



Les découvertes de
l'Institut Pasteur
en 2024

“ Sans vous, l’aventure pasteurienne ne s’écrit pas de la même façon. ”

Cette première année en tant que directrice générale de l’Institut Pasteur a été pour moi doublement enthousiasmante. J’ai pu mesurer **la passion et la persévérance des Pasteuriens**, toujours guidés par l’excellence scientifique. J’ai aussi rencontré nombre d’entre vous et j’ai été impressionnée par votre générosité et votre fidélité.

Sans vous, l’aventure pasteurienne ne s’écrit pas de la même façon. Vous nous offrez **une liberté de recherche** qui fait le lit des découvertes, et la **capacité à réagir au plus vite** lors de crises sanitaires. Par votre soutien à nos chercheuses et chercheurs, vous avez participé aux avancées scientifiques décrites dans ce document. Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude pour votre présence à nos côtés.

VIH/sida, surdités, bronchiolite, phagothérapie, dépression, Mpox, maladies transmises par le moustique tigre... : les avancées 2024 illustrent la grande variété des recherches menées sur notre campus, et cette **diversité est l’une de nos plus grandes forces**.

L’excellence de l’Institut Pasteur tient en effet au **caractère multidisciplinaire de son approche**, ainsi qu’à la **richesse de son écosystème** qui intègre recherche fondamentale, santé publique, enseignement et innovation. Soucieux de diversifier ses sources de financement, l’Institut Pasteur cherche à valoriser les recherches qui y sont menées quand cela est possible. Vous trouverez dans la deuxième partie de notre document **un focus sur ces applications de la recherche**, avec plusieurs exemples de belles réussites.

Nous déployons **notre plan stratégique « Pasteur 2030 »** en rassemblant nos forces et nos expertises vers des objectifs communs, groupés en **quatre grands axes**. Nous voulons :

- comprendre l’impact des changements climatiques et environnementaux sur la santé humaine ;
- préparer la réponse aux menaces infectieuses et à la résistance aux antimicrobiens ;
- étudier l’origine des maladies inflammatoires et non transmissibles (cancers, maladies neuro-dégénératives...);
- explorer la santé pendant des périodes cruciales de la vie, que ce soit pendant les 1 000 premiers jours ou au cours du vieillissement.

Avec la vision « Pasteur 2030 », l’Institut Pasteur réaffirme son **engagement à participer à la réalisation d’avancées scientifiques majeures** qui contribuent à améliorer la santé mondiale.

À l’heure où les budgets de la recherche sont sans cesse réévalués à la baisse, **votre présence à nos côtés est essentielle**. Je vous suis particulièrement reconnaissante de nous accorder votre confiance.

Aujourd’hui, il est plus important que jamais de **protéger et de promouvoir ensemble la recherche biomédicale** pour comprendre les maladies et ainsi en améliorer la prévention et le traitement.



Professeure Yasmine Belkaid
Directrice générale
de l’Institut Pasteur

L'INSTITUT PASTEUR EN BREF



3032

collaborateurs
(au 31/12/2023)

- plus de **30** membres du Pasteur Network, le Réseau international des Instituts Pasteur
- **142** entités de recherche : 99 unités de recherche, 14 groupes à 5 ans (G5), 12 unités à 5 ans (U5), 10 laboratoires, 7 équipes de l'Institut de l'Audition
- **32** services d'accompagnement de la recherche et plateformes technologiques
- **86** nationalités
- **1 095** publications scientifiques par an au 30 avril 2024

PLAN STRATÉGIQUE « PASTEUR 2030 »

- **Comprendre et limiter l'impact des changements climatiques et environnementaux sur la santé humaine**
- **Faire face aux menaces infectieuses et à la résistance aux antimicrobiens**
- **Étudier l'origine des maladies, notamment inflammatoires et non transmissibles (cancers, maladies neurodégénératives...)**
- **Explorer la santé et la maladie aux extrêmes de la vie (relation mère-enfant ; vieillissement)**

STRUCTURE DE FINANCEMENT

373,6 M€

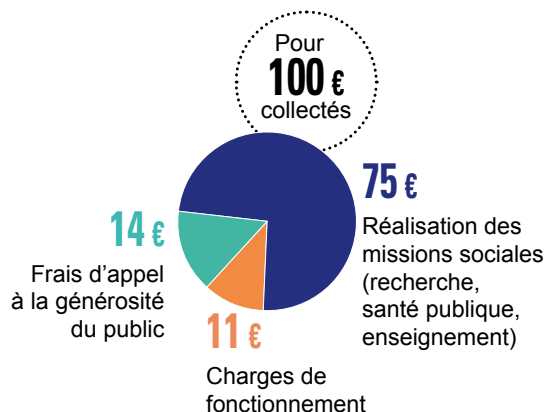
de budget en 2023

Les ressources de l'Institut Pasteur reposent sur quatre sources de financement :

- les activités propres et la valorisation de la recherche pasteurienne : 31 %,
- les conventions de recherche de financeurs publics ou privés : 22 %,
- les subventions de l'État : 17 %,
- les ressources collectées auprès du public (mécénat, dons et legs collectés directement et revenu du patrimoine financier et immobilier issu de la générosité publique) : 30 %.

Ce modèle économique original garantit l'indépendance de la politique de recherche de l'Institut et sa réactivité face aux urgences sanitaires.

Affectation par emploi des ressources collectées auprès du public et utilisées en 2023



Source : Repères 2023, activité et synthèse des comptes de l'Institut Pasteur

SOMMAIRE

Page

LES DÉCOUVERTES

- 4 VIH/sida : le traitement précoce, clé de la rémission
- 5 Une thérapie génique à l'essai pour soigner des surdités de l'enfant
- 6 Les impacts du tabagisme sur le système immunitaire
- 7 Les conséquences de la pandémie sur les tentatives de suicide se précisent
- 8 L'efficacité d'un anticorps est démontrée contre la bronchiolite
- 9 Mesurer la température de l'océan pour anticiper les épidémies de dengue
- 10 Le moustique tigre est compatible avec 5 arbovirus en climat tempéré
- 11 Suivre en temps réel les virus respiratoires au sein de la population française
- 12 Mpox : l'Institut Pasteur renouvelle sa mobilisation
- 13 VIH/sida : le patient de Genève livre ses premières pistes de rémission
- 14 Chiens et humains ont-ils trouvé un langage commun ?
- 15 Déploiement sous surveillance d'un anticorps contre la bronchiolite
- 16 Dépression : l'origine du « biais de négativité »
- 17 Une IA pour la phagothérapie : vers une alternative aux antibiotiques

