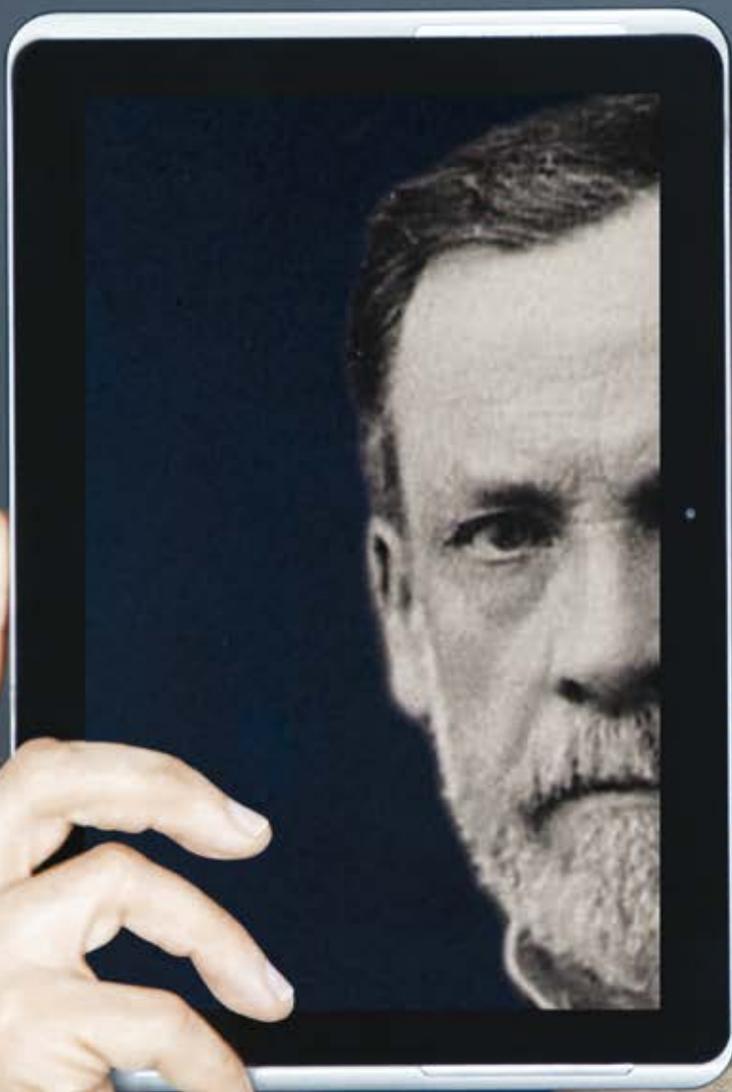


Rapport annuel 2013

Incurables curieux



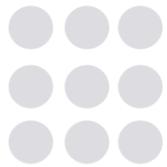
Institut Pasteur

« Le champ de la science est
inépuisable. Plus il est remué,
plus grands sont les trésors
qu'il offre à nos regards. »

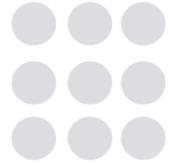
Louis Pasteur



Fondation



Créé en 1887 par Louis Pasteur, l'Institut Pasteur est une fondation privée de recherche biomédicale, reconnue d'utilité publique. Au cœur de son campus, à Paris, plus de **2 400 collaborateurs mènent aujourd'hui le combat contre les maladies** qui menacent la santé humaine. Ces travaux permettent d'améliorer nos connaissances sur le vivant et de mettre au point de nouveaux moyens de prévention et des stratégies thérapeutiques.



Depuis toujours, la mission de l'Institut Pasteur repose sur trois piliers.

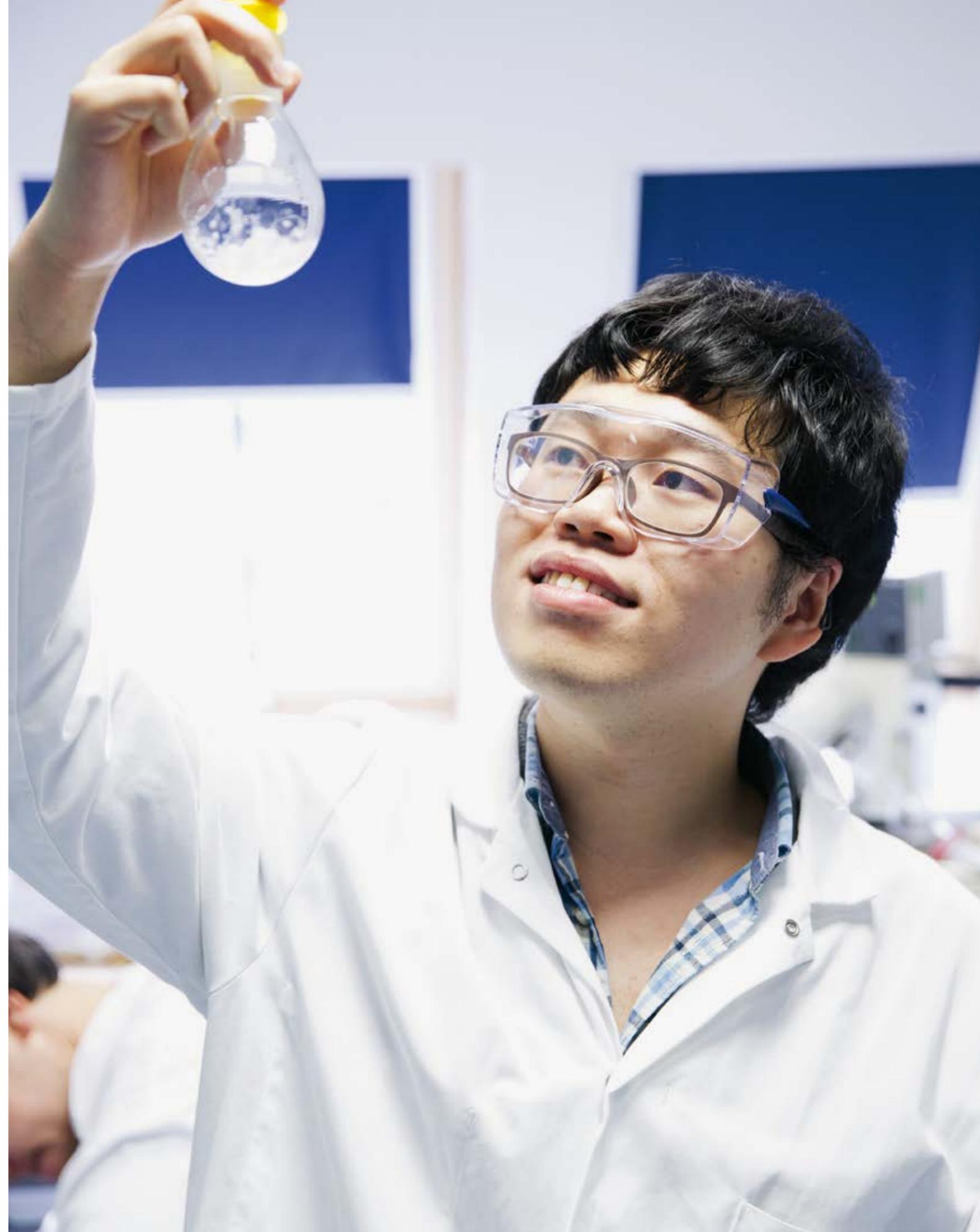
Recherche. En pointe en matière de pathologies infectieuses, ses 130 unités se consacrent également à la neuroscience, à la biologie du développement ou à la génomique. Depuis sa création, 10 de ses chercheurs ont reçu le prix Nobel de médecine.

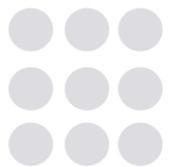
Enseignement. Les 27 cours proposés par le centre d'enseignement de l'Institut Pasteur sont suivis chaque année par près de 500 étudiants. L'Institut est également un centre de formation pour les 300 jeunes scientifiques qui choisissent d'y effectuer leurs travaux de master ou de doctorat au sein des laboratoires.

Santé. À travers son centre médical ou ses équipes dédiées à la surveillance des maladies, l'Institut Pasteur développe une mission de santé publique, en étroite relation avec les autorités de santé.

Comme l'avait souhaité Louis Pasteur, ces missions se conjuguent à l'échelle mondiale, à travers le **Réseau International des Instituts Pasteur**, et avec une attention constante portée au **transfert technologique et à la valorisation économique** des découvertes issues des laboratoires de l'Institut.

Missions

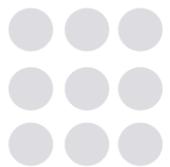




L'Institut Pasteur est au cœur d'un réseau international unique de **32 instituts implantés sur les cinq continents**. Ces structures sont associées dans des partenariats en matière de recherche scientifique, de formation et de services de santé publique. En parallèle, l'Institut Pasteur collabore avec les plus grands acteurs internationaux pour faire progresser les connaissances sur le vivant.

Réseau mondial





Le budget de l'Institut Pasteur repose sur quatre sources de financement : la générosité du public et les produits du patrimoine, les subventions de l'État, la valorisation de la recherche pasteurienne et les contrats de recherche. Ce **modèle économique original** garantit l'indépendance de la politique de recherche de l'Institut. En 2013, son budget s'élevait à 282,4 millions d'euros.

Financement



Sommaire

02 Rencontre avec Rose-Marie Van Lerberghe,
présidente du conseil d'administration de l'Institut Pasteur

04 Rencontre avec Christian Bréchet,
directeur général de l'Institut Pasteur

06 Recherche

- 10** Biologie cellulaire et infection
- 12** Biologie du développement et cellules souches
- 14** Biologie structurale et chimie
- 16** Génomes et génétique
- 18** Immunologie
- 20** Infection et épidémiologie
- 22** Microbiologie
- 24** Neurosciences
- 26** Parasitologie et mycologie
- 28** Virologie

30 Plates-formes technologiques

34 International

- 37** Un institut international
- 41** Un réseau mondial

42 Enseignement

48 Santé

- 51** Centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS
- 52** Centre médical
- 53** Recherche clinique

54 Expertise et ressources

- 56** Applications de la recherche
- 58** Ressources humaines
- 60** Développement durable et responsabilité sociale
- 62** Dons, legs : la générosité au service de la recherche
- 64** Communication et mécénat
- 66** Structure de financement et situation financière

68 Organisation générale

- 70** Directions et instances de fonctionnement
- 71** Conseil d'administration
- 72** Direction
- 73** Conseil scientifique

74 Merci à nos mécènes





Rose-Marie Van Lerberghe
Présidente du conseil d'administration de l'Institut Pasteur

L'année 2013 a été marquée par le départ d'Alice Dautry et l'arrivée de Christian Bréchet au poste de directeur général de l'Institut Pasteur. Comment s'est organisée cette nomination et le processus de sélection qui l'a précédée ?

Le conseil d'administration a mis en place un processus de sélection avec un *search committee*, un comité de sélection, dont j'ai fait partie. Daniel Louvard, vice-président du conseil d'administration, en a présidé les travaux. Nous avons reçu un assez grand nombre de candidatures de qualité, pour certaines internationales. C'est une source de satisfaction, car cela prouve l'attractivité de l'Institut Pasteur. En amont de cet appel à candidature, le *search committee* avait réfléchi à une fiche de poste et établi une liste de critères et de compétences nécessaires. À l'issue d'un premier tri, treize candidats ont été auditionnés sur leur projet pour l'Institut Pasteur, leurs compétences et leur parcours. Trois candidats ont ensuite été retenus et présentés par le *search committee* au conseil

d'administration. Ce dernier les a auditionnés et, après un avis pris auprès du conseil scientifique, a effectué son choix. C'est à l'issue de ce processus que Christian Bréchet a été nommé le 8 mars 2013 pour remplacer Alice Dautry à la tête de l'Institut Pasteur, à partir du 1^{er} octobre 2013.

« Beaucoup de chercheurs étrangers ont souligné la liberté dont ils disposaient à l'Institut Pasteur, où la pression sur les résultats est moins forte, où ils ont le temps et les moyens de développer librement leur recherche et de prendre des risques. »

Quelle est votre perception de ces premiers mois de travail, entre le conseil d'administration et Christian Bréchet ?

Depuis son arrivée, Christian Bréchet a fait preuve d'application, d'enthousiasme et de talent. Le conseil d'administration lui avait demandé de présenter une vision scientifique à dix-quinze ans et un plan stratégique à cinq ans. Nous souhaitons que le travail de réflexion soit largement participatif, car on n'élabore pas une stratégie tout seul dans son bureau. Et c'est avec plaisir que j'ai constaté que Christian Bréchet a beaucoup consulté et réalisé un travail collectif considérable. Ce n'est pas un plan stratégique fait de bonnes intentions qui a été remis au conseil d'administration, mais un plan stratégique sérieux présentant des priorités chiffrées. Ce travail est important, car le conseil d'administration doit bien comprendre la vision scientifique et stratégique du directeur général afin de pouvoir dégager ensuite les moyens nécessaires à sa réalisation.

« Impressionnée par l'enthousiasme et l'implication des chercheurs. »

Hormis la nomination de Christian Bréchet, quels ont été les principaux dossiers traités par le conseil d'administration en 2013 ?

La nomination du directeur général a demandé beaucoup de temps et de travail au conseil d'administration. Un autre dossier a également marqué l'année 2013. L'inspection générale des affaires sociales s'est en effet penchée, comme sa mission l'y autorise, sur l'emploi des fonds issus de la générosité publique au sein de l'Institut Pasteur. En confondant les notions de legs et de dons, le rapport rendu a insinué que l'Institut Pasteur trompait les donateurs. Cet épisode a été douloureux et mal ressenti par le campus et le conseil d'administration. Sur ce dossier, nous avons reçu le soutien des ministres de la Santé et de la Recherche.

« La question essentielle est non seulement celle de pouvoir attirer des talents de l'extérieur, mais également de développer des compétences internes. »

Comment se sont passés vos premiers mois en tant que présidente du conseil d'administration de l'Institut Pasteur ?

J'ai consacré beaucoup de temps à rencontrer des chercheurs et l'ensemble des départements scientifiques. Cette démarche me paraît indispensable pour bien exercer mes responsabilités. J'ai été toujours bien accueillie

et impressionnée par l'enthousiasme et l'implication des chercheurs. Cela m'a d'ailleurs rassurée sur l'attractivité de l'Institut Pasteur où l'on rencontre beaucoup d'étrangers. J'ai compris que, par rapport aux autres organismes français, l'Institut Pasteur peut se prévaloir de moyens et d'équipements de bon niveau et d'une bonne qualité de supports administratifs. L'Institut attire aussi par la pluridisciplinarité et la qualité des relations entre les différentes équipes et disciplines. Par rapport aux autres pays où le niveau de rémunération peut être plus important, beaucoup de chercheurs étrangers ont souligné la liberté dont ils disposaient à l'Institut Pasteur, où la pression sur les résultats est moins forte, où ils ont le temps et les moyens de développer librement leur recherche et de prendre des risques.

Quel regard portez-vous sur le Réseau International ?

S'agissant du réseau, j'ai été impressionnée par la notoriété et l'importance qu'ont les Instituts Pasteur dans leur pays, à la fois dans le domaine de la santé publique, mais aussi dans la formation des élites scientifiques locales. J'ai également pu constater la variété de statuts et les différences de relations que cela entraîne avec l'Institut à Paris. On peut regretter l'insuffisance de l'intérêt, de l'appui et de l'aide, notamment financière, qu'apporte l'Institut Pasteur de Paris à ces instituts. Localement, les équipes souffrent de n'être trop considérées que comme des pourvoyeurs de prélèvements. Pourtant, on voit se dessiner la possibilité de grands projets de recherche entre plusieurs Instituts du réseau. Et les possibilités d'exploiter des ressources biologiques sont considérables.

Comment percevez-vous la situation financière actuelle de l'Institut Pasteur ?

Aujourd'hui, la situation financière de l'Institut est plutôt bonne, grâce notamment à l'attention rigoureuse portée sur les dépenses par la précédente direction. Il faut garder à l'esprit que le financement de l'Institut Pasteur repose sur une pluralité de sources : soutien de l'État, contrats de recherche, collecte des dons, des legs, revenus du patrimoine, ainsi que la valorisation de la recherche. Cette situation peut permettre d'être ambitieux et d'investir pour l'avenir, à condition de rester rigoureux et attentif aux risques.

Quelles sont les perspectives pour l'Institut Pasteur en 2014 ?

Le plan stratégique élaboré par le directeur général sera un élément majeur de 2014 : de ce plan découlera un calendrier d'actions à mener. Je serai en particulier très attentive aux aspects relatifs aux ressources humaines. La question essentielle est non seulement celle de pouvoir attirer des talents de l'extérieur, mais également de développer des compétences internes. C'est une réflexion qui me semble capitale pour rester à la pointe dans les années à venir tout en restant fidèle à notre mission.



Christian Bréchet
Directeur général de l'Institut Pasteur

Comment se sont passés vos premiers mois à l'Institut Pasteur ?

Depuis mon arrivée en octobre 2013, j'ai vécu une période très intense et passionnante. Je connaissais déjà bien l'Institut, mais j'ai été impressionné par l'enthousiasme, la cordialité et l'esprit d'entreprise qui l'animent. Concrètement, ces premiers mois ont été l'occasion, d'une part, d'aller à la rencontre de l'ensemble des pasteurien(ne)s et, d'autre part, de mesurer le rôle de l'Institut Pasteur dans le paysage scientifique français et l'importance des relations avec les ministères de la Santé et de la Recherche et les agences sanitaires qui en dépendent. J'ai ainsi pu établir avec le conseil d'administration un plan stratégique pour les quatre prochaines années. J'ai pu rencontrer les équipes de chaque département de recherche, de chaque plate-forme technologique et de chaque direction administrative, ce qui était important pour moi. J'ai travaillé à la définition des priorités scientifiques de l'Institut grâce aux échanges avec le conseil scientifique. J'ai apprécié les rencontres avec le comité d'entreprise, le comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) et les organisations syndicales de

l'Institut Pasteur. Je tiens en outre à remercier Alice Dautry et ses prédécesseurs pour tout ce qui a été bâti jusqu'à présent. Grâce à eux, l'Institut est prêt pour faire face à des évolutions importantes et pour relever des défis majeurs.

Quel bilan dressez-vous de l'année 2013 ?

L'année 2013 a été une année riche, marquée par beaucoup d'éléments très positifs. Elle a vu la poursuite de plusieurs recrutements de chercheurs de haut niveau. Sur le plan scientifique, des découvertes importantes ont été réalisées, certaines étant présentées dans ce rapport annuel. Par ailleurs, l'année 2013 a vu le lancement d'un essai clinique pour la maladie de Sanfilippo. 2013 a également marqué le 30^e anniversaire de la découverte

« Le réseau international est une force extraordinaire de l'Institut. Il doit être vu comme un partenaire scientifique à part entière. »

du VIH. L'ouverture du bâtiment François Jacob a en outre été un événement très important de l'évolution de notre institut. Quant à la collecte de fonds, elle a significativement progressé par rapport à l'année précédente, malgré un contexte économique difficile. C'est une marque forte de l'engagement des donateurs à nos côtés, qui doit être vue, à mon sens, comme un signe de succès.

En quoi l'Institut Pasteur est-il à une période charnière ? Quels sont les défis à relever ?

Nous sommes dans une période de très forte évolution des concepts scientifiques. Les grandes avancées conceptuelles et technologiques nous permettent d'approcher des domaines jusqu'alors inexplorés. L'Institut Pasteur doit continuer à faire de grandes découvertes, celles qui changent véritablement la conception que nous avons de la science. L'enjeu est également d'intégrer ces avancées dans une approche globale, qui prenne en compte la physiologie et le patient pour aboutir à de vrais progrès pour nos concitoyens. Dans le contexte de ces nouveaux défis, l'Institut Pasteur doit s'adapter dans la compétition internationale, en particulier

« L'Institut Pasteur est un institut international ancré en France. »

pour les recrutements de chercheurs, en renforçant son attractivité, mais également en redéfinissant l'équilibre entre les recrutements extérieurs et les profils de carrière en interne. Le Réseau International des Instituts Pasteur doit être un élément déterminant de sa stratégie. L'Institut Pasteur doit enfin se donner les moyens financiers de ses ambitions et renforcer ses partenariats, académiques et industriels, nationaux et internationaux.

« Je suis profondément convaincu que l'Institut Pasteur peut définir une approche globale, originale et cohérente de la politique de recrutement et de gestion des carrières, prenant en compte la compétition mondiale entre les instituts de recherche et les universités, mais restant fidèle à l'esprit pasteurien qui nous anime. »

Quelles sont vos premières ambitions pour l'Institut Pasteur ?

Tout d'abord, il s'agira de mettre l'accent sur le suivi et la gestion des carrières, ainsi que sur les modalités de recrutement. Au cours des dernières années, avec la mise en place des groupes à cinq ans, dont la direction est confiée à de jeunes chercheurs, l'Institut Pasteur s'est doté d'un programme extrêmement intéressant et attractif pour les juniors. Ce dernier sera bien évidemment poursuivi et nous l'avons d'ores et déjà amplifié. Mais, en parallèle, nous allons œuvrer pour les *mid-career* et les « seniors » grâce à des *packages* plus attrayants. Cet effort de recrutements externes devra être associé à une réflexion globale sur la gestion des carrières internes, prenant en compte les notions de « collectif » et de « vision pasteurienne ». Enfin, j'attacherai une grande importance à renforcer l'enseignement et la formation.

Quelle vision scientifique entendez-vous développer ?

C'est un point clé de mon programme pour les quatre années à venir. Il nous faut en effet

définir une vision scientifique à l'Institut Pasteur, qui associe une recherche *curiosity driven*, guidée par la curiosité et fondée sur l'excellence des recrutements, et une vision transversale stratégique, avec le renforcement de programmes incitatifs capables de mettre nos forces en synergie sur de grands domaines scientifiques. Dans cette optique, un travail a été engagé entre la direction générale et le conseil scientifique, le collège des conseillers scientifiques, certains groupes de réflexion et les directeurs des départements. Le résultat de nos travaux sera publié en juillet 2014. Les premiers points de réflexion et d'action portent sur la bio-informatique, la biologie intégrative, l'épigénétique et la résistance aux antibiotiques, des secteurs que nous allons renforcer. L'avenir passe également par le rôle majeur que peut jouer l'Institut Pasteur sur la compréhension des relations entre la microbiologie, qu'il s'agisse d'agents infectieux pathogènes ou d'une flore bactérienne normalement présente – le microbiote – et les maladies chroniques, *Non Communicable Diseases*, telles que le cancer, les maladies métaboliques comme l'obésité et le diabète, le vieillissement et les maladies neurodégénératives. Cela me permet également de mentionner l'effort que nous souhaitons développer pour les plates-formes technologiques, un autre volet essentiel de mon plan stratégique. Nous aspirons en effet à une meilleure coordination entre l'activité de services sur ces plates-formes et les activités de recherche technologiques.

Quelle sont les perspectives concernant le réseau international ?

L'Institut Pasteur est un institut international ancré en France. Cette affirmation est à la base de notre stratégie pour les années à venir. Le réseau international est une force extraordinaire de l'Institut. Celle-ci vient de la qualité de la science qui y est développée, mais également d'une association féconde entre la recherche fondamentale et des problèmes appliqués à la santé publique. Le réseau doit être vu comme un partenaire scientifique à part entière. Il doit faire concrètement partie du plan stratégique de l'Institut Pasteur pour les années à venir. Le réseau constitue également une source de financements, par la collecte de fonds, mais aussi, et c'est à développer, par les contrats qui peuvent être obtenus avec des partenaires académiques, des grandes organisations

internationales et des partenaires industriels. C'est pourquoi il me semble aujourd'hui important de lui donner une ambition et une visibilité plus fortes et d'accroître ses liens avec le campus de Paris. Des actions concrètes vont être menées pour la mobilité des chercheurs. À titre d'exemple, tous les scientifiques recrutés à Paris seront désormais tenus d'aller passer un minimum de trois mois dans un Institut Pasteur du réseau au cours des deux premières années de leur carrière. Par ailleurs, les programmes de recherche transversaux devront intégrer au moins un Institut Pasteur du réseau en tant que partenaire.

Ces perspectives représentent des investissements financiers...

Oui, nos ambitions sont conséquentes. Nous devons nous appuyer sur les énormes progrès de la collecte de fonds réalisés ces dernières années. Nous devons également définir une politique plus ambitieuse sur le plan international, notamment en Amérique du Nord, en Chine, et en Suisse. Le ciblage des grands donateurs sera également une action forte et capitale.

Quel message souhaiteriez-vous délivrer aujourd'hui à l'ensemble de la communauté pasteurienne ?

L'Institut Pasteur est un institut extraordinaire dont la réputation est excellente grâce à une communauté scientifique de très grande valeur. Nous sommes aujourd'hui à une période très importante de son évolution, et il nous faut être conscient de nos forces, mais également de nos faiblesses pour relever ces défis. Aujourd'hui, combien existe-t-il d'instituts dont l'activité est fondée sur la recherche fondamentale et qui sont également des acteurs importants de la médecine et de la santé publique, des centres majeurs d'enseignement, de valorisation économique, et qui disposent d'un réseau de 32 instituts dans 25 pays ? L'Institut Pasteur est unique, et il est synonyme d'excellence dans le monde entier. Nous devons poursuivre dans ce sens. Je suis profondément convaincu que l'Institut Pasteur peut définir une approche globale, originale et cohérente de la politique de recrutement et de gestion des carrières, prenant en compte la compétition mondiale entre les instituts de recherche et les universités, mais restant fidèle à l'esprit pasteurien qui nous anime.

