département est dirigé par le Pr Pierre-Marie Lledo.

1 - Microglie dans le bulbe olfactif de la souris. 2 - Néoneurones. 3 - Neurones corticaux de rat en culture.

LES TRANSFORMATIONS DES SIGNAUX DENDRITIQUES PERMETTENT UN TRAITEMENT COMPUTATIONNEL DYNAMIQUE DES SIGNAUX NEURONAUX

Le cerveau est un ordinateur ultrapuissant qui ferait beaucoup appel au « traitement massif parallèle ». Même les neurones isolés peuvent faire office de calculateurs individuels en transformant les informations électriques (entrées synaptiques au contact des dendrites) en une série d'impulsions de sortie, selon des fonctions mathématiques spécifiques. Les opérations dendritiques, déterminant les transformations chimiques au niveau de ces mêmes synapses, auraient un fonctionnement similaire. Les membres de l'unité d'Imagerie dynamique du neurone ont eu recours à l'imagerie subcellulaire des signaux calciques et du voltage, pour montrer les différences notables dans les opérations dendritiques de balayage des signaux chimiques et électriques. Cette étude montre que ces transformations divergentes contribuent à la régulation dynamique de chaque calcul neuronal, selon le profil spatio-temporel de l'activité synaptique. Elle met également en évidence que, même au niveau d'un neurone isolé, la disparité des analyses computationnelles chimiques et électriques est plus importante que ce que l'on imaginait et contribue par conséquent à la diversité de fonctionnement des circuits neuronaux.

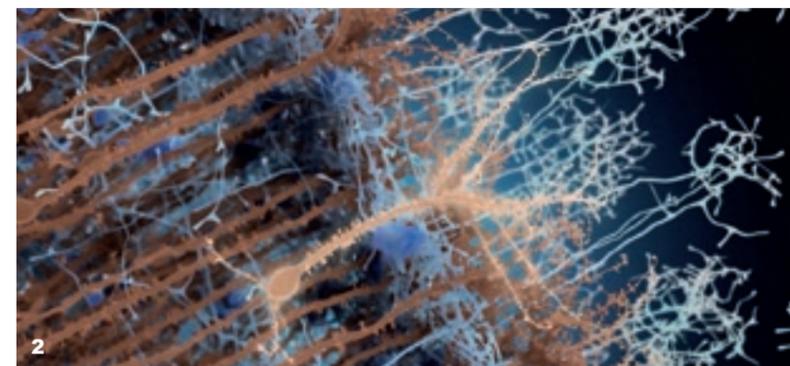
Source : Neuron, août 2016

DES CIRCUITS NERVEUX REMANIÉS PAR L'ARRIVÉE DE NÉONEURONES

Bien que la plupart des neurones soient produits chez l'embryon, certaines régions du cerveau conservent la capacité de renouveler continuellement leurs neurones à l'âge adulte. L'impact de ce recrutement sur l'activité des circuits préexistants n'est pas encore connu. L'équipe de Pierre-Marie Lledo a révélé le caractère hautement dynamique des modifications produites par les néoneurones sur les circuits hôtes. Le développement des neurones formés à l'âge adulte a été suivi par imagerie biphotonique sur plusieurs mois. Les chercheurs

ont observé, en direct, le développement de l'arborisation, qui devient très stable après trois semaines, puis la genèse des connexions, leur stabilisation ou leur élimination, dans le bulbe olfactif de souris. En étudiant les contacts néoformés, les chercheurs constatent que 10 % des connexions sont modifiées quotidiennement. Une dynamique exceptionnelle, retrouvée tant du côté des néoneurones que sur les neurones avec lesquelles ils se connectent. Cette étude révèle un nouveau mécanisme qui permet l'apprentissage et la mémoire à partir de la mobilisation de connexions latentes.

Source : Neuron, juillet 2016.



DES CHERCHEURS RÉCOMPENSÉS

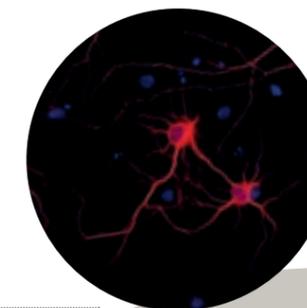
- **Jean-Pierre Changeux** : prix de la Fondation Olav Thon (Norvège), nommé docteur *Honoris Causa* par l'université de Santiago (Chili) et par l'Institut Weizmann (Israël).
- **Christine Petit** : prix Hugh Knowles (États-Unis), pour l'ensemble de ses recherches sur l'audition.
- **Nicolas Michalski** : prix Émergence « Agir pour l'audition ».
- **David Digregorio** : prix Pasteur Vallery-Radot.
- **Thomas Bourgeron** : membre de l'Academia Europaea.
- **Roberto Toro** : prix *Open Science* pour son projet *Open Neuroimaging Laboratory*, permettant une collection à grande échelle de données d'imagerie cérébrale chez l'homme.
- **Pierre-Marie Lledo** : prix de la Fondation Roger de Spoelberch.

AUTISME : DES MUTATIONS RENDENT VULNÉRABLES AUX TROUBLES SENSORIELS

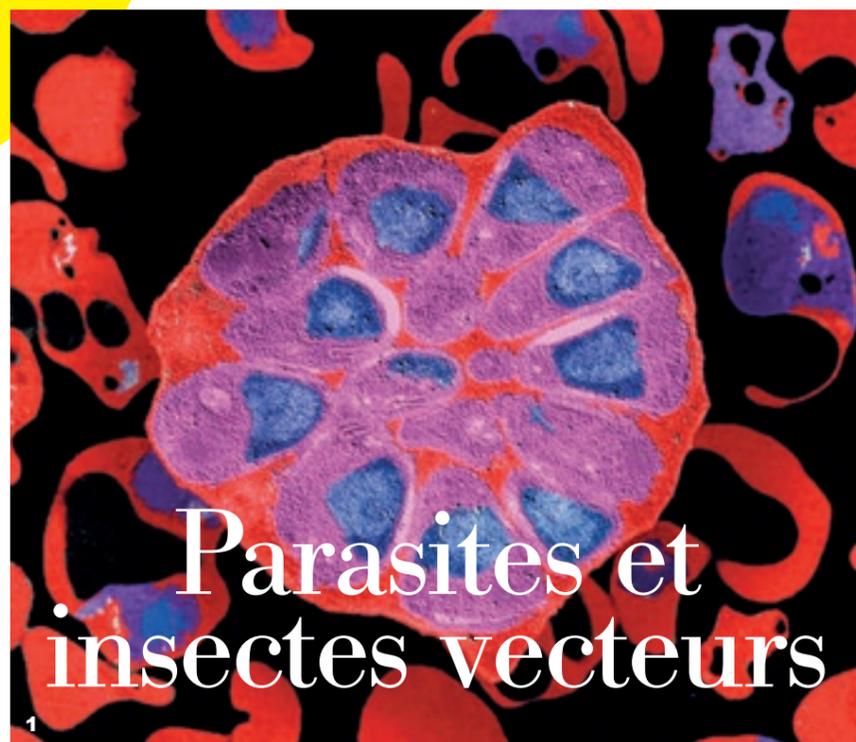
En intervenant précocement dans la migration neuronale et la synaptogenèse, le gène de la contactine 6 joue un rôle primordial dans l'établissement des réseaux neuronaux subordonnant les aspects sensoriels et moteurs, associés à l'autisme. Son expression confinée dans le cortex cérébral, le cervelet, les structures du système auditif et visuel, a orienté les chercheurs du laboratoire de Génétique humaine et fonctions cognitives vers l'identification de variations génomiques et de mutations ponctuelles délétères dans de larges cohortes de patients autistes.

Un accent a été mis sur l'analyse de l'impact fonctionnel : croissance neuronale modifiée *in vitro* et altérations locales de la structure 3D de la contactine 6 mutée. Ces études ont permis d'identifier des gènes de vulnérabilité en tant qu'acteurs importants des troubles sensoriels, comme l'hyperacousie, associés à l'autisme.

Source : Molecular Psychiatry, mai 2016



3



Parasites et insectes vecteurs

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

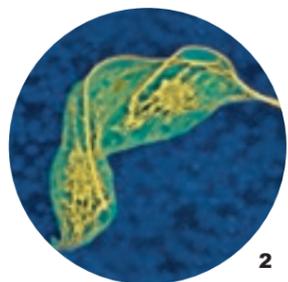
Avec sept entités de recherche et le Centre de production et d'infection des anophèles (CEPIA), le département étudie trois parasites eucaryotes majeurs, responsables de maladies graves, aux répercussions sanitaires et économiques importantes, et touchant la plus grande partie du monde: *Plasmodium*, agent du paludisme, *Leishmania*, agent des leishmanioses, et *Trypanosoma*, responsable de la maladie du sommeil. Le moustique *Anopheles*, vecteur des *Plasmodium* et de nombreux arbovirus, est étudié, comme la mouche tsé-tsé, vecteur des trypanosomes africains. Les travaux du département associent recherche fondamentale (*in vitro* et *in vivo*) – avec une importante

implication sur le terrain, surtout en Afrique et en Asie – et recherche appliquée (résistance aux antipaludéens, 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. Le département est dirigé par Gérald Spaeth.

MALADIE DU SOMMEIL: LE PARASITE SE CACHE DANS LA PEAU

Pendant des décennies, le rôle de la peau a été négligé dans la transmission des parasites par les insectes, car ces organismes étaient surtout considérés comme des pathogènes sanguins. Pourtant, les parasites sont souvent en faibles quantités dans le sang des patients, voire absents, en particulier dans le cas de la maladie du sommeil causée par *Trypanosoma brucei gambiense*. Des chercheurs du département ont émis l'hypothèse que la peau pourrait constituer un réservoir anatomique de ces parasites. Ils ont démontré par infection expérimentale que des quantités importantes de trypanosomes résidaient dans le derme et que ces parasites pouvaient être transmis à la mouche tsé-tsé, même en l'absence de parasites dans le sang. Plus important encore, ils ont démontré la présence de parasites extravasculaires dans des biopsies de peau de sujets asymptomatiques vivant en zone d'endémie. L'identification de ce nouveau réservoir anatomique essentiel requiert désormais une réévaluation des méthodes de diagnostic et des stratégies de contrôle de la maladie.

Source : eLife, septembre 2016

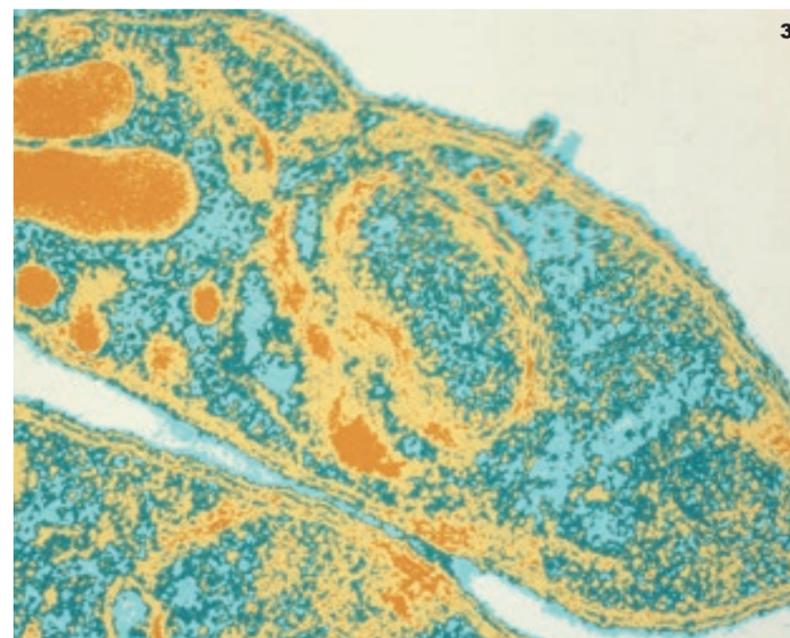


2

PALUDISME: UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE EFFICACE ET DURABLE, GRÂCE À UN PARASITE MUTÉ

Malgré des efforts importants de prévention et d'éradication, le paludisme demeure l'une des maladies les plus meurtrières du monde. Un vaccin efficace est nécessaire pour la combattre, mais les nombreuses stratégies que le parasite a développées pour annihiler la réponse immunitaire de l'hôte rendent difficile le développement de ce vaccin. Une approche originale a consisté à atténuer la virulence du parasite pour en faire un vaccin, expérimenté dans un modèle murin de paludisme. Les chercheurs ont modifié génétiquement des souches de parasite en supprimant le gène codant pour la protéine HRF (facteur libérant l'histamine). Les mutants résultants s'avèrent très efficaces pour déclencher une réponse immunitaire puissante et confèrent aux souris une protection contre toute réintroduction du parasite *Plasmodium*, même fortement virulents. Cette souche vaccinale induit non seulement une réponse cellulaire, mais elle déclenche aussi des niveaux élevés d'anticorps spécifiques reconnaissant des antigènes parasitaires connus pour être des cibles vaccinales.

Source : J. Exp. Med., juillet 2016

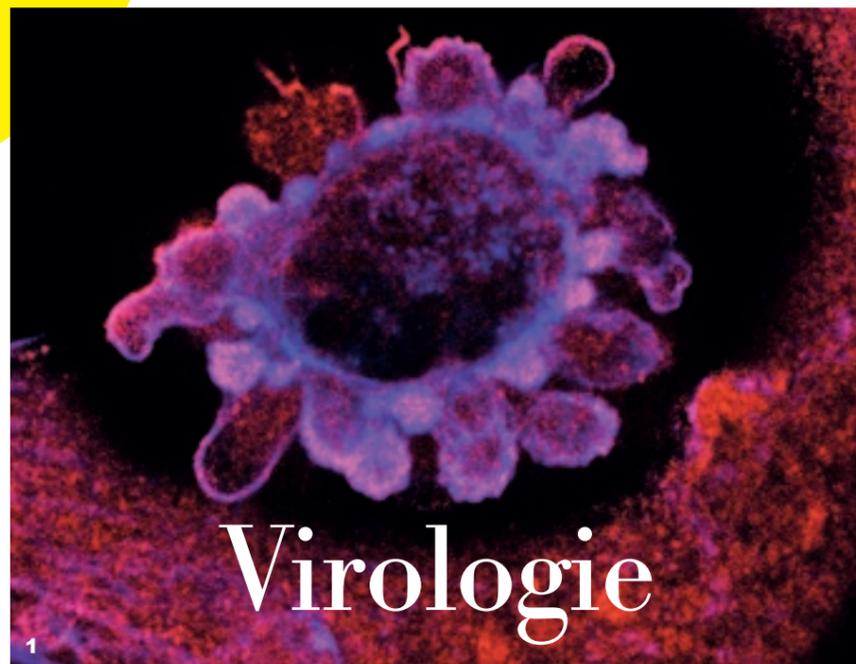


3

L'INTERACTION HÔTE-PATHOGENE, NOUVELLE STRATÉGIE POUR TRAITER LA LEISHMANIOSE

La leishmaniose est causée par *Leishmania*, parasite qui colonise et prend le contrôle des macrophages. Les traitements actuels sont inefficaces en raison de leurs effets secondaires et de l'apparition de parasites résistants. Pour découvrir de nouveaux traitements, une équipe de recherche a exploité, comme cible thérapeutique, la kinase LmCK1.2 du parasite qui est sécrétée pour manipuler le macrophage. Elle a établi un pipeline en quatre étapes, permettant la découverte d'inhibiteurs de LmCK1.2 ayant une activité anti-*Leishmania*. À partir de 5 000 composés criblés sur LmCK1.2 et sur son orthologue* mammifère, nous avons identifié 88 composés inhibant efficacement la kinase du parasite. L'évaluation de la capacité de ces composés à tuer les parasites en culture et les parasites intracellulaires a permis d'identifier 75 composés ayant une activité anti-*Leishmania* élevée. La plupart de ces composés présentaient également une forte toxicité envers différentes lignées cellulaires mammifères. Sur les quatre molécules ayant une forte activité anti-*Leishmania* et aucune cytotoxicité, seules deux ont été sélectionnées pour leur forte affinité pour LmCK1.2. Ces données confirment que LmCK1.2 est une cible thérapeutique très prometteuse (Durieu *et al.*, AAC 2016) et valident le pipeline qui sera utilisé pour la découverte de nouvelles molécules anti-*Leishmania* efficaces, faiblement toxiques et spécifiques.

