

## **Discours 121<sup>e</sup> anniversaire mort Louis Pasteur**

28 septembre 2016 : nous célébrons à la fois le 121<sup>e</sup> anniversaire de la mort de Louis Pasteur, le 125<sup>e</sup> anniversaire de la création du réseau international des instituts Pasteur et le centenaire du décès de Elie Metchnikoff ; le temps qui passe, les années qui s'accumulent mais de façon remarquable des souvenirs, des parcours et des messages qui restent toujours aussi pertinents pour la vie de notre institut, pour la vision de la science, de la médecine et de la santé publique.

Louis Pasteur et Elie Metchnikoff : deux personnalités extraordinaires qui ont façonné les piliers fondamentaux de la relation entre le microbe et l'homme.

Deux belles personnes qui nous invitent encore à suivre le fil de l'invention, de la découverte et à préserver la capacité de notre Institut à s'adapter, s'adapter à l'évolution de la science, s'adapter à l'inattendu.

Louis Pasteur, nous le savons bien, a par ses travaux, démontré la cause, microbienne, des maladies infectieuses, mettant fin par ses expériences à la théorie de la génération spontanée.

Elie Metchnikoff a lui contribué à la naissance de l'immunologie, à la compréhension de la physiopathologie de l'infection et, en cette année du centenaire de son décès, nous reconnaissons son rôle majeur au sein de notre Institut. Lundi s'est tenu à l'Institut Pasteur un symposium, rendant hommage à ce grand savant et aux bouleversements scientifiques qu'il a engendrés, avec une magnifique présentation de Jean-Marc Cavaillon. De plus, une très belle exposition lui rend actuellement hommage au sein du bâtiment François Jacob.

En effet, en prouvant la capacité de ce qu'il appelle initialement des « cellules dévorantes » (puis des phagocytes) à absorber les particules étrangères, y compris les microbes, il dévoile le mécanisme de l'immunité et de la résistance à l'infection. C'est la découverte de ce que l'on appelle la phagocytose. Pour ces découvertes majeures, il a obtenu le prix Nobel en 1908, conjointement avec Paul Ehrlich pour son rôle dans la découverte de l'immunité humorale.

Deux parcours différents, deux personnalités différentes mais toujours cette approche novatrice qui transforme le monde ; toujours également, cette capacité à s'adapter à la nouveauté et à évoluer dans sa réflexion et ses recherches ; comme François Jacob l'a bien dit de Louis Pasteur « L'incroyable chemin qui, de l'asymétrie des cristaux de tartrate et de la cristallographie avait conduit Pasteur, par petits bonds successifs, à travers la bière, le vin, les vers à soie, les poules, les

moutons, jusqu'à la vaccination contre la rage, avait créé un domaine de la biologie et de la médecine entièrement nouveau »

Au-delà du microbe et de la phagocytose, Elie Metchnikoff nous a conduit vers une problématique infiniment moderne : le vieillissement, le rôle du microbiote et l'utilisation de probiotiques pour la santé (le yogourt), soulevant même la possibilité de l'utiliser comme une arme anti-vieillessement. Il parvient à montrer que les ferments lactiques « sont antagonistes » des microbes intestinaux nuisibles et encourage un régime alimentaire accordant une large place au lait caillé et au yogourt, afin de lutter contre ce vieillissement.

Ainsi, du microbe pathogène qui induit la maladie, on évolue vers le microbe considéré non plus comme seulement une individualité mais comme l'un des éléments d'une population de bactéries, et également d'ailleurs de virus : c'est le concept du microbiote ; microbiote en particulier, mais pas seulement, intestinal. C'est un remarquable exemple d'un concept ancien remis en première ligne par le développement de technologies (en particulier le séquençage) qui permettent de l'analyser ; concept également plein d'espoir par les traitements qui pourraient en découler. C'est le concept de probiotique que Metchnikoff avait pressenti et que toujours dans une démarche résolument expérimentale il avait commencé à évaluer sur lui-même pour retarder le vieillissement.