Recherche

« L'imprévisible est dans la nature même de l'entreprise scientifique. Si ce qu'on va trouver est vraiment nouveau, alors, c'est par définition quelque chose d'inconnu à l'avance. »

François Jacob (1920-2013)

Chercheur à l'Institut Pasteur et pionnier de la biologie moléculaire
Prix Nobel de médecine 1965

Pablo Navarro-Gil

Responsable du groupe à cinq ans
Épigénétique des cellules souches

« Je suis devenu, comme on dit, "pasteurien"... »

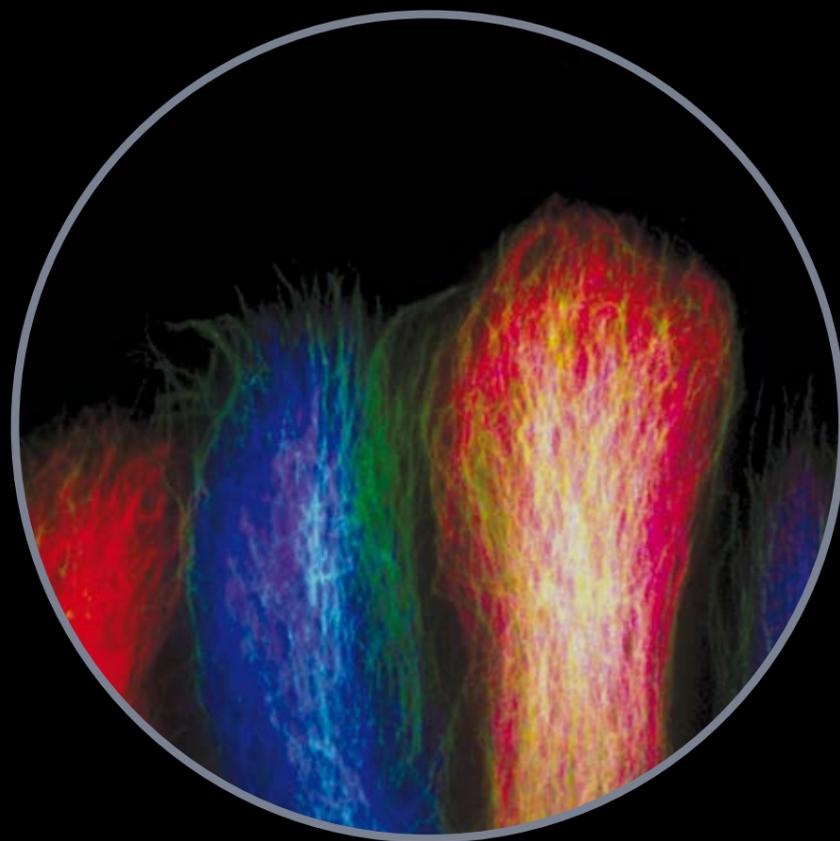
Un stage de master M1, puis de M2, une thèse de doctorat, un premier post-doc en extension de ma thèse : presque neuf ans à l'Institut Pasteur. Neuf ans de formation, au cours desquels je suis devenu, comme on dit, « pasteurien ». Après quatre ans à Édimbourg et un long processus de sélection, revenir à Pasteur pour diriger un groupe à cinq ans a représenté pour moi l'aboutissement d'un projet personnel de longue date. C'est la concrétisation de mes rêves d'étudiant, et le début d'une nouvelle étape dans un environnement scientifique de haut niveau.





Biologie cellulaire et infection

Ce département s'intéresse aux mécanismes qui régissent le fonctionnement normal et pathologique des cellules, ainsi qu'aux interactions entre les différents types d'agents infectieux et leurs cibles. Il met en œuvre des technologies d'imagerie et de génomique pour disséquer les rouages intimes des microbes et des cellules.



Dans des astrocytes en migration, les microtubules (en vert) et deux composants des filaments intermédiaires : GFAP (en rouge) et Nestin (en bleu). Imagerie en immunofluorescence. Voir ci-contre « Architecture cellulaire ».

12 entités de recherche
2 plates-formes technologiques

Les objectifs globaux de la recherche menée dans le département Biologie cellulaire et infection s'appuient sur des études fondamentales de biologie cellulaire, portant sur l'infection et les pathologies affectant l'homme. Ces travaux sont essentiels pour comprendre comment les cellules, les tissus et les organismes fonctionnent dans des conditions physiologiques. Ils permettent

également d'analyser comment ces mécanismes peuvent être détournés et dérégulés dans certaines maladies humaines et par des microbes au cours de l'infection. C'est le cas par exemple pour la polarisation cellulaire, l'endocytose ou les voies de signalisation, qui interviennent non seulement lorsque les microbes envahissent, se propagent et colonisent un

compartiment de l'hôte, mais aussi dans les neuropathologies, le cancer, les maladies génétiques et la régénération tissulaire. Le département développe ou utilise des technologies avancées d'imagerie et d'analyse des données, de spectrométrie de masse, de séquençage de nouvelle génération et de bio-informatique pour faire progresser la recherche.

ARCHITECTURE CELLULAIRE

Nos cellules possèdent un squelette interne, ou cytosquelette, qui leur est essentiel pour assurer leur division ou leur migration au sein de l'organisme. La désorganisation du cytosquelette pourrait notamment jouer un rôle crucial dans la prolifération et la dispersion des cellules cancéreuses. Le cytosquelette est au cœur de l'attention de l'équipe de Sandrine Étienne-Manneville (unité Polarité cellulaire, migration et cancer), qui s'intéresse en particulier à la moins étudiée de ses trois familles de composants : les filaments intermédiaires. Ceux-ci forment avec les autres familles – les filaments d'actine et les microtubules – un réseau très enchevêtré, dont la mise en place et la régulation sont mal comprises. En 2013, les scientifiques ont montré que la protéine APC, un suppresseur de tumeur déjà connu dans la littérature, interagit directement avec les filaments intermédiaires et les associe aux microtubules. Mieux encore : la perte d'APC, très fréquemment observée dans les cellules cancéreuses, s'accompagne de la désorganisation du réseau de filaments intermédiaires, ce qui affecte les capacités de migration des cellules. Ces travaux mettent ainsi en évidence le rôle régulateur essentiel que tient l'APC dans l'organisation des filaments intermédiaires... une confirmation de son implication fondamentale dans la régulation du cytosquelette et un nouvel éclairage sur ses fonctions dans la dissémination des cellules cancéreuses.

UNE PISTE VERS DE NOUVEAUX ANTI-INFLAMMATOIRES

L'ATP est une molécule présente dans toutes les cellules, et qui est essentielle à beaucoup de fonctions biologiques. Depuis quelques années, on savait que la présence d'ATP à l'extérieur des cellules, après une blessure par exemple, peut signaler à l'organisme un danger et lui permettre de déclencher un processus inflammatoire pour se défendre. On ignorait cependant si un agent infectieux était capable de provoquer un tel mécanisme. En prenant pour modèles les bactéries *Shigella*, *Salmonella* et *E. coli* pathogène, les chercheurs de l'unité Pathogénie microbienne moléculaire, dirigée par Philippe Sansonetti, ont démontré le rôle clé de l'ATP extracellulaire en cas d'infection de l'intestin. La présence de ces pathogènes y provoque en effet l'ouverture de canaux à la surface des membranes cellulaires, qui laissent d'échapper l'ATP. En se fixant ensuite à des récepteurs extracellulaires, l'ATP déclenche une cascade rapide de réactions initiant la réponse inflammatoire chargée d'éliminer la menace infectieuse. Les chercheurs ont également prouvé que *Shigella* était capable d'étouffer les défenses immunitaires en bloquant l'ouverture des canaux. Ce processus pourrait ainsi constituer une piste pour développer de nouveaux anti-inflammatoires, fondés sur le blocage de la libération d'ATP... une libération dont on pense aujourd'hui qu'elle pourrait jouer un rôle important dans certaines pathologies comme les maladies inflammatoires chroniques intestinales, les cancers, l'obésité, ou encore le diabète de type II.

COMME UN PRION

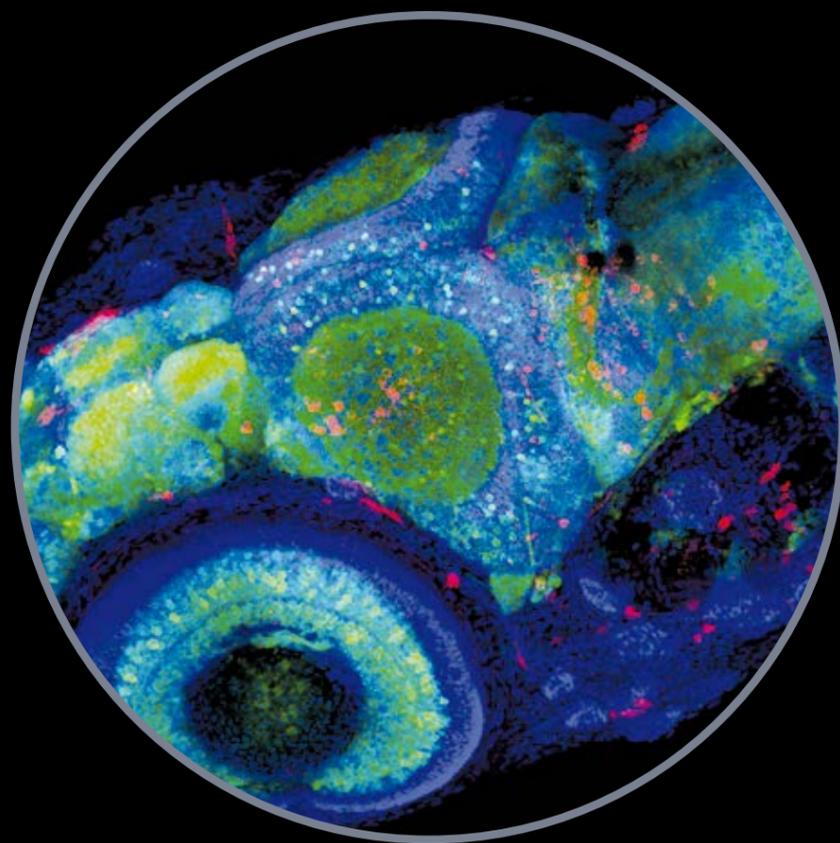
L'équipe de Chiara Zurzolo (unité Trafic membranaire et pathogénèse) s'intéresse à la circulation des protéines dans la cellule, et en particulier des protéines impliquées dans les maladies neurodégénératives comme celles de Parkinson, de Huntington ou d'Alzheimer. En 2009, l'équipe avait démontré que le prion, protéine pathogène à cause d'une mauvaise configuration 3D, se propageait de cellule en cellule en empruntant d'étroits et longs tunnels, appelés nanotubes, que formaient les neurones entre eux. Cette transmission s'opère comme une infection, à la manière des bactéries ou des virus : le prion gagne progressivement l'ensemble du cerveau, pour aboutir à une neurodégénérescence généralisée. Or, on sait désormais que le mauvais repliement d'une protéine est incriminé dans de nombreuses maladies neurodégénératives. En 2013, les scientifiques ont établi le parallèle avec le comportement de la huntingtine, impliquée dans la maladie de Huntington. Leurs observations *in vitro* ont démontré que, tout comme le prion, la huntingtine mutée forme des agrégats qui transistent par les nanotubes. Le stress généré par la formation des agrégats stimulerait en outre la formation des nanotubes, et donc l'efficacité de « dissémination » de la protéine pathogène. Ces formations tubulaires, également retrouvées dans certains cancers, constitueraient, selon les scientifiques, un mécanisme privilégié de propagation pour les protéines pathogènes. Il serait donc envisageable d'endiguer la neurodégénérescence en bloquant la dissémination par les nanotubes de ces protéines...



PASCALE COSSART, LAURÉATE DU PRIX BALZAN

Pascale Cossart, chef de l'unité Interactions bactéries/cellules, a reçu en 2013 le prestigieux prix Balzan. Celui-ci récompense chaque année quatre personnalités dans le monde, pour encourager la culture, les sciences et les initiatives humanitaires. Pascale Cossart est honorée pour ses travaux fondateurs en biologie des infections. Elle et son équipe étudient l'infection par la bactérie *Listeria monocytogenes*. Ce pathogène est responsable de la listériose, une grave infection alimentaire qui peut être à l'origine de gastro-entérites, de méningites ou d'avortements. Pascale Cossart a mis en évidence une série de mécanismes expliquant la virulence de cette bactérie. Ses travaux ont ainsi contribué à faire de *Listeria* une des bactéries les mieux connues et un modèle en infectiologie et biologie cellulaire.

De la cellule à l'organisme intégré, les travaux menés en biologie du développement couvrent un large spectre de recherches multidisciplinaires. De nombreux projets s'orientent vers l'étude des cellules souches et de leur potentiel en biomédecine.



Le poisson-zèbre peut être utilisé comme modèle de l'infection par le virus du chikungunya. En vert, les neurones. En rouge, les cellules infectées par le virus. Les noyaux des cellules apparaissent en bleu.

11 entités de recherche 1 Centre d'ingénierie génétique murine

Le département explore les mécanismes permettant à un organisme multicellulaire comme l'homme de se construire à partir d'une cellule unique (l'œuf fécondé). Les sujets de recherche s'articulent autour de quatre thèmes centraux :

- identifier les mouvements et migrations des cellules de l'embryon nécessaires à la formation des organes et des tissus, ainsi que les échanges d'information pendant ce processus ;
- définir comment l'identité de chaque cellule est établie et maintenue à tra-

vers les mécanismes de programmation spécifiques pendant le développement prénatal et chez l'adulte ;

- établir le rôle des cellules souches, prépondérantes dans l'embryogenèse, mais également dans les mécanismes de régulation et de maintenance des tissus adultes ;
- élucider les rôles respectifs de l'inné et des facteurs non génétiques dans le phénotype développé par l'individu et leurs contributions génétiques à la résistance de l'hôte aux maladies infectieuses et/ou aux maladies congénitales et métaboliques.

En 2013, le département a accueilli un nouveau groupe de recherche, dirigé par un jeune scientifique, Pablo Navarro. Par ailleurs, le projet de laboratoire d'excellence (LabEx) Revive, dans le cadre du programme Investissements d'avenir, doit permettre de recruter de nouvelles équipes. Ce financement sur dix ans permettra de fédérer et de coordonner un réseau pasteurien et francilien d'experts autour des cellules souches, pour créer à terme un pôle d'excellence dédié à la médecine régénérative.

LES PARADOXES DE L'EMBRION

Les ribosomes assurent dans la cellule la fonction essentielle qui consiste à traduire en protéine le code génétique porté par l'ARN. Au-delà de ce rôle universel, les scientifiques s'interrogent sur des fonctions plus spécifiques que pourraient tenir les ribosomes lors de processus normaux (développement embryonnaire, différenciation cellulaire...) ou pathologiques (réponse à un stress infectieux, progression tumorale...). En 2013, l'équipe de Michel Cohen-Tannoudji (unité Génétique fonctionnelle de la souris, dirigée par Jean-Jacques Pantthier) a obtenu des résultats importants en étudiant la fonction du gène Notchless chez les mammifères. Notchless est un acteur essentiel pour la production et l'assemblage des ribosomes (ribogenèse). Grâce à la mise au point d'un modèle murin et au développement d'outils d'analyse très fins, cette équipe a pu étudier la relation entre la ribogenèse et le renouvellement des tissus chez les mammifères. Ces travaux ont ainsi révélé quelques surprises. Certes, chez l'adulte, la protéine Notchless est bien essentielle à la survie des cellules, en particulier des cellules souches dites hématopoïétiques, produisant nos cellules sanguines. Mais son absence n'affecte pas les cellules plus spécialisées, dérivant de ces cellules souches hématopoïétiques. Ces résultats laissent donc penser que le processus de fabrication des ribosomes peut varier entre les cellules d'un même individu. Ces résultats pourraient permettre de comprendre pourquoi chez l'homme, des mutations affectant les ribosomes perturbent le fonctionnement de seulement certains tissus.

SOUS CONTRÔLE DE NOTCH

Notch est une protéine située sur la membrane des cellules des organismes multicellulaires, qui régule la transcription de très nombreux gènes. Lorsqu'elle est altérée, elle est à l'origine de graves défauts d'organogenèse (formation des organes chez l'embryon) et de cancers. C'est notamment elle qui participe au maintien des cellules souches du muscle. Pour assurer ce rôle, Notch doit être activée : elle se clive alors pour libérer un fragment à l'intérieur de la cellule, appelé NICD. Celui-ci interagit avec d'autres protéines, dont RPB1, pour déclencher la transcription de certains gènes spécifiques. En menant une étude sur la totalité du génome, l'unité de Shahragim Tajbakhsh (Cellules souches et développement) en collaboration avec l'équipe de Henk Stunnenberg (Pays-Bas) a précisé la manière dont l'activation de ces gènes avait lieu, et a remis en cause le modèle jusqu'alors admis. On pensait en effet que RPB1 restait constamment sur l'ADN des gènes régulés. Or pour la majorité des gènes, RPB1 n'est pas en place tout le temps : c'est en réalité le fragment NICD qui provoque son recrutement et sa liaison à l'ADN. Ces travaux apportent de nouvelles informations sur la manière dont Notch contrôle la régulation de certains gènes, en particulier ceux de la matrice extracellulaire, qui baigne et maintient les cellules souches du muscle.

DES POISSONS POUR ÉTUDIER LE CHIKUNGUNYA

Le poisson-zèbre peut être infecté par le virus du chikungunya... et constituer un très bon modèle de la maladie. C'est ce qu'ont montré en 2013 Nuno Palha et Jean-Pierre Levrard, dans l'unité de Philippe Herbomel (Macrophages et développement de l'immunité) en collaboration avec celle d'Olivier Schwartz (Virus et immunité). L'équipe de Philippe Herbomel a fait de ce petit poisson son modèle de prédilection pour étudier les mécanismes de l'immunité. En injectant aux larves transparentes de poisson-zèbre le virus du chikungunya rendu fluorescent, les scientifiques ont pu suivre, cellule à cellule, en temps réel et sur l'organisme entier, l'infection et la réponse de défense immunitaire mise en place. Les cellules touchées par le virus sont apparues en fluorescence, dans différents organes au fur et à mesure de la phase d'infection. Alors que certaines finissent par mourir, d'autres au contraire persistent, en hébergeant le virus, comme les cellules du cerveau, qui constitueraient donc des cellules « réservoir ». Pour lutter contre le virus, le système immunitaire du poisson met en œuvre une importante réaction de défense fondée sur la production d'une molécule clé appelée interféron, tout comme chez les mammifères. Cette étape est critique pour la guérison et la survie du poisson. De manière inattendue, les chercheurs ont déterminé que l'interféron était massivement produit par les cellules dites neutrophiles. Un rôle majeur insoupçonné, qui démontre l'intérêt du poisson-zèbre pour étudier la propagation de virus infectant l'homme, et la réaction du système immunitaire.



MÉDAILLE D'OR 2013 DU CNRS

Margaret Buckingham, professeure émérite à l'Institut Pasteur et directrice de recherche émérite au CNRS, a reçu en 2013 la médaille d'or du CNRS, la plus prestigieuse récompense scientifique française. Ses recherches ont porté sur la formation de tissus à partir de cellules souches multipotentes pendant le développement de l'embryon. Avec son équipe, elle a identifié une population de cellules souches myogéniques contrôlée par un réseau génétique qui les aiguille vers un destin musculaire. Ses travaux ont également démontré le rôle de cellules « satellites » dans la régénération du muscle adulte. La découverte d'une deuxième source de cellules qui contribuent au muscle cardiaque a bouleversé la vision admise de la formation du cœur, avec des retombées importantes pour la compréhension des malformations cardiaques chez l'homme.

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



Structure d'un analogue bactérien du récepteur nicotinique (une couleur par sous-unité) inséré dans la membrane cellulaire (gris et orange). En jaune, une représentation du volume accessible aux ions.

10 entités de recherche
5 plates-formes technologiques

Le département Biologie structurale et chimie étudie la structure tridimensionnelle de molécules (protéines, ARN, ADN) pour mieux comprendre leurs fonctions biologiques et leurs rôles éventuels dans le développement de maladies infectieuses (tuberculose, maladie de Chagas, paludisme...), de maladies génétiques ou de cancers. Le décryptage des mécanismes moléculaires impliqués dans l'assemblage de complexes

protéiques associés à des processus pathologiques ou infectieux permet de concevoir des outils chimiques capables de les bloquer. L'approche moléculaire de ces interactions s'appuie sur plusieurs technologies de pointe :

- la cristallographie, qui permet de visualiser la structure 3D d'une molécule et constitue un outil de choix pour concevoir des médicaments sur des cibles potentielles;

- la résonance magnétique nucléaire (RMN), qui explore la structure de molécules de plus petite taille et renseigne sur leurs mouvements et leurs interactions moléculaires;
- la microscopie ultrastructurale, qui fournit des images très détaillées de structures de grands complexes biologiques;
- la modélisation moléculaire, essentielle à la détermination des structures ou à leur exploitation.

VACCIN THÉRAPEUTIQUE ANTI-CANCER

L'année 2013 a marqué une étape cruciale dans l'avancée d'un des projets vaccinaux phares de l'Institut Pasteur, et pour lequel les donateurs ont apporté un soutien essentiel : la production du lot clinique du candidat vaccin anti-cancer MAG-Tn3. Fruit de plus de quinze ans de recherches collaboratives entre les équipes de Sylvie Bay (unité de Chimie des biomolécules, dirigée par Laurence Mulard) et de Claude Leclerc et Richard Lo-Man (unité de Régulation immunitaire et vaccinologie), le MAG-Tn3 a pour cible les adénocarcinomes, notamment ceux du sein, du poumon, du côlon et de l'ovaire. Contrairement aux vaccins préventifs, la vaccination par MAG-Tn3 a pour objectif de stimuler les réponses immunitaires des patients lorsque la maladie est déjà déclarée. On parle alors de vaccin thérapeutique. La production du lot clinique correspond à l'élaboration, selon les normes réglementaires en vigueur, du vaccin prêt à être administré pour la première fois aux patients lors d'un essai clinique. Le procédé de préparation du MAG-Tn3, qui est une molécule totalement synthétique, a dû être entièrement revu et optimisé pour être produit à l'échelle industrielle. En collaboration avec le Pôle intégré de recherche clinique, la production du lot clinique était donc une étape critique et délicate, dont dépendait la poursuite du projet. La phase I de l'essai clinique, dont l'Institut Pasteur sera promoteur, sera menée prochainement en France sur une trentaine de patientes atteintes de cancer du sein afin d'évaluer la tolérance du candidat vaccin MAG-Tn3.

ALCOOL ET CERVEAU : LA 3D POUR COMPRENDRE

L'unité de Marc Delarue (Dynamique structurale des macromolécules) est spécialisée dans l'étude et la résolution de la structure 3D de molécules biologiques, grâce à la cristallographie aux rayons X. En collaboration avec l'unité de Pierre-Jean Corringer (Récepteurs-canaux), dans le département Neurosciences, ces chercheurs travaillent depuis plusieurs années sur un homologue bactérien du récepteur nicotinique, une protéine présente à la surface des neurones inhibiteurs du cerveau. Les molécules messagères du système nerveux peuvent s'y fixer... mais également la nicotine, les anesthésiques ou encore l'alcool. En 2013, les scientifiques ont pour la première fois décrit à l'échelle atomique les effets de l'éthanol, présent dans les boissons alcoolisées, sur ce récepteur. En s'y fixant, l'éthanol maintient la partie canal de la protéine en position ouverte. Ce blocage a pour effet d'envoyer en continu des messages d'activation aux neurones inhibiteurs, ce qui perturbe profondément les fonctions cérébrales. Comprendre à une telle échelle le mode d'action de l'alcool sur les récepteurs nicotiniques ouvre la voie à la synthèse de composés thérapeutiques antagonistes, capables de maintenir les canaux en position fermée. De telles molécules pourraient alors être utilisées pour limiter les effets de la prise d'alcool sur le cerveau, ou encore pour l'aide au sevrage, en cas d'addiction.

LE SOUTIEN DES FOULES

Les scientifiques étudient généralement les protéines dans les solutions purifiées, où elles ont autant d'espace qu'elles le souhaitent pour s'étendre. Mais dans l'organisme, où des milliers de biomolécules se côtoient, les conditions sont bien différentes. Alexandre Chenal et ses collègues, dans l'unité de Daniel Ladant (unité Biochimie des interactions macromoléculaires) s'intéressent à la façon dont l'encombrement moléculaire affecte les protéines. Les chercheurs ont pris pour modèle une protéine dérivée de la toxine CyaA produite par *Bordetella pertussis*, la bactérie responsable de la coqueluche. En présence de calcium, cette protéine se replie et adopte une structure 3D compacte. Grâce à des méthodes spectroscopiques, ils ont découvert que l'encombrement pouvait, en présence ou en absence de calcium, avoir des effets totalement opposés, mais toujours adaptés à la vie et aux fonctions de la toxine. En l'absence de calcium, comme à l'intérieur de la bactérie, la toxine se présente sous forme dépliée : une configuration étendue idéale pour se faufiler à travers les canaux membranaires étroits de la bactérie. Dans le tractus pulmonaire, en revanche, la forte concentration de calcium provoque le repliement de la toxine sécrétée. Dans ce contexte, l'encombrement aide au contraire la protéine à se replier et à stabiliser sa structure 3D, nécessaire pour exercer sa virulence contre nos cellules. De manière remarquable, le soutien des foules, dans les deux cas, lui est essentiel.



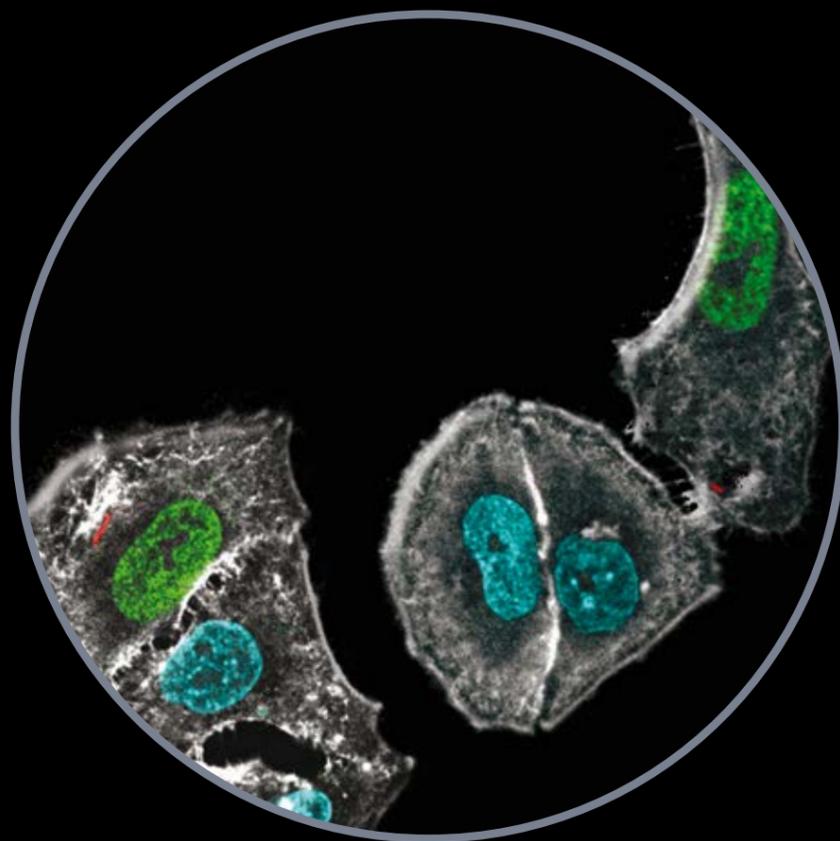
UN MICROSCOPE POUR « VOIR » LES ATOMES

En 2011, le projet Cascice a été retenu dans le cadre des appels d'offres EquipEx des investissements d'avenir. Coordonné par l'Institut Pasteur, le programme a reçu un financement de 7,5 millions d'euros et vise à créer une plate-forme d'équipements de pointe pour la biologie structurale. En 2013, il a officiellement pu être engagé. La première acquisition a ainsi concerné un spectromètre de masse, unique dans la région parisienne, permettant la caractérisation des masses de gros complexes moléculaires importants pour le fonctionnement d'une cellule. Le second investissement est quant à lui annoncé : un microscope électronique ultra-haute résolution, capable de « voir » les structures de ces gros complexes à l'échelle de l'atome. Cet appareil nécessitera la construction d'un bâtiment dédié à l'Institut Pasteur et pourra bénéficier aussi bien aux unités du campus qu'aux équipes des autres organismes de recherche, français ou étrangers.