* Descendant d'un même gène ancestral, et ayant évolué séparément.
Source : Antimicrob. Agents Chemother, avril 2016



Responsables d'infections aiguës ou chroniques souvent 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 chercheurs de ses 17 entités explorent les mécanismes utilisés par les virus pour prendre le contrôle des cellules et s'y multiplier. Ils étudient comment les virus se propagent, se transmettent d'individu à individu ou d'une espèce à une autre, et comment les virus déjouent les mécanismes de défense de l'hôte. Et ils cherchent à identifier les bases moléculaires de leur pathogénicité. Les virus étudiés sont les virus respiratoires (grippe...), les virus à l'origine de cancers (papillomavirus, virus des hépatites B et C), les rétrovirus (VIH ou HTLV), les virus transmis par les insectes et responsables de maladies sévères (dengue, chikungunya, Zika, fièvre jaune, fièvre de la vallée du Rift), les virus responsables de fièvres hémorragiques (fièvre de Lassa).

Les chercheurs de ce département nouent de fructueuses collaborations sur le campus parisien et avec les membres du Réseau international des instituts Pasteur (RIIP). 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 nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS, il joue un rôle prépondérant dans la surveillance épidémiologique des infections virales. Le département est dirigé par Monique Lafon.



UNE PIERRE, DEUX COUPS

Le virus Zika et le virus de la dengue sont deux flavivirus transmis par des moustiques qui causent des pathologies distinctes chez l'homme. L'infection par le virus Zika provoque généralement des symptômes bénins, similaires à ceux de la grippe, mais peut aussi entraîner des complications graves, comme des microcéphalies chez les nouveau-nés si leur mère a été infectée au cours de la grossesse, ou des atteintes paralytiques de type syndrome de Guillain-Barré.

Le virus de la dengue, qui existe sous quatre formes distinctes (sérotypes), est responsable de fièvres hémorragiques, souvent fatales. L'équipe de Virologie structurale avait déjà identifié que certains anticorps, développés par un patient infecté par le virus de la dengue, avaient la propriété rare de neutraliser les quatre sérotypes de ce virus. Ils avaient aussi identifié quelle était la partie de la protéine virale (épitope) reconnue par ces anticorps. Cette année, en poursuivant l'étude de ces anticorps, ils ont eu la surprise de constater que l'un d'entre eux pouvait aussi neutraliser le virus Zika et que les deux virus partageaient un épitope commun. Cette découverte devrait permettre de construire un vaccin unique, capable de combattre à la fois Zika et la dengue.

Source : Nature, août 2016

1 - Cellule en apoptose (mort cellulaire). Formation de corps apoptotiques. 2 - Grossissement de la tête d'un moustique capable de transmettre des infections virales (dengue, Zika, chikungunya...).

UN NOUVEAU COURS EN ENTOMOLOGIE MÉDICALE

Le cours « Insectes vecteurs et transmission des agents pathogènes » s'est tenu pour la première année à l'Institut Pasteur de Paris. Ce cours, consacré à l'étude des maladies transmises par certains arthropodes, est codirigé par Anna-Bella Failloux de l'unité des Arbovirus et insectes vecteurs (Institut Pasteur) et par Vincent Robert de l'Institut de recherche pour le développement (IRD). Il aura lieu une année sur deux. Il sera adossé l'année prochaine à un atelier d'approfondissement, qui se tiendra dans un autre institut du Réseau international des instituts Pasteur, et à un MOOC dédié à l'entomologie médicale, organisé en partenariat avec le CNAM.



DES ANTICORPS CAPABLES D'ÉLIMINER LES CELLULES INFECTÉES PAR LE VIH

Malgré leur efficacité à contenir l'infection par le VIH, les traitements antiviraux ne parviennent pas à guérir les patients de l'infection causée par ce virus, car des cellules infectées demeurent dans l'organisme. Des chercheurs de l'unité Virus et immunité ont montré que les « anticorps neutralisants à large spectre », des anticorps rares capables de neutraliser plusieurs souches de VIH, étaient non seulement capables de bloquer la propagation du virus de cellule à cellule, mais aussi, pour certains d'entre eux, de détruire les cellules infectées par le VIH en recrutant des cellules tueuses de type *Natural Killer* (NKs). Ces découvertes approfondissent notre connaissance des mécanismes d'action des anticorps à large spectre. Elles ouvrent de nouvelles voies thérapeutiques, en particulier si ces anticorps, injectés en complément des antiviraux, permettent de guérir les patients infectés par le VIH.

Source : Nat. Commun., mars 2016

MICHAELA MÜLLER-TRUTWIN REÇOIT LE PRIX PUYOO 2016

Chez un patient sain, les cellules de la moelle osseuse donnent naissance à des macrophages, des cellules dendritiques et des neutrophiles qui permettent de combattre les infections. En cas d'inflammation ou d'infections chroniques, comme c'est le cas d'une infection par le VIH, le développement des cellules de la moelle osseuse est altéré et elles donnent naissance à des cellules myéloïdes suppressives. Ces cellules dérèglent le fonctionnement des lymphocytes et font chuter les mécanismes de défense du patient. Michaela Müller-Trutwin, responsable de l'unité VIH, inflammation et persistance, est récompensée par le prix Puyoo, décerné par l'Association pour la recherche et la santé pour tous (Aresto), pour ses travaux sur le rôle des cellules myéloïdes suppressives dans la pathologie du VIH.



PASTEURIENS

« *Tisser des liens entre les chercheurs et les cliniciens.* »

« *J'ai longtemps travaillé dans l'univers de la recherche translationnelle, avec en tête cette boucle vertueuse entre chercheurs et cliniciens. En tant que directrice de la recherche clinique, au CHU de Lyon, j'aidais déjà les médecins à se rapprocher des chercheurs. Aujourd'hui, à l'Institut Pasteur, nous tentons de réintégrer la clinique dans les recherches menées sur le campus. La santé publique est une mission pasteurienne historique qui lie la recherche à la prévention, au diagnostic et au traitement. C'est un honneur pour chacun d'entre nous de parvenir à transformer le progrès scientifique en progrès médical au service des patients.* »

ODILE GELPI

Directrice Affaires médicales et santé publique



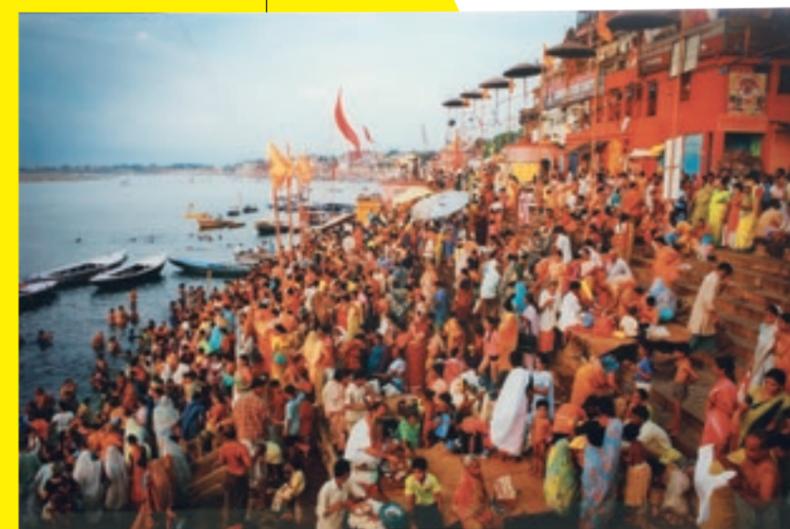
Médecine, recherche clinique et santé publique

OBJET PASTEURIEN

« *Pour moi, cette photo est comme un miroir des activités de l'Institut Pasteur.* »

Odile Gelpi a acheté cette photo en arrivant à l'Institut Pasteur en 2014 pour décorer son bureau. L'Inde, les rives du Gange, une population nombreuse et heureuse de venir faire ses ablutions rituelles et, sans doute, le spectre des maladies infectieuses et transmissibles en se baignant dans le fleuve. Cette scène illustre une « *histoire liée à la santé publique* » pour la directrice Affaires médicales et santé publique, mais aussi une vision colorée, vivante et optimiste du soin apporté aux personnes et aux populations à travers le monde.

L'Institut Pasteur et son réseau international mettent leur expertise scientifique au service de la santé des populations et des personnes. Cette mission est menée à la fois par les centres experts, reconnus nationalement et internationalement, le Centre médical de l'Institut Pasteur et le Centre de recherche translationnelle.



Centre de recherche translationnelle (CRT)

Le Centre de recherche translationnelle de l'Institut Pasteur a pour but de faciliter le transfert des connaissances de la recherche fondamentale au champ clinique, et réciproquement, de manière à améliorer la prise en charge des patients et la compréhension des maladies.

Le Centre de recherche translationnelle (CRT) comprend diverses structures et activités complémentaires :

- une structure de coordination 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 de coordination technologique, en lien avec le Citech (voir p. 22), qui permet l'accès à des technologies de pointe sélectionnées pour satisfaire la recherche translationnelle ;
- une activité de prélèvements, de recueil de consentements informés et de collection, incluant majoritairement des échantillons de volontaires sains (ICAReB, LabEx « Milieu intérieur »), mais aussi de patients ;
- des activités de soins au sein du centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP). Des liens sont établis avec les équipes médicales d'autres

structures, incluant les hôpitaux affiliés ou les hôpitaux des contrats d'interface et unités mixtes ;

- une composante animation scientifique et communication, avec des activités internes et externes à l'Institut Pasteur.

Un Open Desk hebdomadaire

Le CRT organise des *Open Desks* tous les jeudis après-midi, afin d'anticiper les démarches liées aux recherches biomédicales. Les chercheurs viennent présenter leur projet, le plus en amont possible, devant une assemblée, projet comportant toutes les valences nécessaires à sa construction et à son évaluation (méthodologique, réglementaire, éthique, juridique, technologique, accès à des ressources biologiques). Ils obtiennent ainsi une vision globale et coordonnée des démarches à réaliser et de la faisabilité du projet.

De nouvelles technologies à disposition

La plateforme technologique du CRT souhaite mettre à disposition toutes les technologies nécessaires à la découverte de biomarqueurs. En 2016, elle a complété son parc avec un cytomètre de nouvelle génération et de nouvelles technologies permettant l'analyse de protéines. Elle a également mis en place un cours en ligne de bioinformatique sur l'analyse de séquences d'ARNm.

La recherche clinique à l'international

Fabien Taieb, médecin infectiologue, a été recruté au CRT pour développer la recherche clinique dans le Réseau international des instituts Pasteur. Une réunion de lancement pour ce projet, nommé « INCREASE », a été organisée en mai 2016 avec

huit pilotes dans le réseau (Cambodge, Cameroun, Côte d'Ivoire, Dakar, Guyane, Madagascar et Tunis). Premières actions initiées : un formulaire électronique de recueil de données, un inventaire des besoins et une mobilisation des équipes autour de demandes internationales de fonds Europe-Pays en développement pour les essais cliniques (EDCTP). Les équipes ont par ailleurs testé un site Web collaboratif, *Together*, développé par la Direction des systèmes d'information et l'*International Group for Data Analysis*.

L'animation scientifique

Par son activité d'animation, le CRT soutient la « remédicalisation » de l'Institut Pasteur et accroît le transfert de connaissances des chercheurs des instituts du réseau vers les structures de soins. James Di Santo, directeur de recherche, a rejoint le CRT en tant que directeur adjoint pour identifier des thèmes prioritaires et coordonner les initiatives des chercheurs. Le CRT s'implique ainsi dans l'animation de groupes de travail sur le vieillissement, la vaccination, le cancer (notamment hépatique) ou encore les morsures de serpent. Le Quart d'heure Pasteur-Médecine est devenu un rendez-vous mensuel des Pasteuriens, intéressés par ces courtes conférences données par des cliniciens. Réciproquement, le CRT convie toujours les chercheurs à présenter leurs travaux lors du Quart d'heure Pasteur-Sciences, dans les services hospitaliers. Chaque année, la Journée de la recherche translationnelle présente les travaux, dans différents domaines, de chercheurs référents en recherche translationnelle au niveau international. L'occasion de faire le point et de partager les réflexions sur des sujets transversaux, comme la modification du génome.



En outre, le CRT organise des événements ciblés pour rassembler médecins et chercheurs autour de thématiques en recherche translationnelle (neurosciences, oncologie).

Médicaliser à nouveau à l'Institut Pasteur

Le CRT s'est étoffé d'un comité médical composé de 12 membres,

dont l'objectif est de créer en 2017 un statut de médecin affilié de l'Institut Pasteur : ils seront une centaine et feront profiter les Pasteuriens de leur réseau médical. Par ailleurs, les initiatives du CRT pour attirer les médecins vers l'Institut Pasteur se poursuivent : master 2 ; postes d'accueil ; contrats d'interface ; unités mixtes Institut Pasteur - AP-HP ; hôpitaux affiliés...

DEUX PROJETS AVEC DES SCIENTIFIQUES EN CONTRAT D'INTERFACE

• **Projet sur la bipolarité.** Chantal Henry a été recrutée sur un contrat d'interface dans l'unité de Pierre-Marie Lledo. Elle développe plusieurs projets liés à la relation dynamique entre olfaction et émotion comme outil pronostique des troubles bipolaires. Elle développe également une application pour le suivi des patients bipolaires.

• **Projet sur la spondylarthrite.** Ce projet est porté par Corinne Miceli, qui a obtenu un contrat d'interface l'an dernier dans l'unité de Lars Rogge. Il veut établir une cohorte des formes sévères de la spondylarthrite, et définir l'effet des anti-TNF et inhibiteurs de la voie IL-17 sur les cellules immunitaires chez les patients atteints de cette maladie.