Mais ces avancées majeures de la science et de la médecine ne permettent cependant pas d'expliquer la question essentielle de l'hétérogénéité de la réponse aux maladies de personnes exposées au même environnement (parfois au sein de la même famille). Louis Pasteur a ainsi perdu trois de ses filles, Jeanne, Camille et Cécile en raison de « fièvres », causées par des maladies infectieuses (en cela, la famille Pasteur était assez semblable à beaucoup de familles dans le monde à cette époque). Ce n'est cependant qu'après le décès de sa 3<sup>e</sup> fille, Cécile, en 1866, que Louis Pasteur démontra que les microbes étaient responsables de maladies dans les vers à soie. Ayant payé un très lourd tribut aux maladies infectieuses, Louis Pasteur découvrait leur cause, ouvrant la voie aux traitements contre ces maladies.

Or, deux enfants de Louis et Marie Pasteur, Jean-Baptiste et Marie-Louise, ont survécu bien qu'ils aient sans doute été exposés à l'un au moins des pathogènes ayant tué l'une de leurs sœurs. Dans un article passionnant publié dans *Nature Immunology* en 2007, Lluis Quintana-Murci, Alexandre Alcaïs, Laurent Abel et Jean-Laurent Casanova ont émis l'hypothèse que les trois filles de Louis Pasteur décédées avant l'âge de 15 ans aient possédé un caractère génétique mendélien ou au moins une forme de susceptibilité génétique les prédisposant aux maladies infectieuses. C'est le troisième élément du triptyque : la génétique humaine et

l'épigénétique avec les évolutions majeures favorisées par l'explosion technologique et conceptuelle actuelle.

Le microbe, la population de microbes (le microbiote), les vecteurs animaux, la génétique humaine, l'environnement ; l'impact de ces concepts, non seulement pour les maladies infectieuses mais également pour les maladies dites « chroniques » : le cancer-les maladies métaboliques (surpoids et diabète) les maladies neurodégénératives, le vieillissement ; l'impact également de ces évolutions, non seulement dans les pays développés mais également dans les pays émergents et en développement. Ainsi, s'assemblent les éléments d'un puzzle qui est l'une des bases essentielles de l'évolution moderne de la science à l'Institut Pasteur et au sein du réseau international des Instituts Pasteur. Au cœur de cette évolution : la biologie intégrative : comment l'interaction entre biologie, mathématiques, physique, informatique et bioinformatique peut-elle nous permettre de véritablement intégrer toutes ces données et d'y trouver un sens ?

Comme lors de l'époque de Louis Pasteur et de la découverte de nombreux microorganismes ; comme lors de la naissance de l'immunologie, avec son père fondateur, Elie Metchnikoff ; comme lors de la naissance de la biologie moléculaire à l'Institut Pasteur, dans les années 1950, conduisant au prix Nobel décerné conjointement à André Lwoff, François Jacob et Jacques Monod ; comme lors des premiers pas des neurosciences en France, avec Jean-Pierre Changeux ; nous sommes actuellement à un moment charnière des sciences de la vie. Ces enjeux sont en train de créer un domaine nouveau de la science et d'interroger sur le futur de la médecine. Cette nouvelle médecine est souvent pressentie comme une médecine dite des 4 P : prédictive, préventive, personnalisée et participative. Il appartient à l'Institut Pasteur d'y prendre sa place.

Pasteur et Metchnikoff nous ont bien sûr appris que ce sont les individus qui comptent avant tout : les recrutements de scientifiques, leurs succès au sein de l'Institut et du réseau illustrent cette capacité d'évolution. L'Institut Pasteur est pleinement impliqué dans ce domaine nouveau qu'est la biologie intégrative, en témoigne notamment notre succès récent à l'appel d'offre de la deuxième vague des investissements d'avenir, pour les « instituts Convergence ». Parmi les 36 dossiers soumis, dans toutes les disciplines scientifiques, cinq seulement ont été retenus, dont le projet INCEPTION, de l'Institut Pasteur. INCEPTION pour Institut Convergence pour l'étude de l'Émergence des Pathologies à travers les individus et les populations. L'Institut Pasteur conduira ce programme, porté par Olivier Gascuel, Thomas Bourgeron, Pierre Legrain et Lluis Quintana-Murci, avec de nombreux autres personnes ; il visera à développer au sein de notre Institut dans les années qui viennent un grand centre de recherche interdisciplinaire,

intégrant biologie, mathématiques informatique et bioinformatique, afin d'étudier non seulement les maladies infectieuses et leur émergence mais également les liens entre les microbes et le développement du cerveau ou entre infections et cancers. Au-delà de la reconnaissance de l'excellence scientifique de l'Institut Pasteur, le projet est financé à hauteur de 12M€ par les pouvoirs publics. Nous pouvons être fiers de ce succès car il récompense les efforts très importants de ces dernières années pour renforcer la bioinformatique et la biologie intégrative sur ce campus. Il s'inscrit également dans la continuité des succès de l'Institut Pasteur aux appels à projets de la première vague des investissements d'avenir et notamment les Laboratoires et équipements d'excellence ou les instituts Carnot.