Vue du futur bâtiment Nocard, qui abritera le microscope ultra-haute résolution.

Génomomes et génétique

En découvrant sans cesse de nouveaux gènes, mettant en lumière de nouvelles fonctions biologiques, la génétique multiplie les questions et offre un vaste champ d'investigation pour les chercheurs du département Génomomes et génétique.



Dans les cellules infectées par la bactérie *Legionella pneumophila* (en rouge), l'ADN modifié apparaît en vert. En bleu, les noyaux des cellules non infectées.

15 entités de recherche
4 plates-formes technologiques

Le département explore l'information génétique de l'organisme humain et des micro-organismes tels que les levures ou les bactéries. Ici, les génomes des bacilles de la tuberculose, des streptocoques, des vibrions, 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. L'avancée de ces programmes de recherche s'appuie pour une large part sur les nouvelles technologies de séquençage et de génotypage.

LEGIONELLA : L'ART DE LA MANIPULATION

Afin d'échapper aux défenses immunitaires et de proliférer sans encombre, les pathogènes intracellulaires ont recours à diverses stratégies. Certains sont capables de moduler l'expression des gènes d'une cellule hôte à leur avantage. Une des façons d'y parvenir est d'initier des modifications d'ordre épigénétique, c'est-à-dire de modifier non pas directement les gènes (modifications génétiques), mais leur environnement. C'est la stratégie de la bactérie *Legionella pneumophila*, agent de la légionellose, une maladie qui entraîne une infection pulmonaire aiguë et potentiellement mortelle en l'absence de traitement. L'équipe de Carmen Buchrieser (unité Biologie des bactéries intracellulaires) a mis au jour un mécanisme épigénétique qui permet à la bactérie de modifier l'expression des gènes des cellules qu'elle infecte. Ce processus, jamais observé auparavant, facilite sa survie et sa prolifération pendant l'infection. Au total, 4 870 gènes de l'hôte seraient ainsi « reprogrammés » par la bactérie. Certains de ces gènes, comme ceux de l'interleukine 6 ou du récepteur TLR5, sont directement impliqués dans l'immunité innée. Le mécanisme déployé par *Legionella pneumophila* repose sur l'action d'une enzyme qu'elle produit, et qui parvient à restreindre l'accès à de nombreux gènes de l'hôte en modifiant la structure et la conformation de l'ADN. Une stratégie ingénieuse qui démontre une fois de plus que les pathogènes sont des maîtres dans l'art de la manipulation.

DENGUE : LA GÉNÉTIQUE DU MOUSTIQUE EN CAUSE

La dengue est la maladie virale transmise par les insectes la plus répandue dans le monde. Jusqu'à présent, la plupart des travaux sur la transmission de la maladie avaient été réalisés avec des insectes de laboratoire. Les chercheurs de l'équipe de Louis Lambrechts (groupe Interactions virus-insectes) ont entrepris une étude avec des moustiques sauvages de l'espèce *Aedes aegypti*, principal vecteur de la dengue, qu'ils ont eux-mêmes collectés en Thaïlande. Ils ont pour cela testé la prédisposition génétique de ces moustiques à transmettre différents variants du virus, issus de patients de la même région. Leurs travaux leur ont permis d'identifier une série de facteurs génétiques, rendant les moustiques plus ou moins aptes à transmettre les virus. Étonnamment, l'effet de certains de ces facteurs semble dépendre de la souche de virus : ainsi, un facteur de résistance contre une souche virale peut devenir un facteur de sensibilité vis-à-vis d'une autre souche. Pour Louis Lambrechts, les résultats obtenus, outre le nouvel éclairage qu'ils portent sur la biologie de la dengue en milieu naturel, ont des implications plus générales pour la génétique de la prédisposition aux maladies : ils indiquent que l'effet des facteurs de l'hôte peut changer selon l'agent pathogène. La sensibilité génétique aux maladies infectieuses ne serait donc pas seulement une caractéristique intrinsèque de l'hôte infecté, mais bien un caractère partagé avec le pathogène.

UNE HISTOIRE DE LA TUBERCULOSE

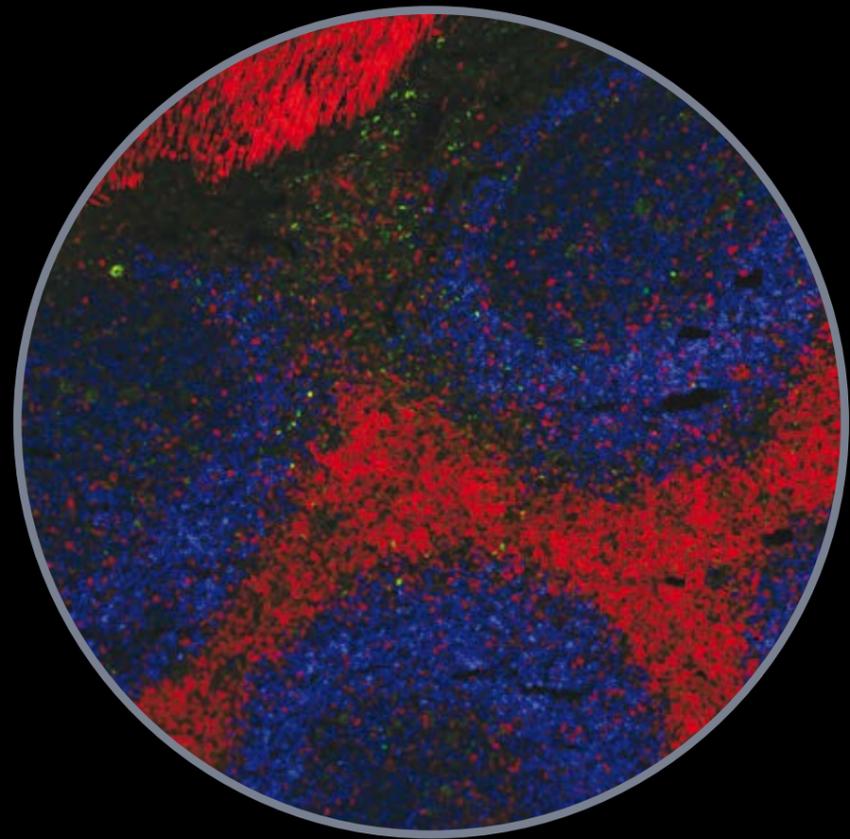
Pourquoi, parmi la multitude d'espèces de mycobactéries, la dénommée *Mycobacterium tuberculosis*, ou bacille de Koch, a-t-elle connu un si fort succès évolutif, au point d'infecter aujourd'hui près d'un tiers de la population mondiale, et de faire 1,4 million de victimes par an de la tuberculose ? Pour le savoir, l'équipe de Roland Brosch (Pathogénomique mycobactérienne intégrée) s'est penchée sur l'histoire évolutive du genre *Mycobacterium*. En collaboration avec une équipe de l'Institut Pasteur de Lille et le Genoscope d'Évry, les chercheurs ont séquencé le génome complet de plusieurs souches de *Mycobacterium canettii*, des bactéries provoquant également la tuberculose, mais restées majoritairement cantonnées dans les régions de la corne de l'Afrique. L'analyse des données a permis de confirmer que les souches de *M. canettii* présentent une plus large diversité génétique et sont d'une origine beaucoup plus ancienne. Les souches de *M. tuberculosis*, elles, sont génétiquement très conservées et issues d'une branche qui s'est séparée des souches de *M. canettii*. La comparaison des données génomiques de *M. canettii* et de *M. tuberculosis* indique que *Mycobacterium tuberculosis* a subi de nombreuses mutations, la perte de certains gènes ainsi que l'acquisition de nouveaux gènes par transfert horizontal. Ces données devraient maintenant permettre de définir des candidats génétiques qui, en lui ayant permis d'accroître sa virulence et sa persistance chez l'hôte, ont contribué à la dominance mondiale de *M. tuberculosis*.



MÉDAILLE D'ARGENT DU CNRS

Luis Quintana-Murci a reçu en 2013 la médaille d'argent du CNRS. À l'interface entre génétique des populations, épidémiologie et santé humaine, biologie évolutive et sciences humaines, son unité Génétique évolutive humaine étudie la diversité du génome des populations humaines ayant été soumises à différentes pressions environnementales. Ces recherches permettent de mieux comprendre comment notre histoire et notre environnement ont influencé notre adaptation biologique aux agents pathogènes et notre susceptibilité actuelle aux maladies infectieuses. Elles fournissent de puissants outils pour anticiper les conséquences des maladies sur le long terme, et pour mieux les combattre.

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



Plaques de Peyer vues de dessus. Cette population de lymphocytes veille sur l'intestin. En bleu, les amas de lymphocytes B; en rouge, des lymphocytes T.

14 entités de recherche
2 plates-formes

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

- développement du système immunitaire : plusieurs équipes travaillent sur la différenciation des cellules immunitaires, la formation des organes lymphoïdes, la dynamique des cellules au cours de la réponse immunitaire ;
- immunité innée et immunité acquise : une immunité innée, non spécifique et immédiate, et une

immunité adaptative, spécifique et acquise, contribuent aux réponses immunitaires. D'autres équipes étudient ces réponses, les cellules responsables et leurs interactions ;

- réponses immunitaires et pathologie : certaines équipes étudient l'immunité protectrice, anti-infectieuse ou anticancéreuse ; d'autres, les désordres immunitaires comme les allergies ou les maladies auto-immunes. L'objectif est de renforcer la première et de corriger les seconds.

Le projet de laboratoires d'excellence (LabEx) Milieu intérieur, présenté par le département dans le cadre du programme Investissements d'avenir, a démarré en 2012. Le consortium Milieu intérieur porte un regard sans précédent sur le système immunitaire humain. Le recrutement d'une cohorte de 1000 donneurs sains est en cours et permettra de définir les paramètres – génétiques ou environnementaux – qui définissent un système immunitaire sain et sa variabilité naturelle.

NANODOMAINES ET ASTROPHYSIQUE

Pour se défendre contre les pathogènes, notre organisme met en œuvre une réponse immunitaire complexe, au cœur de laquelle les lymphocytes T jouent un rôle prépondérant. Ces derniers doivent pour cela être activés, en reconnaissant des fragments d'organismes étrangers, ou antigènes, lors d'un étroit contact avec des cellules dites présentatrices d'antigènes. C'est précisément la formation de cette zone de contact, appelée synapse immune, et son rôle dans l'activation des lymphocytes, qui intéressent l'unité Biologie cellulaire des lymphocytes, dirigée par André Alcover. Dans cette unité, Helena Soares et ses collaborateurs ont récemment montré que le lymphocyte T réoriente le transport des nombreuses vésicules intracellulaires vers la synapse. Arrivées à la membrane, ces vésicules y déversent les molécules de signalisation qu'elles contiennent. Ces dernières s'organisent alors en domaines membranaires allongés, les nanodomains, qui déclenchent une cascade de réactions aboutissant à l'activation du lymphocyte. Pour étudier l'organisation de ces nanodomains, les scientifiques¹ ont eu recours à des algorithmes... d'astrophysique ! Initialement conçus pour mesurer les distances entre les étoiles, ces programmes ont permis de cartographier les positions des molécules de signalisation et leurs distances relatives, révélant ainsi leurs possibles interactions. Cette étude souligne l'importance du trafic vésiculaire dans l'organisation des synapses immunes, événement clé pour l'activation des lymphocytes.

1. En collaboration avec l'unité Imagerie et modélisation dirigée par Christophe Zimmer (département de Biologie cellulaire et infection).

UNE TOXINE QUI S'ATTAQUE AU SQUELETTE DES CELLULES

Maladie négligée sévissant dans les régions tropicales de la planète, l'ulcère de Buruli est dû à une bactérie, *Mycobacterium ulcerans*, qui prolifère localement pour former des plaies ouvertes chroniques très invalidantes, couvrant parfois des membres entiers. Caroline Demangel et son équipe (unité Immunobiologie de l'infection) s'intéressent depuis de nombreuses années aux mécanismes de toxicité de *M. ulcerans*. On savait en effet que c'est la mycolactone, une molécule lipidique produite par la bactérie, qui est responsable de la destruction des tissus cutanés. En 2013, les chercheurs ont élucidé son mode d'action à l'échelle moléculaire : la mycolactone diffuse dans les cellules de l'épiderme et y perturbe la synthèse du cytosquelette, le squelette interne des cellules. Cette charpente très dynamique est essentielle pour maintenir la jonction des cellules entre elles, ainsi que pour leur migration coordonnée, pour réparer le tissu en cas de blessure. En activant de manière incontrôlée la synthèse de ce cytosquelette, la mycolactone compromet donc à la fois la cohésion des tissus cutanés et leur potentiel de cicatrisation. Les seuls traitements actuellement disponibles – lourde antibiothérapie, parfois couplée à de la chirurgie – sont inadaptés aux conditions de terrain. Mais à la lumière de ces travaux, d'autres stratégies thérapeutiques, s'appuyant sur le blocage de l'action de la mycolactone avec des inhibiteurs fonctionnels, pourraient être envisagées.

INTESTIN : LA CONSTRUCTION D'UN PÔLE IMMUNITAIRE

L'épithélium de l'intestin grêle est continuellement au contact d'une multitude de bactéries. Des millions de lymphocytes T colonisent cet épithélium, participant à sa protection. Certains de ces lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) sont « conventionnels », exprimant des récepteurs de type TCRab, utilisés dans la majorité des réponses immunes adaptatives. Ils acquièrent les molécules les dirigeant vers l'intestin lors de leur prolifération dans des structures lymphoïdes associées à l'intestin qui collectent les antigènes bactériens d'origine intestinale. Ils s'échappent par le canal thoracique et atteignent l'épithélium par le sang. Cette réaction immune nécessite plusieurs jours. Beaucoup de LIE sont d'un type différent, exprimant un TCRgd. Ils sont fortement cytotoxiques et contribuent ainsi à maintenir l'intégrité de la barrière intestinale en détruisant les cellules épithéliales infectées ou altérées. On pensait qu'ils étaient programmés dans le thymus pour migrer déjà activés dans l'épithélium, constituant une première ligne de défense. Delphine Guy-Grand, Antonio Bandeira et des collaborateurs du département d'Immunologie ont cependant montré que, comme pour les LIE conventionnels TCRab, l'acquisition de la fonction cytotoxique des LIE TCRgd nécessite leur activation dans les structures lymphoïdes associées à l'intestin avant leur colonisation et leur multiplication dans l'épithélium. Ce changement conceptuel majeur permet une meilleure compréhension de l'immunité de la muqueuse intestinale et influence la recherche des molécules, encore énigmatiques, reconnues par ces cellules.

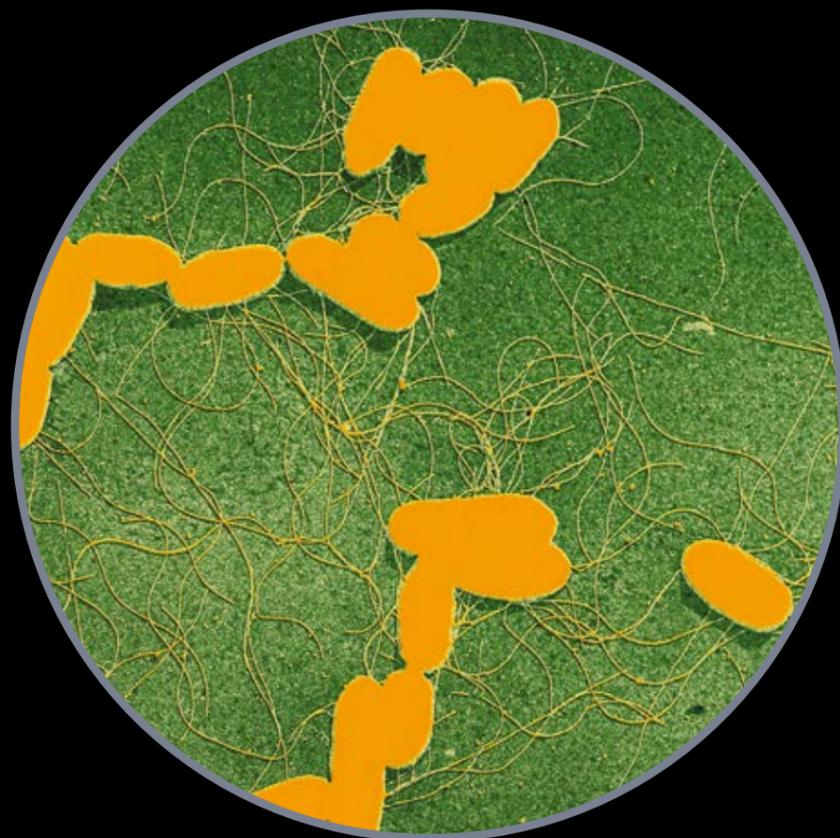


NOUVEAU GROUPE

Après une infection, notre organisme garde la trace de la stratégie immunitaire qu'il a déployée pour se défendre. Cette « mémoire humorale » repose sur l'action d'anticorps, des molécules produites par des lymphocytes B, qui ciblent spécifiquement les pathogènes et assurent une protection contre les réinfections. Ces processus immunitaires sont au cœur du projet de recherche du groupe Réponse humorale aux pathogènes, créé en 2013 et conduit par Hugo Mouquet. Cette nouvelle équipe s'attache à caractériser les bases moléculaires de la réponse humorale, dirigée notamment contre les virus du chikungunya et du sida, grâce à la production d'anticorps spécifiques. Ces derniers pourront également présenter un intérêt thérapeutique direct, notamment pour le développement de vaccins.

Infection et épidémiologie

Avec une volonté permanente de rester en phase avec la réalité clinique, le département Infection et épidémiologie reste particulièrement investi dans les enjeux de santé publique, tout en menant une recherche fondamentale sur les maladies infectieuses.



Les bactéries de genre *Salmonella* appartiennent à l'ordre des entérobactéries. Leurs longs flagelles apparaissent sur cette image colorisée.

17 entités de recherche

Le département étudie les maladies infectieuses dans leur globalité : réservoirs et modes de transmission des agents pathogènes, facteurs de virulence, réponse immunitaire de l'hôte, mécanismes de constitution des lésions tissulaires, facteurs de risque des infections, stratégies thérapeutiques. Il fait pour cela appel à plusieurs

disciplines, comme l'immunologie, l'épidémiologie, la microbiologie ou la virologie. Soucieux de rester en contact avec la réalité clinique et pour mener à bien ses investigations chez l'homme, le département collabore avec de nombreux centres hospitaliers en France et dans le Réseau International des Instituts Pasteur sur des études

cliniques et épidémiologiques. Il a une importante activité dans le domaine de la santé publique au travers des unités de recherche en épidémiologie et en histopathologie, et aussi des neuf centres nationaux de référence, des quatre centres collaborateurs de l'OMS, et de la Cellule d'intervention biologique d'urgence.

ASCENSEUR POUR LE NOYAU

Le groupe de Thierry Rose, dans l'unité de Jacques Thèze (Immunogénétique cellulaire), étudie à l'échelle moléculaire comment le virus du sida (VIH) met hors circuit les lymphocytes TCD4, cellules « chefs d'orchestre » de la réponse immunitaire, alors que paradoxalement le virus n'affecte que 0,5 % d'entre eux. Grâce à l'apport des technologies de microscopie les plus récentes, les chercheurs ont observé un phénomène, jusqu'alors passé inaperçu, qui semble affecté chez les patients : la formation éclair et transitoire de ponts entre la membrane des TCD4 et leur noyau. Ces ponts sont des composants du squelette interne des cellules, appelés microtubules. Ils se forment depuis la membrane des TCD4, au niveau de récepteurs dont l'activation déclenche une cascade de signaux d'activation intracellulaires, aboutissant à la multiplication des TCD4, ce qui garantit le maintien de leur nombre. Les scientifiques sont parvenus à identifier les toutes premières étapes de ce processus, et ont montré que ces microtubules y jouaient un rôle essentiel : ils servent de guides aux moteurs de transport qui acheminent comme des ascenseurs les molécules de signalisation vers le noyau. Mieux encore, ils leur donnent leur « pass » pour y entrer. Chez les patients infectés par le VIH, ces microtubules ne se mettent plus en place, les récepteurs ne sont plus reliés au noyau, les signaux n'y parviennent plus et les TCD4 ne peuvent plus se multiplier. Les chercheurs tentent d'identifier les facteurs responsables et de démontrer qu'il est possible de les bloquer.

RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES : LA SALMONELLE QUI INQUIÈTE

Les bactéries du genre *Salmonella* figurent parmi les plus importantes causes d'infections alimentaires. Parmi elles, *Salmonella Kentucky* fait l'objet d'une surveillance particulière par l'équipe de François-Xavier Weill et Simon Le Hello (unité Bactéries pathogènes entériques et centre national de référence (CNR) des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*). Isolée pour la première fois chez un touriste revenant d'une croisière sur le Nil, cette souche multirésistante à de nombreux antibiotiques préoccupait en effet déjà la communauté scientifique par son développement rapide, notamment dans le bassin méditerranéen. En 2013, l'unité a publié une étude témoignant de l'expansion des zones de contamination de *S. Kentucky* en Inde et en Asie du Sud-Est, mais également de son inquiétante tendance à acquérir de nouvelles résistances : certaines souches se sont en effet révélées résistantes à l'ensemble de classes d'antibiotiques utilisées pour traiter les salmonelloses sévères, laissant se profiler le spectre de l'impasse thérapeutique. Alors que la bactérie avait en outre été repérée dans la volaille en Afrique et au Moyen-Orient, plusieurs études l'ont récemment identifiée dans des élevages de dindes de différents pays d'Europe, pointant la menace d'épidémies au sein même du vieux continent. Pour les scientifiques, cette étude souligne l'importance d'une surveillance nationale et internationale de *S. Kentucky*, qu'ils recommandent d'inclure dans les programmes nationaux de contrôle des salmonelles dans les filières aviaires.

CANCER DU COL DE L'UTÉRUS : L'IMPACT DE LA VACCINATION

Depuis sa mise sur le marché en 2006, la communauté scientifique et médicale s'intéresse à l'impact sanitaire du premier vaccin contre le cancer du col de l'utérus. Celui-ci est dirigé, parmi l'ensemble des papillomavirus, contre les deux génotypes les plus susceptibles d'être à l'origine d'un cancer du col de l'utérus. L'équipe de Didier Guillemot (unité Pharmacoépidémiologie et maladies infectieuses) étudie les conséquences du possible remplacement des souches vaccinales, amenées à moins circuler, par des souches non vaccinales. En collaboration avec le centre national de référence des papillomavirus humains, dirigé à l'Institut Pasteur par Michel Favre, Isabelle Heard et Simon Wain-Hobson, les scientifiques ont pour cela mis au point un algorithme mathématique de transmission des différents papillomavirus après vaccination. Grâce à cet outil de modélisation, ils ont pu établir que l'établissement d'un remplacement génotypique pouvait dépendre très fortement des interactions, synergiques ou compétitives, des différentes souches entre elles et de l'aptitude de l'organisme à éliminer les virus. Les chercheurs souhaitent à présent étudier ces deux paramètres pour pouvoir mieux définir l'impact de la vaccination sur les différents génotypes viraux circulants. Ces recherches rentreront dans le cadre d'un vaste programme interdisciplinaire unique au monde, reposant sur le suivi, pendant plus de dix ans, d'une cohorte de 30 000 étudiants pour recueillir des données sur leur santé, étudier certaines maladies et tester des stratégies de prévention ou de prise en charge. En savoir plus sur la cohorte : www.i-share.fr



NOUVELLE ÉQUIPE

Après un solide parcours à l'Imperial College de Londres (Royaume-Uni), Simon Cauchemez est arrivé à l'Institut Pasteur en novembre 2013 et dirige depuis la nouvelle unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses. Son équipe développe des modèles mathématiques et statistiques pour améliorer l'anticipation, l'évaluation et le contrôle des risques infectieux. Elle est à ce titre en mesure de conseiller les autorités de santé en cas de crises sanitaires. Les méthodes qu'elle développe ont également de nombreuses applications en microbiologie. L'arrivée de ces nouvelles méthodes d'analyse sur le campus va permettre de mieux valoriser les données recueillies par les équipes de l'Institut Pasteur, du réseau international ou des collaborateurs extérieurs.

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



Helicobacter pylori en microscopie électronique à balayage. Cette bactérie est responsable de pathologies de l'estomac telles que les gastrites chroniques, les ulcères gastriques et duodénaux, et elle joue un rôle important dans la genèse des cancers gastriques.

13 entités de recherche
2 collections
1 centre de ressources biologiques

Les scientifiques du département étudient au niveau cellulaire et moléculaire divers micro-organismes (bactéries et archées) en tant que systèmes modèles pour des études 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 une meilleure connaissance du

mode de vie bactérien, préalable indispensable au développement de nouveaux outils diagnostiques et de nouvelles thérapies nécessaires aux traitements des infections bactériennes.

PARTENAIRES DANS LE CRIME

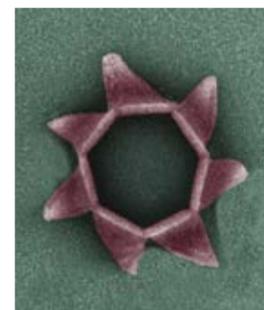
Le cancer gastrique est le seul à ce jour à avoir été reconnu comme associé à une infection bactérienne. La bactérie en question, *Helicobacter pylori*, peut coloniser et persister dans l'estomac humain des dizaines d'années, malgré les conditions changeantes parfois très acides qui y règnent. Pour ce faire, elle utilise différentes stratégies. L'une d'elles consiste à moduler l'expression de certains de ses gènes. C'est précisément ce qui intéresse Hilde De Reuse, qui dirige l'unité Pathogenèse de *Helicobacter*. L'équipe étudie comment la bactérie parvient à diminuer la production de certaines de ses protéines dans différentes conditions, en détruisant les molécules d'ARN qui servent de « support » à leur élaboration. Les chercheurs ont identifié deux acteurs majeurs de ce processus. Le premier est l'enzyme RNase J qui dégrade de longues molécules d'ARN messager, empêchant ainsi leur traduction en protéines. Cette enzyme agit en association avec un partenaire : l'hélicase à ARN. Cette seconde enzyme déroule l'ARN, replié sur lui-même, pour faciliter l'accès à la RNase J et lui permettre de remplir son rôle. Le complexe fonctionnel formé par ces deux enzymes est une véritable « machine moléculaire » appelée dégradosome à ARN. Il a pour cible l'uréase, une protéine qui est impliquée dans la résistance de cette bactérie à l'acidité gastrique. C'est donc en dosant subtilement l'activité de l'uréase que *Helicobacter* parvient à créer les conditions optimales à sa survie dans les conditions très particulières de l'estomac.