UN LIEN VERS LES PATIENTS ET LES VOLONTAIRES SAINS

Pour la première fois, le CRT a organisé en juin 2016 une conférence conviant les volontaires sains de l'Institut Pasteur. Le matin, onze chercheurs utilisant les ressources biologiques de ces volontaires sains leur ont expliqué les résultats obtenus grâce à leurs échantillons. L'après-midi, une table ronde a présenté le rôle des participants dans la recherche biomédicale. Enfin, une session a dressé un état des lieux des recherches sur la maladie de Verneuil, en conviant les patients atteints de cette maladie, suivis en grand nombre au CMIP.

CNR et PIBnet

L'Institut Pasteur gère 15 Centres nationaux de référence (CNR) et quatre laboratoires associés à des CNR à l'Institut Pasteur de la Guyane. Le modèle pasteurien associe toujours ces structures, dédiées à la santé publique, aux unités de recherche qui les hébergent.

L'année 2016 est la dernière année du mandat de cinq ans pour lequel les Centres nationaux de référence (CNR) ont été désignés par arrêté. Le renouvellement de ce mandat pour 2017-2021 a été préparé en répondant à l'appel à candidatures du ministère de la Santé. Sept de ces CNR sont aussi Centres collaborateurs pour l'Organisation mondiale de la santé (CCOMS). L'Institut Pasteur héberge aussi un CCOMS sur les entérovirus (notamment poliovirus) et un autre pour la surveillance de la résistance aux antipaludiques à l'Institut Pasteur de Guyane. En appui des autorités sanitaires*, et en lien avec les activités de recherche de leurs unités, les CNR remplissent quatre grandes missions contribuant à la fonction de santé publique de l'Institut Pasteur: l'expertise microbiologique; le conseil aux



LA SURVEILLANCE DES MÉNINGOCOQUES

En France, l'incidence des infections invasives à méningocoques est faible (0,90 à 1,60 cas pour 100 000), relativement stable depuis dix ans et avec un taux de mortalité de 8 à 10 %. Leur surveillance (déclaration obligatoire aux agences régionales de santé) reste un enjeu de santé publique, du fait de leur potentiel épidémique. Sur 2011-2016, le CNR des Méningocoques

a confirmé la détection de 2248 cas. Plusieurs situations de cas groupés et/ou de poussées épidémiques ont été étudiées, avec l'émergence d'une souche C/cc11 au sein de la communauté Hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH). Par ailleurs, le CNR a commencé à utiliser l'approche du séquençage du génome entier en surveillance

épidémiologique. Enfin, il a utilisé la nouvelle méthode d'analyse des niveaux d'expression des antigènes vaccinaux (MATS) pour évaluer la couverture des souches du méningocoque B par le nouveau vaccin recombinant Bexsero®, ce qui répond aux besoins de vaccination pour les cas groupés, selon les recommandations du Haut conseil en santé publique.

1 - *Mucor indicus* est un champignon filamenteux de l'ordre des mucorales, responsable des zygomycoses.

professionnels ou aux autorités de santé; la contribution à la surveillance épidémiologique; la contribution à l'alerte sanitaire.

La plateforme de microbiologie mutualisée de PIBnet

Les CNR s'appuient sur la plateforme de microbiologie mutualisée (P2M), intégrée au projet *Pasteur International Bioresource network* (PIBnet) et exclusivement dédiée aux techniques innovantes dans le domaine de la santé publique. Initiée en 2015, P2M s'est déployée pour recevoir les demandes de tous les CNR, dans un pipeline unique et original. Près de 16 000 séquences de pathogènes (bactéries, virus ou champignons) ont été réalisées en 2016. La robotisation garantit un délai très court d'obtention des résultats, pour un coût optimisé. Cette activité unique en France montre qu'il est possible de transposer des techniques innovantes à la santé publique, en routine. La plus-value est indéniable pour les décideurs, qui bénéficient d'éléments plus précis: découverte de cas groupés, démonstration plus rapide de leur existence, démonstration d'absence de liens (évitant des enquêtes).

Une crise liée au *bacillus cereus* a émergé l'été 2016, avec le décès de bébés prématurés dans des services de néonatalogie d'hôpitaux différents, ayant reçu du lait maternel en provenance du lactarium de l'hôpital Necker. Les autorités de santé ont fait appel à PIBnet et sa plateforme P2M, l'occasion de démontrer la pertinence de ce modèle et de son organisation:

- première réponse rapide (séquençage Sanger), grâce à la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU);
- preuve de la présence de souches différentes (séquençage du génome entier), par P2M dans un délai très court.

Avec P2M et ses bioinformaticiens dédiés, il est possible d'envisager des projets transversaux, de réfléchir à des modes d'organisation différents pour l'avenir, de mieux gérer les contraintes réglementaires du fait de compétences spécifiques (MOT, environnement L3...) et de former des professionnels de santé (en particulier avec transfert technologique).

PIBnet à l'international

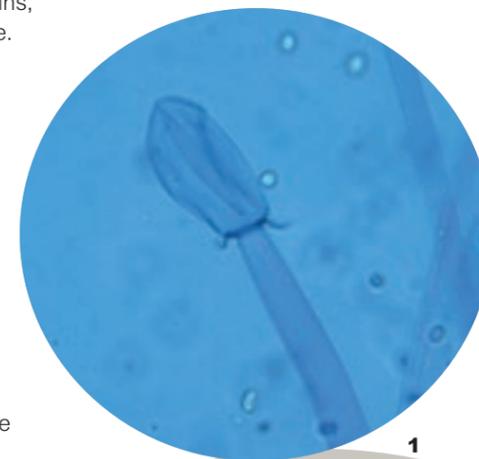
PIBnet veut faciliter la constitution et la gestion de biobanques dans le Réseau international des instituts Pasteur (RIIP), afin de valoriser les échantillons.

Un groupe de huit membres du RIIP a été constitué, qui s'est réuni deux fois en 2016. Deux séminaires de trois jours ont permis d'aborder les points clés de la création d'une biobanque: outils, objectifs scientifiques, sécurité échantillons/données, aspects juridiques/réglementaires. Un focus a été fait sur l'application du protocole de Nagoya, qui concerne certains des pays du RIIP. Les retours d'expérience ont contribué à souder ce « G8 » autour d'attentes très fortes.

* En 2016, l'Institut de veille sanitaire, interlocuteur historique des CNR, est devenu Santé publique France (SPF).

UNE ENQUÊTE EN HÉMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

Le CNR Mycoses invasives et antifongiques a été contacté, en 2016, en raison de l'isolement d'une moisissure en clinique (fait rare) chez des enfants immunodéprimés. *Mucor indicus* est un champignon considéré non pathogène et utilisé dans l'industrie agroalimentaire. La crainte était de faire face à une épidémie ayant une source commune, peut-être d'origine alimentaire. Grâce à l'enquête nationale du CNR, en collaboration avec Santé publique France (SPF) et plusieurs collègues mycologues, neuf cas ont été identifiés (cinq colonisations et quatre infections graves), le plus souvent dans un contexte de pathologie maligne et hospitalisés dans sept centres hospitalo-universitaires. À l'issue de l'enquête épidémiologique de SPF pour déterminer l'origine de ces infections, aucune cause n'a été identifiée qui soit liée aux soins, sans toutefois exclure une cause commune. Les investigations sur des cas groupés sont difficiles, du fait de la pauvreté des connaissances sur les champignons et sur les infections. En parallèle, le CNR a séquençé avec la plateforme P2M le génome entier de souches de *M. indicus* (souches cliniques, historiques et de collection). L'analyse des bioinformaticiens de P2M a permis de conclure à une origine commune probable, sans retrouver la source de l'infection. L'expertise du CNR et de P2M a ainsi pris toute son importance pour les autorités sanitaires.



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 centre antirabique.

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.

La vaccination et la médecine des voyages

On note ainsi en 2016 plus de 72 000 vaccins administrés au CVI et en consultation de médecine des voyages. On retrouve deux catégories de voyageurs, 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, et en particulier les ONG, qui sont également concernées, adressent leurs personnels au CMIP, dans le cadre de contrats de suivi établis avec l'Institut Pasteur.

Ces voyageurs sont ainsi examinés avant leur départ, mais peuvent l'être également à leur retour. Cette activité s'intègre dans les consultations de médecine des voyages, pour laquelle l'expertise du centre médical est unanimement reconnue. De ce fait, il est très souvent au cœur de l'actualité et sollicité en cas de pathologie infectieuse émergente. Cela a encore été le cas en 2016, avec l'émergence du virus Zika sur le continent sud-américain et aux Antilles, qui a amené les médecins du centre à prendre en charge les personnes rentrant de pays touchés, en particulier des femmes enceintes, inquiètes pour leur enfant à naître, et à prodiguer des conseils adaptés à ceux s'y rendant.

Les consultations et prises en charge médicales

Outre les vaccinations et les conseils aux voyageurs, aux enfants, adultes, patients fragiles (VIH, transplantés d'organe, autres déficits immunitaires) et voyageurs humanitaires, une part importante de l'activité du CMIP reste consacrée à la prise en charge de maladies importées au retour de voyage (paludisme, arboviroses

Plus de **72 000**

vaccins administrés au centre de vaccinations internationales et en consultation de médecine des voyages.

– dont la dengue –, rickettsioses, parasitoses digestives, leishmaniose, *larva migrans...*), à l'infection par le VIH, et 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). Onze médecins du service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Necker exercent leur activité de consultation au CMIP, aux côtés de 19 autres médecins pasteuriens. Ensemble, ils assurent, entre autres, le suivi d'une file active très importante de patients infectés par le VIH ou les virus des hépatites.

LE CENTRE MÉDICAL SUR PASTEUR.FR

La rubrique la plus consultée du site pasteur.fr est celle consacrée au CMIP. C'est un outil essentiel pour informer le grand public avec des recommandations sanitaires à destination des voyageurs, le calendrier vaccinal et des fiches maladies.



Ces consultations génèrent une activité de recherche clinique significative, le plus souvent en lien avec l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS).

Dans les activités de consultation, on peut citer également la dermatologie, via notamment la prise en charge de patients atteints de la maladie de Verneuil, à l'aide d'une stratégie thérapeutique innovante, adaptée à la gravité de cette maladie, qui a permis 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 venant de l'étranger.

Le Centre de traitement antirabique (CAR) assure la prise en charge et le traitement de patients dans les suites d'une exposition au virus de la rage (par morsure, griffure, léchage sur plaie ou muqueuse). Même si aucun cas de contamination en métropole n'a été enregistré depuis de très nombreuses années, on recense encore exceptionnellement 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. Il consiste en plusieurs injections de vaccin, souvent associées à une sérothérapie.

Les vaccins utilisés actuellement sont à la fois très efficaces et bien tolérés. La consultation d'allergologie assure quant à elle la prise en charge de tous les types d'allergies avec son équipe pluridisciplinaire : rhinite, asthme, conjonctivite, dermatose allergique.

La recherche clinique

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, génétique et immunologie, en collaboration avec l'hôpital Necker, la plateforme ICAReB et des unités du campus de l'Institut Pasteur) ; vaccinologie (interaction des vaccins fièvre jaune et rougeole chez l'enfant) ; sociologie (étude des perceptions et pratiques des voyageurs sur la

vaccination, pour mieux comprendre ce qui les motive ou les inquiète). L'année 2016 a vu la publication de nouvelles données sur l'efficacité de la stratégie thérapeutique antibiotique utilisée par l'équipe du CMIP dans des formes sévères de la maladie de Verneuil. Ces données s'appuient sur des résultats microbiologiques et thérapeutiques obtenus les années précédentes, et devraient être confirmés dans les années à venir par un essai thérapeutique de grande ampleur.

Les connaissances nouvelles générées par ces projets justifient pleinement la place du CMIP au sein du Centre de recherche translationnelle (*voir page 48*), en démontrant l'appui qui peut être apporté aux questions posées par les cliniciens.

Innovation

PASTEURIENS

« *Jouer ensemble la partition de l'innovation.* »

« *J'ai développé une méthode de diagnostic pour les arboviroses, sur prise de sang,* explique Jessica Vanhomwegen, chercheuse. *C'était mon projet de thèse en 2011.* » Une déclaration d'invention (DI) a été déposée en 2012, puis il a fallu apporter une preuve clinique, un travail auquel Jessica a pu se consacrer avec l'aide de Nancy Geffroy, experte des aspects juridiques: « *Nous recevons les DI, vérifions avec le chercheur les applications de sa découverte, identifions les "objets" qui sont brevetables, cherchons à en acquérir les droits et les défendons.* » Grâce à cette expertise de l'ingénieure brevet, la chercheuse a été aiguillée sur les études qui restaient à mener, les résultats à fournir. Ce travail d'équipe se poursuit, car il faut désormais suivre le devenir du brevet finalement obtenu en 2016.

NANCY GEFFROY

Ingénieure brevet (à droite, sur la photo) à la DARRI

JESSICA VANHOMWEGEN

Chercheuse post-doctorante (à gauche, sur la photo) dans l'unité Environnement et risques infectieux

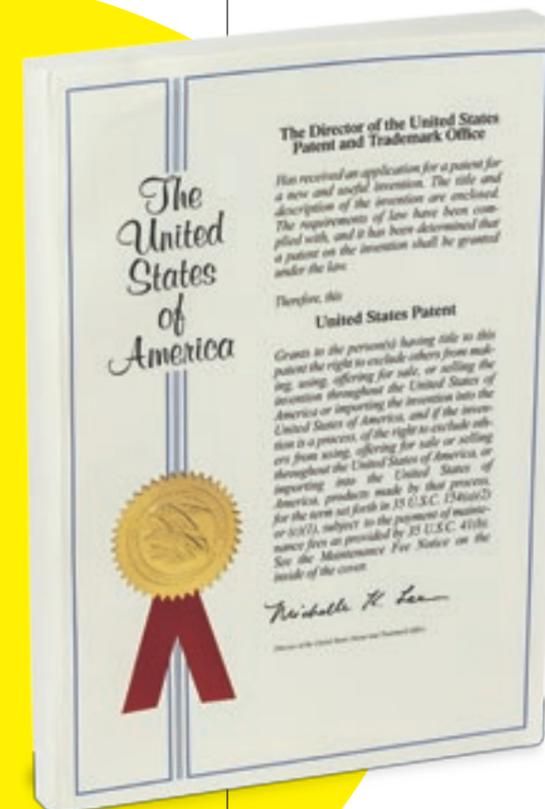


OBJET PASTEURIEN

« *Un brevet, le fruit de plusieurs années de travail.* »

Depuis la déclaration d'invention, quatre années de travail ont été nécessaires avant de pouvoir obtenir la délivrance d'un brevet protégeant une méthode diagnostique pour les arboviroses. Un travail de longue haleine qui a consisté à évaluer la technique, à apporter la preuve clinique de son concept et à l'évaluer à l'hôpital, dans les instituts membres du Réseau international des instituts Pasteur et dans des instituts partenaires (en Polynésie française, au Brésil, au Bangladesh...). Une collaboration industrielle est d'ailleurs née de ce développement, suite à l'obtention du brevet.

