



Philippe Sansonetti

Élu Correspondant le 6 mai 1996, puis Membre le 5 novembre 2001, dans la section de Biologie humaine et sciences médicales

Philippe Sansonetti, né en 1949, est professeur à l'Institut Pasteur et Professeur au Collège de France.

Formation et carrière

1978	DEA biochimie / microbiologie, université Denis Diderot-Paris 7
1979	Doctorat en médecine, université Pierre et Marie Curie-Paris 6
1979	CES de bactériologie et virologie
1974-1979	Interne des hôpitaux de Paris
1981-1983	Chef de clinique - assistant des hôpitaux de Paris à l'hôpital de l'Institut Pasteur
1983-1987	Chargé de recherche à l'Institut Pasteur à l'Hôpital de l'Institut Pasteur
1987	Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur
1985-1990	Médecin de la consultation de l'hôpital de l'Institut Pasteur
1992	Délégué au développement de la recherche clinique à l'hôpital de l'Institut Pasteur
1994-2000	Professeur à l'Institut Pasteur
1989	Créateur et directeur de l'unité de pathogénie microbienne moléculaire (composante de l'unité Inserm 199)
1992	Créateur et directeur de l'unité Inserm 389
2005	Créateur et directeur de l'unité de l'unité de l'unité Inserm 786
Depuis 2000	Professeur de classe exceptionnelle à l'Institut Pasteur
Depuis 2008	Professeur au Collège de France, titulaire de la Chaire de Microbiologie et maladies infectieuses

Autres fonctions

1995-1996	Wellcome Burroughs Visiting Professorship in the Microbiological Sciences
1995-1996	MacLaughlin Visiting Professorship
1997	Edwin H. Beachey Visiting Professorship at the University of Tennessee, Memphis
1998	Marvin A. Brennecke Visiting Professor at Washington University at St Louis, Missouri
2000	Visiting Professor of Paediatrics at Harvard Medical School Visiting Scientist at G.I. Cell Biology Laboratory (M.R. Neutra), Children's Hospital à Boston, Massachusetts

- 2001 Pasteur-Weizmann Scientific Council visiting speaker
- 2003 Co-organisateur de la Gordon Research Conference Molecular Mechanisms of Bacterial Adhesion, Rhode Island
Conférence honoraire annuelle Division B, American Society for Microbiology Stanier Public Health Honorary Lecture, Montreal, Canada
- 2011 Richard Parker Memorial Lecture, Columbia University, New York

Philippe Sansonetti participe à de nombreux comités nationaux et internationaux. Il est actuellement président du Comité Scientifique Sectoriel Biologie et Santé de l'Agence Nationale de la Recherche(ANR).

Oeuvre scientifique

Après des travaux initiaux sur le transfert des plasmides de résistance aux antibiotiques, au cours desquels Philippe Sansonetti a pu se former en génétique classique et moléculaire, son intérêt s'est très vite porté sur l'application de la génétique et de la biologie moléculaire à l'étude du pouvoir pathogène des bactéries.

Philippe Sansonetti a été l'un des pionniers, dès 1979-1980, dans l'analyse génétique et moléculaire des bactéries pathogènes et le premier à disséquer les bases génétiques du pouvoir invasif d'une bactérie, à la fois *in vitro* dans des modèles cellulaires et *in vivo* dans des modèles animaux d'infection. Ce travail, portant sur l'espèce entéroinvasive *Shigella*, est devenu de ce fait l'une des références dans le domaine.

Un article de 1983 dans lequel, avec ses collaborateurs du *Walter Reed Institute of Research* où il était alors chercheur post-doctoral, il a, en partant d'*Escherichia coli* K12, rapporté la reconstruction, étape par étape, d'une bactérie *Shigella-like* totalement invasive (transfert du plasmide de virulence contenant les gènes d'invasivité qu'il avait identifiés, puis de loci chromosomiques augmentant progressivement la virulence *in vivo* jusqu'à atteindre le phénotype d'une souche de *Shigella* sauvage), a véritablement ouvert la voie à ce qui est devenu récemment la microbiologie cellulaire, c'est à dire l'étude de l'interaction entre microbes et cellules et qui deviendra rapidement la microbiologie tissulaire, c'est à dire l'étude fine du comportement des microorganismes au sein des tissus/organes infectés.