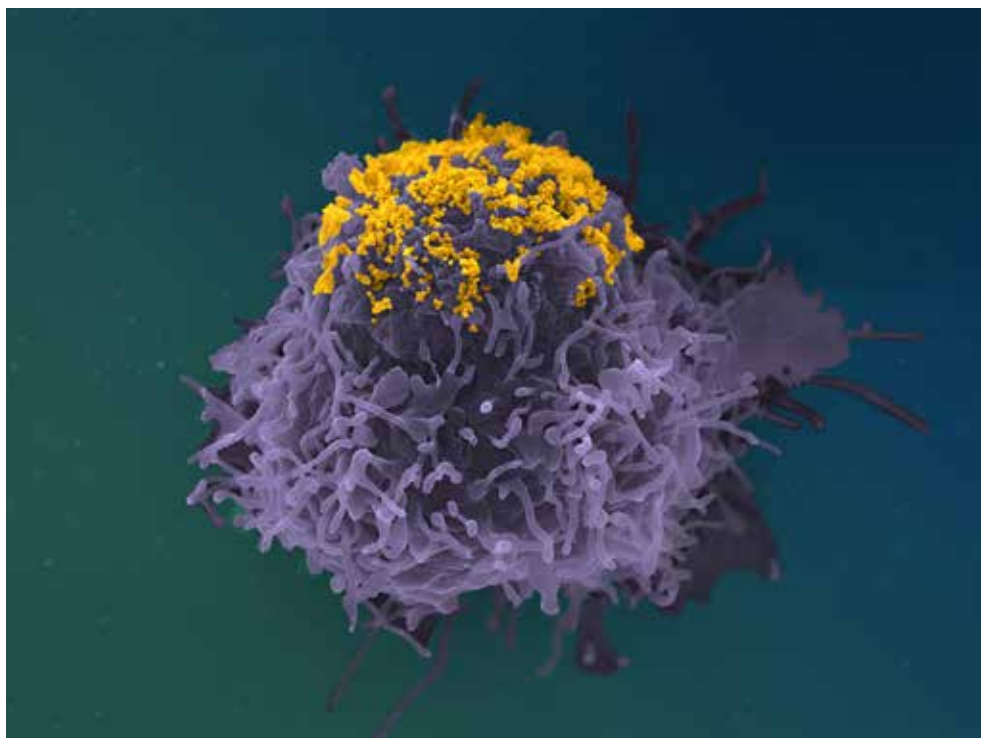
Page

UN CONTINUUM PASTEURIEN : DES DÉCOUVERTES AUX APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

- 19 Introduction
- 20 Une nouvelle cible thérapeutique potentielle pour le traitement du myélome multiple
- 21 Audiogene, le premier essai clinique de thérapie génique en France qui vise à soigner la surdité de l'enfant
- 22 Une nouvelle méthode pour produire des thérapies à base d'ADN

23 VOS CONTACTS À L'INSTITUT PASTEUR

VIH/sida: le traitement précoce, clé de la rémission



Particules de VIH à la surface d'une cellule infectée.

Les personnes vivant avec le VIH doivent prendre un traitement antirétroviral à vie pour empêcher la multiplication du virus dans l'organisme. Cependant, certaines personnes qualifiées de « contrôleurs post-traitement » ont pu interrompre leur traitement tout en maintenant une charge virale indétectable durant de nombreuses années, parfois plus de 20 ans.

La mise en place d'un traitement précoce pourrait favoriser ce contrôle du virus sur le long terme après l'arrêt du traitement. Des chercheurs* ont identifié, à l'aide d'un modèle animal, une fenêtre d'opportunité pour mettre en place un traitement qui favorise la rémission de l'infection par le VIH : initier le traitement quatre semaines après l'infection permettrait de contrôler le virus sur le long terme suite à l'arrêt du dit traitement deux ans plus tard. Cet effet protecteur est perdu si le démarrage du traitement est décalé

d'à peine cinq mois. « On constate que le traitement précoce maintenu pendant deux ans optimise le développement des cellules immunitaires. » expliquent les auteurs. « Elles acquièrent une mémoire efficace contre le virus, pour l'éliminer naturellement lors du rebond viral après arrêt du traitement. » Ces résultats renforcent l'intérêt du dépistage précoce et de la prise en charge le plus tôt possible des personnes avec VIH.

* Chercheurs de l'Institut Pasteur (Asier Sáez-Ciri6n, responsable de l'unit6 R6servoirs viraux et contr6le immunitaire), du CEA, de l'Inserm, d'Universit6 Paris Cit6 et de l'Universit6 Paris-Saclay, en collaboration avec l'Institut Cochin (Inserm, Cnrs, Universit6 Paris Cit6), et avec le soutien de MSD Avenir et l'ANRS MIE.

Une thérapie génique à l'essai pour soigner des surdités de l'enfant



Immunomarquage (en vert) de l'otoférine au sein de l'oreille interne.

Développée par un consortium français*, l'étude clinique Audiogene vient de recevoir l'autorisation de lancement en France. Son objectif est d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un nouveau médicament de thérapie génique chez des enfants sourds profonds âgés de 6 à 31 mois.

Il s'agit du premier essai clinique en France visant à tester un médicament de thérapie génique, le SENS-501**, pour traiter chez des enfants une surdité héréditaire, dite DFNB9, due à des mutations d'un gène codant pour la protéine otoferline. Aujourd'hui, la prise en charge habituelle de cette surdité est l'implantation cochléaire bilatérale. Le traitement par le SENS-501 vise quant à lui à restaurer l'audition en injectant au niveau de l'oreille interne déficiente des enfants une copie du gène normal de l'otoférine, corrigeant l'anomalie génétique dans leurs cellules et

restaurant ainsi leur bon fonctionnement. L'intervention sera réalisée sous anesthésie générale par un chirurgien ORL référent, administrant le médicament à l'aide d'un système d'injection permettant de maîtriser précisément la dose injectée et de préserver les structures de l'oreille interne.

Retrouvez plus d'informations sur cet essai clinique en page 21

* Consortium RHU AUDINNOVE qui regroupe des équipes de l'Institut de l'Audition, centre de recherche de l'Institut Pasteur, du service ORL et du Centre de Recherche en Audiologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP ainsi que de Sensorion et de la Fondation pour l'Audition.

** Développé par la Biotech Sensorion.

Les impacts du tabagisme sur le système immunitaire



Certains facteurs ont une grande influence sur les réponses immunitaires : l'âge, le sexe, les gènes... mais aussi le tabagisme.

C'est ce que vient de démontrer une équipe de scientifiques* grâce à la cohorte « Milieu Intérieur », qui suit les variations des réponses immunitaires chez 1 000 volontaires sains : le fait de fumer a sur l'immunité des conséquences à court terme, mais également un impact à long terme. En effet, certains mécanismes de défense de l'organisme qui se trouvent altérés chez les fumeurs le restent pendant de nombreuses années après l'arrêt du tabac, jusqu'à 10 ou 15 ans. « *C'est une découverte importante pour mieux comprendre l'impact du tabagisme sur l'immunité d'individus en bonne santé mais aussi, par comparaison, sur l'immunité d'individus souffrant de diverses pathologies.* » concluent les auteurs.

PROJET MILIEU INTÉRIEUR

1 000 volontaires pour comprendre la diversité du système immunitaire humain

Initié en 2011 dans le cadre des Investissements d'Avenir - Laboratoires d'Excellence (LabEx), le projet Milieu Intérieur (MI) a pour objectif d'étudier l'impact de la génétique et de l'environnement sur le système immunitaire, afin d'expliquer les différences entre les réponses immunitaires chez des individus sains ou malades. Coordonné par l'Institut Pasteur, il implique une cinquantaine de chercheurs issus d'une dizaine d'institutions.

* Étude menée par Violaine Saint-André dans l'unité Immunologie translationnelle, dirigée par Darragh Duffy à l'Institut Pasteur, avec le consortium Milieu Intérieur.