Le développement de l'innovation et le transfert de technologie sont favorisés à l'Institut Pasteur par son approche multidisciplinaire et transversale de la recherche. Pour transformer les découvertes en progrès médical, l'Institut possède deux directions : l'une développe l'innovation en soutenant de nouveaux projets de recherche (DDGO) et l'autre favorise le transfert de technologies (DARRI).



Développer l'innovation en soutenant de nouveaux projets de recherche

En 2016, la Direction du développement et du Grants Office (DDGO) a maintenu son cap d'accompagnement de la recherche pasteurienne et a amplifié ses actions d'ouverture vers de nouveaux partenariats, qu'ils soient scientifiques ou de soutien financier à la recherche.

Les résultats obtenus par la Direction du développement et du Grants Office (DDGO) sont le fruit d'un travail collectif entre l'ensemble de la communauté scientifique et les quatre services de la direction :

- cartographie et communication scientifique;
- partenariats et programmes incitatifs;
- Grants Office;
- représentation et information sur l'Europe.

Une vision globale des recherches pasteuriennes

Les activités de plus de 130 entités de recherche ont été entièrement répertoriées en 2016, pour une dynamique nouvelle. Cette vision globale des travaux scientifiques en cours, ainsi que de ceux envisagés à moyen terme, repose sur la mise en place de la base de données Magellan, un puissant outil de cartographie scientifique développé spécifiquement pour l'Institut Pasteur. La volonté de couvrir l'ensemble des activités du Réseau international des instituts Pasteur (RIIP) s'est traduite par l'organisation de missions de la DDGO dans cinq instituts membres du réseau en 2016. La finesse des annotations permet

de révéler la diversité des approches scientifiques et le potentiel d'une recherche transversale, aujourd'hui essentielle pour construire d'ambitieux nouveaux programmes.

Financer la recherche pasteurienne sur appels à projets

La diminution des crédits nationaux destinés à la recherche et à l'innovation oblige l'Institut Pasteur à diversifier ses bailleurs. À cette fin, un nouvel outil de veille à l'international a été développé en 2016, permettant à chaque chercheur de trouver un financement qui lui correspond. En parallèle, une activité de veille ciblée des appels à projets internationaux a vu le jour et permet ainsi à chacun de recevoir par courrier électronique l'information sur les financements correspondant à son propre domaine d'activité. En concertation avec le ministère chargé de la Recherche et avec l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), la DDGO a impliqué les experts pasteuriens dans la construction des futurs appels à projets européens, en particulier ceux qui seront lancés par la programmation scientifique 2018-2020 du programme Horizon 2020.

En 2016, une part importante de nos efforts a été centrée sur l'identification de nouveaux bailleurs sur l'accompagnement des chercheurs pour le montage de dossiers de grande envergure coordonnés à l'Institut Pasteur, et en réponse à des appels à projets de financeurs très variés. Soulignons les succès suivants :

- INCEPTION (*Instituts Convergences de l'émergence des pathologies à travers les individus et les populations*) : financement de 12 M€ sur dix ans, dans le cadre des Investissements d'avenir (Direction générale de la recherche et de l'innovation/Agence nationale de la recherche). Le projet associe biologie intégrative, sciences sociales et science des données, pour comprendre l'émergence des maladies dans les populations et les individus.
- Infrac 2 (H2020 INFRAIA) : financement de 10 M€ sur quatre ans. L'Institut Pasteur coordonne le travail de 24 partenaires, afin de favoriser l'excellence de la recherche en biologie des insectes vecteurs, de faciliter l'accès aux principaux équipements pour les chercheurs, et de mettre au point de nouvelles stratégies antivectorielles contre les plus grandes menaces pour la santé humaine et les industries animales.



- SAFE-Aqua (H2020 MSCA-RISE) : financement de 1 M€ sur quatre ans. L'Institut Pasteur coordonne un consortium de quatre partenaires qui mettront en place des collaborations scientifiques internationales et intersectorielles, au travers de détachements de personnels, avec l'objectif commun d'apporter des solutions scientifiques pour la gestion des pathologies en aquaculture.

Investissements internes et recherche de partenaires financiers

En 2016, la DDGO a consolidé ses actions orientées vers les partenariats : déploiement sur « fonds propres » de programmes incitatifs, construction de partenariats industriels et actions ciblées autour du mécénat et des dons,

avec les directions correspondantes. Ainsi, 96 projets incitatifs ont été soutenus en 2016, dont 27 nouveaux : 17 projets dans le cadre des Grands programmes fédérateurs (GPF) « Vaccinologie » et « Microbes et cerveau » ; projets de la *Task Force Ebola* ; 22 Programmes transversaux de recherche (PTR) ; 16 Actions incitatives ciblées (AIC) et 19 projets de maturation de l'innovation.

Les 27 nouveaux programmes ont mobilisé 40 entités de recherche sur le campus parisien et 16 dans le RIIP. Deux appels à projets d'un nouveau format ont également été lancés en 2016 : le GPF « Inflammation, nutrition, métabolisme et cancer » et le premier *call* « Grand Challenges Africa », en collaboration avec l'Autorité européenne

de sécurité des aliments (AESA) et la Fondation Bill et Melinda Gates. En soutien de la Direction des applications de la recherche et des relations industrielles (*voir page 58*), la DDGO a joué son rôle dans la détection et la maturation des innovations, l'optimisation du portefeuille brevets, ainsi que dans la création d'opportunités de projets collaboratifs avec des entreprises. En étroite collaboration avec la Direction de la communication et du mécénat, la DDGO a également été très active pour identifier les projets en cours, susceptibles de répondre à des actions de mécénats (avec des fondations, par exemple) ou à des sollicitations de grands donateurs, ainsi que pour définir les thématiques mises en avant pour les collectes de fonds.

Les applications de la recherche et le transfert de technologie

La Direction des applications de la recherche et des relations industrielles (DARRI) détecte, promeut, accompagne, puis protège et valorise économiquement les activités inventives de l'Institut Pasteur auprès de partenaires industriels français ou étrangers. Objectifs: mettre les découvertes issues des laboratoires au service des patients et de la santé publique, et assurer un juste retour de ressources vers l'Institut Pasteur et ses unités de recherche.

La protection et le transfert technologique des applications de la recherche sont essentiels à la génération de ressources propres pour l'Institut Pasteur. Les projets innovants menés avec des partenaires académiques et industriels, notamment les recherches translationnelles avec les hôpitaux et le Réseau international des instituts Pasteur, apportent des solutions médicales concrètes au lit des patients. Le développement et le transfert des innovations se révèlent une nécessité pour répondre aux enjeux de santé publique mondiale et pour trouver de nouveaux tests de diagnostic, de nouveaux antibiotiques, de nouvelles approches vaccinales ou des technologies de rupture en thérapie génique et/ou cellulaire.

En 2016, la DARRI a redéfini la façon dont l'Institut Pasteur peut répondre aux besoins de ses partenaires industriels et apporter de la valeur ajoutée à l'innovation. Elle a augmenté de 40 % le nombre de nouveaux contrats de collaborations R&D, de prestation de services et de MTA (transfert de matériel) avec les industriels.

Une propriété intellectuelle en constante évolution

L'innovation sur le campus s'est accélérée avec 71 déclarations d'invention (DI) enregistrées, soit + 22 % par rapport à la moyenne des trois années précédentes, générant le dépôt de 32 nouveaux brevets prioritaires et 16 dépôts

probatoires (logiciel, savoir-faire, matériel biologique). Le taux de conversion des DI en brevets se situe à 49 % (constant par rapport à 2015). Exemples : dépôt d'un brevet sur un candidat médicament utilisant l'immunothérapie pour mimer les défenses découvertes, chez une population très particulière de patients HIV, qui contrôlent naturellement l'infection ; protection d'un adjuvant (substance administrée avec d'autres substances actives) pour le traitement du cancer, développé avec un industriel ; protection d'un candidat vaccin efficace contre les virus de la dengue et de Zika, issu d'un travail entre l'Institut Pasteur et l'*Imperial College* ; protection d'un nouveau vaccin contre Zika, utilisant la

plateforme Vecteur rougeole, qui est entré immédiatement en phase d'essai clinique grâce à nos partenariats. Au-delà de cette augmentation des DI, la sélectivité et la qualité des demandes de brevets et de leur contenu sont au cœur de la stratégie de propriété industrielle de l'Institut Pasteur.

Des partenariats qui se développent

L'année 2016 a été marquée par un accord majeur avec le NIH et la société Roche sur la base notamment des nouveaux brevets HIV-1, obtenus en 2012 et 2013 dans le domaine du diagnostic et de la sécurisation virale des banques de sang. Cet accord procurera des ressources significatives à l'Institut jusqu'en 2024. Parmi les autres faits marquants :

- le renforcement de la collaboration avec la société Themis Bio (nouvel accord de licence), avec de bonnes chances de développement clinique de candidats vaccins ;
- le développement avec un partenaire industriel d'un test multiplex de diagnostic immunologique, protégé par des brevets dès 2012-2013, pour détecter plusieurs infections à arbovirus (dengue, chikungunya et Zika...); cette innovation pourrait améliorer la prise en charge des patients dans les hôpitaux du monde entier.

La nécessaire maturation des inventions

L'année 2016 a montré la capacité de résilience de l'Institut, du fait de l'expiration progressive de brevets historiques et du contexte juridique aux États-Unis (décision « Myriad » de la Cour suprême). Il est désormais requis de développer davantage les innovations dans leurs applications industrielles spécifiques, avant le dépôt d'un brevet. La maturation des inventions est un enjeu impératif, et l'Institut Pasteur a renforcé les liens

avec des partenaires industriels et augmenté les collaborations de R&D favorisant l'innovation et le financement de la recherche. En plus d'augmenter les DI et les collaborations de R&D, des investissements financiers seront nécessaires en 2017 pour accélérer et renforcer la maturation des innovations à fort potentiel sur le campus. Les objectifs sont, à court terme, de développer des projets innovants favorisant les collaborations de R&D, à moyen terme, d'assurer le renouvellement du portefeuille des brevets et, à plus long terme, de fournir des solutions de santé publique en exploitant nos brevets au travers des contrats de licence.

71 déclarations d'invention (DI)

32 nouveaux brevets prioritaires et

16 dépôts probatoires

166 contrats industriels signés

255 contrats industriels en gestion



LES AVANCÉES DE BIOASTER

Bioaster est un Institut de recherche technologique (IRT) spécialisé dans l'innovation technologique en microbiologie, qui s'appuie sur des partenaires académiques et industriels de haut niveau. Il a été créé en avril 2012 par l'Institut Pasteur et le pôle de compétitivité santé Lyonbiopôle, à l'initiative de l'État français. Les faits marquants 2016 sont : une publication en immunologie avec le groupe de Richard Lo-Man ; de nouveaux projets de diagnostic d'Ebola ; une collaboration avec la plateforme ICAReB (investigation clinique et accès aux ressources biologiques) ; un projet avec Axenis (*spin off* de l'Institut Pasteur) ; des avancées dans les interactions entre Bioaster et l'Imagopole ; la mise en place à l'Institut Pasteur d'un stéréomicroscope pour la chirurgie du petit animal.

L'INSTITUT CARNOT PASTEUR MS RENOUVÉ

Le label Carnot vise à reconnaître la capacité de structures de recherche à collaborer avec des entreprises, tout en renforçant leur visibilité. Le 6 juillet 2016, l'État a récompensé l'Institut Carnot Pasteur Microbes et santé (Pasteur MS), dans le cadre de l'appel à projets Carnot 3. Pasteur MS, dirigé par Jean-Christophe Olivo-Marin et Daniel Larzul (adjoint), a pour objectif de comprendre la complexité des interactions microbes/hôtes – et plus largement l'implication du monde microbien en santé humaine – et de proposer des solutions diagnostiques, thérapeutiques ou vaccinales.

Enseignement

La transmission des savoirs est au cœur des missions de l'Institut Pasteur. Elle marque son engagement envers la société. De talentueux jeunes scientifiques et professionnels des sciences et de la médecine, du monde entier, sont attirés par les enseignements de qualité dispensés par des experts de haut niveau.

OBJET PASTEURIEN

« La blouse, symbole d'un savoir transmis. »

La transmission des savoirs à l'Institut Pasteur se situe à mi-chemin entre l'enseignement pur et la pratique de la recherche. Ainsi accompagnés à devenir des chercheurs, à en détenir les qualités et les capacités, les étudiants acquièrent à l'issue de leur formation, selon Deshmukh Gopaul, « les connaissances et l'assurance nécessaires pour endosser leur blouse de chercheur et entamer une carrière scientifique ». Cette assurance, la jeune diplômée Fani Koukouli l'a acquise et l'a confirmée depuis par la publication de deux articles scientifiques, l'un sur des questions de neurosciences fondamentales*, l'autre sur la schizophrénie**.



PASTEURIENS

« Aider les étudiants à endosser leurs habits de chercheur. »

« Devenir chercheur n'est possible que si l'on allie la curiosité à la persévérance », s'accordent à dire Fani et Deshmukh. Fani Koukouli est venue de Grèce pour suivre le programme international PPU* durant quatre ans et elle est aujourd'hui post-doctorante à l'Institut Pasteur. « Mes études ici ont été une formation tant sur le plan professionnel que personnel, car j'ai appris à devenir plus sûre de moi. » Deshmukh Gopaul, qui encadre chaque année les étudiants du projet iGEM**, confirme : « Transmettre les savoirs, c'est aussi vérifier que les étudiants ont une réelle aspiration à devenir chercheur. Car il faut être tenace pour faire ce métier et savoir se remettre en question perpétuellement. »

DESHMUKH GOPAUL

Chargé de projet Design de la biologie

FANI KOUKOULI

Post-doctorante, unité de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques

* Pasteur-Paris University.

** Projet en biologie de synthèse.

* PNAS, déc. 2016.

** Nature Medicine, fév. 2017.

Transmettre les savoirs

L'enseignement et la formation sont au cœur des missions de l'Institut Pasteur, 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 1 200 étudiants, doctorants et professionnels, originaires de 68 pays, participent à l'un des 60 cours et ateliers 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.

Un cadre unique pour la formation en science et en recherche

De par l'excellence de ses recherches, l'Institut Pasteur offre un cadre unique de formation par l'expérience pour les jeunes scientifiques, français et étrangers, qui, accueillis dans les différents laboratoires, peuvent effectuer

leur stage de formation du premier cycle d'études supérieures des universités jusqu'au doctorat. En parallèle, l'Institut Pasteur offre la possibilité de suivre des cours de très haut niveau (master et doctorat), ainsi que des cours professionnalisant en science, reconnus par des diplômes d'université. Les cours à Paris sont organisés par des chercheurs du campus, avec la participation considérable d'enseignants issus d'organismes partenaires en France (tels que les universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie, Paris-Diderot, Paris-Sud, l'Institut Curie, le CNRS et l'Inserm) comme à l'étranger. L'implication quotidienne, de scientifiques de renom dans les cours de l'Institut Pasteur, constitue l'une des clés du succès de nos enseignements parce que les élèves se voient en permanence confrontés aux dernières avancées de la recherche.