COMMENT DEVIENT-ON PATHOGENE ?

Streptococcus agalactiae est un pathogène opportuniste naturellement présent dans le tube digestif et le tractus vaginal. Le portage est normalement asymptomatique, mais cette bactérie peut, dans certaines conditions, provoquer des infections particulièrement sévères. En France, elle est la première cause d'infections invasives (septicémie et méningite) chez les nouveau-nés. Comment cette bactérie peut-elle passer du statut de commensal à celui de pathogène ? Alors que cette transition n'était jusqu'alors que partiellement comprise, les chercheurs de l'unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif, dirigée par Patrick Trieu-Cuot, ont identifié un mécanisme permettant à *S. agalactiae* de réguler l'expression de ses principaux facteurs de virulence. Celui-ci s'appuie sur le système le plus répandu d'adaptation des bactéries à leur environnement, appelé « système à deux composants ». Mais dans le cas de *S. agalactiae*, les chercheurs ont identifié un troisième composant dénommé Abx1. Cette protéine de la membrane bactérienne joue un rôle central : elle maintient le système de régulation « à deux composants » CovSR, régulateur central de la virulence, dans un état intermédiaire d'activation qui permet le développement de l'infection. Lorsque ce système est bloqué dans un état activé ou désactivé, la virulence du streptocoque est fortement diminuée. De façon étonnante, Abx1 appartient à une famille de protéines bactériennes très répandues. Il pourrait donc être impliqué dans l'adaptation et la virulence d'autres pathogènes pour l'homme, comme le staphylocoque doré, très redouté en milieu hospitalier.

CHIMÈRES DE VIRUS

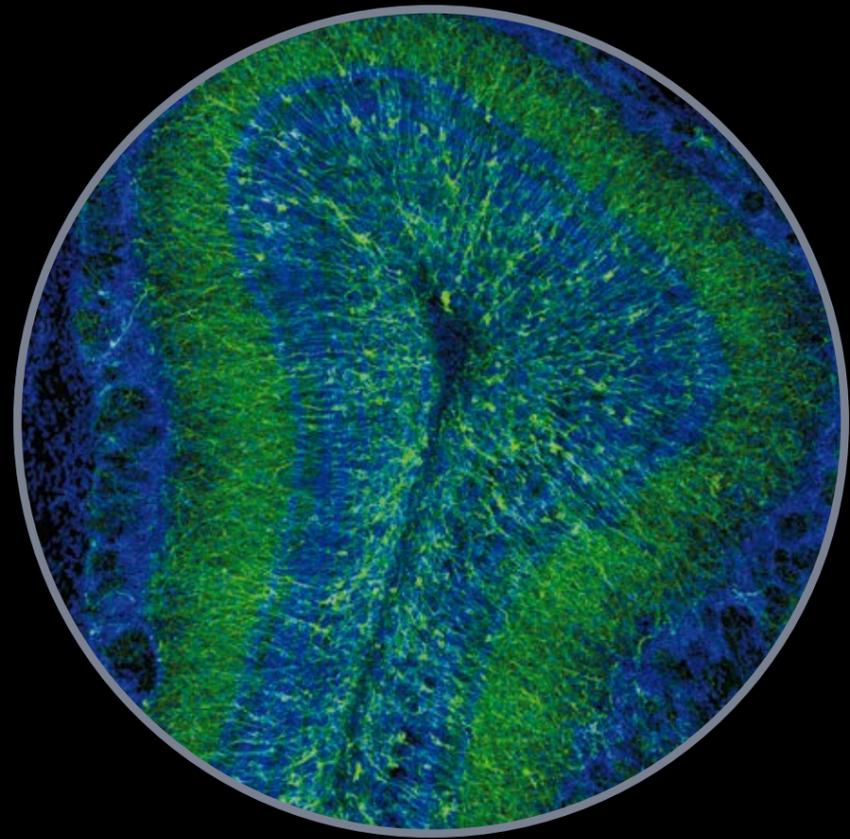
Les virus sont les entités biologiques les plus abondantes sur notre planète. Ils sont aussi anciens que les organismes cellulaires et sont étonnamment diversifiés. Contrairement aux cellules qu'ils infectent, les virus peuvent avoir un génome constitué d'une molécule d'ADN, mais aussi d'ARN, simple et double brin. Pendant longtemps, les virus à ARN et les virus à ADN ont été considérés et étudiés indépendamment, et la question fondamentale de leurs origines est restée en suspens. La récente étude menée par Mart Krupovic de l'unité Biologie moléculaire du gène chez les extrémophiles, dirigée par Patrick Forterre, a révélé un lien évolutif entre ces deux types de virus. Les scientifiques ont en effet montré qu'ils pouvaient échanger des gènes entre eux, créant ainsi des virus chimériques, dont le génome associe à la fois l'ADN et l'ARN. Fait remarquable, l'acquisition initiale d'un gène d'ARN par un virus à ADN semble avoir favorisé la recombinaison génétique chez les virus à ADN chimériques, accélérant ainsi leur évolution et l'expansion de la diversité. De ce fait, virus à ARN et virus à ADN partageraient un pool génétique commun, ce qui constitue un argument fort pour considérer ces virus dans le cadre du « continuum » évolutif et non plus indépendamment. En outre, ces découvertes suggèrent que la recombinaison ARN-ADN pourrait avoir joué un rôle important dans l'apparition de petits virus à ADN simple brin qui sont extrêmement abondants dans l'environnement et bien connus comme pathogènes dans les milieux médical ou agricole.



MOBILOME

Mobilome : un mot surprenant qui, pour un micro-organisme, désigne l'ensemble des éléments mobiles – virus ou plasmides – pouvant interagir avec son génome. Les relations entre ce mobilome et les micro-organismes, et plus particulièrement les archéobactéries, constituent le cœur du nouveau projet EVOMOBIL, porté par Patrick Forterre (unité Biologie moléculaire des gènes chez les extrémophiles). En 2013, ce programme a reçu l'un des prestigieux financements du European Research Council (ERC). Les scientifiques espèrent ainsi découvrir de nouveaux virus et éléments mobiles, et explorer des mécanismes encore mal compris, comme le rôle des vésicules membranaires dans les transferts de gènes. Mené en partenariat avec l'université Paris-Sud, EVOMOBIL devrait permettre de mieux évaluer l'impact du mobilome sur l'évolution des génomes.

Le département Neurosciences s'attache à décrire les mécanismes du système nerveux à différents niveaux : moléculaire, cellulaire, synaptique et circuits neuronaux. Des recherches fondamentales souvent à l'origine d'avancées médicales considérables.



Coupe du bulbe olfactif (vue à faible grossissement). En bleu, le noyau des cellules. Parmi elles, les néoneurones apparaissent en vert.

7 entités de recherche

« Il n'existe pas une catégorie de sciences auxquelles on puisse donner le nom de sciences appliquées. Il y a la science, liées entre elles comme le fruit à l'arbre qui l'a porté. » Cette citation de Louis Pasteur résume parfaitement les travaux scientifiques du département Neurosciences. Plusieurs équipes ont défini leurs champs d'investigation de recherches fondamentales au cours d'études menées sur des maladies humaines mal com-

prises, comme les dégénérescences neuronales chez l'enfant, les surdités, l'autisme ou les addictions. Les résultats obtenus ces dernières années contribuent à une meilleure connaissance du fonctionnement normal et pathologique du cerveau. Des gènes ont été identifiés et servent aujourd'hui de point d'entrée pour mieux comprendre l'adaptabilité du cerveau, via celle de la forme d'un récepteur chimique, d'une synapse, d'un réseau de neurones, d'une popu-

lation neuronale nouvellement formée, ou du comportement d'une personne vis-à-vis de son environnement. La complémentarité de nombreuses expertises en virologie, génétique, biologie structurale et, plus récemment, en microscopie à haute résolution et comportement animal, permettra aux équipes du département de mieux comprendre le lien qui existe entre la structure des molécules, la physiologie des neurones et les fonctions du cerveau.

SANFILIPPO B : PREMIER ESSAI CLINIQUE PAR THÉRAPIE GÉNÉTIQUE

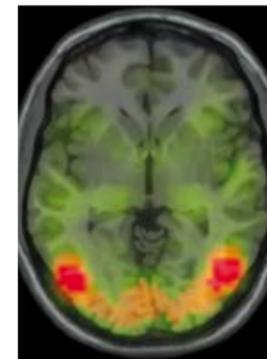
Fruit de recherches collaboratives conduites depuis plus de dix ans par l'équipe du Pr Jean-Michel Heard (unité Biothérapies pour les maladies neurodégénératives), un premier essai clinique pour la maladie de Sanfilippo B a été lancé en octobre 2013. Due à une mutation génétique rare, cette maladie, pour laquelle aucun traitement curatif ou symptomatique n'existe actuellement, touche environ un enfant sur 100 000. Les premiers symptômes – hyperactivité, troubles du langage – se manifestent vers l'âge de 2 ans, pour évoluer progressivement vers une perte de l'autonomie et des interactions sociales. La mort prématurée survient souvent avant 20 ans. La mutation en cause affecte les fonctions catalytiques et de recyclage du lysosome, un des rouages de la machinerie interne des cellules. Le traitement proposé repose sur la mise au point d'un vecteur viral capable de délivrer aux cellules du cerveau l'un des quatre gènes pouvant être mutés chez les malades, correspondant à quatre enzymes essentielles du lysosome. L'essai concerne ici la forme B de la maladie. L'apport du gène manquant doit permettre aux cellules de l'associer à leur ADN pour pouvoir produire l'enzyme faisant défaut. Quatre jeunes patients au total doivent être inclus dans l'essai. Le traitement consiste en plusieurs dépôts du vecteur viral dans différentes zones du cerveau et du cervelet. Compte tenu de la progression lente de la maladie, il faudra attendre plusieurs années pour juger d'un effet bénéfique sur l'évolution naturelle.

DÉPENDANCE AU TABAC : LA PART DE LA GÉNÉTIQUE

L'addiction à la cigarette dépendrait-elle de notre patrimoine génétique ? C'est ce que suggère l'étude publiée en 2013 par Uwe Maskos et son unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques. Les chercheurs ont en effet prouvé chez la souris que le besoin de nicotine, principale substance addictive du tabac, était fortement régulé par une mutation génétique. Celle-ci affecte le récepteur à la nicotine présent sur les neurones de notre cerveau. Lorsque le tabac est consommé, la nicotine se fixe aux récepteurs nicotiniques, et entraîne l'activation du « circuit de la récompense », un système qui génère la sensation de bien-être. Chez les fumeurs, ce circuit est stimulé constamment par la nicotine, qui doit combler le manque ressenti en cas de privation. La consommation de tabac est donc intimement liée à la sensibilité de ces récepteurs à la nicotine. Les scientifiques ont montré que la mutation génétique identifiée abaissait fortement cette sensibilité. Les personnes qui en sont porteuses ont donc besoin d'une dose de tabac plus importante – trois fois plus environ – pour obtenir la même quantité de plaisir qu'un individu sans mutation. Celles-ci serait présente chez près de 90 % des gros fumeurs et concernerait plus de 35 % des européens. Une telle découverte pourrait permettre d'envisager la mise au point de traitements de sevrage « personnalisés », destinés aux individus porteurs de cette mutation génétique.

DES NÉONEURONES HAUTE-FRÉQUENCE

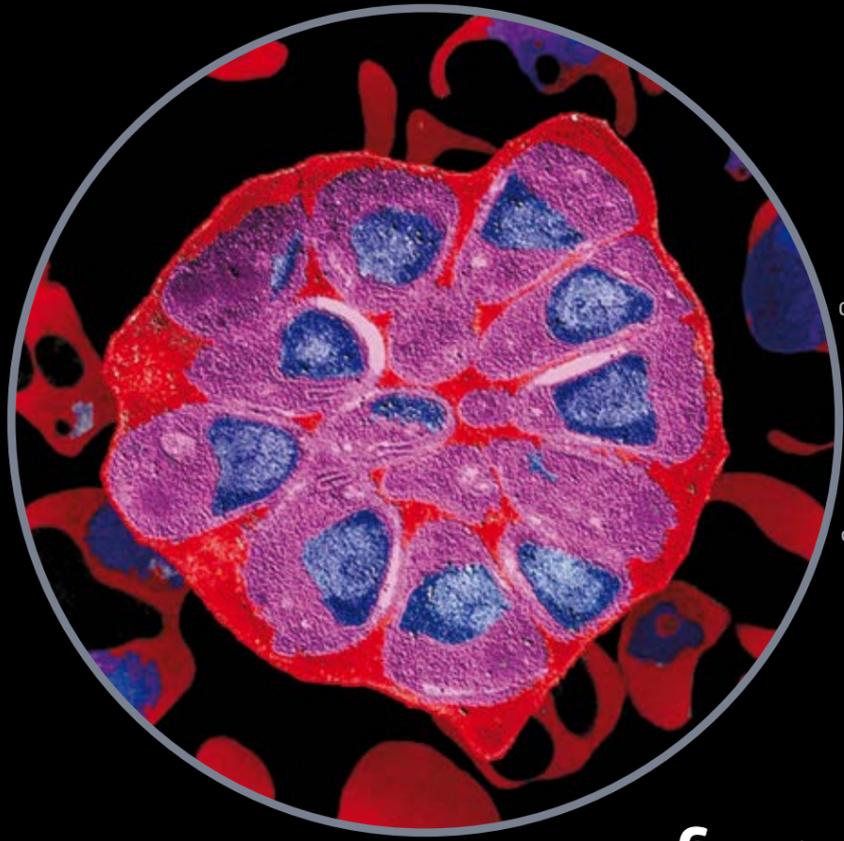
On sait depuis un peu plus de dix ans maintenant que le cerveau adulte est capable de produire de nouveaux neurones, assurant un renouvellement constant de ces cellules et permettant le maintien de capacités d'apprentissage tout au long de notre vie. L'équipe de Pierre-Marie Lledo (unité Perception et mémoire), à l'origine de cette découverte, poursuit ses investigations pour tenter de comprendre le lien entre les propriétés que ces néoneurones confèrent au cerveau, l'activité électrique dans les circuits neuronaux et les comportements qui en découlent. En 2013, grâce à des tests comportementaux chez un modèle animal, les chercheurs ont observé que les niveaux d'activité du cerveau – concentration, distraction... – étaient caractérisables par des fréquences électriques différentes. Ainsi, une fréquence élevée, autour de 40 Hz, est idéale pour traiter des tâches difficiles, comme la reconnaissance d'une odeur parmi plusieurs autres. Dans une seconde étude, les chercheurs ont pu expliquer ce phénomène : les fréquences électriques élevées correspondent à l'activité des néoneurones naissant dans le bulbe olfactif chez l'adulte. Ces cellules peuvent fonctionner à haute fréquence, car elles échappent, pendant les quatre premiers mois de leur vie, à l'inhibition que perçoivent toutes les autres cellules. C'est cette stimulation permanente qui, en leur permettant d'établir les connexions avec les autres neurones, leur permettent de s'insérer et de survivre au sein du réseau neuronal existant.



LE CERVEAU SUR LA TOILE

Le web au service de la communauté scientifique en neurosciences... C'est l'idée qui a inspiré Roberto Toro, de l'unité Génétique humaine et fonction cognitive, dirigée par Thomas Bourgeron, pour développer deux sites web participatifs et originaux. Le premier, brainspell.org, indexe les publications scientifiques en fonction des différentes régions du cerveau étudiées. Tapez un mot clef comme « vision », « music » ou « autism » dans le moteur de recherche, et ainsi apparaissent les régions du cerveau humain impliquées en coupe 3D. Le second projet, baptisé braincatalogue.org, a été conçu en partenariat avec le Muséum national d'histoire naturelle de Paris et l'Institut du cerveau et de la moelle épinière. Le Muséum compte près de 2 000 cerveaux de vertébrés, une des plus grandes collections au monde. Dans les prochaines années, ils trouveront une nouvelle vie grâce à l'imagerie 3D, qui donne accès au moindre détail de leur anatomie. À terme, l'objectif est de compléter cette banque grâce à la science participative.

Le département Parasitologie et mycologie sonde le mode de vie des parasites, de leurs vecteurs et les stratégies de survie de certains champignons. Des recherches au cœur des enjeux mondiaux de santé publique, pour lesquels prévention, contrôle et traitement restent des préoccupations permanentes.



Globule rouge parasité par *Plasmodium falciparum*, le parasite du paludisme. En rouge, l'érythrocyte infecté ; en violet le parasite avec noyaux en bleu. Microscopie électronique à transmission, fausses couleurs.

1 centre de production et d'infection des anophèles (Cepia) 6 entités de recherche

Le département étudie trois parasites eucaryotes majeurs responsables de maladies graves et aux répercussions sanitaires et économiques importantes, qui touchent la plus grande partie du monde : *Plasmodium spp*, agents du paludisme, *Leishmania spp*, agents de la leishmaniose, et *Trypanosoma brucei*, responsable de la maladie du sommeil. Le moustique *Anopheles*, vecteur des *Plasmodium*, est étudié, ainsi que la mouche tsé-tsé, vecteur de la maladie du sommeil. Les recherches en mycologie

portent sur *Aspergillus fumigatus*, à l'origine de mycoses de pronostic souvent fatal chez les personnes immunodéprimées, et d'autres champignons qui peuvent tuer les insectes vecteurs. Les travaux du département associent à la recherche fondamentale, sur des modèles *in vitro* et *in vivo*, avec une importante implication sur le terrain notamment en Afrique et Asie, une recherche appliquée, notamment sur les bases de la résistance du parasite du paludisme aux antimalariques, ainsi que

l'identification de nouveaux médicaments antiparasitaires. De nouveaux modèles et outils expérimentaux sont développés pour mieux comprendre les interactions dynamiques que ces micro-organismes établissent avec leur hôte, pour décoder les bases fondamentales du parasitisme et de la transmission par les vecteurs, pour élucider les mécanismes d'invasion de l'hôte, ainsi que pour déterminer les facteurs de virulence, la pathologie et les stratégies de survie de ces divers organismes.

PALUDISME : LA RÉSISTANCE À L'ARTÉMISININE ENFIN DÉTECTABLE

Le paludisme touche chaque année plusieurs centaines de millions de personnes et provoque près de 660 000 décès. Transmise par les moustiques, la maladie est due au parasite *Plasmodium*. Depuis une dizaine d'années, dans l'ouest du Cambodge, apparaissent des parasites résistants aux dernières molécules thérapeutiques mises sur le marché, les dérivés de l'artémisinine. Une des craintes majeures est que ces parasites diffusent en Afrique subsaharienne, le continent le plus touché par le paludisme. Dans ce contexte, les équipes de Frédéric Arieu et d'Odile Puijalon à l'Institut Pasteur à Paris, en collaboration avec Didier Ménard à l'Institut Pasteur du Cambodge (Phnom Penh), ont fait une découverte cruciale : en comparant le génome d'une souche de *Plasmodium* rendue résistante en laboratoire avec celui de sa souche jumelle non résistante, les chercheurs ont identifié une signature moléculaire, permettant de déterminer si un parasite est résistant ou non à l'artémisinine. Ce marqueur est une mutation génétique qui permet au parasite de résister à de fortes doses d'artémisinine. La communauté scientifique était tenue en échec depuis de nombreuses années par l'absence de marqueur moléculaire de cette résistance. La découverte de cet outil représente donc un moyen puissant et fiable pour améliorer la détection des formes résistantes du paludisme, cartographier leur distribution et adapter rapidement les schémas thérapeutiques.

PALUDISME, TOXOPLASMOSE : VALIDER LES CANDIDATS VACCINS

Plasmodium, le parasite responsable du paludisme, et *Toxoplasma*, celui de la toxoplasmose, appartiennent tous deux au même groupe, et possèdent une protéine commune appelée AMA1. Depuis de nombreuses années, celle-ci était décrite comme indispensable à l'entrée des parasites dans les cellules qu'ils infectent. Depuis sa découverte, de nombreuses équipes en avaient fait une piste privilégiée pour la mise au point de traitements antiparasitaires, et une cible vaccinale majeure contre *Plasmodium*. Une étude menée par l'équipe de Robert Ménard (unité Biologie et génétique du paludisme) est pourtant venue remettre en cause ces conclusions. En créant des parasites totalement dépourvus en AMA1, grâce à une technique de « génétique inverse » jamais employée dans le domaine, les chercheurs ont pu démontrer que l'absence d'AMA1 n'affectait que modérément la capacité des parasites *Plasmodium* et *Toxoplasma* à envahir les cellules de l'hôte. De plus, l'équipe a découvert que la protéine AMA1 était nécessaire aux parasites pour une étape d'attachement, et non d'entrée dans les cellules hôtes. Une découverte qui pourrait avoir un impact important sur l'avenir d'AMA1 comme candidat vaccinal, et qui confirme la nécessité de valider les candidats vaccins par des approches de génétique moléculaire.

LEISHMANIOSE CUTANÉE : VERS LA FIN DES TRAITEMENTS INJECTABLES ?

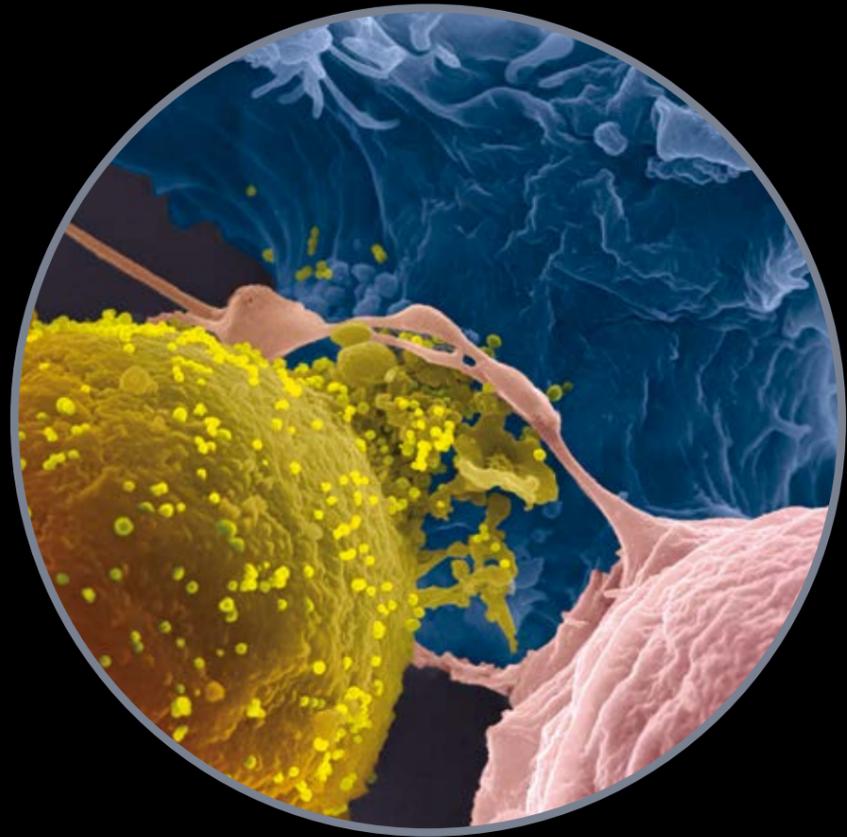
La leishmaniose cutanée est une maladie parasitaire qui provoque des plaies inesthétiques pouvant laisser des marques indélébiles. Elle affecte 1,5 million de personnes dans le monde chaque année, notamment les personnes les plus défavorisées des pays du Sud, et touche en particulier les enfants. Les traitements actuels à base de sels d'antimoine contiennent des métaux lourds toxiques et doivent être administrés par injections générales ou directement dans les lésions. De nombreux médecins hésitent donc à les utiliser. Un partenariat de plus de dix ans de recherche entre la direction de la recherche médicale de l'armée américaine, l'Institut Pasteur de Tunis et l'Institut Pasteur de Paris a mis en évidence l'efficacité et la sécurité d'une crème à base de deux antibiotiques (paromomycine et gentamicine), le « WR 279,396 ». En 2013, une étude clinique portant sur 375 patients menée à l'Institut Pasteur de Tunis en coordination avec l'Institut Pasteur de Paris a montré un taux de guérison de 81 % et très peu d'effets secondaires chez les patients traités avec le « WR 279,396 », confirmant ainsi les résultats obtenus dans des études précédentes. La facilité d'administration permet de simplifier la prise en charge de la maladie sur le terrain. Cette crème pourrait ainsi devenir le traitement de première intention de la leishmaniose cutanée. L'agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) l'a désignée comme pouvant bénéficier de la procédure accélérée d'évaluation.



À L'HONNEUR

Philippe Bastin, chef de l'unité Biologie cellulaire des trypanosomes, a reçu en 2013 les prix Pasteur Vallery-Radot (Bibliothèque nationale de France) et Georges Zermati (Fondation de France). Avec son équipe, il étudie *Trypanosoma brucei*, le parasite responsable de la maladie du sommeil, transmis par la mouche tsé-tsé. Ses recherches se concentrent sur la construction et le fonctionnement du flagelle, un organe essentiel au parasite. Ces récompenses sont venues saluer les progrès majeurs réalisés par l'unité ces cinq dernières années sur le mode de développement du parasite au sein des glandes salivaires de la mouche. Elles ont également mis l'accent sur le côté original d'un autre volet des travaux, qui exploite le trypanosome comme modèle d'étude des maladies génétiques humaines dues à des défauts de fonctionnement des cils et flagelles.

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



Cellule infectée par le VIH.

21 entités de recherche

Les 21 unités du département se consacrent à l'étude des virus : leur organisation moléculaire, les mécanismes de multiplication dans la cellule, les interactions avec leur hôte et le système immunitaire et les déterminants de pathogénicité. Les chercheurs du département se penchent en particulier sur les virus à l'origine de cancers, comme les papillomavirus ou les virus des hépatites B et C. Ils étudient également

les rétrovirus tels que le VIH, responsable du sida, ou le virus HTLV provoquant des leucémies, les virus respiratoires comme celui de la grippe, et les arbovirus, transmis par les insectes et responsables de maladies sévères comme la dengue (grippe des tropiques), la fièvre jaune, la fièvre de la vallée du Rift ou le chikungunya. Pour mieux comprendre les mécanismes d'infection par ces virus et leurs modes de pro-

pagation dans un organisme, les virologistes développent de nombreuses collaborations avec d'autres départements de l'Institut Pasteur et avec le Réseau International des Instituts Pasteur. Par ailleurs, en abritant plusieurs centres nationaux de référence et des centres collaborateurs de l'OMS, le département Virologie joue un rôle prépondérant dans la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses.