Les conséquences de la pandémie sur les tentatives de suicide se précisent



Alors qu'une augmentation du nombre de tentatives de suicide a été relevée pendant la crise de la Covid-19, la nécessité de caractériser plus finement les populations touchées par ce phénomène s'est fait sentir afin de mieux orienter les campagnes d'action et de prévention en faveur de la santé mentale.

Pour répondre à ce besoin, la plupart des études ont jusqu'alors utilisé des algorithmes de traitement de texte sur des données issues des réseaux sociaux, qui ne couvrent pas l'entièreté de la population à surveiller. Afin de fournir des indicateurs plus précis, des chercheurs* ont développé de nouveaux algorithmes capables d'analyser plusieurs millions de documents d'hospitalisation provenant de 15 hôpitaux parisiens entre 2017 et 2022. Les résultats montrent que les tentatives de suicide concernent deux fois plus de

femmes que d'hommes sur cette période. Leur augmentation est particulièrement importante chez les filles et jeunes femmes, âgées de 8 à 25 ans, avec une prévalence de certains facteurs de risque connus comme l'isolement social, les violences domestiques, physiques ou sexuelles. Grâce à ces nouveaux outils de surveillance épidémiologique, un meilleur suivi de la santé mentale des habitants d'Île-de-France pourra être mis en place.

* Étude dirigée par Richard Delorme, chercheur au sein de l'unité de Génétique humaine et fonctions cognitives à l'Institut Pasteur et chef du service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent à l'hôpital Robert-Debré AP-HP, avec les équipes de l'AP-HP.

L'efficacité d'un anticorps est démontrée contre la bronchiolite



Cette infection respiratoire d'origine virale pouvant entraîner des complications sévères touche chaque hiver près de 30% des nourrissons de moins de 2 ans. Mais la saison 2022-2023 a été marquée par une épidémie intense, avec près de deux fois plus de passages aux urgences et d'hospitalisations pour bronchiolite que la normale.

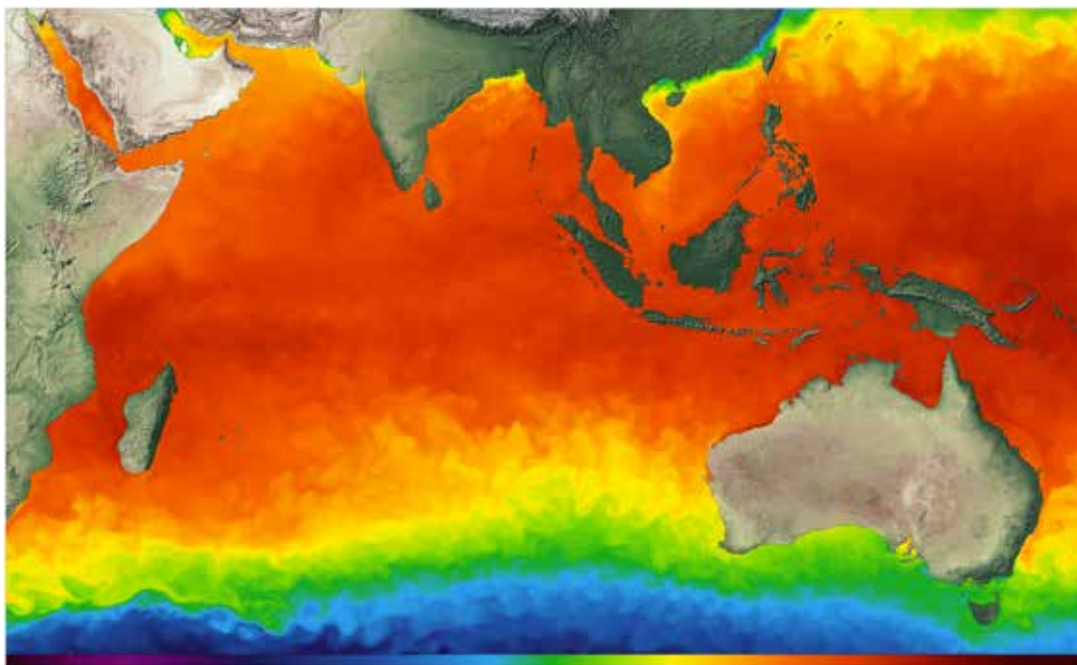
Le gouvernement a donc lancé en septembre 2023 une campagne d'immunisation préventive, basée sur l'administration d'un anticorps monoclonal (commercialisé sous le nom Beyfortus®). Pour évaluer l'efficacité de cette campagne, deux études complémentaires* ont été réalisées : elles montrent une baisse

significative du nombre de nourrissons hospitalisés et une efficacité du traitement estimée entre 76 % et 81 % pour les nourrissons admis en réanimation. D'après les travaux de modélisation**, 5 800 hospitalisations auraient ainsi été évitées.

* Collaboration entre l'Institut Pasteur et Santé publique France.

** Sous la direction de Simon Cauchemez, responsable de l'unité de Modélisation mathématique des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur.

Mesurer la température de l'océan pour anticiper les épidémies de dengue



Carte de l'océan Indien et de l'Océanie, montrant la température de surface de l'eau.

Une équipe internationale* a identifié un nouvel indicateur climatique susceptible d'améliorer les prévisions sur l'ampleur des épidémies de dengue à l'échelle de quelques mois.

Si des vaccins ont été développés, aucun traitement spécifique n'existe pour traiter les symptômes de la dengue, et les épidémies sont extrêmement fluctuantes d'un pays, d'une année et d'une saison à l'autre. L'anticipation des épidémies est cruciale pour organiser la lutte contre les moustiques qui transmettent cette maladie touchant 50 millions de personnes par an.

Les chercheurs ont étudié 30 indicateurs climatiques globaux pour déterminer si le suivi de certains pourraient aider à prévoir les épidémies de dengue plus en avance. Ils ont compilé deux grands ensembles de données : le nombre total de cas annuels de dengue signalés dans 46 pays d'Asie du Sud-Est et d'Amérique sur 30 ans, ainsi que le nombre mensuel de cas de dengue dans 24 pays sur 6 ans. Les résultats ont révélé que les fluctuations de températures de

surface de l'océan Indien étaient l'indicateur global le plus corrélé à l'incidence annuelle de la dengue dans l'hémisphère Nord comme l'hémisphère Sud.

L'étude a montré que l'intégration de cet indice dans un modèle mathématique permettait d'obtenir des simulations plus proches des données en situation réelle, en faisant un outil utile pour améliorer la prévision des épidémies de dengue.

À l'avenir, les chercheurs ont pour objectif de développer des modèles de prévisions des épidémies de dengue en Guadeloupe, Guyane et Martinique et d'étudier si l'indice de température de l'océan Indien peut améliorer ces prédictions de manière effective. Ils visent également à prendre en compte d'autres facteurs qui impactent les épidémies de dengue, tels que le niveau d'immunité dans la population et les souches qui ont circulé dans le passé.

* Comprenant des scientifiques de l'Institut Pasteur et de l'Université normale de Pékin (Chine), étude dirigée par Simon Cauchemez, directeur de l'unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur.