L'accent mis sur l'expérimentation et les travaux pratiques constitue l'une des caractéristiques fondamentales de l'enseignement pasteurien et fait à la fois sa force et sa spécificité. L'enseignement a également été profondément influencé par le développement du Réseau international des instituts Pasteur, concernant tant les sujets scientifiques enseignés que les origines des étudiants.

900 élèves par an

300 doctorants sur le campus de l'Institut Pasteur

LES DOCTORANTS À L'HONNEUR

Le 16 décembre 2016 s'est tenue la quatrième cérémonie en l'honneur des doctorants du campus ayant soutenu leur thèse pendant l'année universitaire 2015-2016. Pour cet événement, le Pr Alim-Louis Benabid, prix Lasker 2014 et prix Breakthrough 2015, a prononcé un discours sur la pratique de l'activité et la découverte scientifiques. Quatre talents du Réseau international des instituts Pasteur ont également été honorés : N. Arsentieva (Institut Pasteur de Saint-Petersbourg), C. Ngoagouni (Institut Pasteur de la Guyane), M. Rohani (Institut Pasteur d'Iran) et J.-A. Tangena (Institut Pasteur du Laos). Cette cérémonie a rassemblé, autour des Pasteuriens, 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 du campus, vitrine de l'excellence professionnelle que sa recherche et son enseignement peuvent produire. La prochaine cérémonie aura lieu le 15 décembre 2017 avec, en invité d'honneur, Sir Paul Nurse (prix Nobel de physiologie ou médecine en 2001 pour sa contribution à la connaissance du cycle cellulaire).



Afin de maintenir sa position, l'Institut Pasteur fait évoluer son enseignement en renforçant la place accordée aux cours en ligne (MOOCs et SPOCs), 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.

De nouveaux cours en 2016

En 2016, pour la première fois dans l'histoire de l'enseignement de l'Institut Pasteur à Paris, trois cours en anglais de niveau master 1 ont vu le jour : Génétique moléculaire du cancer ; Bases en immunologie ; Biologie cellulaire. Ces cours sont organisés en partenariat avec l'Institut Curie et l'École normale supérieure (ENS). Deux nouveaux cours à visée internationale ont été lancés dans le domaine de la virologie et ses implications en santé publique : Rétrovirus ; Virus et cancer.

Ils s'adressent à des professionnels de la recherche et bénéficient de la participation de conférenciers de renom international, comme notre prix Nobel Française Barré-Sinoussi.

L'Institut Pasteur poursuit le développement des enseignements en ligne, afin de mettre à la portée du plus grand nombre les cours présentiels couramment déployés dans le centre d'enseignement ou dans les instituts du réseau international. En 2016, un an seulement après leur lancement, les MOOCs Pasteur ont rencontré un grand succès en termes d'inscriptions (3 000 à 5 000 inscrits aux MOOCs) et de visibilité internationale.

L'Institut Pasteur représente près de 20 % des MOOCs en santé disponibles sur la plateforme FUN (France Université numérique). Les MOOCs développés en 2016 :

- MOOC *Medical Entomology* (diffusé en 2017), avec près de 3 000 inscrits, 20 % de l'audience ayant réussi le test final, contre une moyenne de 6 et 10 % pour les MOOCs scientifiques ;
- MOOC *Innate Immunity* (diffusé en 2017) ;
- MOOC *Diagnosis and prognosis biomarkers in global health* (diffusé en 2017) ;
- MOOC *In the footsteps of Zika... Approaching the unknown* (diffusé en 2016), en partenariat avec l'université de Genève ;
- MOOC *Global Health at the Human-Animal-Ecosystem Interface* (diffusé en 2017), en partenariat avec l'université de Genève. Et deux cours réalisés les années précédentes et rediffusés en 2016 :
 - MOOC Concepts et méthodes en épidémiologie (3^e diffusion, plus de 3 800 apprenants) ;
 - MOOC Vaccinology (2^e diffusion, un peu plus de 2 000 apprenants).

Des programmes prédoctoraux

L'Institut Pasteur souhaite renforcer sa présence dans des phases plus précoces de la formation des étudiants. À cette fin sont développés plusieurs programmes prédoctoraux s'adressant à des étudiants du niveau licence et master du monde entier. 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 entièrement en anglais et se termine par un congrès à Cambridge (Royaume-Uni). L'Institut Pasteur accueille également des stagiaires du programme européen Erasmus+, grâce aux partenariats établis avec de nombreuses universités européennes. 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 prédoctorales et se positionner parmi les leaders innovants en biologie synthétique, l'Institut Pasteur a créé en 2015 sa propre équipe *International Genetically Engineered Machine* (iGEM). Depuis la création en 2004 du concours iGEM par le MIT, des équipes du monde entier s'affrontent afin de proposer un projet innovant en biologie synthétique. En 2016, l'équipe de l'Institut Pasteur a rassemblé une vingtaine d'étudiants de niveau licence et master, issus de disciplines différentes (biologie, physique et chimie, mathématiques, sciences politiques, droit, et dessin industriel). En parallèle du partenariat avec les universités Pierre-et-Marie-Curie et Paris-Diderot, le programme s'est enrichi de nouveaux partenariats avec l'École supérieure de physique et de chimie industrielle (ESPCI), l'École nationale supérieure de création industrielle (ENSCI), et la faculté de droit de l'université Paris-Sud. L'équipe de l'Institut Pasteur a remporté lors du concours iGEM 2016 une médaille d'or et les trois premiers prix suivants : meilleur projet en diagnostic, en dessin appliqué et en entrepreneuriat.

Les doctorats: la formation par la recherche

Avec près de 130 unités de recherche à Paris et membre d'un réseau de 33 instituts dans le monde, l'Institut Pasteur est un creuset de formations pour de nombreux jeunes scientifiques. Environ 70 doctorants par an réalisent leur doctorat dans les laboratoires du campus parisien. Différents types de financement sont accessibles, via l'université, via des crédits propres aux laboratoires, obtenus dans le cadre



de programmes thématiques régionaux, nationaux, européens, via des organisations non gouvernementales, ou via le doctorat international de l'Institut Pasteur (voir encadré page ci-contre). L'Institut Pasteur assure par ailleurs un suivi scientifique du doctorat avec les comités de thèse, mais également un suivi personnel avec un programme de tutorat et de développement des carrières post-doctorat.

L'Institut Pasteur de Paris dispose de programmes doctoraux spécifiques, comme le doctorat international *Pasteur-Paris University* (PPU). Il 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, ce programme d'excellence est conduit en étroite partenariat avec les universités franciliennes Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie, Paris-Diderot et, depuis 2015, 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.

Afin d'améliorer la mobilité dans la santé et l'environnement entre les pays d'Amérique latine et les Caraïbes et l'Europe, l'Institut Pasteur a lancé en 2016 le programme de doctorat *Pasteur-Paris University – Enhancing Mobility in Health and Environment* (PPU-EMHE). Ce programme est conduit en partenariat avec les organismes institutionnels finançant la recherche en Argentine, au Mexique, Costa Rica, Pérou et en Uruguay. En 2016, trois doctorants PPU-EHME ont rejoint la promotion Élie Wollman du PPU.

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 établissements 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 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'ENS poursuivent le programme médecine/sciences (MS). Créé en 2015, il offre 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 des compétences à la fois médicale et scientifique. 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. Avantages : un financement des études garanti pendant les trois premières années ; un tutorat rapproché, scientifique et médical ; et un diplôme de l'ENS en plus d'un doctorat scientifique.

Le programme M/S ouvre des perspectives de carrières de haut niveau, dans le domaine académique ou les industries de santé, en France comme à l'étranger.

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. Tout au long du 2016, 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 »), ainsi que l'organisation en juillet 2016 d'une université d'été en partenariat avec Medicen.

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 des jeunes scientifiques d'excellence du monde entier et contribue à l'établissement d'un réseau international de chercheurs.

PPU, PROMOTION ÉLIE WOLLMAN

La promotion 2016 du programme PPU, nommée « Élie Wollman », a accueilli 15 étudiants d'Europe (Espagne, Italie, Portugal et Ukraine), d'Amérique (Brésil, Mexique) et d'Asie (Chine, Inde, Malaisie, Pakistan). Chaque promotion intègre des étudiants de disciplines très différentes, qui interagissent lors d'activités communes, encadrées par le comité d'organisation du PPU, lors de séminaires bibliographiques ou de la retraite annuelle du programme doctoral international. En mai 2016, cette retraite a eu lieu à Morzine. Les doctorants de toutes les promotions en cours ont participé à un colloque au cours duquel l'état d'avancement de leurs recherches a été discuté, dans une ambiance à la fois sérieuse et décontractée, afin d'enrichir les projets de façon constructive.

International

PASTEURIENS

« *Se former pour rester à la pointe des connaissances.* »

« *J'étais médecin dans un hôpital proche de Yaoundé avant d'arriver au Centre Pasteur du Cameroun. Dès mon arrivée en 2001, j'ai intégré le premier projet camerounais pour la réduction de la transmission du VIH de la mère à l'enfant, dont les résultats ont fortement influencé le déploiement de ce type d'activités dans le reste du pays. Nous avons étendu nos travaux à l'accès à une prise en charge adaptée des enfants infectés par le VIH. Voilà le socle sur lequel je me suis formé au fil des ans en épidémiologie et en recherche clinique*. Travailler, tout en se formant, pour rester à la pointe des connaissances, c'est ma vision du parcours d'un Pasteurien.* »

MATHURIN CYRILLE TEJIOKEM

Chef du service d'Épidémiologie et de santé publique du Centre Pasteur du Cameroun

* DIU-CESAM, universités de Paris VI, Paris VII, et Aix-Marseille II. Master 2, ISPED, université de Bordeaux II. Doctorat en épidémiologie et intervention en santé publique, université de Paris-Sud.

OBJET PASTEURIEN

« *Il me rappelle le sujet sur lequel je travaille depuis 16 ans.* »

Tous les jours, Mathurin Tejiokem peut voir ce triptyque photo sur son bureau. Il a été produit par la Fondation Total dans le cadre d'un programme d'aide aux mères séropositives au VIH et d'aide à leurs enfants et pour l'amélioration des conditions d'accueil des enfants. Ce programme, suivi par Mathurin Cyrille Tejiokem, consistait en des formations sanitaires, dont l'un des objectifs était d'évaluer la faisabilité des multithérapies antirétrovirales administrées précocement chez les nourrissons infectés par le VIH au Cameroun (étude ANRS-Pediacam). Les images évoquent la santé de la mère et de l'enfant. Elles mettent en exergue l'intérêt de la collaboration entre les structures de soins et les institutions de recherche, comme le Centre Pasteur du Cameroun.

L'Institut Pasteur mène une politique internationale ambitieuse. Sa Direction internationale est en charge de l'animation et du développement du Réseau international des instituts Pasteur, mais elle développe également de nouvelles collaborations, institutionnelles et/ou scientifiques, pour relever les défis mondiaux de la santé humaine et de la recherche.



Les faits marquants internationaux 2016

Janvier

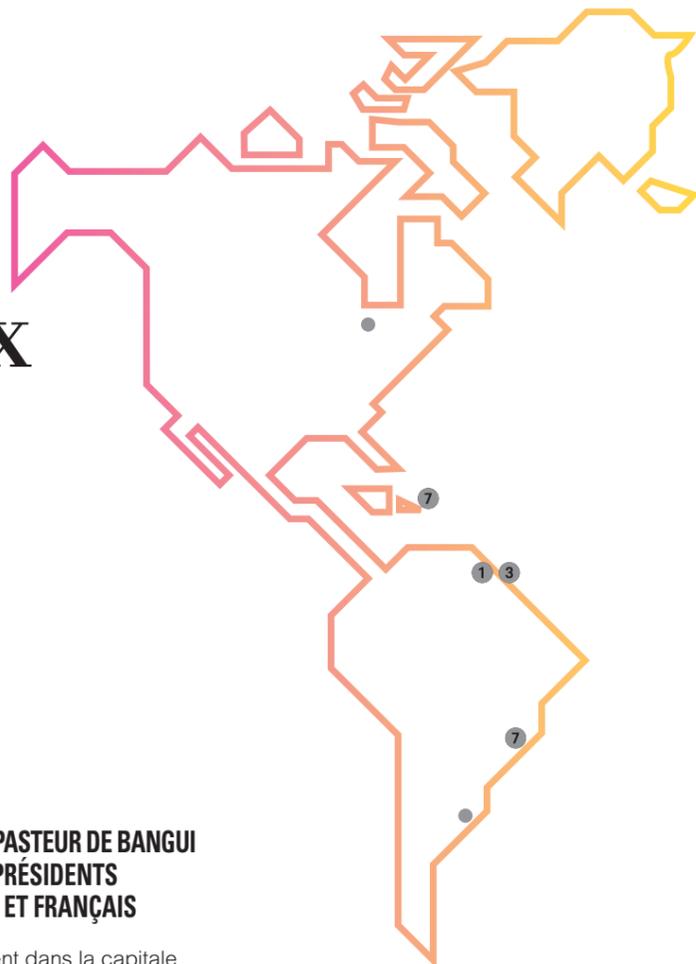


L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE PUBLIE LA PREMIÈRE SÉQUENCE GÉNÉTIQUE COMPLÈTE DU VIRUS ZIKA CIRCULANT EN AMÉRIQUE

1 Après avoir confirmé les premiers cas d'infections au Surinam et en Guyane en novembre 2015, l'Institut Pasteur de la Guyane publie dans la revue *The Lancet* la séquence intégrale du génome du virus Zika, responsable de l'épidémie sans précédent sévissant sur le continent américain. Il montre son homologie quasi complète avec les souches à l'origine de l'épidémie de 2013 et 2014 dans le Pacifique.

L'ASSOCIATION PASTEUR INTERNATIONAL NETWORK EST NOMMÉE ONG EN RELATION AVEC L'OMS

2 L'admission en janvier 2016 de l'association *Pasteur International Network* dans les relations officielles de l'OMS va permettre de renforcer la collaboration entre le Réseau international des instituts Pasteur et l'institution de santé publique des Nations unies.



Mai

L'INSTITUT PASTEUR DE BANGUI ACCUEILLE LES PRÉSIDENTS CENTRAFRICAIN ET FRANÇAIS

4 En déplacement dans la capitale centrafricaine, le 13 mai, François Hollande, Président de la République, a visité l'Institut Pasteur de Bangui en compagnie de son homologue centrafricain, le président Faustin-Archange Touadéra. Malgré les crises politiques successives et les guerres civiles qui ont fait rage dans le pays, l'Institut Pasteur de Bangui a poursuivi sans interruption sa mission au service de la population centrafricaine.



UN ACCORD-CADRE DE COOPÉRATION ENTRE LE CNES ET L'INSTITUT PASTEUR

3 L'institut Pasteur et le CNES ont signé un accord-cadre de coopération d'une durée de cinq ans qui vise à favoriser le développement de projets utilisant des technologies spatiales dans la recherche biomédicale, notamment en Guyane.



