

ÉDITO



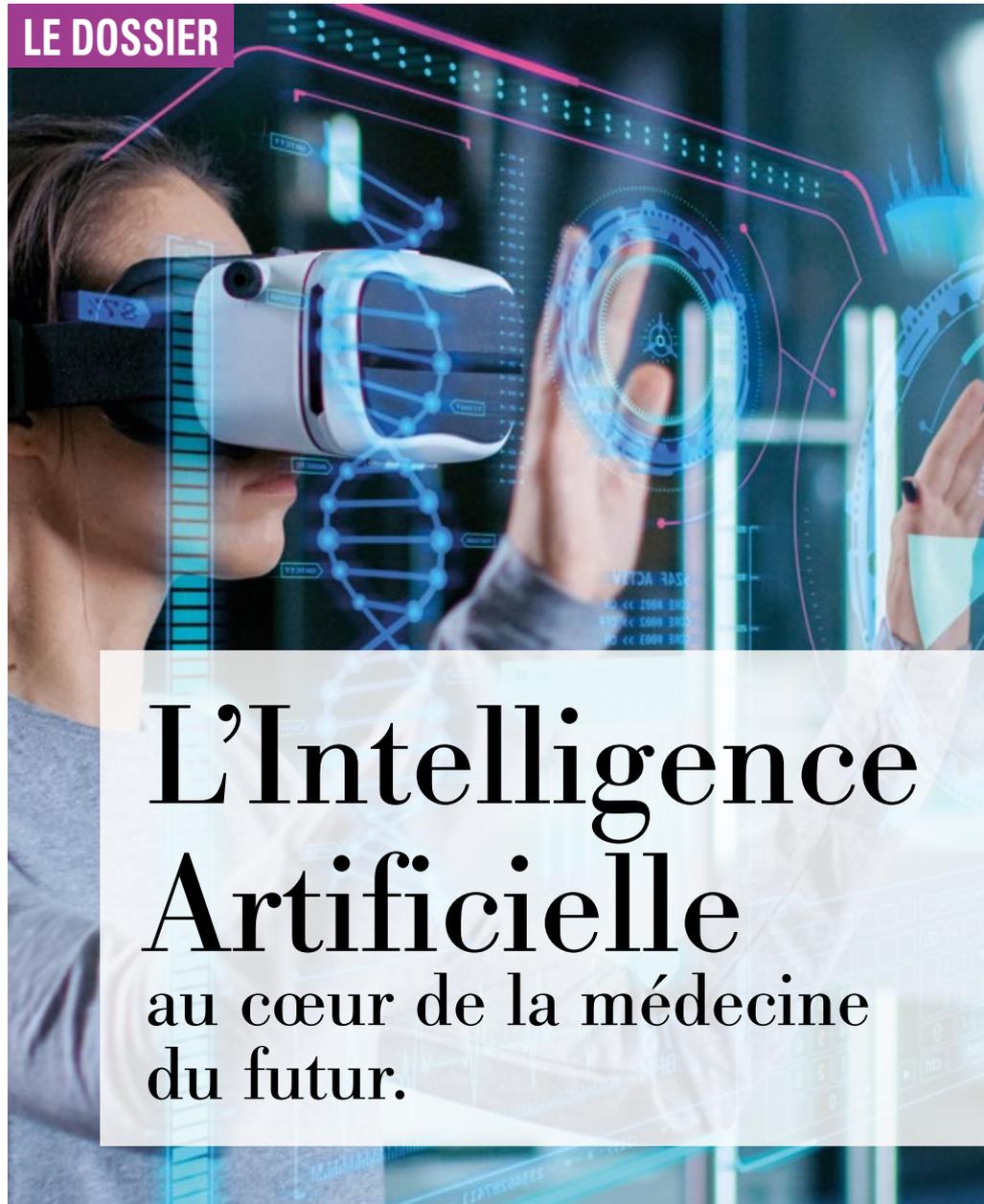
Élargir le champ des possibles

Une fois n'est pas coutume, dans le dossier de cette nouvelle édition, ce ne sont pas des biologistes ou des médecins qui s'expriment mais les mathématiciens, physiciens et autres informaticiens de l'Institut Pasteur qui travaillent avec eux. Ils ont pour défi de mettre au point des méthodes d'intelligence artificielle capables d'effectuer certaines tâches mieux et beaucoup plus rapidement que l'être humain, et même de rendre réalisables des expérimentations impossibles à concevoir par un expert, car elles lui prendraient des années. L'extraordinaire développement de l'intelligence artificielle bénéficie aujourd'hui à la recherche biomédicale et à la santé, pour le diagnostic et la prise en charge des cancers, pour chercher des facteurs génétiques associés à la maladie d'Alzheimer, pour découvrir de nouveaux antibiotiques ou des antiviraux contre la Covid-19, pour aider les chirurgiens à préparer leurs opérations en réalité virtuelle... Grâce à l'intelligence artificielle, le champ des possibles est immense! Merci de nous accompagner dans cette révolution en cours.

Pr Stewart Cole,

Directeur général de l'Institut Pasteur

LE DOSSIER



L'Intelligence Artificielle au cœur de la médecine du futur.

Aide au diagnostic par l'analyse automatique d'images médicales (IRM, scanners, échographies...), chirurgie assistée, médecine prédictive, surveillance des épidémies, pronostic des maladies, développement de nouveaux traitements, médecine personnalisée... Les applications de l'intelligence artificielle dans le domaine de la santé sont si nombreuses et diverses qu'il est impossible de toutes les citer ici. Le potentiel de l'« IA » pour la médecine de demain est vertigineux.

