



« Le logiciel Vault permet de comparer directement les composés et les données de tests de différents projets ; nous aimons pouvoir comparer les résultats de test et les données entre les projets, en particulier les listes de correspondances. » - Jeanne Chiaravalli, ingénieure de recherche de la PF-CCB, Institut Pasteur

Étude de cas client

La plateforme PF-CCB de l'Institut Pasteur s'appuie sur CDD Vault comme point central pour l'inventaire des composés et les données de criblage

Basé en France et fondé en 1887, l'Institut Pasteur est aujourd'hui un centre de recherche biomédicale international à but non lucratif de premier plan, avec 32 institutions membres à travers le monde. Axés sur la recherche collaborative et l'enseignement dans des domaines aussi divers que les maladies infectieuses, le cancer et les maladies neurodégénératives, les 12 départements de recherche de l'Institut Pasteur regroupent 142 unités de recherche. Cela inclue 7 centres collaborateurs de l'Organisation mondiale de la santé. Ces départements s'appuient sur 32 plateformes technologiques et plateaux techniques.

Les 12 départements de recherche de l'Institut Pasteur :

- Biologie cellulaire et infection
- Biologie du développement et cellules souches
- Biologie structurale et chimie
- Génome et génétique
- Immunologie

- Santé globale
- Microbiologie
- Mycologie
- Neurosciences
- Parasites et insectes vecteurs
- Virologie
- Biologie computationnelle



Crédit : Mention obligatoire : Musée Pasteur - © Olivier Panier des Touches

Priorités scientifiques et recherches en cours

En janvier 2024, l'Institut Pasteur a accueilli Yasmine Belkaid, immunologiste de renom, en tant que nouvelle directrice. Conscient de la nécessité de continuer à évoluer dans le monde complexe et exigeant d'aujourd'hui, l'Institut Pasteur déploie une stratégie scientifique guidée par plusieurs défis clés de santé publique. Les axes stratégiques pour les 5 prochaines années sont en cours de finalisation, et porteront sur :

- la résistance aux antimicrobiens ;
- les infections émergentes associées aux changements climatiques et environnementaux, y compris les maladies à transmission vectorielle ;
- les troubles inflammatoires ;
- le cancer et les maladies liées à l'âge.

Plateforme centrale dédiée au criblage des petites molécules

La plateforme de criblage chémogénomique et biologique (PF-CCB) est au cœur des programmes de découverte de maladies et de médicaments de l'Institut Pasteur. Elle est une de ses installations centrales, qui abrite la banque de composés de l'Institut en constante expansion et la plateforme robotique automatisée pour les tests expérimentaux à haut débit pour le criblage de composés. Une équipe de scientifiques spécialisés entretient la chimiothèque et gère la plateforme pour les programmes de criblage de petites molécules menés par les équipes de recherche internes de l'Institut, ainsi que pour des collaborateurs externes.

Depuis la création de la plateforme en 2015 sous la direction du docteur Fabrice Agou, la PF-CCB s'appuie sur CDD Vault comme référentiel unique pour l'inventaire de sa banque de composés à petites molécules. Depuis 2019, la PF-CCB utilise CDD Vault pour une gestion et une analyse plus approfondies des données de tests de criblage générées par des projets dans de nombreux domaines différents en pathologie et en biologie.

La plateforme PF-CCB dispose d'une panoplie complète d'instruments et d'outils d'automatisation de pointe, y compris d'un manipulateur de liquides

acoustique pour prendre en charge à la fois le criblage à haut contenu (phénotypique) et le criblage moléculaire ciblé à haut débit. Offrant actuellement une expertise dans le criblage biochimique, cellulaire et à microscopie à fluorescence, la plateforme prévoit d'étendre ses capacités pour embrasser les technologies émergentes.

« Les banques de composés de la PF-CCB répertorient actuellement plus de 70 000 composés, et l'Institut bénéficie également d'un accès payant aux 80 000 composés de la Chimiothèque Nationale », a expliqué Jeanne Chiaravalli, ingénieure de recherche à la PF-CCB. Par ailleurs, la PF-CCB travaille à l'obtention d'un label de qualité qui lui permettra d'intégrer le réseau français des plateformes de criblage de ChemBioFrance. Jeanne Chiaravalli travaille avec des équipes de recherche au développement de tests de criblage, aux côtés d'Agnès Zettor, chargée de la gestion des composés. Agnès Zettor supervise également l'accès à Vault, la gestion des données de test et les téléchargements.