Le moustique tigre est compatible avec cinq arbovirus en climat tempéré



Aedes albopictus,
moustique vecteur de la
dengue et du chikungunya

Entre le 1^{er} janvier et le 19 avril 2024, 1 679 cas importés de dengue ont été recensés en France hexagonale, soit 13 fois plus que l'année dernière sur la même période. Cette augmentation est liée à l'implantation dans 78 départements du moustique tigre, *Aedes albopictus*, vecteur du virus responsable de la maladie.

Devant ce phénomène, des chercheurs* ont analysé les capacités du moustique tigre présent en Ile-de-France à transmettre à une température de 28°C les virus de la dengue, du chikungunya et du Zika. Ils ont également élargi l'étude aux virus Usutu et West Nile, qui sont naturellement transmis par une autre espèce de moustique, le moustique *Culex pipiens* (encore appelé « moustique commun »).

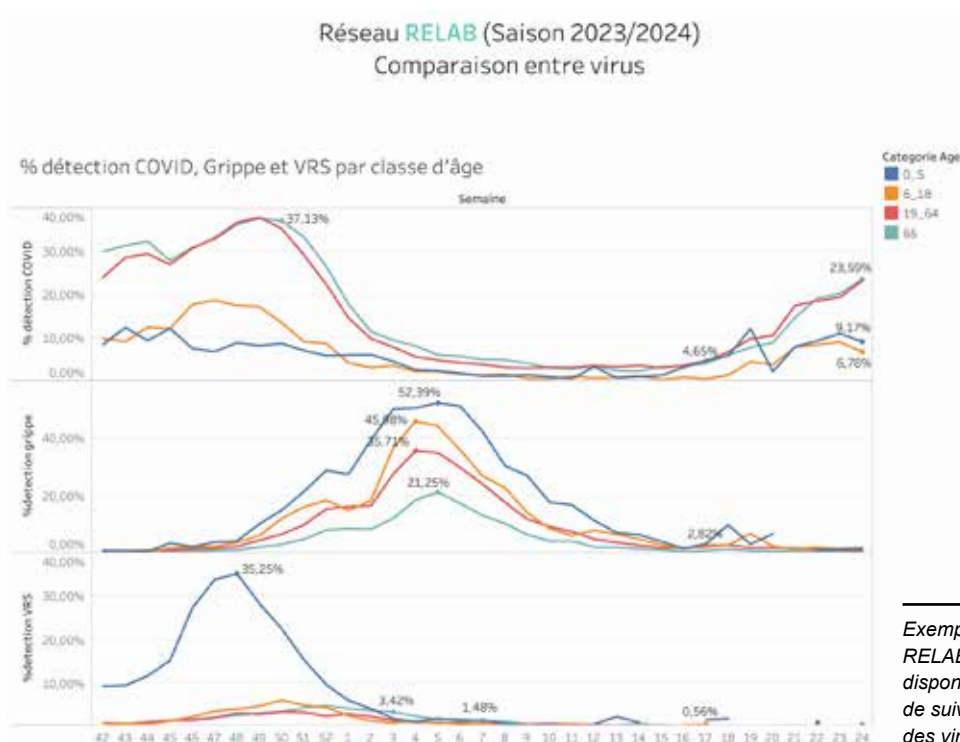
En laboratoire de haute sécurité P3, les chercheurs ont déterminé la durée de la période dite « d'incubation extrinsèque », nécessaire à chacun de ces cinq virus pour se retrouver dans les glandes salivaires du moustique tigre en quantité suffisante pour infecter un humain. À 28°C, le virus du West Nile a besoin de 3 jours avant d'être transmis par le moustique; ce délai

est entre 3 et 7 jours pour le virus du chikungunya et Usutu; et il est entre 14 et 21 jours pour la dengue et Zika.

Ces résultats permettent d'optimiser la lutte anti-vectorielle visant le moustique tigre, mise en place depuis 2006. Selon les températures qui toucheront la région francilienne en été, et si un cas de dengue est détecté, il est désormais établi qu'une désinsectisation doit avoir lieu dans les 21 jours. Ces travaux centrés sur les moustiques d'Ile-de-France vont être prochainement étendus sur l'ensemble de l'Hexagone. Les durées de la période d'incubation extrinsèques varient en effet selon les populations de moustiques tigres, qui ne sont pas tout à fait les mêmes génétiquement, et les températures locales qui sont différentes.

* Étude dirigée par Anna-Bella Failloux, responsable de l'unité Arbovirus et insectes vecteurs de l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'Agence régionale de démoustication et le Centre national de référence des arbovirus (Inserm-Irba).

Suivre en temps réel les virus respiratoires au sein de la population française



La pandémie de Covid-19 a souligné l'importance de la mutualisation des données entre les organismes dédiés à la surveillance, et les laboratoires d'analyses médicales, qui disposent d'un maillage territorial très fin.

Pour pérenniser la collaboration amorcée en 2020, le Centre National de Référence (CNR) Virus des infections respiratoires*, chargé de la surveillance et de l'alerte des autorités sanitaires, a créé le réseau RELAB. Ce circuit de collecte et de centralisation des données inclut 1 600 laboratoires de biologie médicale Biogroup ou Cerballiance, et cible trois virus respiratoires hivernaux : le virus de la Covid-19, le virus de la grippe et le virus respiratoire syncytial, responsable de la bronchiolite chez le nourrisson. Dans sa configuration pilote lancée à l'été 2023, RELAB a permis au CNR d'analyser les données de 33 000 patients, issues des laboratoires et des réseaux

hospitaliers, pour produire chaque semaine un bulletin d'information en collaboration avec Santé publique France. Durant toute l'année, RELAB permet ainsi de savoir quelles sont les régions et les personnes les plus exposées, offrant la possibilité d'adapter au mieux nos comportements, d'informer les autorités de santé sur les situations épidémiques et d'anticiper l'engorgement des hôpitaux. Après avoir achevé avec succès sa première saison hivernale 2023-2024, les équipes de RELAB ont aujourd'hui l'espoir de renforcer cette collaboration public-privé et d'agrandir le réseau de laboratoires impliqués.

* Centre National de Référence (CNR) Virus des Infections Respiratoires à l'Institut Pasteur dirigé par Marie-Anne Rameix-Welti, et aux Hospices civils de Lyon dirigé par Bruno Lina.

Mpox: l'Institut Pasteur renouvelle sa mobilisation



Mission d'investigation d'experts de l'Institut Pasteur de Bangui autour d'un cas de Monkeypox dans un village pygmée en RCA en 2017.

Le 14 août dernier, l'OMS déclarait que la recrudescence de variole simienne (mpox, anciennement monkeypox) en République démocratique du Congo (RDC) et dans un nombre croissant de pays d'Afrique constituait une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI). Le virus en cause était susceptible de se propager en dehors du continent : 15 600 cas et 537 décès avaient été signalés entre janvier et août 2024, soit plus que le total de 2023.

L'Institut Pasteur a participé à la mobilisation nationale en activant sa Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) pour analyser les prélèvements suspects, et en tenant le Centre Médical de l'Institut Pasteur (CMIP) prêt à vacciner les personnes ciblées par les recommandations sanitaires, qui concernent près de 300 000 personnes en France. Cette démarche est similaire à celle mise en place en 2022, lors de la première flambée épidémique hors d'Afrique qui avait touché 117 pays à travers le monde, provoquant quelque 100 000 cas.