SIDA : CES PATIENTS EN RÉMISSION DE L'INFECTION

L'étude ANRS EP 47 Visconti, publiée en 2013, décrit les cas de 14 patients VIH positifs traités très précocement et qui, sept ans et demi après l'arrêt des antirétroviraux, contrôlent leur infection. Il s'agit de la première description d'un groupe de patients en état de rémission durable de l'infection par le VIH. Le projet a été coordonné par Asier Sáez-Cirión, de l'unité Régulation des infections rétrovirales, dirigée par Françoise Barré-Sinoussi, et par Christine Rouzioux (hôpital Necker/université Paris-Descartes). Très tôt après l'infection, le VIH a la capacité de se cacher sous forme latente dans certaines cellules immunitaires, et d'y persister même après des années de traitement. Dans le cas de la cohorte Visconti, le niveau de ces « réservoirs » viraux chez les patients est très faible, laissant les scientifiques supposer que le traitement précoce a limité l'établissement des réservoirs viraux et préservé les réponses immunitaires. Ces résultats plaident donc fortement en faveur d'une initiation précoce du traitement antirétroviral et ont influencé les recommandations internationales sur le traitement des patients. Ils peuvent s'avérer importants pour développer des stratégies visant à l'éradication du VIH ou, *a minima*, à obtenir un contrôle stable et durable de l'infection en l'absence de traitement chez la majorité de patients infectés. Les scientifiques s'attachent à présent à comprendre pourquoi une fraction seulement des patients traités en primo-infection sont capables d'atteindre une rémission de l'infection.

CORONAVIRUS : L'INSTITUT PASTEUR EN PREMIÈRE LIGNE

En 2012, un nouveau virus, baptisé MERS-CoV a émergé et provoqué une épidémie à l'origine de plus de 60 victimes dans le monde à ce jour. Ce coronavirus, voisin du coronavirus du SRAS, provoque une pneumonie pouvant évoluer rapidement vers une détresse respiratoire aiguë, avec un taux de mortalité de plus de 50 %. Dès l'apparition des premiers cas en 2012, en Angleterre et au Moyen-Orient, l'équipe de Sylvie van der Werf (unité Génétique moléculaire des virus à ARN, centre national de référence des virus *Influenzae*) a mis en place les tests permettant la détection de ce nouveau virus en laboratoire. Au premier plan de la lutte contre les virus respiratoires en France, cette équipe a ensuite été mandatée par l'Institut de veille sanitaire, avec la Cellule d'intervention biologique d'urgence de l'Institut Pasteur, pour analyser les prélèvements de cas suspects d'infection par le MERS-CoV. C'est ainsi qu'en France, deux cas ont été identifiés en 2013. Le premier infecté lors d'un séjour au Moyen-Orient, et le second à la suite d'une transmission nosocomiale. Des recherches collaboratives ont également été entreprises, afin de décrire l'histoire naturelle de l'infection des cas français, d'isoler et de séquencer les virus en cause, ainsi que pour caractériser le mode de diffusion du virus et son degré de transmission. Ces travaux ont mis en évidence une période d'incubation de neuf à douze jours chez le patient 2, plus longue qu'initialement décrit. Des résultats qui ont été pris en compte dans les recommandations pour le suivi des cas contacts des personnes infectées.

POURQUOI LES MOUSTIQUES NE SONT PAS MALADES

Les insectes, comme les moustiques, peuvent transmettre de nombreux virus à l'origine de maladies affectant l'homme. Eux-mêmes infectés de manière persistante, ces insectes ne présentent pourtant presque aucun symptôme. L'équipe de Carla Saleh (unité Virus et interférence ARN) a décrypté le curieux mécanisme immunitaire qui permet aux insectes de contrôler si efficacement et à moindre frais la réplication du virus. Quand le virus infecte la cellule de l'hôte, il déclenche la première vague classique de la réponse immunitaire. Celle-ci est encore insuffisante pour contrôler la réplication virale. Alors, en utilisant une enzyme cellulaire et à partir de l'ARN viral, des fragments d'ADN sont synthétisés. Ce processus ne sert pas au virus à se multiplier, mais à produire une double molécule d'ARN issue de son génome. Ce double ARN constitue le second signal d'alarme de l'infection : il permet à la cellule de déclencher une nouvelle vague de réponse immunitaire qui, en s'ajoutant à la première, est alors en mesure de contrôler la réplication du virus. Abrité dans les cellules, celui-ci peut se développer, se propager et se transmettre efficacement. Côté insecte, le dispositif permet d'optimiser les dépenses énergétiques : inutile d'épuiser ses réserves dans une tentative incertaine d'élimination du virus, alors qu'il est possible de réguler sa multiplication juste assez pour qu'il ne soit pas nuisible. Le maintien d'une infection persistante repose ainsi sur un équilibre délicat dont tout le monde, virus et insecte, semble tirer avantage.



FÉLIX REY REÇOIT LE PRIX BEIJERINCK

Le prix de virologie M. W. Beijerinck de l'Académie royale des Pays-Bas récompense tous les deux ans deux virologistes, un chercheur junior hollandais et un scientifique senior de renommée internationale. C'est à ce dernier titre que Félix Rey, chef de l'unité Virologie structurale de l'Institut Pasteur, s'est vu remettre ce prestigieux prix en 2013 pour ses recherches en virologie structurale. En particulier, pour ses études sur les glycoprotéines virales et leur mécanisme d'action induisant la fusion des membranes virales et cellulaires lors de l'invasion d'une cellule par un virus. Les structures à niveau atomique des glycoprotéines virales constituent par ailleurs un pilier fondamental pour la mise au point de vaccins préventifs et de médicaments antiviraux.

Plates-formes technologiques

Avec 14 plates-formes technologiques organisées en trois pôles, ainsi qu'une animalerie centrale, un Centre d'ingénierie génétique murine et un Centre de production et d'infection des anophèles, l'Institut Pasteur met à disposition de ses équipes les meilleurs moyens pour mener une recherche de pointe et innovante.

GENOPOLE

La Genopole de l'Institut Pasteur réunit un ensemble d'équipements de pointe et de compétences scientifiques pour la réalisation de projets en génétique, génomique, génomique des populations, épidémiologie moléculaire, transcriptomique, épigénétique et bio-informatique.

Le séquençage haut débit a transformé l'analyse de l'information génétique, des micro-organismes à l'espèce humaine. Il est désormais possible de caractériser en une seule étape un micro-organisme pour ses facteurs de virulence et de résistance aux antibiotiques, ou de connaître la dynamique du génome et son organisation tridimensionnelle. La Genopole a ainsi contribué en 2013 à la découverte d'un marqueur moléculaire de la résistance de l'agent du paludisme aux dérivés de l'artémisinine. Le séquençage de l'ensemble des régions codantes (exome) chez l'homme est par ailleurs aujourd'hui la méthode la plus efficace pour identifier des mutations responsables d'une prédisposition à certaines pathologies ou une susceptibilité accrue aux infections. L'étude de la transcription et des modifications épigénétiques à grande échelle renseigne sur le fonctionnement d'un organisme dans un état normal ou pathologique. Une composante majeure de ces études réside dans l'analyse informatique des données générées. Les bio-informaticiens de la Genopole développent et mettent en œuvre, en collaboration avec le Centre d'informatique pour la biologie, les méthodes informatiques pour l'analyse et la gestion des données génomiques et postgénomiques. L'acquisition en 2013 d'un séquenceur moyen débit permet à la Genopole de gagner en flexibilité et de répondre au mieux à la demande des équipes du campus.

Au sein de la Genopole, 19 chercheurs, ingénieurs et techniciens, aux compétences très diverses, participent à des projets relevant de la recherche fondamentale ou du secteur de la santé. Les quatre plates-formes de la Genopole

sont labellisées par le GIS IBISA¹ et sont partenaires de l'infrastructure nationale en biologie et santé France Génomique.

1. Groupement d'infrastructures en biologie santé et agronomie.

PROTÉOPOLE

Labellisée plate-forme nationale IBISA depuis 2008, Pasteur-Protéopole mutualise un savoir-faire technologique et méthodologique de très haut niveau dédié à l'analyse des macromolécules, et plus spécifiquement des protéines. Son expertise couvre un champ très ample :

- production de protéines en micro-organismes (procaryotes-eucaryotes), en cellules d'insectes et de mammifères ;
- ingénierie d'anticorps monoclonaux et recombinants ;
- identification et analyse de protéines et autres macromolécules par spectrométrie de masse et chimie analytique ;
- caractérisation biophysique à l'échelle moléculaire : méthodes spectroscopiques et hydrodynamiques, résonance plasmonique de surface, microcalorimétrie ;
- caractérisation structurale à l'échelle atomique, notamment par cristallographie aux rayons X.

Pasteur-Protéopole valorise les complémentarités entre approches méthodologiques et permet ainsi de répondre aux problématiques existantes ou encore insoupçonnées des équipes scientifiques qui la sollicitent. Ses 32 collaborateurs, répartis depuis fin 2012 au sein de cinq plates-formes (Protéines recombinantes, Ingénierie des anticorps, Protéomique, Biophysique moléculaire, Cristallographie), assurent un large ensemble de prestations. Ils sont fortement impliqués dans de nombreux projets de recherche biologique ou méthodologique, en collaboration avec des unités de l'Institut Pasteur et d'autres institutions françaises ou étrangères, notamment dans le domaine de la biologie structurale des maladies infectieuses.

IMAGOPOLE

L'Imagopole est un pôle d'imagerie dédié à l'étude des maladies infectieuses, systémiques et tumorales, au niveau moléculaire et fonctionnel. Ses quatre plates-formes technologiques (Imagerie dynamique, Microscopie ultrastructurale, Cytométrie en flux et Centre d'immunologie humaine) regroupent 35 ingénieurs et offrent l'accès à une quarantaine de systèmes d'imagerie. La réputation et le dynamisme de l'Imagopole, dont témoigne sa certification ISO 9001, sont reconnus à l'échelon international. Le pôle participe ainsi au projet France-Bioluminescence qui fédère la recherche de nouveaux moyens d'imagerie en répartissant les efforts de R&D dans quelques centres français d'excellence. Il est également impliqué dans le projet France Life Imaging, qui permettra de coordonner et d'harmoniser la recherche française en imagerie préclinique et clinique.

Études

Le pôle développe et met en œuvre des méthodes pour étudier les interactions hôtes-pathogènes au niveau moléculaire et cellulaire, mais aussi à l'échelle de tissus ou même d'organismes entiers. Ces technologies sont également utilisées dans le *screening* à haut débit pour identifier des molécules anti-infectieuses, ou encore dans des projets ambitieux comme le LabEx Milieu intérieur, qui vise à comprendre les facteurs génétiques et environnementaux influençant la variabilité de notre système immunitaire.

Développement

L'Imagopole assure la direction de plusieurs projets sous financements, et notamment le développement de nouvelles sondes moléculaires, la mise au point de méthodes d'imagerie, de préparations cellulaires et tissulaires, et de nouveaux modèles biologiques, ainsi que l'analyse d'images et la constitution de bases de données.

Les équipes possèdent ainsi l'expertise spécifique pour mener ces recherches, dans les domaines de la luminescence, la phototoxicité, l'imagerie tridimensionnelle, la super-résolution ainsi que dans la gestion des données, l'analyse et les statistiques.

CENTRE D'INGÉNIERIE GÉNÉTIQUE MURINE

La découverte de nouveaux gènes ou de séquences génétiques d'intérêt offre la possibilité de générer des nouveaux animaux transgéniques pour étudier leurs fonctions biologiques et confirmer *in vivo* des profils d'expression et des mécanismes de régulation génique. Le Centre d'ingénierie génétique murine (CIGM) produit chaque année de nombreuses souris génétiquement modifiées par des techniques de transgénèse « classique » (addition aléatoire d'un gène exogène) ou « ciblée » (défiance ou modification spécifique dans un *locus* endogène), fondées sur la micro-injection d'embryons de souris au stade préimplantatoire. Il participe ainsi à des projets de recherche fondamentale ou appliquée, portés principalement par des unités de l'Institut Pasteur, mais aussi par d'autres institutions de recherche en France et à l'étranger. La plate-forme est composée d'un ingénieur responsable et de trois techniciennes, qui possèdent des compétences très spécifiques en biologie et en culture de cellules souches embryonnaires, en microchirurgie et en micro-injection d'embryons, ainsi qu'en manipulation de souris à tous les stades du développement, embryonnaire, fœtal et adulte. La transgénèse ciblée, initialement basée sur la micro-injection de cellules souches embryonnaires modifiées par recombinaison homologue, est en train d'évoluer avec les nouvelles techniques de micro-injection d'embryons avec enzymes spécifiques. Ainsi, en 2013, le CIGM a élargi son expérience en modifications génétiques s'appuyant sur l'utilisation d'ARNs de nucléases à doigt de zinc (chez le rat) et de nucléases Talen (chez la souris). En 2013, le CIGM a par ailleurs investi ses nouveaux locaux au sein du bâtiment François Jacob, avec plus d'espace de laboratoires et une pièce d'animalerie dédiée dans la nouvelle animalerie du bâtiment.

ANIMALERIE CENTRALE

Le recours à des modèles animaux demeure une nécessité incontournable pour les programmes de recherche de l'Institut Pasteur.

Avec une capacité totale d'hébergement de 16 000 cages, l'animalerie centrale regroupe la quasi-totalité des moyens déployés pour travailler sur rongeurs et lagomorphes. Elle propose également des activités techniques telles que la cryopréservation et la décontamination de lignées, l'élevage de lignées génétiquement modifiées ou la production de lignées de souris à flore contrôlée. L'équipe de 48 personnes est dirigée par trois vétérinaires, un ingénieur et un responsable opérationnel.

La nouvelle animalerie du bâtiment François Jacob, ouverte en novembre 2012, prend la relève d'installations anciennes qui sont progressivement rénovées ou fermées. Dotée d'équipements modernes et performants, elle regroupe une grande zone d'élevage et d'expérimentation de rongeurs d'excellent statut sanitaire, d'une capacité totale d'environ 8 300 cages, et une zone confinée de classe 3 pour l'hébergement de rongeurs infectés par des agents biologiques de classe 2 et 3, d'une capacité de 2 500 cages. Plus de 150 lignées de souris génétiquement modifiées sont élevées par l'animalerie centrale pour les entités de recherche. Elles seront près de 500 d'ici fin 2015. Une ancienne animalerie est en cours de rénovation pour accueillir un plateau d'exploration du comportement sur rongeurs et le centre de gnotobiologie de l'Institut Pasteur. Tous les protocoles sur animaux sont examinés par le comité d'éthique en expérimentation animale (CETEA) de l'Institut Pasteur, en réponse aux nouvelles exigences réglementaires.

CEPIA

L'activité et l'organisation du Centre de production et d'infection des anophèles (Cepia) ont pour objectif de permettre l'étude des interactions du parasite *Plasmodium*, agent du paludisme, avec ses hôtes mammifères (souris ou lignées cellulaires) et insectes (moustiques du genre *Anopheles*). La plate-forme produit en masse deux espèces d'*Anopheles* (*A. gambiae*, vecteur africain, et *A. stephensi*, vecteur asiatique). De plus, dans le cas du parasite humain *Plasmodium falciparum*, le Cepia produit en culture les stades appelés gamétocytes et réalise l'infection expérimentale d'*A. gambiae* avec les gamétocytes de *P. falciparum*. Les moustiques *A. stephensi* sont principalement utilisés pour l'étude des phases précoces du développement de *Plasmodium berghei* et *Plasmodium yoelii*, qui suit la piqûre infectante dans les modèles rongeurs. Divers équipements, insectariums, animalerie Cepia et labo-

ratoire de sécurité, sont mis à disposition pour l'étude des interactions *Anopheles-Plasmodium*-hôte vertébré. Grâce à un financement de la région Île-de-France (DIM Malinf), le Cepia a augmenté sa capacité logistique pour l'étude des stades moustiques de *P. falciparum*. Après les importants travaux de mise en conformité des installations du Cepia initiés en 2012, la réorganisation et la modernisation de la plate-forme se sont poursuivies en 2013. Les infrastructures ont été optimisées et le fonctionnement amélioré. Cette importante réorganisation a permis de présenter un programme de développement de l'activité *P. falciparum*, visant à augmenter la capacité d'accueil et à pouvoir accepter de nouveaux projets de recherche. Les travaux seront ainsi réalisés en 2014, et de nouveaux équipements mis en place. Tous ces aménagements s'inscrivent dans la démarche qualité de la certification ISO 9001.

PLATE-FORME INVESTIGATION CLINIQUE ET ACCÈS AUX RESSOURCES BIOLOGIQUES (ICAREB)

La plate-forme d'investigation clinique et de *biobanking* ICAREB a poursuivi, en 2013, ses trois missions :

- approvisionner en bioressources, dans le strict respect des obligations éthiques et réglementaires, les équipes pasteuriennes et externes. En 2013, grâce à son stock de plus de 70 000 échantillons biologiques humains, la plate-forme a pu fournir une trentaine d'équipes travaillant notamment sur la mise au point de tests diagnostiques des maladies infectieuses ou tropicales, ou sur la prédisposition génétique à ces maladies;
- conduire une activité de recherche sur les bioressources en travaillant, entre autre, sur la qualité de la congélation du matériel stocké;
- poursuivre les partenariats entrepris, notamment avec l'OMS, pour l'amélioration du diagnostic de la trypanosomiase africaine (maladie du sommeil) : une biobanque de plus de 47 700 échantillons provenant de près de 1 720 donneurs a été constituée. D'autres partenariats sont en cours avec les hôpitaux sur l'investigation de maladies telles que la listériose et la maladie de Verneuil ainsi que sur l'identification de micro-organismes responsables de syndromes infectieux d'étiologie inconnue;
- accompagner et conseiller les instituts du Réseau International des Instituts Pasteur pour la mise en place de centres de ressources biologiques.



International

« La science n'a pas de patrie, ou plutôt la patrie de la science embrasse l'humanité toute entière. »

Louis Pasteur

Christophe Rogier
Directeur de l'Institut Pasteur
de Madagascar



« C'est ici au Sud que se posent souvent de nouvelles questions et que sont lancés de nouveaux défis. »

Pourquoi travailler dans le Réseau International des Instituts Pasteur, au Sud ? C'est ici que les populations, souvent démunies, ont le plus besoin du meilleur de la science, que se posent souvent de nouvelles questions et que sont lancés de nouveaux défis. C'est donc ici qu'il faut rendre possible l'émergence de nouveaux disciples de Pasteur, de Calmette, de Laveran, de Nicolle, de Yersin, de Girard, ou de Françoise Barré-Sinoussi. C'est enfin ici, au laboratoire et sur le terrain, qu'il faut vérifier si les résultats des travaux les plus fondamentaux sont toujours pertinents.



Alejandro Buschiazzo
Directeur de l'unité
Cristallographie des protéines
Institut Pasteur de Montevideo
(Uruguay)



« Proposer un ensemble de mécanismes simplifiés, pour travailler en coopération plutôt qu'en compétition. »

Je suis entré à l'Institut Pasteur de Montevideo en 2006, pour y développer la biologie structurale. Sur le plan individuel, ce poste a constitué un tournant dans ma carrière. Cela a été un formidable challenge, car tout était à construire. Aujourd'hui, notre unité fonctionne très bien. Nous sommes spécialisés dans l'étude des protéines clés de signalisation et de régulation chez des pathogènes bactériens, comme *Leptospira*, et chez des parasites, comme *Leishmania*. Nous souhaitons à présent mettre en place des projets en collaboration avec les autres instituts du RIIP sur le continent américain. Pour moi, la grande force de ce réseau est de proposer un ensemble de mécanismes simplifiés pour travailler en coopération plutôt qu'en compétition. Réunir des disciplines variées, des visions complémentaires, travailler sur le terrain... c'est aussi cela qui nous permettra d'être toujours plus efficaces face à la complexité des maladies infectieuses et aux défis qu'elles nous posent.



Un institut international

L'Institut Pasteur est au cœur du Réseau International des Instituts Pasteur, réseau de coopération internationale en santé publique, enseignement et recherche, qui regroupe 32 instituts dans le monde.

UN RÉSEAU INTERNATIONAL AU CŒUR DES ENJEUX DE SANTÉ MONDIAUX

Né de la volonté de Louis Pasteur, le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) est aujourd'hui un acteur incontournable de la recherche et de la lutte contre les maladies infectieuses au niveau mondial. Au-delà des structures, cette vaste communauté humaine et scientifique est depuis ses origines mobilisée dans des projets internationaux de recherche, de santé publique et de formation. Les instituts du RIIP interviennent comme des partenaires clés auprès des autorités de santé, des institutions de recherche et des organisations internationales. Le RIIP a fait de la recherche l'un des axes prioritaires face aux enjeux de santé internationaux. Cette recherche, étroitement liée aux besoins de santé des pays, est un engagement dans la lutte contre les maladies infectieuses liées à la pauvreté (sida, tuberculose et paludisme), grandes causes de mortalité et de morbidité pédiatriques, les maladies chroniques induites par des agents infectieux (cancer). De

nombreuses équipes en Afrique et en Asie travaillent à l'identification de pathogènes émergents (anthropozoonoses et maladies à transmission vectorielle), ainsi qu'à la compréhension des facteurs de risques de ces émergences. Enfin, l'étude des résistances aux anti-infectieux et la lutte contre les maladies infectieuses négligées dans les pays du Sud (rage, arboviroses, hépatites virales, leishmanioses, ulcère de Buruli...), constituent les autres axes de recherche actuellement développés.

ENGAGEMENT DANS LA LUTTE CONTRE LES MALADIES INFECTIEUSES

La réponse du Réseau International aux défis posés par les maladies infectieuses intègre la prise en compte d'environnements en pleine mutation : croissance démographique, urbanisation grandissante, changements économiques, bouleversements écologique et politique. Le choix de renforcer les capacités locales de diagnostic, la

mise en place ou l'appui à des programmes de surveillance répond aux attentes du règlement sanitaire international. Souvent méconnu, le rôle du laboratoire devient essentiel non seulement dans le diagnostic individuel, mais également dans l'optimisation des réseaux de surveillance. Les équipes du RIIP ont mené des interventions essentielles lors des alertes épidémiologiques liées aux virus aviaires de la grippe (Cambodge) et au virus du chikungunya (Antilles-Guyane). Cette mobilisation n'est possible qu'avec l'implication de partenaires nationaux et internationaux, publics et privés. Les ministères français des Affaires étrangères et de l'Enseignement supérieur et de la Recherche ont un rôle actif et déterminant. Le RIIP, en lien avec l'OMS, intervient dans le renforcement des capacités de diagnostic au niveau de chaque pays. L'Agence française de développement (AFD) soutient un projet sur l'évaluation des risques en santé induits par les bouleversements des écosystèmes secondaires aux évolutions économiques en Asie du Sud-Est (projet ECOMORE, voir page 40). Le département américain de la Santé soutient le RIIP dans la lutte

contre les infections respiratoires. Citons également le District 1660 du Rotary International, qui soutient depuis 2011 les recherches sur le paludisme dans le RIIP, la Direction de la coopération internationale de la principauté de Monaco, la Fondation Total et la Fondation Areva.

En réponse à la demande des ministères de la santé et aux évolutions épidémiologiques, un nombre croissant de laboratoires du RIIP travaillent sur les liens entre les maladies infectieuses et les maladies chroniques (maladies métaboliques, cancer...) Trente-deux instituts, vingt-cinq pays, des environnements multiples. L'assise du RIIP réside dans la pérennité des structures et l'engagement des chercheurs. Le renforcement des ressources humaines est l'une de ses priorités.

ÉVÉNEMENTS 2013

Inaugurations

Guyane – L'inauguration d'un bâtiment entièrement dédié à la recherche, rénové dans le cadre du programme européen STRonGer, a eu lieu le 14 décembre 2013 à l'Institut Pasteur de la Guyane, en présence de la ministre française de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, Geneviève Fioraso.

Uruguay – L'espace Innovation de l'Institut Pasteur de Montevideo a été inauguré le 29 novembre 2013 en présence du ministre uruguayen de l'Éducation et de la Culture, Ricardo Ehrlich.

Guadeloupe – Le laboratoire des Micropolluants de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe a été inauguré le

28 mai 2013. Financé par le Fonds européen de développement régional (Feder) avec la participation du conseil régional, du conseil général et de l'État, il permet désormais le dosage et l'analyse de nombreux pesticides, mais également de résidus médicamenteux et de métaux lourds.

Chine – Le 26 avril 2013, l'Institut Pasteur de Shanghai – Académie des sciences de Chine (IPSCAS) a inauguré son nouveau site dans le centre de Shanghai, sur le campus des Instituts des sciences biologiques de Shanghai (SIBS) en présence du président François Hollande.

Accords de partenariats

- Le 17 décembre 2013, l'université de Hong Kong (HKU) et l'Institut Pasteur ont signé un nouvel accord de collaboration créant le Pôle de recherche université de Hong Kong - Pasteur.

- Le renouvellement de l'accord de collaboration entre l'Institut Pasteur et le Conseil national des sciences et de la technologie du Mexique (Conacyt) a été signé le 11 juin 2013 dans le cadre du Forum franco-mexicain pour la recherche et l'innovation.

- L'Institut Pasteur et l'AFD ont signé, le 12 mars 2013, une convention de financement pour soutenir le projet ECOMORE – ECONOMIC development, ecosystem MODifications, and emerging infectious diseases Risk Evaluation – (voir encadré page 40), qui a pour objectif d'évaluer le risque d'émergence de maladies infectieuses lié au développement économique et aux modifications de l'écosystème.

- L'Institut Pasteur et le ministère de la Santé d'Arabie saoudite ont signé, le 6 novembre 2013,

80 bourses internationales en 2013

66 bourses financées par la Division International de l'Institut Pasteur, dont

4 bourses doctorales
2 bourses postdoctorales
21 bourses de stages
23 bourses d'études
16 bourses de congrès

14 bourses cofinancées par la division International et des partenaires, dont

11 bourses de la Fondation Pierre Ledoux-Jeunesse internationale
2 bourses de la principauté de Monaco
1 bourse doctorale de la Fondation Total

Enseignements internationaux

Chaque année, des activités de formation sont organisées au sein du Réseau International des Instituts Pasteur. Elles sont destinées aux chercheurs, techniciens ou étudiants locaux des instituts, mais également aux personnels extérieurs (ministères, universités), qui peuvent ensuite utiliser leur acquis dans d'autres structures nationales ou régionales. En 2013, les cours et ateliers financés par le RIIP sont au nombre de seize. Ils ont été dispensés dans onze pays, dont trois en Afrique, quatre en Asie, un en Amérique latine et deux en Afrique du Nord.