INCEPTION en effet préfigure le futur, ou au moins une composante importante du futur de l'Institut Pasteur. Un futur qui se développera avec des compétences présentes à l'Institut Pasteur, mais aussi en partenariat : INCEPTION sera porté par l'Institut Pasteur en partenariat avec la communauté d'établissements Paris Sciences et lettres mais également avec le CNRS, le CEA, L'Université Paris Diderot, l'AP-HP , ainsi qu'avec des partenaires industriels (Danone, Sanofi et Dassault Systèmes). Cela pourrait également être le sens du développement des activités de notre institut sur le plateau de Saclay si cette décision était prise. De manière assez inédite pour l'Institut Pasteur, mais je le pense très utile et significative, le programme INCEPTION comprend une dimension de sciences humaines et sociales, en étudiant des données historiques pour comprendre les émergences passées et présentes et en s'intéressant aux défis de la prévention à l'heure de la société de l'information. Vaste défi, en particulier en ce qui concerne la vaccination, mais un enjeu majeur auquel l'Institut Pasteur doit contribuer.

Tous ces bouleversements scientifiques parfois extrêmement rapides requièrent donc pour l'Institut Pasteur de conserver une importante flexibilité dans sa gouvernance et sa stratégie scientifique : il faut savoir s'adapter et répondre à des évolutions majeures, parfois inattendues. Par exemple le système CRISPR-Cas9 : qui aurait pu prédire il y a quelques années l'ampleur prise par cet outil et les bouleversements qu'il introduit dans l'édition du génome ? Autre exemple avec les épidémies dues aux virus Ebola et Zika : l'Institut Pasteur doit et sait se mobiliser au niveau de son campus et du réseau international, qui bénéficient de forces très complémentaires.

Cette capacité de s'adapter à des problématiques nouvelles nous a été transmise en héritage par notre fondateur ; François Jacob en parlait ainsi : « Comme celui de Napoléon, l'art de Pasteur consistait à toujours livrer bataille au moment choisi, à l'endroit choisi, sur son terrain. Et son terrain, c'était le laboratoire ; ses armes,

les expériences, les protocoles, les fioles de culture. Quel que fût le domaine nouveau où il entrait, qu'il s'intéressât aux vignes ou aux vers à soie, au choléra des poules ou à la rage, chaque fois Pasteur cherchait à transformer le problème, à le traduire en d'autres termes, à le rendre accessible à l'expérimentation. Aujourd'hui, on ne procède pas de manière différente »

Pour conclure, rappelons-nous toujours que, quelle que soit la qualité des actions et programmes que nous mettons en place, c'est l'esprit pasteurien, c'est la force des individualités qui créeront les ruptures. L'année dernière je parlais du fameux grenier à l'occasion des prix Nobel de Jacob, Lwoff et Monod ; cette année c'est Elie Metchnikoff qui est à l'honneur, ainsi que tous les directeurs du réseau des Instituts Pasteur qui ont façonné son histoire. Elie Metchnikoff qui a dédié sa vie à l'Institut Pasteur et dont les cendres demeurent aujourd'hui au sein de la salle des actes de l'Institut.

Émile Roux décrivait cet esprit pasteurien comme « la foi scientifique qui donne l'ardeur au travail, l'imagination qui inspire les idées, la persévérance qui les poursuit, la critique qui les contrôle, la rigueur expérimentale qui les prouve ».

Les temps ont changé, les personnalités et les contextes sont bien sûr différents mais, en particulier dans une période un peu difficile sur le plan de la gouvernance, quelles que soient nos divergences éventuelles, nous restons, j'en suis convaincu, une communauté fidèle à cet esprit.

Et tous nos chercheurs, toutes ces grandes personnalités, mais également tout le personnel de l'Institut Pasteur, administratif comme scientifique, s'inscrivent dans la lignée du fondateur de cet institut : Louis Pasteur