Depuis plusieurs années, l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'ANRS-Maladies infectieuses émergentes, intensifie ses recherches sur le virus mpox pour contribuer à combattre et endiguer les épidémies, en particulier en Afrique centrale. Ses travaux visent à identifier les réservoirs animaux du virus, ses mécanismes de transmission, ainsi qu'à renforcer les capacités de diagnostic et la connaissance

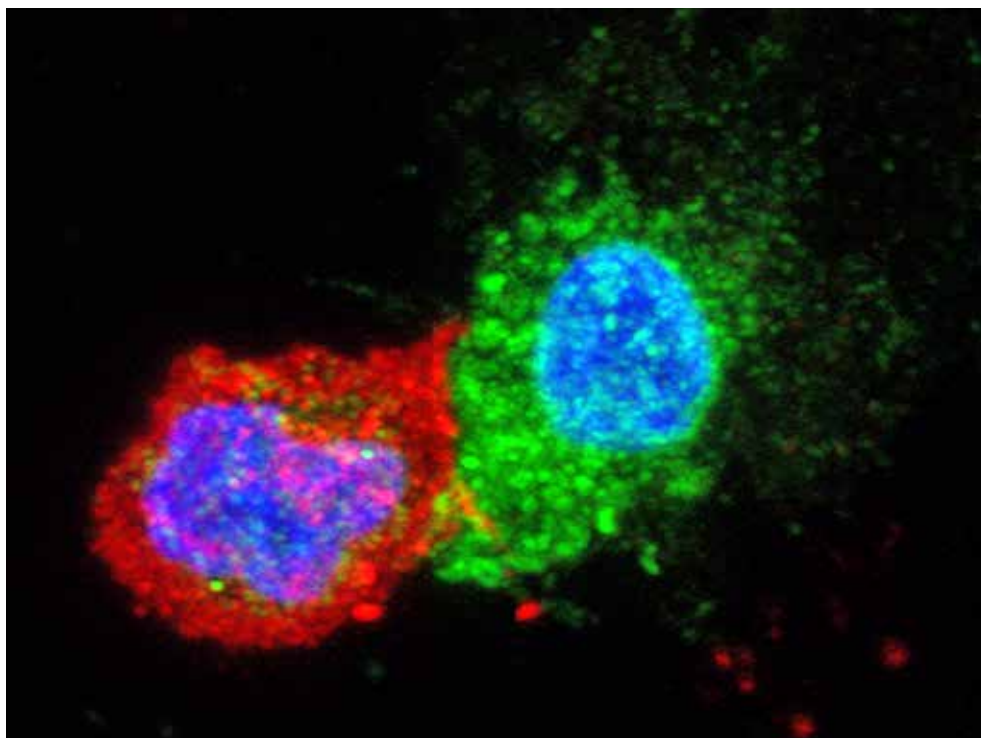
du virus grâce au séquençage, en vue d'améliorer les traitements et les vaccins contre le mpox et ses différentes souches.

Qu'est-ce que la mpox ?

Maladie endémique dans les pays d'Afrique centrale et de l'Ouest, détectée pour la première fois chez l'être humain en 1970 en RDC, la mpox est causée par un orthopoxvirus, de la même famille que le virus de la variole. Contagieuse dès l'apparition des symptômes, l'infection débute par de la fièvre, l'apparition de nombreux ganglions, des douleurs musculaires et de la fatigue. Puis une éruption cutanée étendue apparaît (macules, papules puis pustules). Le risque de décès est de 1 à 10 % selon les souches de virus, les formes graves touchant notamment les personnes immunodéprimées, les enfants et les femmes enceintes, avec un risque de transmission au fœtus.

Source : communiqué de presse du 19 août 2024

VIH/sida: le patient de Genève livre ses premières pistes de rémission



Lymphocytes CD8 (en rouge) de patients qui contrôlent naturellement l'infection par le VIH (contrôleurs du VIH) en contact avec des cellules CD4 infectées par le VIH (en vert). Les noyaux des cellules sont en bleu.

Dans le monde, un total de sept personnes (deux patients de Berlin, de Londres, de Düsseldorf, de New York, de City of Hope et de Genève) sont considérées comme probablement guéries ou en rémission durable de l'infection par le VIH après avoir reçu une greffe de moelle osseuse pour le traitement d'un cancer du sang.

Le patient de Genève, est le seul à avoir connu une telle rémission du VIH suite à une greffe de moelle osseuse non porteuse de la mutation « CCR5 delta 32 ». Cette mutation génétique rare est connue pour rendre les cellules immunitaires CD4 naturellement résistantes au VIH. Le cas du patient de Genève a été caractérisé dans une étude* qui démontre une diminution progressive du réservoir viral suite à la greffe, bien que les cellules restent susceptibles à l'infection par le VIH. Trois ans après l'interruption du traitement antirétroviral, le virus reste indétectable lors des dernières analyses.

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer la rémission chez ce patient exceptionnel. Par exemple, les cellules immunitaires induites par la greffe, qui s'attaquent aux cellules du patient, pourraient avoir mené à l'élimination complète du réservoir viral. Autrement, la présence de cellules de l'immunité innée à fort potentiel anti-VIH pourrait contrer l'éventuel rebond du virus qui pourrait persister dans les tissus profonds. Finalement, ce sont peut-être les nombreux traitements immunomodulateurs reçus par ce patient pour éviter les réactions trop agressives de la part des cellules issues de la greffe qui pourraient également contribuer à éviter la réactivation virale. Ces hypothèses ouvrent d'importantes pistes de recherche visant la rémission de l'infection par le VIH.

* Étude coordonnée par la professeure Alexandra Calmy, médecin responsable de l'unité VIH du service des maladies infectieuses aux Hôpitaux universitaires de Genève (HUG) et vice-doyenne de la Faculté de médecine de l'Université de Genève (UNIGE) et le professeur Asier Sáez-Cirión, responsable de l'unité Réservoirs viraux et contrôle immunitaire à l'Institut Pasteur (Paris), en collaboration avec l'Institut Cochin et le consortium IciStem.

Chiens et humains ont-ils trouvé un langage commun?



Les humains ralentissent leur élocution lorsqu'ils s'adressent à leurs animaux de compagnie, un réflexe qui pourrait nous rapprocher du rythme vocal du chien et faciliter ainsi la compréhension.

Pour expliquer ce phénomène, des chercheurs* se sont penchés sur les ondes cérébrales, ces motifs électriques dans le cerveau qui résultent de l'activité synchrone des neurones et sont impliquées dans les mécanismes cognitifs.

Chez l'humain par exemple, les neurones du cortex auditif vont osciller à la même fréquence que le signal acoustique, ce qui permet au cerveau de découper les sons en séquences de syllabes facilement assimilables.

Grâce à des protocoles d'électroencéphalographie (EEG) non-invasive menés chez les chiens et leurs maîtres en même temps, les chercheurs ont montré que des ondes de plus basse fréquence (plus lentes donc) que les nôtres étaient impliquées dans le découpage des signaux auditifs chez les chiens. La compréhension de la parole par les chiens ne se fonde pas sur notre rythme syllabique, trop rapide pour l'assimilation d'une série d'information, mais sur une échelle de l'ordre du mot ou de l'ordre court (couché, pas bouger, etc.). Néanmoins, le contenu sonore reste important : ils ne sont pas uniquement sensibles à notre intonation, contrairement au mythe répandu.