Lawrence Ayong
Chef d'un groupe de recherche à quatre ans (G4)
Centre Pasteur du Cameroun



« L'opportunité unique d'explorer librement mes rêves scientifiques... »

Après un stage postdoctoral aux États-Unis en parasitologie moléculaire, je rejoins l'Institut Pasteur de Corée comme chef d'équipe de recherche de médicaments contre le paludisme, avant d'être retenu pour fonder et diriger un nouveau groupe à quatre ans (G4) – Corrélats moléculaires, immunologiques et pharmacologiques entre le portage des gamétocytes et la résistance aux antipaludéens au Cameroun – au Centre Pasteur du Cameroun. Mes recherches concernent la résistance aux antipaludéens, l'innovation vaccinale, ainsi que l'épidémiologie moléculaire des différents stades de transmission du paludisme. Le programme G4 du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) m'offre l'opportunité unique d'explorer librement mes rêves scientifiques, tout en revenant auprès de ma famille. Il me donne la chance exceptionnelle de développer de nouveaux thèmes de recherches, d'importance majeure pour la santé publique dans mon pays, et de créer de nouvelles collaborations avec les autres instituts du RIIP. Grâce à ce programme, mon institution d'accueil, le Centre Pasteur du Cameroun, pourra bénéficier du renforcement de moyens humains et d'infrastructures dont il a besoin pour entreprendre des projets de recherche de niveau international sur le paludisme et sur d'autres agents pathogènes humains. Il pourra ainsi contribuer de manière significative aux collaborations de recherche multicentriques envisagées par l'équipe Paludisme du RIIP.



un accord de collaboration dans le domaine de la santé en présence de l'ambassadeur de France en Arabie saoudite, Bertrand Besancenot. Cet accord a pour objectif de développer les collaborations scientifiques dans le domaine de la recherche sur les maladies infectieuses ainsi que l'accueil de scientifiques saoudiens à l'Institut Pasteur.

Anniversaires

Tunisie - L'Institut Pasteur de Tunis, institut national tunisien sous la tutelle du ministère de la Santé, a célébré ses 120 ans.

Russie - L'Institut Pasteur de Saint-Petersbourg a fêté ses 90 ans et ses 20 ans de présence au sein du Réseau International des Instituts Pasteur.

Cambodge - L'Institut Pasteur du Cambodge a célébré ses 60 ans le 11 mars 2013.

UNE POLITIQUE D'ATTRACTIVITÉ POUR LES JEUNES CHERCHEURS

Création de groupes de recherche à quatre ans

Deux groupes de recherche à quatre ans (G4) ont débuté en 2013 pour permettre à de jeunes chercheurs postdoctorants de développer un programme de recherche dans le RIIP. L'un est installé au Centre Pasteur du Cameroun (voir portrait page 39), l'autre à l'Institut Pasteur de Bangui.

Soutenir la formation des chercheurs

La formation de jeunes chercheurs est l'une des missions essentielles du RIIP. Pour dynamiser la politique de formation à l'international, l'Institut Pasteur a développé des moyens et des outils importants. Le fonds Calmette et Yersin permet le financement d'un ambitieux programme de formation destiné aux scientifiques et chercheurs internationaux. Celui-ci vise à développer, notamment dans des pays aux ressources limitées, la formation continue, la réalisation de stages et des programmes internationaux de thèses (PhD programme) et de postdoctorats. L'Institut Pasteur soutient ainsi chaque année, par des bourses internationales, des scientifiques du réseau en leur permettant de suivre des cours ou d'effectuer des stages à Paris, dans un institut du RIIP ou dans une autre institution de recherche. Ces programmes offrent également la possibilité à des chercheurs de réaliser des thèses ou des stages postdoctoraux dans le RIIP dans des pays de zones endémiques. Autre pilier de cette politique, le Réseau International des Instituts Pasteur organise des cours internationaux et développe des programmes de formations en partenariat avec les universités des sciences, de médecine, et les institutions locales.



Zoom sur... un projet « régional associant environnement et santé »

Comment évaluer les conséquences du développement économique et les changements écologiques qu'il entraîne sur la santé humaine ? C'est autour de cette question qu'est né le projet ECOMORE (développement économique, modification de l'écosystème et maladies infectieuses émergentes risques et évaluation), lancé en 2013 et financé à hauteur de 2,7 millions d'euros par l'Agence française de développement (AFD). Ce projet, déployé dans quatre pays d'Asie du Sud-Est - Vietnam, Cambodge, Laos et Myanmar - a pour coordinateur Yves Froehlich, localisé à l'Institut Pasteur du Cambodge.

Au Vietnam, il s'agit de mesurer l'impact sanitaire de l'intensification des pratiques d'élevage porcin en termes de risque de zoonoses et de pollution environnementale. Au Cambodge, la question porte sur l'impact de la construction de nombreuses routes, qui modifie la progression des maladies. Au Laos, la question est de savoir s'il existe un risque accru de contracter une maladie vectorielle (paludisme, dengue et chikungunya) pour les travailleurs des plantations d'hévéas afin de prévenir le risque. Au Myanmar, le développement économique, l'ouverture des frontières et les mouvements de population nécessitent de renforcer la surveillance des virus respiratoires, tels que le SARS et la grippe aviaire, et d'améliorer les capacités de diagnostic. Dans toutes ces composantes du projet se retrouve l'idée de mettre en place des études scientifiques de terrain pour répondre à des problématiques de santé publique intégrant les choix économiques, l'impact environnemental et la santé humaine et animale.

Chaque composante est conduite grâce à l'expertise et l'implication de trois instituts membres du RIIP (Institut Pasteur du Cambodge et Institut Pasteur du Laos ainsi que l'Institut national d'hygiène et d'épidémiologie [NIHE] de Hanoi, au Vietnam) et d'organismes gouvernementaux des pays concernés, comme le Laboratoire national de la santé au Myanmar. « *De nouveaux outils, des preuves scientifiques et des recommandations sont aujourd'hui nécessaires pour accompagner le développement économique de la région, conclut Maud Seguy, chargée du projet au sein de la division International à Paris. Le projet ECOMORE nous donne l'opportunité d'apporter notre contribution et notre aide aux autorités nationales. Dans le même esprit selon lequel Louis Pasteur avait conçu le rôle de l'Institut Pasteur dans le monde.* »

Un réseau mondial



Enseignement

« Dans le champ de l'observation, le hasard ne favorise que les esprits bien préparés. »

Louis Pasteur

Chiara De Pascalis
étudiante du Pasteur-Paris University
International Doctoral Program

« Je peux partager mes idées
et ma curiosité pour la science. »

J'ai commencé mon doctorat avec le programme doctoral international Pasteur-Paris Université en octobre 2013. C'est une grande opportunité pour moi de travailler à l'Institut Pasteur, dans un centre à la pointe de la recherche et qui offre un environnement de travail très stimulant. L'atmosphère y est incroyable et très internationale : j'ai rencontré de nouvelles personnes avec qui je peux partager mes idées et ma curiosité pour la science. Même si une thèse peut parfois être exigeante, j'apprécie pleinement cette expérience privilégiée !



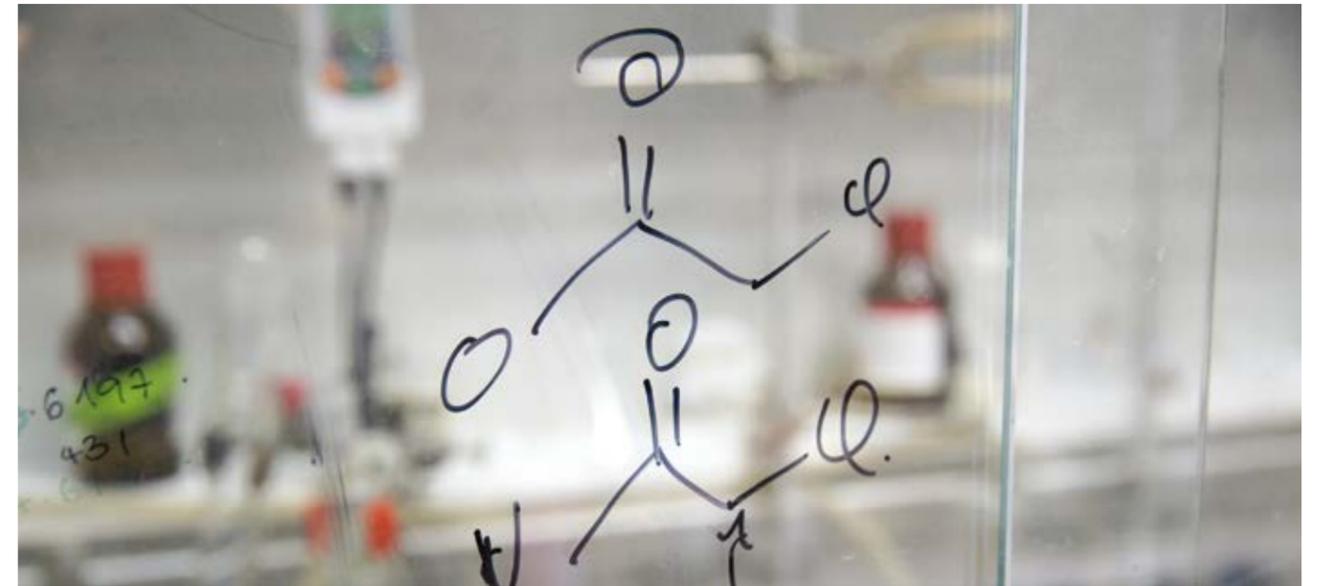
La transmission des valeurs

Théoriques et pratiques, les cours dispensés par le centre d'enseignement de l'Institut Pasteur sont organisés et assurés par des chercheurs de l'Institut ou d'autres organismes. L'Institut Pasteur est également un centre de formation pour de jeunes scientifiques, français et étrangers, qui y effectuent leurs travaux de master et de doctorat.

27 cours

500 participants

220 doctorants



Depuis sa fondation, l'enseignement et la formation sont l'une des missions de l'Institut Pasteur. Chaque année, 500 personnes suivent les cours dispensés au centre d'enseignement, et plus de 300 jeunes scientifiques sont également accueillis au sein des laboratoires de l'Institut Pasteur pour y réaliser leur projet de recherche de thèse et de master.

UN ENVIRONNEMENT DÉDIÉ ET DES COURS DIVERSIFIÉS

Le centre d'enseignement est installé dans l'ancien hôpital Pasteur; il dispose d'une infrastructure exceptionnelle pour l'enseignement théorique et pratique de multiples disciplines relevant de la microbiologie, de la génomique, de l'immunologie, de la vaccinologie, des neurosciences, de la biologie cellulaire et des différentes disciplines de l'épidémiologie. Il dispense chaque année une trentaine de cours, d'une durée variant d'une à douze semaines. Les cours sont destinés à des étudiants des universités françaises et étrangères et des centres hospitaliers universitaires, ainsi qu'à des professionnels en activité, scientifiques, médecins et vétérinaires, qui souhaitent compléter leur formation.

De nombreux enseignements sont accrédités dans des cursus universitaires, soit de deuxième année de master des universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie, Paris-Diderot et Paris-Sud, soit du mastère spécialisé en santé publique de l'École Pasteur-Cnam de santé publique. Hors cursus, ils peuvent conduire à la délivrance, par les universités partenaires, de diplômes universitaires. La plu-

part des cours peuvent également être suivis comme modules d'école doctorale par des étudiants en thèse.

De nouveaux cours sont régulièrement créés pour suivre les progrès les plus récents; ainsi, en 2013, ont été créés le cours « Progrès de la biologie des cellules souches » en partenariat avec le LabEx Revive et le cours Génétique des populations humaines et épidémiologie génétique en partenariat avec le LabEx Milieu intérieur. Les enseignements de l'Institut Pasteur bénéficient du soutien des plates-formes technologiques du campus, notamment de l'Imagopole, ainsi que du Centre d'immunologie humaine.

UN ENSEIGNEMENT OUVERT SUR LE MONDE

Le centre d'enseignement accueille étudiants, scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs et vétérinaires venant du monde entier. Ainsi, chaque année, plus de 200 participants étrangers d'une soixantaine de nationalités viennent suivre des cours sur le campus. Dans le cadre de l'ouverture internationale, qui concerne aussi bien les participants que les intervenants, un nombre croissant d'enseignements est dispensé en anglais. Le centre d'enseignement héberge régulièrement des cours organisés par des scientifiques du campus en partenariat avec l'Organisation européenne de biologie moléculaire (EMBO).

L'Institut Pasteur est un creuset de formation pour de nombreux jeunes scientifiques. Chacun des laboratoires de recherche de l'Institut Pasteur est affilié à une école doctorale accréditée par une

« Le centre d'enseignement accueille étudiants, scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs et vétérinaires venant du monde entier. »



60 nationalités représentées

100 stagiaires de master

université parisienne et participe à l'encadrement et à la formation de doctorants. Environ 220 doctorants réalisent leur projet de recherche dans les laboratoires de l'Institut. Le programme doctoral international Pasteur-Paris Université, qui a fait l'objet d'accords avec les universités Paris-Descartes, Pierre-et-Marie-Curie et Paris-Diderot, est ouvert à des étudiants ayant effectué leurs études dans une université étrangère. Il s'agit d'une formation de trois ans menant à une thèse de doctorat d'université. La promotion 2013 François Jacob accueille quinze étudiants venant d'Espagne, de Hong-Kong, d'Inde, d'Italie, du Portugal, de Roumanie, de Serbie et des

États-Unis (voir portrait page 43). Chaque promotion comprend des étudiants de thématiques très différentes qui sont amenés à interagir à l'occasion d'activités communes, tels que les séminaires bibliographiques et la retraite annuelle du programme doctoral international.

Le mastère spécialisé en santé publique, qui est accrédité par la Conférence des grandes écoles, est réalisé en collaboration avec le Conservatoire national des arts et métiers (Cnam) et l'École des hautes études en santé publique (EHESP), dans le cadre de l'École Pasteur-Cnam de santé publique. Il s'adresse à un public de professionnels ou

d'étudiants en fin de cursus, de médecins, vétérinaires, pharmaciens, biologistes, membres des agences sanitaires et personnels d'organisations internationales. Après une formation théorique d'un semestre, les étudiants effectuent un stage de six mois dans le domaine des maladies infectieuses, en France ou dans l'un des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur, à l'issue duquel ils rédigent un mémoire. La soutenance a lieu en décembre. La promotion 2013 a accueilli 21 personnes, dont une dizaine venant d'Algérie, d'Allemagne, du Burkina Faso, du Cameroun, d'Espagne, d'Italie, du Luxembourg, du Tchad et de Russie.



3 QUESTIONS À...
Shahragim Tajbakhsh
 coresponsable du nouveau cours
 « Progrès de la biologie des
 cellules souches »

« Intéresser des étudiants
 brillants et motivés, qui
 viendront nourrir et enrichir
 nos réseaux scientifiques, et
 peut-être même constituer de
 futurs collaborateurs pour
 l'Institut Pasteur... »

Pourquoi avoir créé ce cours sur les cellules souches ?

Il s'agit du premier cours « multi-organismes » sur les cellules souches : nous y abordons la problématique des cellules souches chez l'homme et la souris, mais également chez la drosophile, le poisson-zèbre, le poulet et la caille. L'intérêt est de pouvoir comprendre quelles sont les stratégies utilisées par les cellules souches chez ces organismes, qui ont des fonctionnements et des durées de vie très différents. Des cellules souches embryonnaires ES aux cellules iPS, le cours propose l'étude de plusieurs types de cellules souches aux propriétés, fonctions et potentiels de différenciation bien distincts.

Qu'est-ce qui fait la particularité de cet enseignement ?

Lorsque nous avons conçu ce cours avec François Schweisguth (coresponsable), nous avons souhaité qu'il puisse répondre le plus concrètement possible aux questions que se posent, devant leur paillasse, les doctorants et les postdoctorants en matière de biologie du développement. Nous avons donc imaginé un système de binômes, associant des experts de l'Institut Pasteur et les meilleurs spécialistes internationaux du domaine, afin que ces derniers puissent, pendant deux semaines, dispenser leurs connaissances théoriques, mais également leur savoir-faire pratique et leurs « recettes » de laboratoire. L'effectif réduit d'étudiants favorise un

échange direct avec les intervenants extérieurs de renom. Cela constitue à notre sens le grand atout de ces cours.

Quel bilan tirez-vous de la première session en 2013 ?

Quatorze doctorants et postdoctorants du monde entier ont suivi ce nouvel enseignement qui a bénéficié de l'expertise de dix intervenants extérieurs. Grâce au financement du LabEx Revive dédié à l'étude des cellules souches, nous avons pu équiper, dès la première année, les salles de travaux pratiques de matériel de pointe, notamment pour la microscopie. La compétence du personnel et l'équipement complet et performant du centre d'enseignement de l'Institut Pasteur ont également fait partie des éléments qui ont fortement contribué à la qualité des enseignements proposés. Nous espérons, en déployant ces conditions privilégiées, pouvoir intéresser des étudiants brillants et motivés, qui viendront nourrir et enrichir nos réseaux scientifiques, et peut-être même constituer de futurs collaborateurs pour l'Institut Pasteur.

Les doctorants à l'honneur

Le 30 septembre 2013 s'est tenue à l'Institut Pasteur la première cérémonie en l'honneur des doctorants du campus ayant soutenu leur thèse de sciences dans l'année. À la fois solennel et convivial, l'événement a été inauguré par Jules Hoffmann, qui a reçu en 2011 la médaille d'or du CNRS et le prix Nobel de physiologie ou médecine. Celui-ci a, pour l'occasion, présenté une conférence sur la pratique de l'activité scientifique et les processus de la découverte dans la recherche, ainsi qu'un témoignage sur son parcours personnel. Cette cérémonie, qui a rassemblé des personnels de l'Institut Pasteur, des invités des nouveaux diplômés et des représentants des organisations partenaires, a pour vocation de devenir annuelle : la prochaine édition est prévue en décembre 2014, avec pour parrain le mathématicien Cédric Villani.

Santé

« Il y a la science et les applications de la science, liées entre elles comme le fruit à l'arbre qui l'a porté. »

Louis Pasteur

Johann Cailhol
Médecin au centre médical
de l'Institut Pasteur

« Une émulation
intellectuelle passionnante. »

Il y a une certaine fierté à exercer au centre médical de l'Institut Pasteur, berceau de beaucoup de connaissances et d'outils que nous appliquons au quotidien. Les patients qui viennent nous consulter arrivent parfois de loin, et tous ont des attentes précises... nous veillons à être à leur hauteur. L'environnement scientifique foisonnant et de haut niveau de l'Institut, combiné à des situations cliniques souvent complexes, exerce une émulation intellectuelle passionnante.





L'activité-même de l'Institut Pasteur, orientée vers la santé publique, implique des interactions régulières avec les ministères de la Santé et de la Recherche ou avec les agences ou organes qui en dépendent.

Ainsi, les collections d'échantillons biologiques, outils indispensables à la recherche, font l'objet de déclarations au ministère de la Recherche. De manière plus générale, la position de l'Institut Pasteur en tant que promoteur de projets de recherche clinique nécessite des interactions avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), autorité compétente dans le domaine de la recherche biomédicale qui délivre les autorisations de mise en œuvre des projets.

Centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS

L'Institut Pasteur héberge 15 centres nationaux de référence (à Paris et à Lyon) et 4 CNR-laboratoires associés (en Guyane). Nommés pour cinq ans par le ministre chargé de la Santé, ces laboratoires experts sont des observatoires des maladies transmissibles sur le territoire français. Ils interagissent étroitement avec la Cellule d'intervention biologique d'urgence de l'Institut Pasteur. Ces structures appuient les autorités sanitaires en matière de diagnostic, de surveillance épidémiologique et de recherche, et contribuent à la mission de santé publique de l'Institut Pasteur.

L'activité des CNR placés sous la responsabilité de l'Institut Pasteur bénéficie de l'environnement scientifique des unités qui les hébergent, et des structures d'appui telles que la Cellule d'intervention biologique d'urgence (Cibu). Organisée sur le même mode qu'un CNR, cette cellule joue un rôle primordial en terme d'intervention, puisqu'elle est opérationnelle 24 heures sur 24, 7 jours sur 7. Elle est donc un complément indispensable au fonctionnement des CNR. Sept de ces CNR sont également centres collaborateurs pour l'OMS (CCOMS), et un CNR-CCOMS a été désigné laboratoire de référence de l'Organisation mondiale de la santé animale.

VIRUS INFLUENZAE

La saison de surveillance 2012-2013 a été marquée par une épidémie grippale d'intensité élevée et plus longue que les années précédentes. Le CNR des virus *Influenzae* a dans ce contexte reçu pour analyse plus de 2 700 prélèvements, dont la moitié se sont révélés positifs pour l'un des trois virus ayant circulé. Sur le plan international, l'émergence du coronavirus MERS-CoV en Arabie saoudite et du virus grippal H7N9 en Chine a mobilisé l'ensemble de la communauté internationale, pour prendre en charge tout voyageur présentant une symptomatologie respiratoire sévère à son retour. Le CNR a mis en place les outils nécessaires à la détection de ces nouveaux virus et a aussi réalisé pour MERS-CoV la diffusion de la technique et du contrôle positif aux laboratoires hospitaliers chargés de l'investigation des cas possibles. Dans ce contexte, le CNR a participé à la détection des deux cas français hospitalisés à Lille. Les investigations scientifiques effectuées autour de ces deux cas ont permis de mettre en évidence une transmission interhumaine encore inefficace à grande échelle à ce jour.

RAGE

Le 31 octobre 2013, le CNR a diagnostiqué enragé un chaton découvert dans la rue le 25 octobre

à Argenteuil (Val-d'Oise). La caractérisation du virus a montré qu'il s'agissait d'un cas d'importation du Maroc, ce qui a été ultérieurement confirmé au travers de l'enquête épidémiologique qui a permis de dater l'importation à fin septembre. À la suite de l'enquête des services sanitaires du Val-d'Oise, 44 personnes exposées ont été identifiées, dont 20 ont bénéficié d'une prophylaxie postexposition. Par ailleurs, le 5 août 2013, un nouveau lyssavirus a été identifié chez une chauve-souris provenant de Savoie. Il s'agit du troisième isolement de Bokeloh bat lyssavirus en Europe. Plusieurs personnes de la même famille ont été exposées et ont reçu une prophylaxie postexposition. Trois mois après, aucun cas secondaire n'était à déplorer. Ces deux épisodes démontrent la nécessité de poursuivre la surveillance de la rage chez l'homme et chez l'animal afin d'identifier rapidement les risques et de protéger la population française par des mesures appropriées.

GUYANE ET ANTILLES

Le laboratoire Virologie de l'Institut Pasteur de la Guyane héberge trois CNR-laboratoires associés, pour les arbovirus, les virus *Influenzae* et les hantavirus. L'année 2013 a été particulièrement dense pour le CNR des arbovirus, en raison notamment d'une épidémie de dengue exceptionnellement longue et intense en Guyane. En fin d'année, le virus chikungunya est en outre apparu dans les Antilles françaises et une situation épidémique s'est déclarée dès décembre à Saint-Martin et à Saint-Barthélemy. Le CNR des virus *Influenzae* a de son côté vu circuler au premier semestre les souches A/H1N1pdm09, souches B/Yamagata et en moindre proportion les souches A/H3N2. Pour répondre aux alertes sanitaires internationales liées à l'émergence des virus MERS-coronavirus et des virus grippaux d'origine aviaire H7/N9, ce CNR a renforcé ses capacités de diagnostic. Cela a également permis d'identifier d'autres virus respiratoires circulants,

comme les virus respiratoires syncytiaux (VRS). Enfin, l'activité de diagnostic en lien avec le CNR des hantavirus a, quant à elle, permis l'identification du virus Maripa comme responsable du quatrième cas humain d'infection par un hantavirus depuis 2008. Des investigations de terrain ont été menées autour de ce cas, afin d'identifier les rongeurs, potentiellement réservoirs de ce virus mortel dans 75 % des cas observés en Guyane.

ANAÉROBIES ET BOTULISME

Le botulisme est une maladie rare mais grave provoquée par certaines bactéries du genre *Clostridium*, dont les toxines bloquent la transmission entre nerf et muscle et conduisent à la paralysie respiratoire et locomotrice. En 2013, le CNR des bactéries anaérobies et du botulisme a procédé au diagnostic biologique de dix foyers de botulisme regroupant un total de quinze cas. La plupart d'entre eux étaient liés à un botulisme alimentaire. Quatre autres étaient des cas de botulisme infantile. Bien que rare, le botulisme infantile a été plus régulièrement signalé au cours de ces dernières années. Fait nouveau : une des souches de *Clostridium botulinum A* isolée d'un nourrisson s'est révélée résistante aux bêta-lactamines et aux céphalosporines. Le botulisme animal fait l'objet au CNR d'identification ou de typage en complément de premières analyses réalisées par les laboratoires vétérinaires. En 2013, 177 échantillons d'origine vétérinaire et 176 d'origine alimentaire ont été analysés. Le botulisme de type C, D, ou mosaïque C/D ou D/C, sévit notamment dans les élevages de volailles et dans certains élevages de bovins. Le botulisme reste préoccupant dans ces types d'élevages, avec de nombreux foyers chaque année et un risque pour la santé publique.

Centre médical

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

Outre les vaccinations et les conseils aux voyageurs, pour enfants et adultes, notamment pour les patients fragiles (VIH ou transplantés d'organes) et le traitement de maladies importées au retour de voyage, une part importante de l'activité du CMIP est consacrée à l'infection par le VIH, aux maladies infectieuses comme la maladie de Lyme, au traitement postexposition, au virus de la rage (activité pour laquelle le CMIP perçoit une subvention de l'agence régionale de santé Île-de-France) et à la dermatologie, dont notamment la prise en charge de la maladie de Verneuil. Certaines de ces pathologies sont suivies en collaboration avec le CHU Necker-Enfants malades.

Par ailleurs, la consultation en allergologie générale assure la prise en charge de la plus grande cohorte nationale concernant l'angio-œdème héréditaire. Le CMIP participe également à la recherche clinique, en lien direct avec ses orientations médicales : cohortes et études thérapeutiques de l'infection à VIH, physiopathologie de la maladie de Verneuil (en collaboration avec l'hôpital Necker et la plate-forme ICAREB), vacci-nologie (par exemple, interaction des vaccins fièvre jaune et rougeole chez l'enfant), épidémiologie de la multirésistance bactérienne au retour de voyage, physiopathologie de l'anosmie postinfectieuse.



76 539 vaccins administrés

2 393 consultations
pour la rage

122 023 consultations
en maladies infectieuses et tropicales

6 905 consultations
en allergologie

52 748 passages au centre
de vaccinations internationales

Recherche clinique

La mission de santé publique de l'Institut Pasteur consiste à favoriser le passage de découvertes scientifiques issues de la recherche de laboratoires pasteuriens vers leurs applications dans le domaine de la santé humaine.

DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE À LA RECHERCHE CLINIQUE : UN EFFORT DE PROFESSIONNALISATION

Au sein de l'Institut Pasteur, le Pôle intégré de recherche clinique (PIRC) possède les compétences nécessaires à la mise en œuvre des projets de recherche clinique, depuis l'initiation jusqu'à la valorisation des résultats obtenus.