● Membres du Réseau international des instituts Pasteur

Juin

CONSEIL DES DIRECTEURS DU RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR

5 Les directeurs de chaque institution membre du Réseau international des instituts Pasteur étaient réunis au château des Ravatys, du 22 au 24 juin 2016, pour discuter des axes majeurs de développement du réseau.



CRÉATION DE LA FONDATION PASTEUR JAPON

6 Depuis le 15 juin 2016, la Fondation Pasteur Japon est officiellement créée et succède à l'Association Pasteur Japon. Située à Tokyo, cette nouvelle fondation a notamment pour objectif de soutenir des programmes de recherche et d'échange de chercheurs pour stimuler la coopération entre la communauté scientifique japonaise et le Réseau international des instituts Pasteur.



Septembre

LES MOUSTIQUES DU GENRE CULEX NE TRANSMETTENT PAS LE VIRUS ZIKA

7 Pour expliquer l'ampleur de l'épidémie de Zika et la rapidité avec laquelle le virus a envahi le continent américain l'hypothèse d'une transmission par des moustiques autres que ceux du genre *Aedes* avait été évoquée. Une étude menée par l'Institut Pasteur, l'Institut Pasteur de la Guadeloupe et la FioCruz, disqualifie les moustiques du genre *Culex*, très communs dans l'environnement humain, qui ne sont en réalité pas capables de transmettre le virus Zika.

Octobre

🏆 AVELIN FOBANG AGHOKENG REÇOIT LE PRIX DEDONDER CLAYTON

1 Le Dr Avelin Fobang Aghokeng, chercheur à l'IRD (Cameroun), est lauréat du prix Dedonder Clayton 2015 pour ses travaux sur l'approche *Test & Treat* pour la prise en charge de l'infection à VIH. Ce prix, décerné par l'Institut Pasteur, récompense la qualité des travaux scientifiques de chercheurs en Afrique et en Asie dans le domaine de la recherche sur le VIH/sida et des pathologies associées.



Novembre

🔍 DÉCOUVERTE D'UN MARQUEUR MOLÉCULAIRE ASSOCIÉ À LA RÉSISTANCE AU TRAITEMENT À LA PIPÉRAQUINE

2 Une équipe de chercheurs, parmi lesquels des scientifiques de l'Institut Pasteur du Cambodge et de l'Institut Pasteur à Paris, identifie un marqueur moléculaire pour détecter les parasites responsables du paludisme résistants à la pipéraquline. Cette découverte doit permettre de mieux surveiller l'émergence de résistances contre ce traitement de dernière génération.

📄 ACCORD AVEC L'UNIVERSITÉ DE KYOTO POUR LA CRÉATION D'UNE UNITÉ MIXTE INTERNATIONALE

3 La première unité mixte internationale (UMI) de recherche est créée entre l'Institut Pasteur et l'université de Kyoto. Les scientifiques impliqués travailleront sur les réponses immunitaires au vaccin contre la grippe.

📅 SYMPOSIUM DU RÉSEAU INTERNATIONAL 2016

4 Dédié aux biomarqueurs, le troisième symposium du Réseau international des instituts Pasteur a réuni, du 29 novembre au 2 décembre, plus de 350 participants sur le campus de l'Institut Pasteur. 70 orateurs se sont succédé à la tribune et plus de 150 posters ont été présentés, qui ont mis en avant la vivacité du réseau international et la qualité des recherches qui y sont menées.



● Membres du Réseau international des instituts Pasteur



📄 POSE DE LA PREMIÈRE PIERRE DE L'INSTITUT PASTEUR DE GUINÉE

5 Le président de la République de Guinée a posé, le 11 novembre 2016, la première pierre de l'Institut Pasteur de Guinée. Cet événement marque le début officiel des travaux de construction, la livraison du nouveau bâtiment étant programmée courant 2018. L'objectif de l'Institut Pasteur de Guinée, officiellement créé en octobre 2015, sera de répondre aux urgences épidémiques, de participer à la surveillance et à la recherche sur les maladies infectieuses en lien avec les laboratoires de la sous-région.

Décembre

📅 10 ANS DE L'INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO

6 L'Institut Pasteur de Montevideo célèbre son dixième anniversaire. Cet institut où travaillent une centaine de chercheurs, a su s'imposer comme une référence régionale en matière de recherche et de technologie.



📄 CRÉATION DE TROIS NOUVELLES UNITÉS MIXTES INTERNATIONALES AU SEIN DU RIIIP

7 Pour renforcer la coopération en matière de recherche au sein du réseau, trois unités mixtes internationales (UMI) de recherche ont été créées avec les Instituts Pasteur du Cambodge sur le paludisme, de Montevideo sur la leptospirose et de Shanghai sur la leishmaniose.



Nos moyens

PASTEURIENS

« *Être Pasteuriens est pour nous une affaire de famille.* »

Georges Canetti consacra sa vie à l'étude de la tuberculose à l'Institut Pasteur. Ses frères étaient Elias Canetti, prix Nobel de littérature, et Jacques Canetti, célèbre directeur artistique de la chanson française. « *Notre oncle, Georges, était le premier lecteur d'Elias et le premier auditeur de Jacques. Il était le lien entre les trois frères.* » Johanna Canetti, fille d'Elias, souligne que « *les frères étaient tous chercheurs à leur façon, en combattant les maladies, en découvrant de nouveaux talents de la chanson, en essayant de comprendre leur époque et la société, et de la décrire dans des œuvres littéraires* ». Souhaiter qu'ils se retrouvent tous les trois dans un lieu de recherche a donc paru évident à Johanna, Françoise et son frère Bernard, qui conclut : « *Quoi de mieux, pour notre famille, que de soutenir l'Institut Pasteur pour sceller le lien entre nos parents et notre oncle.* »

JOHANNA CANETTI

(à gauche, sur la photo), fille d'Elias Canetti, écrivain et prix Nobel de littérature

FRANÇOISE ET BERNARD CANETTI

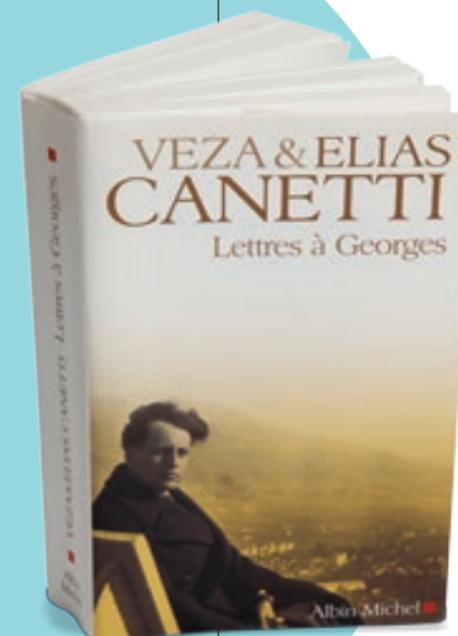
(à droite, sur la photo), enfants de Jacques Canetti, producteur musical, directeur et fondateur du théâtre des Trois Baudets



OBJET PASTEURIEN

« *Cette correspondance entre les frères Canetti a déclenché notre soutien à l'Institut Pasteur.* »

Le prix Georges, Jacques et Elias Canetti est né, en 2006, de la donation à l'Institut Pasteur de 158 lettres échangées entre les trois frères, découvertes par Françoise Canetti. Cette correspondance a été publiée dans l'ouvrage *Lettres à Georges*, aux éditions Albin Michel, en 2009, et dans plus de 30 langues. Ce livre est un hommage au grand Pasteurien, le Pr Georges Canetti, et illustre les liens qui unissaient ces trois frères aux carrières exceptionnelles. Les enfants d'Elias et de Jacques (*ci-contre en photo*) ont créé ce prix, entièrement financé par la famille et leurs amis, qui récompense depuis 12 ans, un chercheur dans l'étude des maladies infectieuses, et de la tuberculose en particulier*.



Le statut de fondation reconnue d'utilité publique accorde à l'Institut Pasteur un équilibre économique original qui garantit son autonomie d'action, son ouverture et sa réactivité en matière de recherche. Pour remplir sa mission et lutter contre ce qui menace la santé humaine à travers le monde, l'Institut peut compter sur l'action et l'engagement durable de la communauté pasteurienne-collaborateurs, donateurs, patients, enseignants ou étudiants.

* Lauréate 2016 : Laleh Majlessi, pour ses travaux sur la tuberculose. Tous les lauréats sur www.pasteur.fr

Structure de financement

87,5 M€

 Contrats et conventions de recherche **27,5 %**
55,5 M€

Ressources annuelles

32,0 M€

Report de ressources non utilisées des années antérieures

35,6 M€

 Revenus industriels **11,2 %**
32,1 M€

Redevances

3,5 M€

Contrats de R&D, expertises et contrats de conseil

16,5 M€

 Ventes et services **5,2 %**
4,9 M€

Centre médical

5,0 M€

Activités pour les instituts du réseau

6,6 M€

Ventes, prestations et autres produits

139,6 M€

Revenus des activités propres

43,7 %¹
319,5 M€
Ressources courantes en 2016

75,3 M€

 Générosité publique **23,6 %**
43,2 M€

Dons et mécénat

0,7 M€

Taxe d'apprentissage

31,4 M€

Legs

39,6 M€

 Produits du patrimoine **12,4 %**
6,9 M€

Produits du patrimoine

32,7 M€

Produits financiers

114,9 M€

Générosité publique et produits du patrimoine

36,0 %¹
54,0 M€

Ministère de la Recherche

3,3 M€

Santé publique France

57,3 M€

Subventions de l'État

17,9 %
7,7 M€
7,7 M€

Autres produits courants dont 0,7 M€ contribution des établissements hors métropole

2,4 %

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

REVENUS DES ACTIVITÉS PROPRES

Contrats et conventions de recherche

Les contrats et conventions de recherche (87,5 M€ et 27,5 % des ressources) progressent globalement de 5,4 M€ par rapport à 2015. Cette progression est imputable tant aux contrats publics nationaux de recherche qu'aux autres contrats privés nationaux ou étrangers hors UE. À noter la progression des ressources reçues de bailleurs privés, tant nationaux qu'internationaux, et, celle, au sein des contrats européens globalement en baisse, des prestigieux contrats *European Research Council* (ERC) obtenus en 2015.

Revenus industriels

La variation constatée sur les redevances est intégralement imputable à la baisse des revenus issus des contrats de licence de brevets, qui s'élèvent à 21,3 M€ contre 27,5 M€ en 2015. Le détail des principaux revenus par famille est le suivant :

- diagnostic (17,3 M€ / - 0,6 M€) : cette catégorie de licences, qui représente 81 % des redevances sur brevet, est stable par rapport à 2015, la forte baisse sur une licence avec un industriel étant compensée par une régularisation de produits 2015 sur une licence avec le NIH ;
- thérapeutique : cette catégorie de licences, avec un produit de 1,5 M€ (- 2,6 M€), présente une baisse significative sur deux contrats majeurs ;
- vaccin (1,9 M€ / - 2,5 M€) : cette catégorie de licences est pénalisée par la fin de l'impact sur 2015 d'une résolution de litige avec un industriel.

Les revenus issus des contrats de licence de marques se maintiennent à 10,8 M€.

Les contrats conclus avec les industriels (3,5 M€), liés à la recherche & développement ou à l'expertise des scientifiques, sont en baisse de 2,7 M€ par rapport à 2015. Cette baisse résulte, à hauteur de 2,1 M€, d'un moindre report de ressources issues d'engagements à réaliser.

Ventes et services

Les ventes et services (16,5 M€ et 5,2 % 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 (75,3 M€ et 23,6 % 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 11,7 M€ par rapport à 2015 (+ 6,6 M€ pour les legs et + 5,1 M€ pour les dons, tandis que la taxe d'apprentissage est stable à 0,7 M€).

Les produits du patrimoine (39,6 M€ et 12,4 % 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 en légère baisse (- 0,5 M€), tandis que les produits financiers progressent de 4,6 M€.

SUBVENTIONS DE L'ÉTAT

Elles sont constituées de la subvention du ministère chargé de la Recherche et de celle de Santé publique France qui contribue au financement de l'activité des Centres nationaux de référence.

AUTRES

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

Situation financière

319,6 M€
Charges courantes en 2016

140,3 M€

Frais de personnel

99,0 M€

Fonctionnement

26,8 M€

Amortissements

52,8 M€

Provisions et engagements à réaliser

0,7 M€

Charges financières

En 2016, le déficit d'exploitation, à - 32,1 M€, s'est accru de 5,0 M€ par rapport à 2015. Le résultat financier (32,0 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 7,4 M€.

Les opérations courantes

Les produits courants progressent de 2,0 % par rapport à 2015. 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, et les produits industriels, en revanche, sont en baisse.

Les dépenses courantes augmentent de 2,1 % par rapport à 2015, en lien avec la mise en œuvre du plan stratégique 2014-2018. 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. Comme en 2015, 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 – Rapport Financier de l'Institut Pasteur*), 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 2016, la part des dons et legs comptabilisés en exceptionnel s'élève à 10,7 M€. La composante financière présente un solde négatif à - 1,6 M€, pénalisée par une moindre performance des placements financiers sur l'exercice. En sus de ces deux composantes récurrentes, le résultat exceptionnel comprend également cette année, à hauteur de 2,8 M€, une dotation liée aux impacts actuariels, aux provisions d'indemnités de départs en retraite.

Résultat net

Le résultat net de l'Institut Pasteur s'élève, à la fin 2016, à 7,4 M€.

Développement durable

Préserver l'environnement

L'Institut Pasteur a adopté une nouvelle stratégie de gestion des espaces verts en faveur de la biodiversité parisienne et a défini un plan d'action pour limiter les consommations énergétiques.

La gestion des espaces verts

L'Institut Pasteur a sélectionné Vertdéco pour la gestion de son patrimoine paysager. C'est l'une des deux entreprises de paysage en France à avoir reçu la reconnaissance « Exemple », le plus haut niveau de certification AFAQ 26000, qui mesure la contribution de l'entreprise au développement durable. Vertdéco est également reconnu par l'État, depuis 2013, comme jardinier développeur de biodiversité, au titre de la stratégie nationale pour la biodiversité (SNB). Ensemble, l'Institut Pasteur et Vertdéco ont travaillé à la diminution des nuisances pour les riverains et des impacts sur l'environnement.