Les travaux ultérieurs de Philippe Sansonetti l'ont amené à développer ce type d'approche pour d'autres microorganismes comme *Listeria monocytogenes*, *Klebsiella pneumoniae* et *Entamoeba histolytica*, mais surtout chez *Shigella* à augmenter considérablement le niveau de résolution des approches en développant, au niveau procaryote, une étude détaillée des gènes d'invasion cellulaire et tissulaire et de leur régulation ; au niveau eucaryote, en introduisant la biologie cellulaire dans le concept physiopathologique. Avec son équipe, Philippe Sansonetti a été ainsi amené à faire des observations pionnières sur les mécanismes et signaux d'entrée bactériens dans les cellules via la réorganisation de leur cytosquelette, sur les mécanismes de mouvement intracellulaire via la polymérisation de l'actine, sur les mécanismes de passage de cellule à cellule et d'induction de la mort cellulaire, particulièrement la mort apoptotique des macrophages.

Cependant, les recherches de Philippe Sansonetti se caractérisent par un va et vient permanent entre les approches *in vitro* et *in vivo*, amenant à développer des systèmes d'étude d'infection *in situ*, dans des organes, permettant de bâtir le schéma général de la maladie et de montrer comment le microorganisme "joue" avec les défenses innées de l'hôte, en particulier l'inflammation, pour déstabiliser ses épithélia et les envahir. Cette approche multidisciplinaire lui a récemment permis de mettre à jour l'existence d'un système de perception intracellulaire des bactéries invasives (protéines Nod) et du ligand bactérien reconnu par ce système : des fragments de peptidoglycane mucopeptides. Cette reconnaissance amène à l'activation transcriptionnelle des gènes cellulaires pro-inflammatoires induite par les systèmes NF-κ-B et JNK. Il a ensuite pu démontrer comment *Shigella* régulait négativement la réponse inflammatoire qu'elle déclenchait, induisant par voie de conséquence un profil aberrant de réponse adaptative. Ceci est lié à l'injection dans les cellules cibles d'effecteurs enzymatiques régulant très précisément les voies de signalisation pro-inflammatoires comme la

suppression de l'ubiquitination de la protéine I- κ B et la régulation épigénétique de l'accessibilité des promoteurs NF- κ B par suppression de la phosphorylation des MAPK et de l'Histone A3. Philippe Sansonetti et son équipe ont aussi découvert qu'une famille de protéines à domaine riche en leucines (une dizaine, toutes sécrétées par l'appareil de sécrétion de type III de *Shigella*) représentait une nouvelle famille d'ubiquitine-ligases dont les cibles, après injection dans les cellules eucaryotes, sont en cours d'identification.

Plus récemment, l'attention de Philippe Sansonetti et de son groupe s'est portée sur les mécanismes d'adaptation des bactéries virulentes à la surface de l'épithélium. Il a par exemple montré que la compétence de l'appareil de sécrétion de type III était régulée négativement par l'anaérobiose, mais qu'à la surface des cellules épithéliales, une mince couche d'O₂ rétrodiffusant du tissu assurait le « priming » des bactéries, leur permettant d'assurer une sécrétion efficace lors de l'engagement des cellules. Pour la première fois, était mis en évidence la présence d'O₂ à la surface de l'intestin, et l'on pouvait envisager sa fonction dans la régulation de l'homéostasie et de la pathogénicité des bactéries lumineuses.