L'Institut Pasteur promoteur

En tant que promoteur¹ de recherches sur les personnes, l'Institut Pasteur soutient le *continuum* de la recherche fondamentale vers la recherche clinique. Le PIRC assure la représentation de l'Institut Pasteur en tant que promoteur. Depuis 2009, le PIRC a suivi 209 dossiers. En 2013, la conformité réglementaire, juridique et éthique de 32 nouveaux projets de recherche clinique a été examinée par le Comité de recherche clinique. Ce chiffre est en diminution sensible par rapport à 2012. Pour ces dossiers, l'Institut Pasteur s'est porté promoteur-responsable légal à 66 % (+ 3 points) de ces projets. On note que 28 % (+ 4 points) concernaient le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP).

Développement des thérapies innovantes : de la préclinique à la clinique

L'année 2013 a également vu l'avancée de plusieurs projets d'envergure pilotés par le PIRC tels que le projet MAG-Tn3 (vaccin thérapeutique contre le cancer du sein), pour lequel l'essai clinique est en cours de préparation, et le projet de thérapie génique Sanfilippo B, pour lequel l'essai clinique a débuté en septembre 2013. L'inclusion du premier patient a été réalisée en octobre 2013. D'autres projets sont encore en phase préclinique tels que les projets Charbon, Stopenterics (FP7) et Antiflu (FP7) pour lesquels le PIRC a été impliqué en 2013 et a assuré dans la coordination des activités liées à la production des lots destinés aux études de toxicologie réglementaire.

Former... et informer

Un tout nouveau cours sur la recherche clinique (Clinical Research in the Institut Pasteur International Network - CREPIN) considérant les spécificités des pays du Sud a été créé dans le Réseau International des Instituts Pasteur. La première session de ce cours itinérant, subventionné par la Division International, a été accueillie en 2013 par l'Institut Pasteur du Cambodge. La quatrième saison des « Ateliers du PIRC » a continué à animer des sessions de réflexion dans le domaine de la recherche clinique, en abordant des thèmes innovants et d'actualité, ce qui a permis de satisfaire un large public.



1. Le promoteur est l'entité qui prend l'initiative et assume la responsabilité de la recherche.

Expertise et ressources

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



Applications de la recherche

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

Avec 51 déclarations d'invention (DI) établies en 2013, l'activité d'innovation de l'Institut Pasteur s'est maintenue à un bon niveau. La stratégie de propriété intellectuelle via l'extension et la défense de brevets importants a continué à mobiliser son expertise : un deuxième brevet clef du domaine du sida a par exemple été prolongé jusqu'en 2029. Enfin, la croissance en volume des activités de recherche partenariale s'est poursuivie. Globalement, en 2013, les activités de valorisation auront généré un produit voisin de 40 millions d'euros, avec la prise en compte partielle d'un revenu exceptionnel 2013 étalé sur plusieurs années.

FAVORISER ET ACCÉLÉRER L'ÉMERGENCE DE L'INNOVATION

Les équipes de la direction des applications de la recherche et des relations industrielles ont rencontré la quasi-totalité des responsables d'unités de recherche de l'Institut Pasteur et participé à toutes les réunions départementales. L'objectif reste d'augmenter le nombre de DI et, à fin 2013, environ 30 DI potentielles ont été identifiées qui pourraient générer 10 DI.

OPTIMISER LA MATURATION DES PROJETS

Les actions de maturation ont été poursuivies activement. Au cours de l'année 2013, les appels d'offres Pasteurinnov, Valoexpress ont été poursuivis. De plus, un programme « consolidation de DI » a été lancé pour améliorer la protection brevet de ces DI, ainsi qu'un programme « technophare », pour supporter un développement technologique à potentiel. Le budget total de ces actions s'est élevé à près d'un million d'euros (dont les deux tiers sur les fonds de l'Institut Carnot maladies infectieuses) et à sept postes dédiés.

COMPLÉTER LE POTENTIEL DE VALORISATION INTERNE AVEC DES RESSOURCES EXTERNES

Les nouveaux vecteurs de valorisation sont en place ou en cours de mise en place.

- Le consortium de valorisation thématique (CVT) Sud, en coopération avec l'Institut de recherche pour le développement (IRD) et le Centre de coopération internationale en recherche agronomique pour le développement (Cirad) dispose d'un portefeuille de technologies à valoriser issues de l'Institut Pasteur.
- Global Care, l'Institut Carnot Santé international, est en place sous la responsabilité de l'Institut Pasteur.
- Le domaine de valorisation stratégique (DVS) « innovation en vaccinologie » se met en place sous la coresponsabilité de l'Institut Pasteur et de l'Inserm.

Un autre domaine de valorisation stratégique est en émergence : celui des biomarqueurs et tests compagnons. L'Institut Pasteur s'est porté candidat pour en prendre la responsabilité.

« Un deuxième brevet clef dans le domaine du sida a été prolongé jusqu'en 2029. »

CONSOLIDER LE PORTEFEUILLE DE BREVETS ET DÉVELOPPER UNE STRATÉGIE INNOVANTE DE PROTECTION

Certains des brevets de l'Institut Pasteur ont été étendus ou renforcés. Ainsi, un deuxième brevet portant sur le virus du sida VIH-1 a obtenu une prolongation (« continuation ») accordée par l'Of-

fice américain des brevets et des marques (USPTO) jusqu'en 2029. Ces obtentions ont permis de rediscuter les conditions de certains contrats de licence passés et de négocier de nouveaux contrats. L'évolution technologique des techniques de séquençage à haut débit laissant présager des évolutions des approches de diagnostic, une stratégie de développement d'une propriété intellectuelle sur des kits de diagnostics basés sur cette nouvelle technologie a été mise en place. Un premier brevet pilote concernant un diagnostic très largement utilisé a été déposé. Des réunions de travail avec des scientifiques du campus ont été organisées pour identifier de nouvelles opportunités de génération de propriété intellectuelle. Cela devrait conduire à plusieurs dépôts de brevets offensifs en 2014.

DÉFENDRE FERMEMENT LES DROITS DE L'INSTITUT PASTEUR

Comme chaque année, des opérations de défense ont été entreprises pour assurer le respect des droits de l'Institut Pasteur. Cette mission, assurée conjointement avec la direction juridique, a mobilisé des compétences nombreuses pour discuter avec certains de nos grands partenaires, afin que l'Institut Pasteur bénéficie d'un juste retour sur les droits concédés.

RENFORCER LA RECHERCHE PARTENARIALE AVEC DE NOUVEAUX ACTEURS

L'activité contractuelle conduite avec la direction juridique est restée élevée, avec plus de 170 contrats gérés. Parmi eux, 13 sont des nouveaux contrats de licence, avec pour certains des retours potentiels importants dans les prochaines années en cas de succès, et 14 sont des



51 déclarations d'inventions

13 accords de licence

29 demandes de brevets prioritaires

14 accords de recherche partenariale

nouveaux contrats de collaboration de recherche. Cette dernière catégorie a encore connu une croissance significative pour la quatrième année. Le panel des partenaires industriels a encore été élargi, notamment en direction des firmes de technologie. Parmi les faits marquants, on peut signaler le renouvellement et l'extension d'un contrat avec une grande firme japonaise et le début d'une collaboration avec une firme internationale dans le domaine du dispositif médical.

Le partenariat stratégique entre l'Institut Pasteur et l'Institut de recherche technologique (IRT) Bioaster a permis de signer en décembre 2013 le premier accord de consortium jamais signé par l'IRT fondé sur des bases équilibrées et respectueuses de toutes les parties. Les termes de cet accord négociés par la Darii sont désormais largement utilisés pour de nombreux autres accords de consortium.

ACCOMPAGNER LES JEUNES SOCIÉTÉS ET FAVORISER LEUR DÉVELOPPEMENT

En hébergeant certaines d'entre elles sur son campus à Paris, notamment dans les nouveaux locaux du bâtiment François Jacob, et en participant à leurs instances de décision, l'Institut Pasteur accompagne le développement des jeunes entreprises établies sur la base de technologies issues de ses laboratoires. En 2013, une de ces sociétés a démarré un essai de phase I de son vaccin thérapeutique contre le sida.

Deux des projets de création d'entreprise issus de l'Institut ont été lauréats du concours Émergence du ministère de la Recherche. Pour apporter des fonds nécessaires au démarrage des projets de création d'entreprise, un partenariat supplémentaire avec un nouveau fonds d'amorçage a été établi. De plus, pour les projets de diagnostics,

un projet d'incubateur national a été initié. En 2013, pour la première année, l'Institut Pasteur a mis en place une gestion active de ses participations au sein des différentes sociétés issues de son campus.

CONTRIBUER AUX ACTIONS DE VALORISATION DANS LE RÉSEAU DES INSTITUTS PASTEUR INTERNATIONAUX

Par la contribution active à des accords de partenariat (Institut Pasteur Montevideo) ou à des dépôts de brevet (Institut Pasteur Nouméa) ou par la participation à des comités d'experts (Institut Pasteur Corée), ou encore par le rôle de conseil auprès de plusieurs d'entre eux (exemple : Institut Pasteur de Shanghai), l'Institut Pasteur s'implique de plus en plus auprès des instituts du réseau international.

Ressources humaines

Évolution des organisations, accueil, emploi des jeunes et des seniors, tels sont les grands axes de la politique ressources humaines menée en 2013.

ÉVOLUTION DES EFFECTIFS / TENDANCES

Au 31 décembre 2013, l'effectif de l'Institut Pasteur s'élevait à 1930 salariés, dont 73 % sous CDI (une part en très légère diminution). Parallèlement, le nombre de contrats en CDD a lui progressé régulièrement. Ces postes sont occupés à 70 % par de jeunes chercheurs, essentiellement doctorants et postdoctorants, avec pour principaux motifs de recrutement l'aide financière individuelle à la formation par la recherche, l'accueil de chercheurs étrangers résidant temporairement en France, ou encore l'accueil dans le cadre d'une convention internationale. Ces contrats aux motifs propres au milieu de la recherche sont indispensables du fait de l'essor des financements sur projets. On peut aussi signaler l'accueil de salariés sous contrat à durée déterminée à objet défini, un contrat dont la durée maximale prévue par la loi (36 mois) est particulièrement adaptée aux activités de recherche.

La communauté pasteurienne accueille par ailleurs un grand nombre de salariés d'organismes extérieurs de recherche (444 au 31 décembre). À 85 %, il s'agit de chercheurs, permanents ou contractuels.

L'évolution des effectifs de l'Institut Pasteur se traduit depuis plusieurs années par un renforcement des populations cadres, un maintien des qualifications techniques supérieures et une diminution des emplois les moins qualifiés. Ces tendances s'expliquent en particulier par un besoin de personnel de plus en plus qualifié afin de suivre l'évolution des techniques et

accompagner les besoins en compétences qui y sont liées (notamment au sein des plateformes de hautes technologies, ou dans le cadre de l'essor de la bio-informatique).

La tendance est également à la mutualisation et à l'optimisation de certaines activités afin de concentrer les efforts tant en termes humains que matériels sur le cœur de métier de l'Institut Pasteur, à savoir la recherche et le soutien à la recherche.

ORGANISATION

La réflexion consacrée à l'évolution et à l'harmonisation des systèmes d'information de l'Institut Pasteur a été poursuivie cette année. Associant l'ensemble des directions support et fonctionnelles, elle vise à mettre en place un système de gestion intégrée (ou ERP) couvrant l'essentiel des fonctionnalités pour la mise en commun d'informations et de données à destination de l'ensemble du campus. Les premières applications pratiques en matière de RH (gestion des temps et des activités par exemple) devraient être mises en œuvre au printemps 2014.

ÉVOLUTION DE LA DIRECTION DES RESSOURCES HUMAINES

L'année 2013 a également été consacrée à la mise en œuvre des premières étapes de la réorganisation de la direction des ressources humaines. Initiée fin 2012, la réflexion vise à

rapprocher les équipes RH des pasteuriens dans une logique de services, de conseils et d'accompagnement. Elle repose sur trois principes. D'une part, une fonction de proximité avec le campus, à travers quatre binômes en charge chacun d'un certain nombre de départements de recherche et de directions. Interlocuteurs privilégiés du campus, ils accompagnent les pasteuriens dans l'ensemble de leurs démarches en matière de RH. D'autre part, des fonctions d'expertises, venant en support de la proximité, et regroupant l'ensemble des différents métiers de la fonction RH, dont le pilotage social, les questions juridiques, l'ingénierie en matière de formation et de recrutement, la communication et les relations sociales. Enfin, des fonctions opérationnelles, assurant le suivi, l'administration, la paie et la gestion du personnel ainsi que le suivi médical.

Fin 2013 s'est également tenue la négociation annuelle au titre de l'année à venir. Celle-ci s'est conclue par un protocole d'accord contenant plusieurs mesures salariales d'ordre général – augmentation générale et prime exceptionnelle – et individuel. La campagne d'augmentation individuelle a été déconnectée du processus d'entretien annuel d'évaluation afin de faire de celui-ci un rendez-vous axé sur les réalisations passées et à venir et sur les compétences à développer et/ou renforcer. S'agissant de la campagne de rémunération annuelle, un outil informatique combinant information et saisie, destiné aux responsables hiérarchiques, a été développé avec l'aide de la direction des systèmes d'information.



2 436
collaborateurs

DONT

1 930
salariés de l'Institut Pasteur

+

444
salariés d'autres organismes de recherche

+

62
stagiaires

SALARIÉS DE L'INSTITUT PASTEUR

40% d'hommes
60% de femmes

DANS LES EMPLOIS CADRES

51,6% de femmes

SUR LE CAMPUS

60
nationalités

Contrat de génération

Un accord important relatif à l'emploi de jeunes et des seniors a été signé en 2013 entre la direction et les organisations syndicales. Intitulé « contrat de génération », il vise à la fois un objectif d'embauche d'au moins 30 jeunes sous CDI sur la durée de l'accord – trois ans – et un maintien de la part des salariés seniors sous CDI (55 ans et plus) à au moins 20 % de l'effectif. Plusieurs dispositions participent en outre à l'accueil et à l'intégration des jeunes (parcours d'accueil, désignation d'un référent, apprentissage, transfert de compétences) tout en veillant à anticiper les évolutions professionnelles des salariés (entretien en cours de carrière, reconversion, formation...).

Développement durable et responsabilité sociétale

Fort de son adhésion au Pacte mondial des Nations unies en 2010, l'Institut Pasteur a poursuivi en 2013 la mise en œuvre de son plan d'actions visant à réduire ses émissions de gaz à effet de serre ainsi que le déploiement de son programme Campus Vert.

Pour la **3^e** année consécutive, l'Institut Pasteur rédige une « Communication sur le progrès », disponible sur le site des Nations unies.



NOUS SOUTENONS
LE PACTE MONDIAL

UN ENGAGEMENT RÉITÉRÉ AU PACTE MONDIAL DES NATIONS UNIES

En 2013, l'Institut Pasteur a maintenu son adhésion au Pacte mondial des Nations unies. Il a dans ce cadre rédigé pour la troisième année consécutive une « Communication sur le progrès », disponible sur le site internet des Nations unies, synthétisant les améliorations réalisées au cours de l'année écoulée. Conformément à son engagement à soutenir et à diffuser les principes relatifs aux droits de l'homme, aux droits du travail, à la protection de l'environnement et à la lutte contre la corruption au sein de sa sphère d'influence, l'Institut Pasteur a également organisé une présentation de ces principes aux directeurs des Instituts Pasteur du Réseau International des Instituts Pasteur pour les encourager à s'engager dans une démarche similaire à celle initiée à l'Institut Pasteur à Paris.

PLAN D' ACTIONS CONTRE LES ÉMISSIONS DE GAZ À EFFET DE SERRE

À la suite du bilan des émissions de gaz à effet de serre établi en 2012, l'Institut Pasteur a

défini un plan d'actions pour limiter, voire réduire ses émissions. À titre d'exemple, un projet de rationalisation et de réhabilitation des chambres froides présentes sur le campus est en cours. Il permet notamment d'identifier les équipements à démanteler définitivement ou à remplacer par un équipement utilisant des fluides frigorigènes plus respectueux de l'environnement tels que le R134a ou le R407c. En 2012-2013, un investissement de 85 000 euros a été consacré au remplacement des équipements fonctionnant avec le fluide frigorigène de type R22.

DES APPELS D'OFFRES PLUS ÉCORESPONSABLES

Après avoir identifié les fournisseurs « écoresponsables » présents dans le catalogue des produits référencés de l'Institut Pasteur, le département Achats, en collaboration avec le service qualité, environnement et développement durable, a travaillé sur l'évolution de sa politique achat, et notamment sur l'intégration, quand cela est possible, de critères « développement durable » (consommation d'énergie basse, type et recyclage des emballages...) dans les appels d'offres lancés pour la fourniture de consommables et de matériels tels que les imprimantes.

Depuis janvier 2013, 80 % des appels d'offres lancés pour le département Achats de type « frais généraux » ont intégré des critères « développement durable » dans la grille d'évaluation des offres. Le premier appel d'offres à bénéficier de cette démarche concernait celui relatif à la gestion des espaces verts de l'Institut Pasteur.

DES NUISANCES SONORES EN BAISSÉ

L'Institut Pasteur est soumis à des exigences réglementaires strictes en matière d'émissions acoustiques. Face à l'augmentation accrue des besoins en froid du campus, principale source de nuisances sonores, plusieurs études ont été engagées par les services techniques de l'Institut Pasteur en 2009. Ces études ont permis d'établir un plan d'actions ciblées, à horizon 2013, de réduction du bruit. Les actions mises en œuvre ont demandé un budget de 4 millions d'euros. Une nouvelle cartographie de bruit présentant l'efficacité de ces actions sera établie en 2014.

RÉCUPÉRATION DES PILES ET BATTERIES USAGÉES

En décembre 2013, l'Institut Pasteur a renforcé la collecte des piles et des batteries usagées sur son site. Outre l'optimisation de cette collecte dans le cadre professionnel, le personnel de l'Institut Pasteur a maintenant la possibilité d'intégrer dans ce circuit les piles et batteries issues d'un usage privé. L'Institut Pasteur s'est pour cela engagé avec un éco-organisme agréé. Il répond ainsi aux exigences de la réglementation tout en supprimant les coûts de traitement et d'élimination liés à cette collecte.



Dons, legs : la générosité au service de la recherche

La générosité du public est à l'origine même de la création de l'Institut Pasteur. Aujourd'hui, les dons, les legs et le mécénat sont toujours au cœur de son financement et constituent l'un des quatre piliers de son budget. Un gage d'indépendance, de réactivité et de liberté, qui accompagne depuis toujours les chercheurs dans leurs découvertes.

DONS

Un seul mot : merci !

Avec une collecte de dons de 23,4 millions d'euros (M€), l'année 2013 a permis de démontrer la grande confiance que les donateurs de l'Institut Pasteur portent en ses chercheurs et les espoirs qu'ils soulèvent. Plus que jamais, l'ensemble des parties prenantes de la générosité de l'Institut Pasteur a su relever un réel défi, à l'issue bien incertaine compte tenu des difficultés économiques rencontrées par bon nombre de ménages français et d'entreprises. L'Institut Pasteur a ainsi vu sa collecte de dons bondir de 15 % en un an. Les valeurs de solidarité et d'entraide qui unissent les chercheurs aux donateurs ont une nouvelle fois permis de montrer que la recherche pasteu-

rienne reste une priorité pour les Français. En 2013, les donateurs particuliers ont encore choisi de soutenir l'Institut dans la durée par prélèvement automatique ; plus de 50 000 nouveaux donateurs ont rejoint les rangs des soutiens de l'Institut ; les dons sur internet ont décollé de 30 % et les grands donateurs ont encore été plus nombreux et généreux. Dans ce contexte, la collecte issue du Pasteurdon, la grande opération annuelle de l'Institut Pasteur qui se tient à la mi-octobre, s'est quant à elle stabilisée, avec des promesses de dons à hauteur d'un million d'euros. Du côté des entreprises, la générosité 2013 a elle aussi été très dynamique. Les mécènes, quel que soit leur secteur d'activité, sont tous demeurés fidèles à l'Institut, et certains ont même intensifié leur soutien, aussi bien en termes de montant que

« L'implication de l'ensemble des donateurs, des plus modestes au plus fortunés, est essentielle à la poursuite et au succès des recherches de l'Institut Pasteur. »

de durée. La collecte de la taxe d'apprentissage, destinée à financer les activités du centre d'enseignement, s'est quant à elle stabilisée à un bon niveau, avec 1,3 M€ collectés. La générosité publique reste un pilier fort du financement et de l'indépendance de l'Institut Pasteur. L'implication

de l'ensemble des donateurs, des plus modestes au plus fortunés, est essentielle à la poursuite et au succès de ses recherches. Qu'ils soient ici vivement remerciés de leur soutien si fidèle.

LEGS ET DONATIONS

De forts contrastes

L'année 2013 a été marquée par une hausse du nombre de nouveaux dossiers reçus – près de 110 – pour les legs et les donations, représentant un montant global de 30 % inférieur aux legs reçus en 2012. Les legs consentis à l'Institut Pasteur sont majoritairement et de plus en plus souvent partagés avec d'autres institutions, ce qui a des répercussions sur les montants collectés. Les montants cumulés des legs et donations comptabilisés en 2013 s'élèvent à 34,6 M€, contre 30,6 M€ en 2012. Les assurances-vie constituent toujours une ressource récurrente de premier plan avec près de 7 M€. Les contrats sont, tout comme les legs et les donations, exonérés 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. Il a obtenu sa reconduction annuelle et prépare d'ores et déjà son renouvellement triennal en 2014.

Les nouveaux canaux de communication

De plus en plus de personnes s'adressent chaque année au service des legs afin d'obtenir des informations sur la façon de consentir une libéralité à l'Institut Pasteur – un legs, une donation ou une assurance-vie –, ou pour connaître les mécanismes plus innovants comme la donation temporaire d'usufruit et la donation posthume. Ces demandes sont accueillies depuis 2012 par une personne dédiée à la relation avec les testateurs, qui trouvent auprès d'elle écoute et conseils, comme auprès des juristes du service. En 2013, la brochure d'information a dans cette même optique entièrement été refondue pour être plus intelligible et donner des conseils techniques, pratiques et simples sur la conduite d'un projet de legs ou de donation.

Une campagne de promotion des legs et donations a par ailleurs été lancée dans la presse grand public et dans la presse spécialisée pour mieux faire connaître ces modes de soutien historiques et fondateurs qui ne se sont jamais démentis.

La troisième édition des assises de la philanthropie s'est déroulée à l'Institut Pasteur en avril 2013. Plus de 450 personnes sont venues assister aux conférences et débats autour du thème de l'intérêt général. Cette manifestation s'inscrit désormais comme le rendez-vous de référence des professionnels de la philanthropie. Le *think tank* Fiducie philanthropique reste quant à lui une plate-forme d'échanges sur toutes les questions fiscales et patrimoniales liées à l'action philanthropique, unique en son genre.

« L'Institut Pasteur tient à exprimer sa profonde gratitude aux généreux bienfaiteurs disparus au cours de l'année 2013, qui, par leurs legs, donations ou assurances-vie, ont contribué au financement des recherches menées dans ses laboratoires. Qu'il leur soit ici rendu hommage. »



Communication et mécénat

L'année 2013 a constitué pour l'Institut Pasteur une année de consolidation et de développement des actions et programmes initiés auparavant, tout en développant un nouveau concept autour de « l'Incurable curiosité ». Les équipes de la direction de la communication et du mécénat se sont également investies pour faire connaître à ses différents publics les réalisations et les succès qui ont contribué à renforcer la notoriété et la réputation de l'Institut Pasteur, lui permettant ainsi de réaliser sa meilleure année en collecte de fonds.

Tout au long de l'année, la direction a en outre conforté, auprès de tous les publics, son travail de pédagogie : faire partager l'action et les valeurs de l'Institut Pasteur et expliquer ses succès et réussites. C'est ainsi qu'après deux ans de préparation, un nouveau site internet a été mis en ligne fin juillet. Avec une ligne éditoriale repensée, un nouveau style graphique et une ergonomie optimisée, cette nouvelle version de pasteur.fr propose une expérience utilisateur optimale afin de relayer au mieux l'image de l'Institut Pasteur. Sur les 33 communiqués de presse diffusés en 2012, 24 ont par ailleurs présenté les avancées des travaux des chercheurs. Enfin, le volet communication interne a tenu une place prépondérante en 2013 autour de plusieurs temps forts, parmi lesquels le Pasteurdon, l'organisation de passation de direction générale et la réouverture en septembre de l'amphithéâtre rénové du bâtiment Émile Duclaux.

LE PASTEURDON S'OUVRE À DE NOUVELLES CHAÎNES

Soutenu par de grandes entreprises françaises et organisé en partenariat avec 19 chaînes de

la TNT, le Pasteurdon, opération annuelle d'appel à dons de l'Institut Pasteur, a connu en 2013 d'importantes retombées médiatiques. Aux côtés des chaînes « historiques » partenaires, six nouvelles chaînes ont rejoint le dispositif. L'opération a été l'occasion de sensibiliser le public à la science, à la recherche biomédicale... et à l'importance des dons, au service de la santé. Côté digital, un site dédié au Pasteurdon a été mis en ligne, et des contenus exclusifs ont été proposés sur les comptes Facebook et Twitter de l'Institut Pasteur. Ces contenus ont été largement relayés sur les réseaux sociaux des chaînes et animateurs partenaires. L'édition 2013 du Pasteurdon s'est tenue du 12 au 14 octobre et a permis de recueillir 1 M€ de promesses de dons. La comédienne Alexandra Lamy a apporté, pour la troisième année, son soutien à la cause.

DES MÉCÈNES ACTIFS

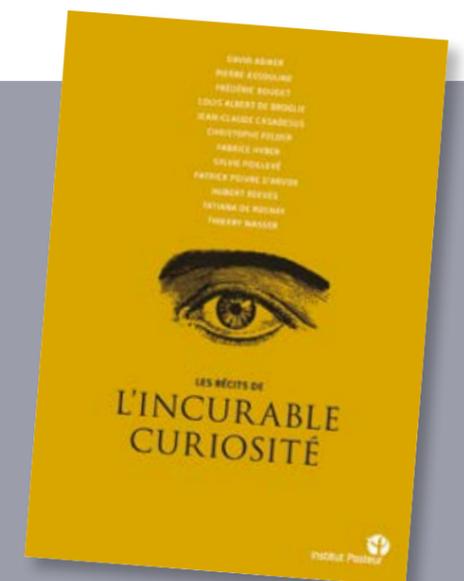
Dans un contexte économique délicat, les entreprises partenaires et les donateurs institutionnels ont continué à s'engager auprès de l'Institut Pasteur, reconnu comme un acteur de référence dans ses domaines d'expertise. C'est

ainsi que Sanofi a renouvelé son partenariat avec la seconde édition des Prix Sanofi - Institut Pasteur. Aux côtés de soutiens fidèles comme la Fondation Total, la Fondation Areva ou la Fondation Le Roch-Les Mousquetaires, de nouveaux mécènes ont rejoint l'Institut Pasteur, comme Fia-Net. À mentionner également le renouvellement de l'opération « Roulons solidaires » avec AG2R La Mondiale sur le Tour de France cycliste.