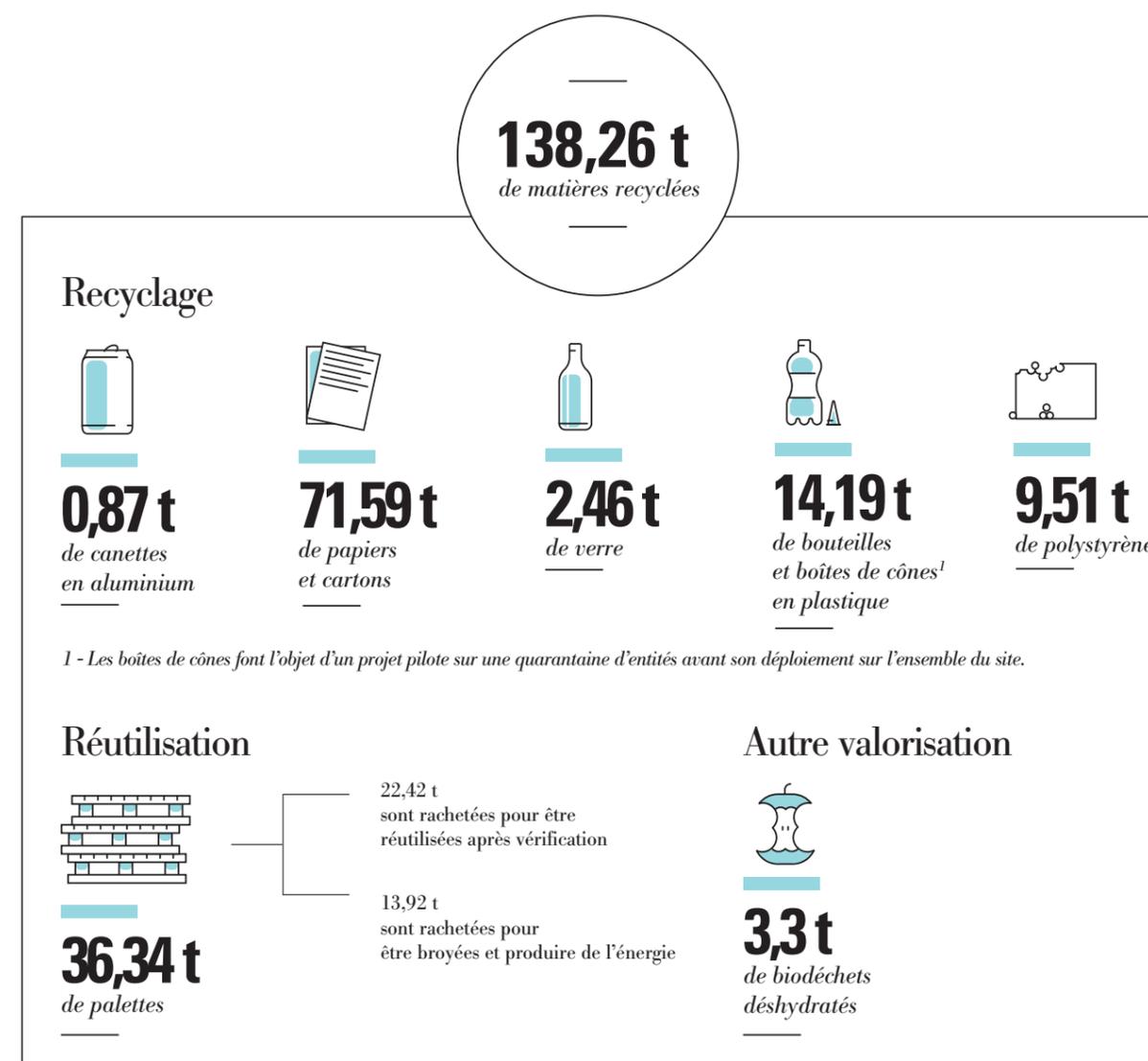
- **L'utilisation d'un parc de matériels électriques**, tels des taille-haies, des élagueuses et bientôt des tondeuses, réduit significativement les nuisances sonores pour les riverains. Par exemple, l'emploi d'un souffleur à feuilles électrique, à la place d'un modèle thermique, réduit de 20 dB le bruit généré par cette activité.

- **Le patrimoine paysager est amené vers un fonctionnement « vivant ».** Les espaces verts ont été répartis entre différentes typologies, à la fois pour garantir des lieux agréables et enclencher un processus naturel d'enrichissement des sols sans utilisation de produits phytosanitaires. La plupart des déchets verts (issus des élagages...) sont réinsérés dans les massifs pour servir de paillages ou de couvre-sols.

- **L'Institut Pasteur a fait installer son premier refuge faunistique**, ou *Lifebox*, à destination des mésanges. Ce refuge, imaginé par Vertdéco, offre un « droit de cité » pour la faune dans les villes et les jardins. Développé avec le Centre ornithologique Île-de-France (CORIF), il permet de gérer la faune comme une composante à part entière du jardin. En échange d'une domiciliation gérée, la présence de l'animal rend des services écosystémiques. Un petit groupe de personnes ont été formées à l'Institut Pasteur pour apprendre à gérer ce refuge et comprendre l'écologie des oiseaux urbains.

Les consommations énergétiques

À la suite de l'audit énergétique des bâtiments initié en 2015, l'Institut Pasteur a défini un premier plan d'action pour optimiser ses consommations énergétiques. Ce plan va conduire à un investissement, en 2017, pour optimiser le paramétrage des centrales de traitement d'air, notamment pendant les heures d'inoccupation des locaux. Les économies en consommations énergétiques sont estimées à 144 MWh pour l'électricité et à 1044 MWh en vapeur, soit une économie globale d'environ 2 %. D'autres solutions sont étudiées pour poursuivre l'optimisation des consommations énergétiques de l'Institut.



AU SEIN D'UN RÉSEAU DE CAMPUS RESPONSABLES

Depuis 2016, l'Institut Pasteur adhère à Campus responsables, premier réseau français des grandes écoles et universités françaises engagées sur le développement durable, créé par l'agence Graines de changement en 2006. Les membres alimentent une plateforme nationale de dialogue, d'échange de bonnes pratiques, de coordination et de communication sur les démarches de campus responsables. Premier temps fort de cette collaboration, en novembre 2016: une discussion thématique autour des déchets où l'Institut a partagé la réussite de certaines dispositions mises en place sur son site (tri des biodéchets...).

Accompagner les Pasteuriens et suivre leur carrière

En 2016, la Direction des ressources humaines a poursuivi ses actions de transformation, renforçant plus particulièrement l'accompagnement des carrières, axe essentiel du projet stratégique pasteurien.

Forte des actions initiées dans le cadre du plan stratégique de l'Institut Pasteur, la Direction des ressources humaines (DRH) a déployé et consolidé cette année un certain nombre de projets structurants, avec comme objectifs principaux : moderniser, simplifier les pratiques RH et proposer de nouveaux services à la communauté pasteurienne.

- **Un nouveau référentiel emplois et compétences (REC)**, fruit de négociations menées avec les partenaires sociaux, est désormais intégré à l'accord d'entreprise de l'Institut Pasteur. Il est la concrétisation de la démarche de gestion prévisionnelle des emplois et des compétences (GPEC), impulsée en 2015 pour conforter la dynamique des carrières. Depuis le 1^{er} juin 2016, chaque collaborateur fait l'objet d'un positionnement précis sur une famille professionnelle, une filière et un emploi type.

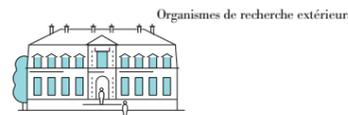
- **Une toute nouvelle campagne annuelle d'évaluation**, généralisée à l'ensemble des salariés de l'Institut Pasteur, a permis la mise en pratique de ce référentiel. Les entretiens professionnels se sont également déroulés dans ce cadre. Responsables et salariés ont ainsi pu formaliser leurs discussions et émettre des souhaits de formation, de développement de carrière, échanger autour des activités, des compétences... Cette année, la campagne a été digitalisée grâce au déploiement du premier module du portail carrière. Cette solution en ligne poursuit la simplification et la modernisation des pratiques RH pour mieux répondre aux besoins du campus : les salariés de l'Institut Pasteur peuvent y compléter leurs Entretiens annuels et professionnels (EAP), consulter le catalogue de formation, exprimer des souhaits de formation et s'inscrire aux sessions validées, parcourir le REC, et découvrir les métiers de l'Institut.

- **La DRH s'est dotée d'équipes RH opérationnelles**, pour chaque département ou direction, afin d'optimiser son organisation et ses pratiques. Pilotées par les RH de proximité, ces équipes se composent d'un contact RH spécifique pour chaque domaine (gestion administrative, formation et recrutement) et ont pour vocation de répondre aux besoins du campus.

- **La Mission accueil, accompagnement et suivi des carrières des chercheurs (MAASCC)** a créé un programme d'accompagnement de carrière personnalisé, adapté aux scientifiques. En 2016, 172 ont bénéficié d'un entretien de carrière, dont 106 doctorants et post-doctorants, et 66 chercheurs et ingénieurs statutaires dans le cadre du comité carrière (en collaboration avec la Direction des carrières scientifiques). Concernant ce comité, 20 chercheurs et ingénieurs ont bénéficié d'une

Le campus

2 110 salariés IP
470 collaborateurs OREX
179 stagiaires



Parmi **2 580** collaborateurs (hors stagiaires)

- 58,1 % de cadres de recherche et de santé
- 29,9 % de personnels non cadres
- 12 % de cadres administratifs et techniques

Le recrutement

401 embauches en 2016

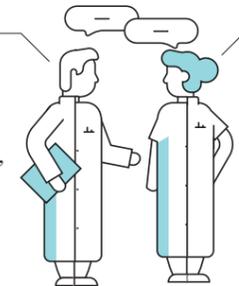
- 18 % ont moins de 25 ans
- 49,1 % de scientifiques (chercheurs et ingénieurs)
- 56,6 % de femmes

La diversité

59,4 % de femmes parmi les salariés IP
43 ans Âge moyen des salariés IP
68 nationalités présentes sur le campus

L'accompagnement et suivi des carrières

355 scientifiques accompagnés et suivis par la MAASCC, depuis 2014



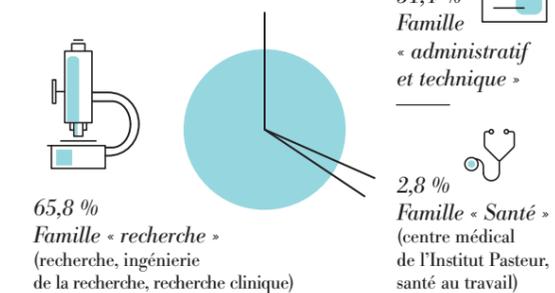
68 % de scientifiques en CDD, ainsi accompagnés, ont retrouvé un emploi.

- 58 % dans le secteur privé
- 42 % dans l'académique

1 - Mission accueil, accompagnement et suivi de carrière des chercheurs.

Les familles professionnelles pasteuriennes

Sur les 2 110 salariés IP :



Source : Bilan social 2016

formation, 13 ont fait une mobilité interne et trois ont changé de métier.

Notons que l'année 2016 a conforté le développement de la communauté Alumni de l'Institut Pasteur : une première rencontre, organisée le 28 juin 2016, a réuni plus de 80 participants pour élaborer ensemble les fondements de

cette communauté. Par ailleurs, l'Institut Pasteur poursuit son engagement dans la préservation de la santé au travail des collaborateurs, et notamment la prévention des troubles musculo-squelettiques (TMS), avec des sessions liées aux tâches quotidiennes de pipetage. Enfin, la reconnaissance des efforts collectifs et individuels des

Pasteuriens s'est aussi concrétisée cette année, pour la première fois, par le versement aux salariés bénéficiaires d'une prime individuelle d'intéressement au titre de l'exercice 2015. Elle salue la mobilisation des collaborateurs au service du développement scientifique et économique de l'Institut.

Dons, mécénat et legs Toute notre gratitude

En 2016, près d'un tiers des ressources de l'Institut Pasteur proviennent directement des dons privés de particuliers et d'entreprises, ainsi que des legs. Un gage de réactivité pour notre Institut!



« J'ai bien reçu les vœux que vous m'avez adressés en ce début d'année. Je suis toujours aussi attachée à l'Institut Pasteur et à ses recherches. Sachez que vous pouvez compter sur mon soutien en 2017, fidèle à votre bel institut. Merci à vous. »

C. D., donateur

En 2016, près de 220 000 donateurs individuels ont apporté leur soutien financier à l'Institut Pasteur. Grâce aux fonds recueillis auprès d'eux, mais également auprès de nos entreprises et fondations partenaires, les chercheurs de l'Institut Pasteur peuvent continuer leurs travaux, en assurer l'efficacité et mener de nouvelles recherches. Cette collecte représente 29,9 M€.

Parmi nos donateurs, près de 24 000 personnes ont opté pour le prélèvement automatique, un moyen permettant de répartir leurs dons tout au long de l'année, et plus de 57 000 nouveaux donateurs ont choisi d'apporter leur soutien aux recherches de l'Institut cette année.

L'Institut Pasteur a fêté en 2016 les 10 ans du Pasteurdon avec un puissant dispositif médiatique : événement de lancement, journées portes ouvertes sur le campus, réseaux sociaux, chaînes TNT et radio, site pasteur.fr, affichage et presse, téléphone 36 20, *mailings*, et *e-mailings*.

Le mécénat d'entreprises et de fondations

Pour la première fois, lors de cette édition anniversaire du Pasteurdon,

« La Fondation Le Roch-Les Mousquetaires place l'homme au cœur de ses priorités. Soutenir les équipes de recherche, et tout particulièrement celles qui font avancer la sécurité alimentaire, témoigne de notre soutien aux actions qui contribuent au bien-être de chacun. »

Marie-Thérèse Le Roch, Présidente

le programme Vivons Vélo s'est achevé par un grand rassemblement cycliste, ayant pour point d'arrivée l'Institut Pasteur. Cette opération organisée par AG2R La Mondiale a permis de collecter 55 280 € au profit de l'Institut Pasteur.

2016 a aussi été marquée par la troisième édition de la Défi Run



Assu 2000, course à obstacle originale organisée par Assu 2000 et *Move Publishing Events* dans plusieurs villes de France. Comptant plus de 10 000 coureurs, la course a permis de collecter plus de 40 000 €.

Le partenariat entre l'Institut Pasteur et le laboratoire pharmaceutique Sanofi est en constante évolution.



En 2016 a été célébrée la cinquième édition des prix Sanofi-Institut Pasteur, qui récompense des chercheurs pour leurs travaux innovants dans les sciences du vivant et de la recherche biomédicale. Le groupe Sanofi apporte également son soutien à des programmes stratégiques pasteurien, tel le nouveau programme de biologie intégrative INCEPTION qui étudie l'émergence des maladies à l'échelle des populations et des individus.

Fidèle partenaire de l'Institut Pasteur, la Fondation Le Roch-Les Mousquetaires est fortement engagée aux côtés des chercheurs de l'Institut Pasteur. Sa générosité se traduit par le financement de deux programmes de recherche liés à la sécurité alimentaire et par l'organisation, avec le groupement des Mousquetaires (enseignes Intermarché et Bricomarché), d'une vaste opération de produits-partage durant le Pasteurdon.

Au total, le mécénat d'entreprises et de fondations a apporté une collecte de près de 8 M€.

Enfin, les efforts menés pour renforcer notre mobilisation internationale continuent à porter leurs fruits cette année, puisque ce sont près de 2,7 M€ qui ont été collectés et versés aussi bien en Europe qu'aux États-Unis. Ces résultats sont l'aboutissement d'une nouvelle approche, plus ambitieuse de la collecte internationale, notamment aux États-Unis. En 2016, une fondation de collecte a été établie au Japon et l'association existante à Hong Kong a été refondue pour permettre le déploiement de campagnes de collecte.