* Étude dirigée par Eloïse Déaux, chercheuse en comportement animal et neuroscience à l'Université de Genève, et Anne-Lise Giraud, professeure en neuroscience de l'Université de Genève et directrice de l'Institut de l'Audition, centre de l'Institut Pasteur.

Déploiement sous surveillance d'un anticorps contre la bronchiolite



Disponible en France depuis septembre 2023, le « nirsévimab » (ou Beyfortus®) est un anticorps neutralisant ciblant le virus respiratoire syncytial (VRS), responsable de la bronchiolite du nourrisson. Cette infection des voies respiratoires basses a connu une recrudescence depuis la pandémie de Covid-19, et entraîne chaque année près de 50 000 hospitalisations en pédiatrie sur le territoire.

Si le nirsévimab est efficace chez les nouveau-nés et les nourrissons dans la prévention des bronchiolites causées par le VRS, sa large diffusion a soulevé la question de l'apparition de mutations de résistance à ce traitement. Pour évaluer ce risque, une étude* de surveillance d'ampleur nationale a été mise en place au cours de la saison hivernale 2023-2024.

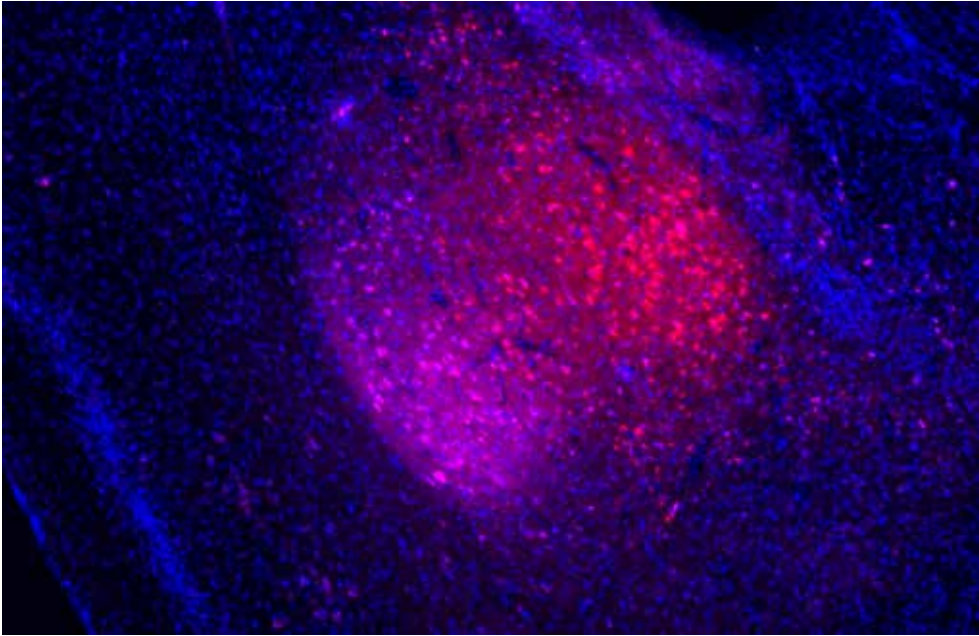
Les chercheurs ont ainsi analysé les caractéristiques des VRS prélevés dans le cadre de la prise en charge

habituelle de près de 700 enfants de moins de 1 an. Deux souches présentant des mutations de résistance ont ainsi été identifiées, l'une déjà connue et l'autre décrite pour la première fois.

Ces résultats soulignent l'importance d'une surveillance active mais sont rassurants dans le contexte de la lutte mondiale contre la bronchiolite, responsable chaque année du décès de 100 000 enfants, essentiellement dans les pays à bas revenus.

* Étude POLYRES co-coordonnée par le Pr Marie-Anne Rameix-Welti, responsable du Centre national de référence des Virus des infections respiratoires à l'Institut Pasteur et de l'unité M3P, avec les équipes du réseau de virologie de l'ANRS MIE (AP-HP, Inserm Institut Pasteur, universités Paris-Est-Créteil et Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines).

Dépression: l'origine du «biais de négativité»



Amygdale de souris marquée par fluorescence, les neurones en charge du codage des stimuli négatifs (en violet) et les neurones préférentiellement en charge du codage des stimuli positifs (en rouge).

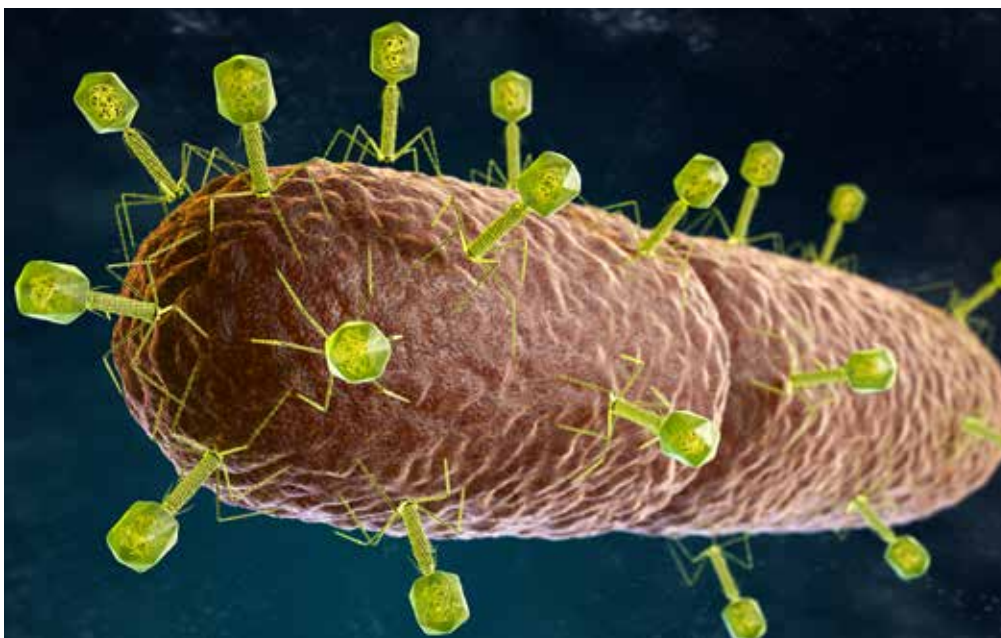
La dépression, qui touche entre 15 et 20% de la population, conduit les patients à percevoir le monde et l'ensemble des stimuli sensoriels de façon excessivement négative: les stimuli agréables deviennent moins attrayants et les stimuli désagréables plus aversifs, ce qui favorise le développement et le maintien des symptômes dépressifs. Toutefois, les mécanismes sous-jacents à ce «biais de négativité», susceptible d'alimenter le trouble dépressif, restaient jusqu'à présent mal connus.