Philippe Sansonetti s'est aussi engagé, avec ses collaborateurs, dans l'étude approfondie des mécanismes de subversion de la réponse immunitaire innée et adaptative. Il a pu montrer comment *Shigella* bloquait l'expression des peptides antimicrobiens intestinaux et comment elle engageait directement et immobilisait les lymphocytes T, expliquant en grande partie la faiblesse des réponses T lors de l'infection naturelle par *Shigella*. Ces découvertes ont de grandes implications pour le développement des stratégies vaccinales contre la shigellose.

Depuis deux ans, suite à l'obtention d'un « Advanced Grant » de l'*European Research Council* (ERC), Philippe Sansonetti a pu débiter un projet totalement nouveau visant à étudier les bases moléculaires et cellulaires du commensalisme : notamment quels sont les microorganismes de la flore intestinale qui occupent la crypte, le sanctuaire où les cellules souches renouvellent constamment l'épithélium (cellules souches adultes), comment ces microorganismes assurent le maintien de l'homéostasie de cette crypte, en particulier, comment ils participent à la restitution de l'épithélium intestinal en cas de lésion, et enfin, comment des altérations prolongées de cette homéostasie peuvent mener au développement de polypes puis de cancers coliques.

À l'ensemble de ces études fondamentales s'associe un engagement sans faille dans les applications de la recherche. Les stratégies sont largement inspirées de l'étude des mécanismes moléculaires de subversion des processus de défense de l'hôte. Un projet thérapeutique vise à identifier des molécules stimulant de façon sélective la production de molécules anti-infectieuses par les épithéliums de l'hôte. En parallèle, un projet vaccinal se poursuit. Philippe Sansonetti vient d'ailleurs de se voir confier la coordination d'un vaste projet européen de vaccination contre les maladies infectieuses négligées, visant en particulier à innover dans la prévention des infections entériques par *Shigella* et ETEC. La shigellose tue en effet chaque année environ 500.000 jeunes enfants dans le monde et la mise au point d'un vaccin est considérée comme une priorité par l'OMS.

Philippe Sansonetti a, jusqu'à présent, développé, sur la base de la compréhension de la physiopathologie de la shigellose et de la mise en évidence des mécanismes de protection muqueuse contre la maladie, les premiers candidats vaccins vivants de virulence atténuée contre cette maladie. Les essais cliniques de ces vaccins sont en cours, initialement grâce à une collaboration avec l'US Army, maintenant dans le cadre d'une collaboration entre l'Institut Pasteur, l'hôpital Cochin et le Centre de vaccinologie de St George Hospital à Londres. Les études chez des volontaires ont montré que le vaccin était protecteur. Si ces données se confirment, ce vaccin serait un exemple de l'efficacité de l'approche d'atténuation rationnelle reposant sur une analyse physiopathologique détaillée de la maladie. Philippe Sansonetti et ses collaborateurs développent néanmoins, dans le cadre du projet européen sus-cité, et pour partie en collaboration avec un industriel, des approches novatrices fondées sur la synthèse de sucres de surface et sur l'identification de protéines donnant lieu à une protection croisée à travers les différents sérotypes.

Philippe Sansonetti développe par ailleurs des programmes de diagnostic et de prise en charge des maladies infectieuses entériques graves dans les pays en voie de développement (RCA et Madagascar) (ceci fait suite à l'expérience acquise dans ses fonctions de président du Comité de Pilotage pour le Développement des Vaccins Entériques à l'OMS de 1995 à 2005).

Il vient par ailleurs d'obtenir, avec Pascale Cossart, la coordination d'un LabEX intitulé « Integrative Biology of Emerging Infectious Diseases » qui vise à préparer l'Institut Pasteur et un certain nombre d'institutions et laboratoires participants à répondre rapidement et efficacement à toute émergence infectieuse en France métropolitaine, dans les DOM-TOM et plus largement dans le monde, particulièrement via le Réseau des Instituts Pasteur.