Nous tenons à exprimer toute notre gratitude à nos mécènes et à nos donateurs pour leur générosité et leur fidélité. 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 2016, le nombre de nouveaux dossiers de legs soumis au conseil d'administration est de 123, pour un montant cumulé en nette hausse de 20 %, soit 43,1 M€. L'Institut Pasteur partage la plupart des legs qui lui sont consentis avec de nombreuses autres institutions.

Quant à eux, les contrats d'assurance-vie constituent une ressource récurrente de premier plan, stable en 2016, avec une collecte de 10 M€. Tout comme les legs et les donations, ces contrats bénéficient du régime fiscal de

l'exonération des droits de mutation à titre gratuit.

Démarche qualité

Une certification confirmée et unique en son genre. 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, l'Afnor Certification a renouvelé le label ISO 9001 de l'Institut Pasteur pour l'année 2016.

Les actions de communication

En 2016, une grande campagne de promotion des legs et donations a été lancée à la radio, à la télé, ainsi que dans la presse grand public et notariale, pour faire mieux connaître les modes historiques de soutien que sont les legs et les donations à l'Institut Pasteur. Le nombre de demandes d'information sur les legs, l'assurance-vie ou les donations, ainsi que les notifications de libéralité, a augmenté de façon considérable. Les questions sur des mécanismes plus innovants comme la donation temporaire d'usufruit ou la donation posthume, sont également plus nombreuses. Pour prendre en charge tous ces nouveaux

« Votre recherche sur le microbiote me séduit tout particulièrement, car je suis convaincu du fait qu'elle va permettre une avancée considérable et large. Continuez ainsi! »

F. C., donatrice



contacts, le service des legs et de la gestion du patrimoine immobilier compte à présent deux personnes tout spécialement dédiées à la relation avec les bienfaiteurs. Ces derniers trouvent auprès de nous écoute et conseils, tout comme auprès des trois juristes du service. Nous communiquons avec nos bienfaiteurs, notamment au travers de notre lettre spéciale « Legs et donations » semestrielle, qui approfondit un aspect particulier des donations, legs et assurances-vie dans chaque édition, et génère de nombreuses remontées et témoignages.

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 par leur expertise des notaires, des avocats et des banquiers, notamment. C'est à ce jour le seul lieu d'échanges pluridisciplinaires sur tous les sujets de la générosité et de la philanthropie.

Grands mécènes



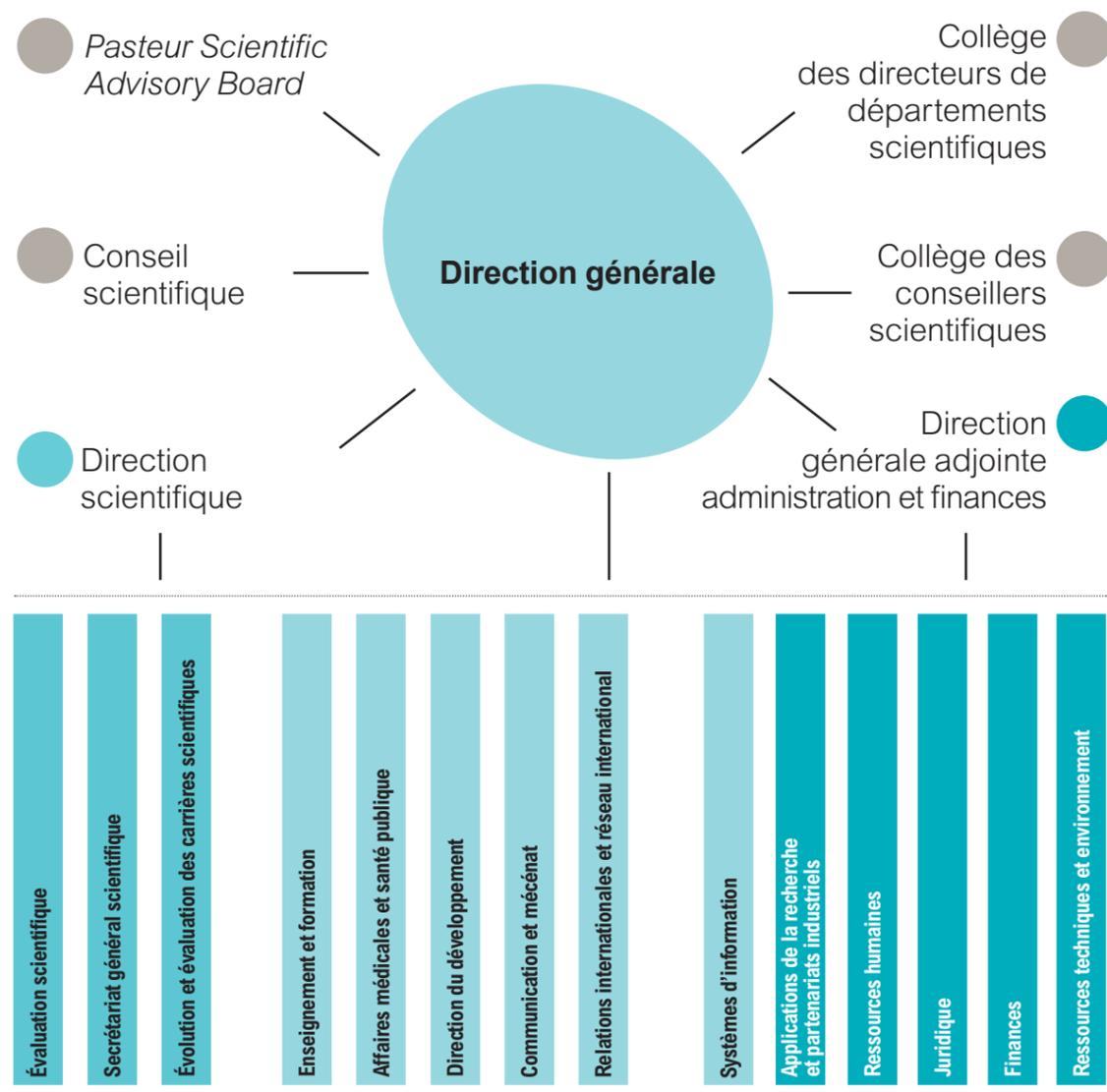
Mécènes

AG2R LA MONDIALE
 BANQUE PRIVÉE EUROPÉENNE
 CHRONOPOST
 CONNY-MAEVA CHARITABLE FOUNDATION
 DANONE
 FLORENCE GOULD FOUNDATION
 FONDATION AREVA
 FONDS AXA POUR LA RECHERCHE
 FONDATION BNP PARIBAS
 FONDATION COGNACQ-JAY
 FONDATION D'ENTREPRISE MICHELIN
 FONDATION LE ROCH-LES MOUSQUETAIRES
 STAVROS NIARCHOS FOUNDATION
 GEOPOST
 LHW STIFTUNG
 MGEN
 MUTUELLE DU PERSONNEL AIR FRANCE
 NOUVELLE CASSIUS FONDATION
 ODYSSEY REINSURANCE COMPANY
 ONET SERVICES
 PAUL W. AND ESTELLE POWELL ZUCCAIRE FOUNDATION
 RECKITT BENCKISER
 SANOFI PASTEUR
 TARIFOLD
 VON DUHN STIFTUNG

Partenaires

ASSU 2000
 AXA ATOUT CŒUR
 L'ORÉAL PRODUITS PROFESSIONNELS
 SOCIÉTÉ GÉNÉRALE

Directions et instances de fonctionnement



Conseil d'administration

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.

AUTRES MEMBRES

GENEVIÈVE ALMOUZI

Directrice du Centre de recherche de l'Institut Curie, Paris

ALAIN BERETZ

Directeur général de la recherche et de l'innovation, ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

GÉRARD BERRY

Professeur au Collège de France, chaire Algorithmes, machines et langages

MICHÈLE BOCCOZ

Diplomate au ministère des Affaires étrangères

ALAIN FUCHS

Président du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)

PIERRE-MARIE GIRARD

Chef du service des Maladies infectieuses et tropicales, hôpital Saint-Antoine, Paris

MURIEL HILAIRE-SOULE

Conservateur du musée Pasteur

ISABELLE LAMOTHE

Directrice générale de ManpowerGroup Solutions

YVES LÉVY

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

SUSAN LIAUTAUD

Administrateur indépendant (Susan Liautaud & Associates Limited)

JEAN-CLAUDE MANUGUERRA

Responsable de l'unité de recherche et d'expertise Environnement et risques infectieux

INÈS-CLAIRE MERCEREAU

Conseiller référendaire, Cour des comptes

MARIE-NOËLLE UNGEHEUER

Responsable de la plateforme, Investigation clinique et accès aux ressources biologiques (ICaReB)

BENOÎT VALLET

Directeur général de la santé, ministère des Affaires sociales et de la Santé

BUREAU DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

CHRISTIAN VIGOUROUX

Président

Président de section au Conseil d'État

HUBERT DU MESNIL

Vice-président

Ingénieur général des Ponts et Chaussées, Président de la société du Tunnel Euralpin Lyon-Turin

ARTUR SCHERF

Vice-président

Responsable de l'unité de Biologie des interactions hôte/parasite

FABRICE CHRÉTIEN

Secrétaire

Responsable de l'unité d'Histopathologie humaine et modèles animaux à l'Institut Pasteur et chef du service de Neuropathologie à l'hôpital Sainte-Anne

AMÉLIE VERDIER

Trésorière

Directrice du budget au sein du ministère de l'Économie et des Finances

ANTOINE TRILLER

Invité permanent du bureau

Directeur de recherche à l'Inserm, directeur de l'Institut de biologie de l'École normale supérieure

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.



RÉGINE BORGEOT
Directrice juridique



ISABELLE BUCKLE
Directrice des applications de la recherche et relations industrielles



JEAN-FRANÇOIS CHAMBON
Directeur de la communication et du mécénat



NATHALIE DENOYÉS
Directrice des ressources techniques et de l'environnement



CORINNE FORTIN
Directrice financière



ODILE GELPI
Directrice des affaires médicales et de la santé publique



ALAIN ISRAËL
Directeur de l'évaluation scientifique



MARC JOUAN
Directeur international - Réseau international des instituts Pasteur



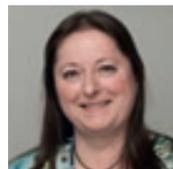
PIERRE LEGRAIN
Directeur du développement-Grant Office



JEAN-CHRISTOPHE OLIVO-MARIN
Directeur de la technologie



NATHALIE DE PARSEVAL
Secrétaire générale scientifique



ISABELLE PELLETIER-DOUCEMENT
Directrice des ressources humaines par intérim



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



CHRISTIAN BRÉCHOT
Directeur général



FRANÇOIS ROMANEIX
Directeur général adjoint administration et finances

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 services de recherche et d'enseignement.

MEMBRES PASTEURIENS 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-MARC GHIGO

Responsable de l'unité Génétique des biofilms

MICHAELA MÜLLER-TRUTWIN

Responsable de l'unité HIV, inflammation et persistance

MEMBRES PASTEURIENS NOMMÉS

CARMEN BUCHRIESER

Présidente

Responsable de l'unité Biologie des bactéries intracellulaires

PASCALE COSSART

Responsable de l'unité Interactions bactéries/cellules

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

EVA HARRIS

Prof. Division of Infectious Diseases and Vaccinology Director, Center for Global Public Health, UC Berkeley School of Public Health, États-Unis

JULIAN PARKHILL

Prof. Genomics of Bacterial Pathogens, Sanger Institute, Cambridge, Royaume-Uni

CHRISTOPHE ROGIER

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

CLAUDIO D. STERN

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

Erik Orsenna, ambassadeur de l'Institut Pasteur

MON BILAN

Les ambassadeurs, comme tout le monde, doivent rendre compte. J'ai été nommé l'année dernière.

D'abord un livre, puisque c'est mon mode d'action à moi, ma paillasse et mon microscope. Depuis longtemps, je voulais raconter la mondialisation de la santé. Sur une idée de Christian Bréchet (merci à notre directeur général!), je me suis plongé dans la géopolitique des moustiques, leur invasion de la planète, leurs relations avec les parasites et les humains. J'ai vérifié ce que nous savons tous : les couples à trois sont intenses, mais souvent dangereux. Chemin faisant, à Cayenne et Maripasoula, Dakar et Kédougou, Phnom Penh et le delta du Mékong, j'ai mesuré la force de notre réseau d'instituts, aussi bien dans la recherche que dans le soin. Comme le répète Françoise Barré-Sinoussi, Paris n'a pas, Paris n'est pas le monopole de Pasteur. Et partout, j'ai rencontré des professeurs d'exception. Comme vous le devinez, un pauvre économiste de ma sorte ne sait rien des arthropodes. Et moins encore des virus. J'ai commencé mon ambassade en retournant à l'école.

Revenu dans notre France, j'ai découvert, effaré, les nouvelles lubies de notre société : la croyance en « l'après-vérité », l'attention bienveillante portée aux « faits alternatifs ». Avec des conséquences directes, directement meurtrières, par exemple le refus de vacciner. Alors je suis monté au créneau. Avec Jean-François Bach, notamment. Ceux qu'intéresse le sujet pourront lire notre intervention, lors de la rentrée solennelle des cinq académies. Le thème en était le risque. Cette bataille contre l'ignorance ne fait que commencer. Comment Pasteur pourrait ne pas en être l'avant-garde ?



« Ressentir un grand honneur, c'est bien. Tenter de le mériter, c'est mieux. »

Dernier (ou premier) théâtre d'opérations : les finances. Participer activement au Pasteurdon est une expérience que je souhaite à chacun. On y fait provision d'enthousiasme et de confiance en cet élan que d'aucuns, aujourd'hui, font profession de critiquer et qui a nom : progrès. On y constate, aussi, l'originalité de Pasteur. Qui puise sa force, faut-il le rappeler, dans ses partenariats, mais d'abord dans sa liberté d'action et sa passion d'entreprendre.

Bref, votre ambassadeur continue. Plus fier que jamais d'appartenir à votre équipage.



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



1 647 kg
de matières
envoyées en
décharge



221 kg
de CO₂



2 213 km
parcourus
en voiture
européenne
moyenne



62 302 l
d'eau



3 500 kWh
d'énergie



2 677 kg
de bois

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

Institut Pasteur / Direction de la communication et du mécénat – 25-28, rue du Docteur-Roux – 75724 Paris Cedex 15, France.

Crédits photo : Photothèque Institut Pasteur, William Beaucardet, Bruno Lévy (*couverture et portraits de Pasteuriens*), DR.

Conception et réalisation : PUBLICORP- 14589.

Ce document est réalisé dans le respect des normes environnementales, avec un papier 100 % recyclé certifié FSC® Recycled et une impression à base d'encre végétale.



Rejoignez-nous.
Faites un don pour
la recherche contre
les maladies sur
www.pasteur.fr


Institut Pasteur