CDD Vault a été sélectionné comme plateforme de gestion d'inventaire de l'unité à la suite d'une visite de Fabrice Agou, directeur de la PF-CCB, à l'Institut Rockefeller en 2017. Jeanne Chiaravalli – qui avait précédemment été ingénieure de recherche à l'Institut Pasteur – utilisait Vault dans le cadre de son rôle d'ingénieure de recherche au Centre de ressources en criblage à haut débit et spectroscopie (HTSRC) de l'Institut Rockefeller. Fabrice Agou a pu observer le fonctionnement de Vault et a ramené cette expérience avec lui en France. « Fabrice Agou voulait mettre en place une solution similaire ici à l'Institut Pasteur pour offrir les mêmes types de tests de criblage », a poursuivi Agnès Zettor. « C'est pourquoi, lors de la création de la PF-CCB, CDD Vault a été déployé en tant que plateforme d'inventaire pour nos premières banques de composés. L'intégration de CDD Vault à l'infrastructure de cette nouvelle plateforme a été un processus relativement simple », a-t-elle affirmé. « Nous avons d'abord eu quelques séances de formation dispensées par CDD. Cela dit, le logiciel est assez intuitif, donc en ce qui concerne les pièces d'inventaire, il était assez facile de traiter les données et d'apprendre en utilisant le logiciel. » Jeanne Chiaravalli a de nouveau rejoint l'Institut en tant qu'ingénieure de recherche au sein

« L'équipe de CDD a toujours été très rapide pour répondre à toutes nos questions d'ordre technique ou pour fournir l'assistance dont nous avons besoin ; nous nous sentons donc toujours bien accompagnés. »

Agnès Zettor, chargée de la gestion des composés, Institut Pasteur

de la PF-CCB en 2019. Elle a apporté avec elle sa vaste expérience concernant le logiciel Vault et a contribué à former l'équipe de la PF-CCB à l'utilisation de Vault pour gérer les données de test et à exploiter son large éventail de fonctionnalités pour effectuer l'analyse des données. « L'équipe de CDD a toujours été très rapide pour répondre à toutes nos questions d'ordre technique ou pour fournir l'assistance dont nous avons besoin », a ajouté Agnès Zettor ; « nous nous sentons donc toujours bien accompagnés. »

Partenariat pour la mise au point de tests à petites molécules

La PF-CCB collabore avec plusieurs équipes au sein des 12 départements de recherche de l'Institut Pasteur et d'institutions externes. « Nous aidons les équipes de recherche à développer et à mettre en œuvre leurs programmes de découverte de médicaments », a expliqué Jeanne Chiaravalli. « Les chercheurs contactent la plateforme pour lui faire part d'une idée, telle qu'une cible d'intérêt, et une fois les projets approuvés, nous les aidons à mettre en place le test de criblage initial, à réaliser le criblage primaire et à sélectionner les composés actifs. »

Les demandes de projet de criblage sont effectuées par le biais d'un processus de demande et d'examen supervisé par un comité de pilotage. « Le premier contact se fait généralement par e-mail », a ajouté Jeanne Chiaravalli. « Le directeur de la plateforme et moi-même avons une première discussion avec les chercheurs et l'investigateur principal sur les

objectifs et la faisabilité avant de présenter le projet au comité de pilotage. » Une fois le projet approuvé, la PF-CCB et les chercheurs définissent ensemble la structure et la portée du travail de criblage.

« Nous accompagnons les équipes depuis le développement et l'optimisation initiaux du test jusqu'aux étapes d'identification et d'optimisation des têtes de série », a ajouté Jeanne Chiaravalli. « Nous les aidons à identifier les correspondances primaires et à effectuer une validation initiale, puis à mettre au point des tests orthogonaux pour réaliser une validation plus approfondie des molécules. Nous pouvons également sélectionner des correspondances pour de nouveaux tests dans le cadre d'études dose-réponse, qui sont essentielles pour aider à définir les composés actifs les plus susceptibles d'être validés pour un développement préclinique. » L'expertise de la plateforme s'étend aux études initiales de toxicité, aux études de mécanisme d'action et aux tests d'agrégation/solubilité. La collaboration peut parfois aller jusqu'aux premiers tests sur des modèles animaux. « Pour la COVID-19, par exemple, nous avons développé un pipeline allant du criblage initial des composés à la preuve de concept *in vivo* dans un modèle de hamster. »

Utilisation de CDD Vault pour le suivi et la comparaison

Il est important de noter que l'utilisation de Vault pour surveiller et évaluer les données de test peut également aider à mettre en évidence d'éventuels problèmes. « Vault permet de comparer directement les composés et les données de test de différents projets », a déclaré Jeanne Chiaravalli. « Il est vraiment important de garder une trace des correspondances, des données qui s'y rapportent et des collections de composés connexes », a-t-elle souligné. Le suivi des collections de composés à chaque étape de criblage au sein d'un projet, mais aussi entre les projets, peut mettre en évidence toute anomalie potentielle, par exemple permettre d'identifier des composés qui produisent fréquemment des correspondances, notamment parce qu'ils interagissent de manière non spécifique avec un large éventail de cibles. « Nous aimons pouvoir comparer les résultats de test et les données entre les projets, en particulier les listes de