Pour élucider la question, des chercheurs* ont décidé d'explorer dans un modèle expérimental la structure qui intègre et oriente les réponses émotionnelles dans le cerveau – l'amygdale –, et d'observer son fonctionnement lors d'épisodes dépressifs. Ils ont mis en évidence que l'état dépressif induirait un dysfonctionnement des circuits de l'amygdale: la réduction de l'activité des neurones impliqués dans la perception

des stimuli positifs, et la suractivation de ceux responsables de la perception des stimuli négatifs. Ces données sont extrêmement précieuses pour mettre au point de nouveaux traitements pour les personnes dépressives, dont près d'un tiers sont résistantes aux traitements médicamenteux classiques que sont les antidépresseurs.

* Étude co-dirigée par Mariana Alonso, chef du groupe Circuits émotionnels au sein du laboratoire Perception et action de l'Institut Pasteur, avec des chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS, en collaboration avec des psychiatres du GHU Paris Psychiatrie et Neurosciences, de l'Inserm et du CEA.

Une IA pour la phagothérapie: vers une alternative aux antibiotiques



Bactériophages infectant une bactérie.

Certaines bactéries dont *Escherichia coli* se révèlent de plus en plus résistantes aux antibiotiques classiques, et représentent un problème de santé publique majeur causant directement ou indirectement près de 5 millions de décès chaque année dans le monde. Pour contourner ces résistances, la phagothérapie est une piste prometteuse. Cette méthode utilise des virus, appelés phages ou bactériophages, qui n'infectent que des bactéries pour éliminer de façon ciblée celles pathogènes pour l'humain.

La phagothérapie a été inventée par le chercheur pasteurien Félix d'Hérelle dans les années 1920 puis a été rapidement abandonnée avec l'essor des antibiotiques, beaucoup plus simples et économiques à fabriquer et à utiliser. L'un des défis est de savoir quel bactériophage sera efficace pour lutter contre une infection donnée, sachant que chaque phage ne peut infecter que certaines souches bactériennes. C'est ainsi que des scientifiques* ont décidé d'étudier plus de 350 000 interactions entre des phages et des bactéries *Escherichia coli* afin de savoir s'il était possible de prédire leur efficacité contre une souche bactérienne donnée.

Grâce à ces données, des bio-informaticiens ont ensuite pu concevoir un programme d'intelligence artificielle qui s'est révélé capable de prédire correctement l'efficacité des bactériophages. Sur une nouvelle collection d'*E.coli*, dans près de 90 % des cas, les bactériophages choisis sur mesure par l'IA ont réussi leur mission et détruit les bactéries. Cette méthode, facilement utilisable dans les laboratoires de biologie hospitalière, est également conçue pour s'adapter facilement à d'autres bactéries pathogènes, ouvrant la voie dans les années à venir à une sélection personnalisée et rapide de phagothérapies.

* Étude dirigée par Aude Bernheim et menée par Hugo Vaysset et Florian Tesson, respectivement responsable et doctorants au sein du laboratoire Diversité moléculaire des microbes de l'Institut Pasteur, et par Baptiste Gaborieau médecin à l'AP-HP et chercheur dans l'unité IAME de l'Inserm, Université Paris Cité.

UN CONTINUUM PASTEURIEN: DES DÉCOUVERTES AUX APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

*« Il n'y a pas d'un côté la recherche fondamentale
et de l'autre la recherche appliquée.*

*Il y a la recherche et les applications de celle-ci,
unies l'une à l'autre comme le fruit de l'arbre est
uni à la branche qui l'a porté ».*

Louis Pasteur

Le développement des applications de la recherche et du transfert de technologie est une **priorité de l'Institut Pasteur** et l'une de ses **quatre missions statutaires**.

Tout en pratiquant une recherche fondamentale, il s'agit pour l'Institut Pasteur d'être à l'écoute des besoins de la société et ainsi de favoriser l'impact de la science sur les enjeux de santé publique. Louis Pasteur lui-même a déposé plusieurs brevets et développé de nombreuses applications de ses recherches.

Les partenariats entre instituts de recherche et industriels sont à l'origine de nombreuses innovations. Ils permettent d'**apporter aux patients le bénéfice de découvertes issues de la recherche fondamentale**. Ainsi, plusieurs produits de santé sont issus de la recherche pasteurienne : diagnostic VIH/sida, vaccin contre l'hépatite B, thérapie génique, etc.

Pour mener cette mission, l'Institut Pasteur veille à identifier les projets scientifiques à fort potentiel d'application et les accompagne dans le processus d'optimisation pour permettre la commercialisation de produits et services de santé innovants, et cela par le biais de partenariats industriels, de licences ou de création de start-ups.

Le transfert de technologie est un **cercle vertueux**, générateur à la fois d'applications concrètes pour la santé publique et de nouveaux projets de recherche. En effet, les partenariats apportent des **ressources propres** à l'Institut Pasteur et contribuent ainsi à financer une recherche fondamentale dans l'intérêt de tous.

Cette mission de développement de l'innovation est totalement intégrée à **la démarche RSE** dans laquelle s'est engagée l'Institut Pasteur : le transfert de technologies est encouragé à travers des accords visant à **garantir une accessibilité des produits et services au plus grand nombre**. Cela passe notamment par des **conditions financières de licences différentes selon les populations/pays visés** (et qui peuvent aller jusqu'à la gratuité des licences pour les pays à faible revenu). L'Institut Pasteur veille également à **contractualiser avec des partenaires qui se donnent les moyens de cette accessibilité des produits** pour le plus grand nombre.

Une nouvelle cible thérapeutique potentielle pour le traitement du myélome multiple

Créé en 2019, l'Accélérateur de l'innovation de l'Institut Pasteur est un dispositif permettant d'accompagner les chercheurs pour développer leurs inventions tout au long du processus d'innovation. L'objectif est de trouver des solutions à des besoins médicaux non satisfaits (vaccins, médicaments), des kits de diagnostic de ou encore de faire émerger des technologies innovantes.

Parmi les projets accompagnés, figure celui de Caroline Demangel, directrice du laboratoire Immunobiologie et biothérapie.

Il y a plusieurs années, l'étude d'une toxine issue d'une mycobactérie responsable d'une maladie tropicale appelée ulcère de Buruli, a conduit Caroline Demangel à l'identification d'une nouvelle cible thérapeutique potentielle pour le traitement du myélome multiple, un cancer de la moelle osseuse.

Caroline Demangel et son équipe ont d'abord découvert que cette toxine cible le système de sécrétion des cellules humaines, et agit en bloquant sa porte d'entrée, un canal protéique appelé 'translocon'.

Elle a alors imaginé que ce blocage moléculaire pourrait être utilisé à des fins thérapeutiques, pour tuer des cellules indésirables particulièrement sécrétrices, comme c'est le cas pour le myélome multiple, dû à la prolifération de plasmocytes, les lymphocytes producteurs d'immunoglobulines.

En partenariat avec le startup studio Argobio et dans le cadre de l'Accélérateur de l'innovation, Caroline Demangel et son équipe se sont lancées dans un programme de découverte de médicaments, à travers notamment un travail de criblage de librairie de petites molécules.



Caroline Demangel

Directrice du laboratoire Immunobiologie et biothérapie à l'Institut Pasteur

En 2024, l'étape du dépôt de brevet a été franchie et l'objectif d'identifier de nouvelles molécules thérapeutiques qui ciblent le translocon a été atteint. L'étape suivante sera la création d'une start-up.