Fonctions et distinctions

Membre de la Société française de microbiologie (SFM)
Membre de l'American Society for Microbiology (ASM)
Membre de l'American Society for Cell Biology (ASCB)
Membre de l'American Association of Immunologists (AAI)
Membre de l'American Association for the Advancement of Science (AAAS)
Membre de l'American Academy of Microbiology (1994)

Membre de l'Academia Europaea (2001)
Membre correspondant de l'Académie de médecine (2002)
Membre élu à la Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina (2002)
Associé étranger de la National Academy of Sciences des États-Unis (2012)

Nomination au rang de Howard Hughes Medical Institute Scholar (2000 puis 2005)
Élu external Member de la Max Planck Society (2007)

Par ailleurs, Philippe Sansonetti a participé à de nombreuses conférences parmi lesquelles : Annual Frontier in Vaccinology lecture Center for Vaccine Development, University of Maryland, Baltimore, MD (1999), Carl Friedrich von Siemens Stiftung Lecture (1-4/31-7), Munich (2000), 40th ICAAC Lecture et ICAAC Annual Award for outstanding contribution in the field of Infectious Diseases (2000), Shipley Lecture and Award, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts (2001), Conférencier invité au Jubilee symposium organisé pour le 100e anniversaire du prix Nobel, Stockholm, Suède (2001), Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie Lecturer (2004).

Prix et financements notables

1983 - Prix d'excellence Jacques Monod en biologie moléculaire
1984 - Prix AGIR du Conseil Pasteur-Weizmann
1990 - Grand prix de l'Académie de médecine
1994 - Prix Louis Jeantet de médecine (Fondation Louis Jeantet de médecine et université de Genève)
1997 - Prix Robert Koch (fondation Robert Koch et université de Bonn)
2000 - *André Lwoff Medal for outstanding service to microbiology in Europe* à l'occasion du 25e anniversaire (Jubilee) de la FEMS
2000 - Prix AGF - Athéna - Institut de France
2003 - Annual Shipley Lecturer Harvard Medical School
2009 - *GlaxoSmith Kline International Member of the Year Award (American Society for Microbiology)*
2009 - Récipiendaire d'un "Advanced Grant" de l'European Research Council

2010 - Coordinateur du projet FP7 "STOPENTERICS" pour la vaccination contre les maladies infectieuses négligées : développement de nouvelles approches vaccinales contre les maladies diarrhéiques pédiatriques.

Chevalier de la Légion d'honneur
Officier de l'Ordre national du mérite

Publications les plus représentatives

Ph. Sansonetti, D.J. Kopecko, S.B. Formal
Involvement of a large plasmid in the invasive ability of *Shigella flexneri*
Infect. Immun., 35:852-860 (1982)

M.L. Bernardini, J. Mounier, H. d'Hauteville, M. Coquis-Rondon, Ph. Sansonetti
Identification of *icsA*, a plasmid locus of *Shigella flexneri* which governs bacterial intra-
and intercellular spread through interaction with F-actin
Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86:3867-3871 (1989)

A. Zychlinsky, M.C. Prevost, Ph. Sansonetti
Shigella flexneri induces apoptosis in infected macrophages
Nature, 358:167-169 (1992)

S.E. Girardin, I.G. Boneca, L.A.M. Carneiro, A. Antignac, M. Jéhanno, J. Viala, K.
Tedin, M.H. Taha, A. Labigne, U. Zähringer, A.J. Coyle, P.J. Distefano, J. Bertin, D.J.
Philpott, Ph Sansonetti
Nod1 detects specifically Gram-negative bacteria through GlcNAc-MurNAc tripeptide,
a peptidoglycan motif
Science 300:1584-1587 (2003)

L. Arbibe, D.W. Kim, E. Batsche, T. Pedron T, B. Mateescu, C. Muchardt, C. Parsot,
Ph. Sansonetti
An injected bacterial effector targets chromatin access for nuclear factor kappa B to
alter transcription of host immune gene
Nature Immunology 8:47-56 (2007)

Ouvrage

Ph. Sansonetti
Des microbes et des hommes
Leçons inaugurales du Collège de France
Ed. Fayard (2009)

Mai 2012