CHEZ MONSIEUR PASTEUR

Au-delà des visites organisées, le musée Pasteur s'attache à mieux faire connaître les locaux historiques et l'histoire pasteurienne, aussi bien auprès du public que des pasteuriens. En 2013, il a ainsi accueilli, en partenariat avec La Poste, la journée spéciale pour l'émission commune avec le Vietnam d'un timbre à l'effigie d'Alexandre Yersin, célébrant le 150^e anniversaire de la naissance du savant. Le musée s'est par ailleurs investi dans l'inauguration de l'amphithéâtre restauré baptisé du nom d'Émile Duclaux, qui a dirigé l'Institut après Louis Pasteur. Enfin, une nouvelle brochure présentant le musée Pasteur a été éditée, et est désormais disponible à la boutique du musée.

Symbole de l'excellence scientifique et d'une tradition philosophique française, l'Institut Pasteur a fêté ses 125 ans en 2013. À cette occasion, la fondation a lancé en septembre une importante campagne autour du concept de « l'incurable curiosité », ce virus « inoculé » par Louis Pasteur et que nous portons tous en nous. La campagne s'est déclinée en trois volets : la diffusion d'un film publicitaire, la parution d'un recueil de textes et un dispositif digital et d'influence en ligne. David Abiker, Pierre Assouline, Frédéric Boutet, Louis Albert de Broglie, Jean-Claude Casadesus, Christophe Felder, Fabrice Hyber, Patrick Poivre d'Arvor, Sylvie Poillevé, Hubert Reeves, Tatiana de Rosnay et Thierry Wasser. Ces douze personnalités ont ainsi accepté de livrer dans *Les Récits de l'incurable curiosité* leur conception de la curiosité, celle qui mène à la découverte. Le recueil a été distribué gratuitement dans plusieurs magasins Fnac en France. Cette prise de parole publicitaire a reçu deux prix décernés par la profession : le prix de la campagne de publicité corporate de l'association Communication et Entreprise, ainsi qu'une mention aux Grands Prix Stratégies de la communication 2013.



Structure de financement

Ressources courantes

282,4 M€

EN 2013

88,0 M€
Contrats et conventions de recherche

29,0 M€
Dons

19,7 M€
Legs

1,3 M€
Taxe d'apprentissage

30,9 M€
Produits du patrimoine

30,6 M€
Redevances industrielles

16,6 M€
Prestations extérieures

57,0 M€
Ministère de la Recherche

3,7 M€
Institut de veille sanitaire

5,6 M€

135,2 M€

Revenus des activités propres

47,9 %⁽¹⁾

80,9 M€

Générosité publique et produits du patrimoine

28,6 %⁽¹⁾

60,7 M€

Subventions de l'État

21,5 %

5,6 M€

Autres

2,0 %

REVENUS DES ACTIVITÉS PROPRES

Les **contrats et conventions de recherche** (88,0 M€ et 31,2 % des ressources) constituent le poste de ressource en plus forte croissance ces deux dernières années et reflètent les succès de l'Institut Pasteur aux appels d'offres financés par l'Agence nationale de la recherche (en particulier au titre des « Investissements d'avenir ») et l'Union européenne (notamment par l'European Research Council). Les contrats de recherche et développement avec l'industrie s'élèvent à 7,5 M€, en léger recul (-0,2 M€) par rapport à 2012. Les autres financements, correspondant aux fonds reçus d'organismes privés (AFM, Ligue nationale contre le cancer, Fondation de France, Fondation pour la recherche médicale...), s'élèvent à 5,1 M€, en diminution de 0,9 M€ par rapport à 2012.

Les **redevances industrielles** (30,6 M€ et 10,8 % des ressources) constituent un enjeu essentiel pour l'Institut Pasteur et résultent directement des travaux de recherche menés sur le campus. Elles présentent un fort recul en 2013, en raison de la fin de l'impact cette année de la résolution d'un litige avec un industriel pharmaceutique conjuguée à l'expiration de brevets du domaine du diagnostic.

Les **prestations extérieures** (16,6 M€ et 5,9 % des ressources) comprennent des activités liées à la valorisation (expertises, conseils pour industriels...), des activités de santé publique menées au sein du centre médical et des activités de services rendus notamment aux instituts du réseau. Elles sont en progression de +1,0 M€ par rapport à 2012.

GÉNÉROSITÉ PUBLIQUE ET PRODUITS DU PATRIMOINE

Les **produits du patrimoine** (30,9 M€) regroupent les produits financiers courants, les loyers des immeubles de rapport et les produits agricoles de propriétés inscrites au patrimoine de l'Institut. Ils présentent une légère diminution par rapport à 2012 (-0,4 M€) liée aux loyers issus du patrimoine immobilier de rapport (cession de quatre immeubles en 2012).

La **générosité publique** (50,0 M€) recouvre l'ensemble des dons et legs ainsi que la taxe d'apprentissage.

Le chiffre global de la collecte de dons s'établit à 23,4 M€, en progression de 3 M€ par rapport à l'an passé grâce au renouvellement d'un accord de mécénat initié en 2011 et à la progression de la collecte internationale. Les legs, pour la part affectée aux produits courants (19,7 M€), sont en progression de 2,9 M€ par rapport à 2012. Les montants constatés en ressources correspondent aux legs clos sur l'exercice.

SUBVENTIONS DE L'ÉTAT

Elles sont constituées de la subvention du ministère chargé de la Recherche et de celle de l'Institut de veille sanitaire (InVS), qui couvre une partie (40 %) du coût des activités des centres nationaux de référence.

AUTRES

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

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

Charges courantes

281,7 M€

EN 2013

121,2 M€

Frais de personnel

93,3 M€

Fonctionnement

22,7 M€

Amortissements

43,2 M€

Provisions et engagements à réaliser

1,3 M€

Charges financières

La structure des dépenses de recherche montre que 76 % de l'activité est consacrée aux travaux sur les maladies infectieuses (virales, bactériennes ou parasitaires).

Situation financière

En 2013, le déficit d'exploitation, stable par rapport à 2012, s'élève à -23,7 M€. Le résultat financier (24,3 M€), correspondant aux revenus des placements court et long termes, permet d'équilibrer le résultat courant de l'exercice (+0,6 M€). Le résultat exceptionnel porte le résultat net de l'Institut Pasteur à 36,4 M€.

LES OPÉRATIONS COURANTES

Les produits courants (voir page 66) progressent de 4,4 % par rapport à 2012.

Les plus fortes hausses sont enregistrées sur les conventions et contrats de recherche et le soutien de nos donateurs. Les concours des pouvoirs publics, qui restent majeurs dans l'équilibre du résultat courant de l'Institut Pasteur, sont en recul de 1,3 M€.

Les dépenses courantes augmentent de 4,2 % par rapport à 2012, en lien avec le dynamisme des contrats et conventions de recherche, d'une part, et avec la croissance des charges relatives à la modernisation des infrastructures immobilières et informatiques du campus, d'autre part. Parmi les missions de l'Institut Pasteur, les activités de recherche concentrent la majeure partie des dépenses courantes, le reste concernant les activités de santé publique et d'enseignement.

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-values ou des 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).

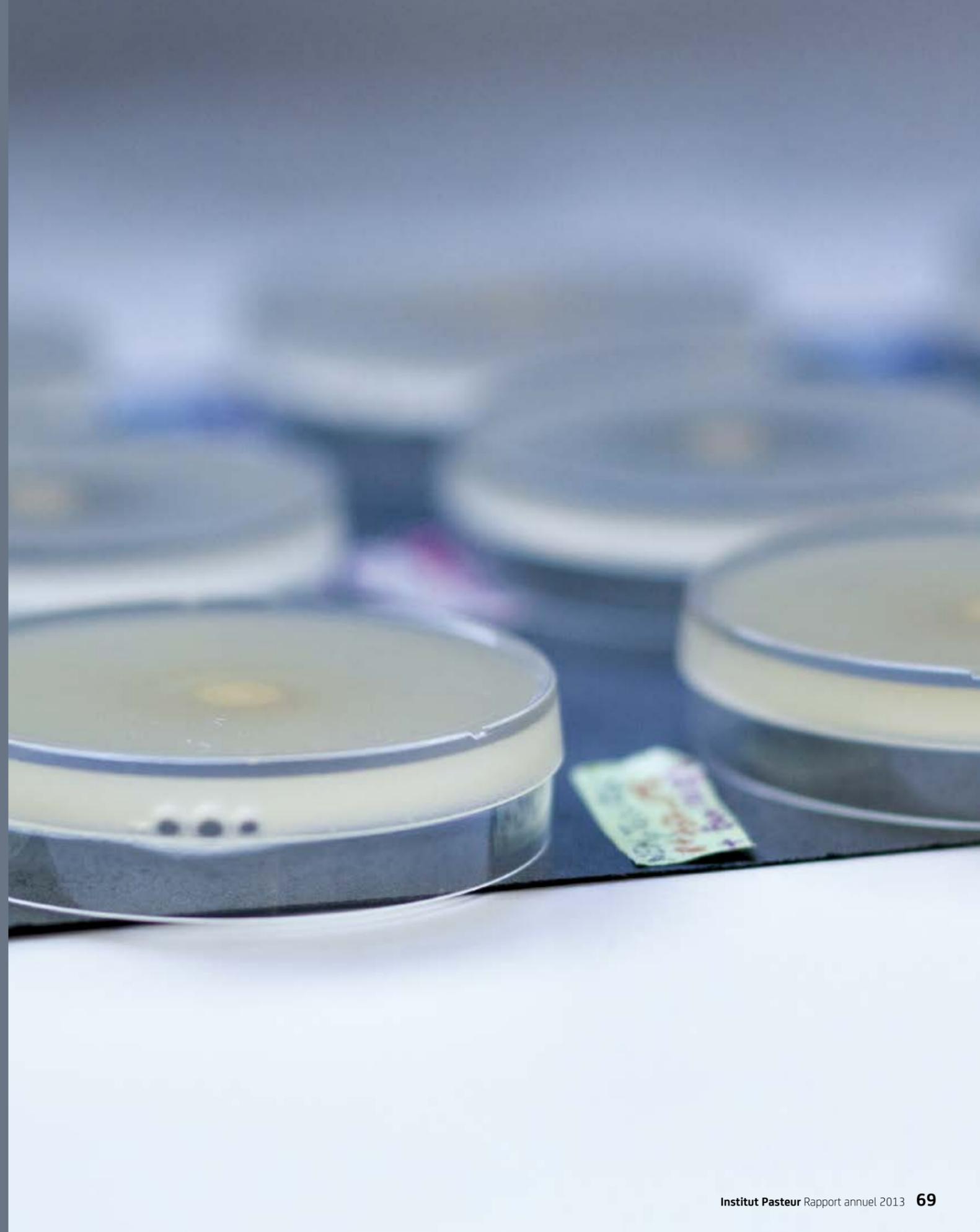
En 2013, la part des dons et legs comptabilisée en exceptionnel s'élève à 14,9 M€, en progression de 1,1 M€ par rapport à 2012. La composante financière présente un solde positif à 18,3 M€, inférieur à celui de 2012 (-7,8 M€).

Le résultat exceptionnel comprend également cette année une plus-value de 2,6 M€ réalisée sur la cession de deux biens immobiliers de rapport.

Le résultat exceptionnel permet ainsi à l'Institut Pasteur d'enregistrer un résultat net de 36,4 M€.



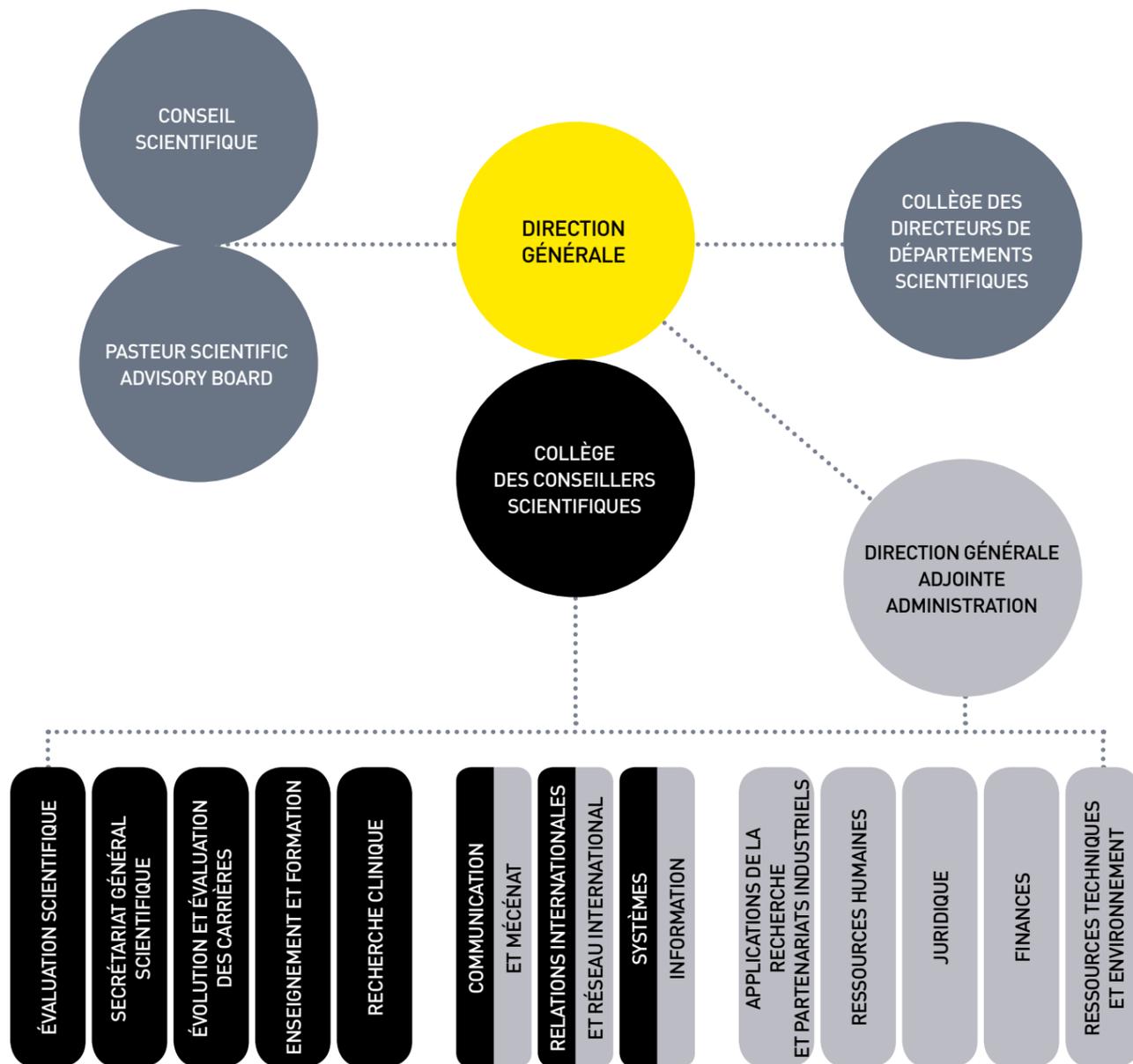
Organisation générale



La gouvernance de l'Institut Pasteur repose sur la direction, le conseil d'administration et l'assemblée. Responsable de la politique générale et du bon fonctionnement de l'Institut, le directeur général est nommé par le conseil d'administration.

Directions et instances de fonctionnement

Mars 2014



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.

Avril 2014

BUREAU DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Présidente
ROSE-MARIE VAN LERBERGHE
 Membre du Conseil supérieur de la magistrature

Vice-président
DANIEL LOUVARD,
 Délégué du président de l'Institut Curie

Vice-président
BERNARD GUIRKINGER
 Suez Environnement

Trésorier
SOPHIE MANTEL
 Chef de service à la direction du Budget –
 secrétariat d'État au Budget

Secrétaire
ALAIN JACQUIER
 Chef de l'unité de Génétique des interactions
 macromoléculaires – Institut Pasteur

Invités permanents
BRUNO RÉMOND
 Président du comité d'audit et financier,
 conseiller maître à la Cour des comptes

LIONEL ZINSOU
 Président du comité des nominations
 et des rémunérations, président de Pai Partners

AUTRES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

DOMINIQUE DEVILLE DE PÉRIÈRE
 Direction générale de la recherche et de l'innovation,
 ministère de l'Éducation nationale, de l'Enseignement
 supérieur et de la Recherche

YVES FARGE
 Président de la commission société et technologies -
 Académie des technologies

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

JEAN-PIERRE JOUYET
 Directeur général de la Caisse des dépôts
 Jean-Pierre Jouyet a été nommé secrétaire général
 de la Présidence de la République le 16 avril 2014.

CLAUDE LECLERC
 Responsable de l'unité de Régulation immunitaire
 et vaccinologie – Institut Pasteur

BENOÎT LESAFFRE
 Vice-président – Université Paris-Est

JEAN-BERNARD LEVY
 Président-directeur général – Thales

ISABELLE PELLETIER-DOUCEMENT
 Unité postulante de Biologie des virus entériques –
 Institut Pasteur

ARMELLE PHALIPON
 Unité de Pathogénie microbienne moléculaire –
 Institut Pasteur

THIERRY PLANCHENAUT
 Unité de Pathogénie microbienne moléculaire,
 Unité des Interactions bactéries-cellules – Institut Pasteur

ANDRÉ SYROTA
 Président-directeur général, Institut national
 de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

BENOÎT VALLET
 Directeur général de la santé



CHRISTIAN BRÉCHOT
Directeur général



CHRISTOPHE MAURIET
Directeur général
adjoint administration



NATHALIE DE PARSEVAL
Secrétaire générale scientifique



SYLVAIN COUDON
Directeur de la communication
et du mécénat



OLIVIER GRAMAIL
Directeur des ressources humaines



ALAIN ISRAËL
Directeur de l'évaluation scientifique



MARC JOUAN
Secrétaire général du Réseau
International des Instituts Pasteur



JEAN DERÉGNAUCOURT
Directeur des applications de la
recherche et des relations industrielles



MURIEL DELEPIÈRE
Directeur de l'évaluation et
du développement des carrières
des cadres de recherche



CORINNE FORTIN
Directeur financier



MARIE GLOMET
Directeur juridique



CLAUDE PARSOT
Directeur délégué à l'enseignement
et à la formation



MICHAËL PRESSIGOUT
Directeur délégué aux systèmes
d'information



ODILE GELPI
Chef du service recherche biomédicale



NATHALIE DENOYÉS
Directeur délégué aux ressources
techniques et à l'environnement



Direction de l'Institut Pasteur

La direction 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.

Conseil scientifique

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

Avril 2014

MEMBRES PASTEURIENS ÉLUS

ANDRÉS ALCOVER (vice-président)
Responsable de l'unité Biologie cellulaire des lymphocytes

JEAN-PAUL LATGÉ
Responsable de l'unité des Aspergillus

CHRISTOPHE D'ENFERT
Responsable de l'unité Biologie et pathogénicité
fongiques

FRÉDÉRIC TANGY
Responsable de l'unité Génomique virale
et vaccination

MEMBRES PASTEURIENS NOMMÉS

PASCALE COSSART (présidente)
Responsable de l'unité Interactions bactéries-cellules

LLUIS QUINTANA-MURCI
Responsable de l'unité Génétique évolutive
humaine

CARMEN BUCHRIESER (secrétaire)
Responsable de l'unité Biologie des bactéries
intracellulaires

CHRISTOPHE ROGIER
Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar

MEMBRES EXTÉRIEURS

SØREN BRUNAK
Prof. Center for Biological Sequence Analysis
Biocentrum-DTU (Technical University of Denmark),
Lyngby, Denmark

MICHEL C. NUSSENZWEIG
Prof. Laboratory of Molecular Immunology,
The Rockefeller University, Howard Hughes Medical
Institute, New York, USA

ARTURO CASADEVALL
Prof. Microbiology and Immunology department, Albert
Einstein College of Medicine, New York, USA

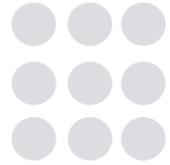
DAVID SIBLEY
Prof. Washington University School of Medicine,
Department of Molecular Microbiology, St. Louis, USA

JÖRG HACKER
Prof. Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina,
National Academy of Sciences, Halle, Germany

CLAUDIO D. STERN
Prof. Department of Cell & Developmental Biology,
UCL, London, UK

RICHARD MOXON
Prof. Weatherall Institute of Molecular Medicine, John
Radcliffe Hospital, Headington, Oxford, UK

GABRIEL WAKSMAN
Prof. Institute of Structural and Molecular Biology at
UCL and Birkbeck, London, UK



Merci à nos mécènes

AG2R La Mondiale
Axa Atout Cœur
Balsan
Banque Privée Européenne
BNP Paribas
Conny-Maeva Charitable Foundation
Crédit Agricole d'Île-de-France Mécénat
CRPCEN
Fia-Net
Fondation Areva
Fondation Charlotte Nicolas Carmé-Humbert
Fondation Cognacq-Jay
Fondation Daniel & Nina Carasso
Fondation EDF
Fondation Le Roch – Les Mousquetaires
Fondation Orange
Fondation Stavros Niarchos
Fondation Total
Fonds Axa pour la Recherche
France Galop
Hand in Hand Anstalt
Humanis
Janssen
La Mutuelle Générale
LHW-Stiftung
MGEN
MSD France
Natixis
Nouvelle Cassius Fondation
Odyssey Reinsurance Company
Reckitt Benckiser
Réunica
Rotary International
RSI PLP
Sanofi
Société Générale
Tarifold
Von Duhn Stiftung



INSTITUT PASTEUR / DIRECTION DE LA COMMUNICATION ET DU MÉCÉNAT – CONCEPTION ET RÉALISATION : **AVANTGARDE**
CRÉDITS PHOTO : INSTITUT PASTEUR, GIOVANNI CITTADINI CESI, WILLIAM BEAUCARDET, RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR,
D-A ARCHITECTES ASSOCIÉS/AURÉLIE LÉGER, BABEL/GETTY IMAGES.

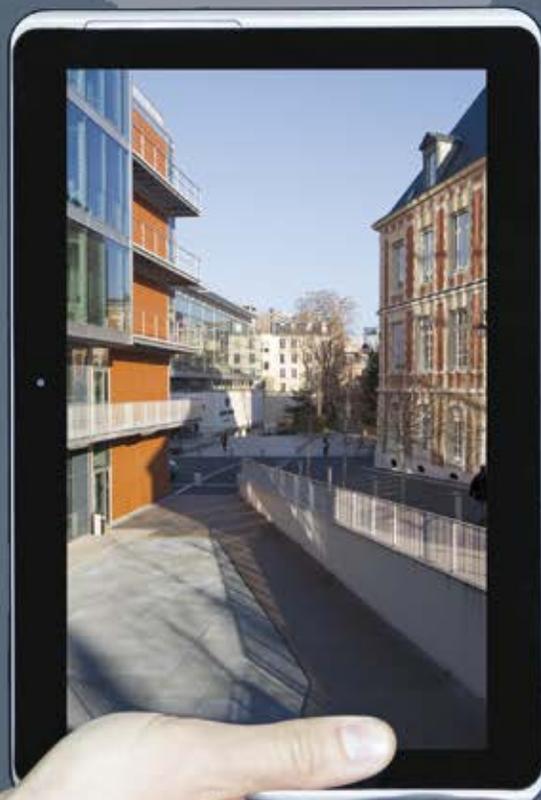
CE DOCUMENT EST RÉALISÉ DANS LE RESPECT DES NORMES ENVIRONNEMENTALES, AVEC UN PAPIER ISSU DE FORÊTS GÉRÉES DE MANIÈRE RESPONSABLE ET UNE IMPRESSION À BASE D'ENCRE VÉGÉTALE

Institut Pasteur

25-28, rue du Docteur-Roux

75724 Paris Cedex 15

www.pasteur.fr

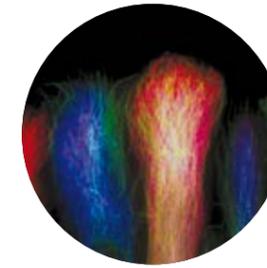


 Fondation reconnue
d'utilité publique
habilitée à recevoir
dons et legs

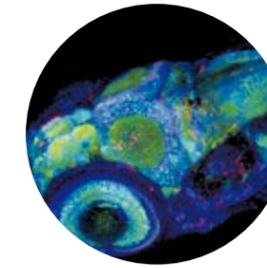

Institut Pasteur

Une approche
multidisciplinaire et croisée
qui, toujours, favorise
l'intelligence collective.

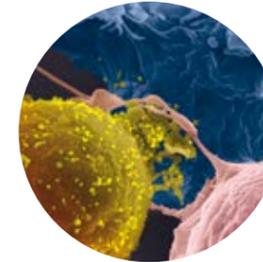
Une approche
multidisciplinaire et croisée
pour toujours, toujours,
l'intelligence collective.



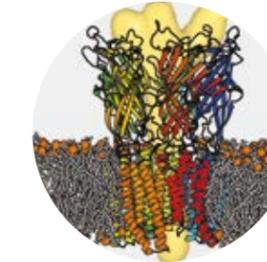
10 – BIOLOGIE
CELLULAIRE
ET INFECTION



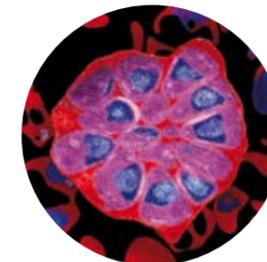
12 – BIOLOGIE DU
DÉVELOPPEMENT ET
CELLULES SOUCHES



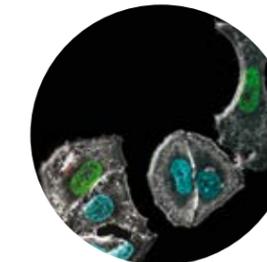
28 – VIROLOGIE



14 – BIOLOGIE STRUCTURALE
ET CHIMIE

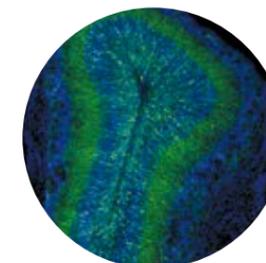


26 – PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

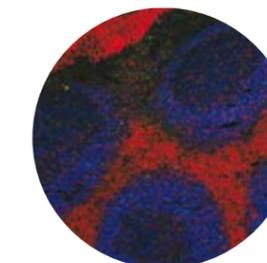


16 – GÉNOMES ET GÉNÉTIQUE

**10
départements
de recherche**



24 – NEUROSCIENCE



18 – IMMUNOLOGIE



22 – MICROBIOLOGIE



20 – INFECTION ET
ÉPIDÉMIOLOGIE