**RETROUVEZ CE
PROJET EN VIDÉO**



Audiogene, le premier essai clinique de thérapie génique en France visant à soigner la surdité de l'enfant

L'objectif de cette étude clinique, lancée en 2024, est d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité d'un nouveau médicament de thérapie génique chez des enfants sourds profonds âgés de 6 mois à 31 mois. Audiogene a été développé par un consortium français qui regroupe des équipes de l'Institut de l'Audition, centre de recherche de l'Institut Pasteur, du service ORL et du Centre de Recherche en Audiologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP ainsi que de Sensorion et de la Fondation pour l'Audition. L'étude a également été soumise dans d'autres pays européens et l'évaluation est en cours.

Audiogene est le premier essai clinique en France visant à tester un médicament de thérapie génique, le SENS-501, développé par la Biotech Sensorion, pour traiter chez des enfants une surdité héréditaire, dite DFNB9, due à des mutations du gène OTOF qui code la protéine appelée otoferline. Aujourd'hui la prise en charge habituelle de cette surdité est l'implantation cochléaire bilatérale.

L'objectif de ce nouveau traitement est de restaurer l'audition. Concrètement, une copie du gène normal de l'otoferline sera injectée au niveau de l'oreille interne déficiente des enfants. Le médicament SENS-501 devrait permettre de corriger l'anomalie génétique des cellules de l'oreille interne des enfants malades et de restaurer leur fonctionnement et ainsi l'audition.

L'étude clinique consistera à tester dans un premier temps deux doses de SENS-501 afin de sélectionner celle qui sera optimale pour la poursuite de l'essai.

En pratique, le médicament de thérapie génique SENS-501 sera injecté directement dans l'oreille interne de l'enfant avec une surdité DFNB9. Cette injection se fait au niveau de la fenêtre ronde de l'oreille interne de façon similaire à la chirurgie pratiquée pour l'implantation cochléaire. L'intervention sera réalisée sous anesthésie générale, et par un chirurgien ORL référent. Le médicament sera administré à l'aide d'un système d'injection, développé en partenariat avec la société EVEON, pour maîtriser précisément la dose injectée et préserver les structures de l'oreille interne.

Christine Petit, professeur à l'Institut Pasteur et professeure émérite au Collège de France, ajoute : « Cet essai clinique, qui vise à corriger le déficit d'un gène responsable de la surdité congénitale afin de restaurer l'audition, repose sur les recherches pionnières menées à l'Institut Pasteur dans notre laboratoire « Génétique et physiologie de l'audition », allant



Christine Petit
Professeure à l'Institut Pasteur

de l'identification des gènes responsables suivie du décryptage des mécanismes défectueux, jusqu'à la mise en évidence de la réversion possible des pertes auditives en laboratoire. Pour la surdité DFNB9, c'est un parcours d'une vingtaine d'années de recherche. Audiogene marque le groupement d'un ensemble d'expertises pour porter ces avancées jusqu'aux malentendants. À ce jour, il n'existe aucun traitement des surdités. Le succès de cet essai clinique devrait agir tel un catalyseur sur la recherche de solutions thérapeutiques pour tout un ensemble d'atteintes, auditives comme vestibulaires, pour lesquelles la demande est considérable.»

Une nouvelle méthode pour produire des thérapies à base d'ADN

En alliant techniques enzymatiques et chimiques, des scientifiques ont mis au point une méthode innovante pour produire des molécules d'ADN synthétiques. Cette nouvelle approche ouvre de nombreuses perspectives, notamment pour la production de molécules de grande taille pouvant être utilisées pour de futures thérapies.

Depuis quelques années, plusieurs applications thérapeutiques basées sur les acides nucléiques – ADN, ARN messager (ARNm), micro-ARN (miARN) – commencent à émerger. L'exemple le plus emblématique de ces nouveaux médicaments est le vaccin ARNm contre le SARS-CoV-2 qui a été utilisé à très large échelle lors de la pandémie de Covid-19. Toutefois, si de premiers médicaments commencent à apparaître, la production de ces molécules thérapeutiques demeure délicate. Les modifications chimiques indispensables à leur bon fonctionnement dans l'organisme rendent leur synthèse plus complexe. À titre d'exemple, la production d'ADN thérapeutiques de plus de 100 nucléotides s'avère extrêmement difficile avec les méthodes actuelles, limitant ainsi les possibilités médicamenteuses.

Pour dépasser ces limites, des scientifiques de l'Institut Pasteur, de l'université Paris Cité, du CNRS

et de l'entreprise pharmaceutique Roche ont réussi à mettre au point une méthode innovante mêlant techniques chimiques et enzymatiques.

« Il s'agit d'une nouvelle approche qui permet de diminuer les limites actuelles dans la production d'ADN thérapeutiques modifiés. Nous utilisons des enzymes appelées ligases plutôt que seulement des approches chimiques et nous démontrons que cette approche est compatible avec des séquences courtes, une vingtaine de nucléotides, mais également plus longues, jusqu'à 120 nucléotides », explique Marcel Hollenstein, responsable de l'unité Chimie bioorganique des acides nucléiques à l'Institut Pasteur. Pour reprendre l'analogie entre le livre et le génome, cette nouvelle méthode ouvre la possibilité de produire des phrases (des séquences longues de 120 nucléotides) là où précédemment il n'était



Marcel Hollenstein

Responsable de l'unité Chimie bioorganique des acides nucléiques à l'Institut Pasteur.

possible de produire que des mots (des séquences de quelques dizaines de nucléotides) à visée thérapeutique.

Cette nouvelle méthode ouvre de nombreuses perspectives dans le domaine des acides nucléiques thérapeutiques mais aussi plus largement pour les applications biotechnologiques nécessitant la production de longues séquences d'ADN modifiées.

**RETROUVEZ CE
PROJET EN VIDÉO**





Merci pour votre soutien en 2024

Interaction entre un lymphocyte T4 (en rose) infecté par le VIH et une cellule dendritique (en bleu), deux cellules du système immunitaire, cibles du VIH. Les contacts étroits permettent aux cellules de « communiquer » entre elles. Le VIH profite de ces contacts pour se propager d'une cellule à une autre. Image colorisée.

Vos contacts à l'Institut Pasteur

MÉCÉNAT ENTREPRISES ET FONDATIONS

Caroline Baillergeau

06 38 74 18 52

caroline.baillergeau@pasteur.fr

Adeline Fougère

06 82 71 56 48

adeline.fougere@pasteur.fr

Pauline Morin

06 82 71 56 64

pauline.morin@pasteur.fr

Les découvertes de l'Institut Pasteur en 2024 – © Institut Pasteur

Crédit photos : couverture : © Institut Pasteur/Thomas Lang ; p.4 : © Institut Pasteur/Olivier Schwartz ; p.5 : © Institut Pasteur ; p.7 : © Adobe Stock ; p.10 : © Institut Pasteur ; p.11 : © HCL, Institut Pasteur, Biogroup, Cerballiance ; p.12 : © Institut Pasteur de Bangui/Jean-Marc Zokoué ; p.13 : © Institut Pasteur/Anastassia Mikhailova ; p.16 : © Institut Pasteur/Claire-Hélène De Badts ; p.17 : © Adrien Bernheim.
Direction artistique, réalisation : **BRIEF**

Direction de la Philanthropie

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**