« Lorsque nous envisageons d'acheter une nouvelle banque de composés, nous pouvons effectuer un téléchargement factice dans CDD pour vérifier rapidement combien de composés se trouvent déjà dans la base de données. Cette fonctionnalité de Vault est donc vraiment précieuse. »

Agnès Zettor, chargée de la gestion des composés, Institut Pasteur

correspondances. Je vérifie toujours si les correspondances sont déjà dans d'autres collections en tant que composés actifs, car des composés qui produisent des correspondances aussi fréquentes peuvent constituer un véritable signal d'alarme. »

« L'Institut Pasteur ne cesse d'agrandir ses collections de composés et projette d'élaborer une nouvelle banque chaque année, si possible », a expliqué Agnès Zettor. CDD Vault permet aux scientifiques de la PF-CCB de voir combien de composés d'une nouvelle banque potentielle peuvent déjà figurer dans l'inventaire de la PF-CCB. « Lorsque nous envisageons d'acheter une nouvelle banque de composés, nous pouvons effectuer un téléchargement factice dans CDD pour vérifier rapidement combien de composés se trouvent déjà dans la base de données. Cette fonctionnalité de Vault est donc vraiment précieuse. »

Un autre avantage majeur du point de vue de la PF-CCB est que CDD Vault permet de personnaliser les rapports de manière relativement simple. Ce logiciel flexible permet également aux utilisateurs de créer des fichiers contenant les informations les plus importantes et pertinentes pour chaque projet. « Nous travaillons souvent sur le campus avec des bioinformaticiens qui peuvent avoir besoin d'accéder à notre banque de composés pour comparer des structures ou effectuer des criblages virtuels, par exemple », a fait remarquer Agnès Zettor. « Nous

pouvons facilement télécharger les informations dont ils ont besoin directement depuis Vault. »

« L'une des caractéristiques particulièrement appréciées de Vault est la possibilité de visualiser les données de test sous forme de cartes thermiques qui peuvent indiquer si et où il peut y avoir un problème avec le matériel, notamment les robots de distribution », a poursuivi Jeanne Chiaravalli. « Les robots de distribution délivrent les composés vers les puits des plaques, mais, par exemple, s'il y a un ou plusieurs embouts bouchés dans un robot de distribution, le ou les mêmes puits de chaque plaque seront affectés, ce qui peut être visualisé rapidement sur la carte thermique. Si vous effectuez la distribution à l'aide d'une pipette multicanaux et qu'il y a une ligne qui a toujours une valeur inférieure ou supérieure, vous pouvez revenir au contrôle qualité, charger à nouveau les données dans CDD et obtenir rapidement une carte thermique pour repérer où se trouve le problème. »

L'importance de l'enseignement et la formation

La PF-CCB n'est toutefois pas responsable de la gestion de toutes les activités qu'implique chaque projet. « Nous ne sommes pas assez nombreux ici à la PF-CCB pour effectuer tous les tests nous-mêmes. Nous abritons la banque de composés et nous fournissons les plaques de criblage, mais en général, un membre du personnel du laboratoire demandeur doit être présent pour remplir les plaques et générer les données », a ajouté Jeanne Chiaravalli. « Ils nous envoient ensuite les données, que nous téléchargeons dans Vault avant de les analyser pour eux. Il s'agit plus d'une collaboration que d'un service », a-t-elle précisé. Offrir aux chercheurs cette expérience pratique est également une forme utile d'enseignement et de formation. « L'enseignement est une partie importante de ce que nous faisons ici à l'Institut Pasteur, et grâce à ce modèle, nous pouvons former des étudiants, des doctorants, des post-doctorants, des techniciens et des professeurs à la réalisation d'un projet de criblage. »

Sécurité et licences

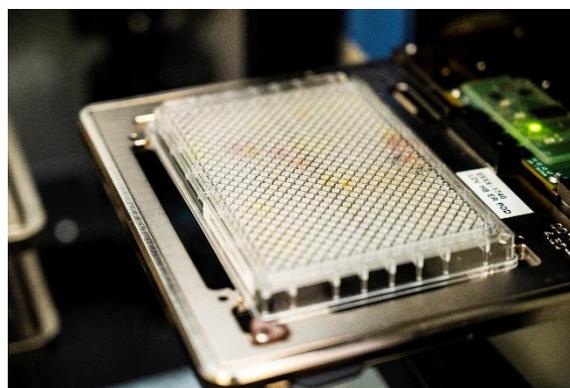
La sécurité de Vault est un élément clé de tout projet de criblage, que ce soit pour les partenaires externes ou les équipes de recherche internes. Les chercheurs externes n'ont pas accès à Vault, tandis que les chercheurs de l'Institut Pasteur n'ont qu'un accès en lecture et en téléchargement limité à leurs propres projets. Tous les résultats de test sont transmis aux scientifiques de la PF-CCB, qui téléchargent les données dans le logiciel Vault. « Nous avons des licences flottantes en lecture et en téléchargement qui peuvent être attribuées aux chercheurs impliqués dans un projet actif afin qu'ils puissent accéder à leurs propres recherches, consulter et télécharger des données pertinentes sur leurs composés et leurs tests. Lorsque le projet est terminé, cette licence est ensuite transmise à un autre chercheur », a expliqué Jeanne Chiaravalli. Seul un petit groupe de personnes dispose d'un accès administrateur permanent et complet à la plateforme et à toutes ses données, tandis qu'un groupe encore plus restreint est autorisé à importer de nouvelles banques de données dans la partie de Vault dédiée à l'inventaire des composés.

« Les chercheurs utilisent le cahier de laboratoire électronique (CLE) interne pour enregistrer leurs protocoles de test, mais un lien sécurisé direct entre le CLE et la structure du composé et les données de test stockés dans CDD Vault facilite la visualisation de toutes les données de recherche pertinentes côte à côte », a déclaré Agnès Zettor, qui est l'une des rares scientifiques autorisés à importer dans Vault de nouvelles banques de composés et les données de test générées par les équipes de recherche.

Maladies tropicales et SARS-CoV-2

Les maladies infectieuses émergentes constituent l'un des principaux domaines de recherche de l'Institut Pasteur, qui s'intéresse à un vaste éventail de maladies tropicales telles que les virus de la dengue, du chikungunya et Zika. Les installations et l'expertise de la PF-CCB ont été mises à profit pour contribuer à la recherche et au développement de traitements contre le SRAS-CoV-2. « Grâce à la collaboration avec des équipes de recherche

expérimentées en virologie, nous avons pu rapidement mettre en place une plateforme de criblage moléculaire ciblant le SRAS-CoV-2 dès le début de la pandémie », a déclaré Jeanne Chiaravalli. La preuve de concept doit être effectuée sur le virus natif, il n'est pas possible de s'appuyer sur le criblage de molécules basé sur le test de gènes rapporteurs dans des pseudo-virus. « Il n'y a pas beaucoup d'organisations institutionnelles comme la nôtre qui ont un laboratoire BSL de niveau 3 requis avec automatisation et accès au virus. Cela signifie que nous avons reçu beaucoup de demandes de petites entreprises de biotechnologie et de laboratoires universitaires concernant des molécules intéressantes qu'ils voulaient évaluer. »



Crédit : Institut Pasteur/François Gardy

Le pipeline automatisé de plaques de 384 puits qui a été développé permet aujourd'hui à l'Institut Pasteur d'assurer de bout en bout le criblage de composés antiviraux. « Nous avons tout ce pipeline en place et il est relativement facile de l'adapter à d'autres virus. Nous travaillons à étendre le modèle à d'autres virus, en particulier pour les maladies tropicales ou les maladies respiratoires dans le cadre d'un programme de préparation aux pandémies.

Dans les années à venir, la PF-CCB pourrait jouer un rôle central dans la création d'un futur centre de découverte et de développement de médicaments », a indiqué Agnès Zettor. « En facilitant le criblage *in vitro* et *in silico* à haut débit des molécules chimiques, il constituera un point d'entrée crucial dans le pipeline de développement de médicaments. » Jeanne Chiaravalli a ajouté que « ce centre s'appuiera sur des méthodologies de pointe, telles que des approches basées sur l'IA et des connaissances en biologie structurale, afin d'identifier efficacement les composés prometteurs. Il contribuera à la réalisation des étapes ultérieures,

y compris l'optimisation et la caractérisation des têtes de série, assurant ainsi un parcours rationalisé et innovant vers l'évaluation préclinique et les percées thérapeutiques. »

À propos de la découverte collaborative de médicaments

La CDD (de l'anglais *collaborative drug discovery* ou découverte collaborative de médicaments) constitue une approche moderne de l'informatique de découverte de médicaments, à laquelle des milliers de chercheurs de premier plan font confiance dans le monde entier. Notre logiciel CDD Vault est une plateforme informatique hébergée qui gère en toute sécurité les données biologiques et chimiques internes comme externes. Il fournit des fonctionnalités de base, notamment l'enregistrement des produits chimiques, l'analyse des relations structure-activité, la gestion de l'inventaire, des fonctions de visualisation et l'accès à un cahier de laboratoire électronique. Pour plus d'informations, rendez-vous sur www.collaborativedrug.com.



Crédit : Institut Pasteur/François Gardy