SUITE P. 2



P. 08
ACTUALITÉS
VIH/sida : des
cellules-clés pour
l'avenir des traitements



P. 09
QUESTION DE SCIENCE
Virus : qu'est-ce
qu'un variant ?



P. 10
INTERNATIONAL
Covid-19 et personnels
de santé africains



L'IA constitue un fabuleux accélérateur de découvertes dans de nombreux domaines, accomplissant des tâches parfois impossibles à réaliser par un être humain.

...

En amont, la recherche biomédicale y a de plus en plus recours pour analyser des images de microscopie, des séquences génomiques, cribler des candidats-médicaments : l'IA constitue un fabuleux accélérateur de découvertes dans de nombreux domaines, accomplissant des tâches parfois impossibles à réaliser par un être humain.

GPS, reconnaissance d'images, reconnaissance vocale, traduction automatique de textes, moteurs de recherche, conduite assistée... L'IA est déjà très présente dans nos vies et nous en bénéficions souvent sans le savoir.

Une question d'apprentissage

De quoi s'agit-il ? Le concept de « machine à penser » et le terme d'intelligence artificielle ont été proposés par des mathématiciens anglais et américains dans les années 50. L'intelligence artificielle est longtemps restée cantonnée à un cercle restreint de spécialistes, avec une percée fort médiatisée en 1997, quand l'ordinateur « Deep blue » réussit à battre au jeu d'échecs le champion du monde Garry Kasparov : la machine pouvait donc surpasser l'humain. Mais seul

des ordinateurs super-puissants autorisaient une telle prouesse. Le retour en force fulgurant de l'IA ces toutes dernières années s'explique par l'augmentation pharamineuse de la puissance de calcul des ordinateurs, conjuguée aux capacités de génération et de stockage de masses gigantesques de données (Big data), ces informations sous forme, par exemple, de chiffres, de graphiques, de photos, de bandes-son ou de textes. Ceci a favorisé l'essor d'une branche de l'IA dont on parlait relativement peu il y a encore dix ans appelée « apprentissage automatique » (machine learning) et notamment l'« apprentissage profond » (deep learning), dont l'un des pionniers est un informaticien français, Yann Le Cun.

Des milliers d'images « d'entraînement »

Comment cela fonctionne-t-il ? L'exemple de la reconnaissance d'images de chats et de chiens est communément utilisé. Pour apprendre à un ordinateur comment distinguer un chat d'un chien, un algorithme (une séquence d'opérations mathématiques) est entraîné sur des milliers d'images de chiens et de



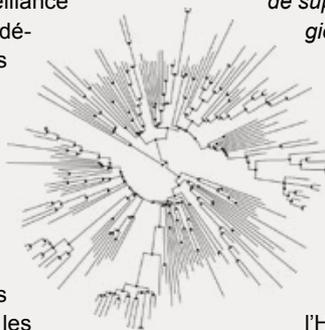
Épidémies : gagner du temps sur les virus



Jakub Voznica a consacré ses 3 années de thèse de doctorat, dans l'unité de Bioinformatique évolutive de l'Institut Pasteur, à concevoir une méthode d'intelligence artificielle pour la surveillance des épidémies dues à des virus. L'épidémiologie moléculaire se base sur des « arbres phylogénétiques » : à partir

des séquences génomiques d'un même virus trouvés chez des patients, qui présentent des variations (mutations) d'un patient à l'autre, des méthodes mathématiques classiques permettent de construire une sorte d'arbre généalogique dont chaque feuille correspond à la souche virale d'un malade. Selon la proximité des feuilles de l'arbre (et donc des génomes viraux), les liens de « parenté » entre souches renseignent sur leur transmissibilité d'un individu à l'autre. Mais les calculs prennent des jours, voire des semaines selon la taille de l'arbre. « Notre méthodologie d'intelligence

artificielle basée sur l'apprentissage profond indique à partir d'un arbre phylogénétique le fameux R_0 (combien de personnes en moyenne peut contaminer une personne infectée), le pourcentage de super-disséminateurs dans la population et leur contagiosité, ou encore la période d'incubation. Et ceci en quelques millisecondes. Son efficacité a été montrée sur des arbres tirés d'épidémies de VIH/sida, mais elle peut être utilisée pour n'importe quel virus – grippe, Ebola, virus de l'hépatite C, et à un moindre degré, car il mute relativement peu, coronavirus SARS-CoV-2. Elle peut servir à évaluer l'impact des mesures sanitaires sur la transmission des virus. » Un gain de temps précieux dans la course contre la montre qui s'opère entre l'Homme et le virus à chaque épidémie. Jakub Voznica soutiendra sa thèse en septembre, mais sa méthode vient d'être rendue accessible. Son prochain défi : analyser de très grands arbres de dizaines de milliers de feuilles, contre quelques centaines aujourd'hui.



Arbre phylogénétique représentant une sous-épidémie de VIH/sida à Zurich (Suisse).



10 millions d'images de biopsies ! Quand l'IA remplace l'œil humain



Née des mathématiques appliquées dans les années 70, l'analyse d'images est aujourd'hui au cœur des technologies de pointe. « Mon équipe développe des algorithmes pour l'imagerie biologique, pour modéliser par exemple comment des cellules métastatiques de cancer du sein se déforment pour se déplacer : calculer la trajectoire d'une

cellule dans un film de vidéomicroscopie 3D d'une heure prendrait des jours à un chercheur quand l'analyse d'images le fait désormais en temps réel. Tout comme compter combien de centaines de cellules de telle ou telle forme sont dans une image. Ces tâches sont rébarbatives et pas toujours reproductibles : selon que l'expérimentateur les effectue le matin, l'après-midi ou le soir, le résultat n'est pas le même... L'ordinateur, lui, donne toujours le bon nombre. » explique **Jean-Christophe Olivo-Marin**, responsable de l'unité d'Analyse d'images biologiques à l'Institut Pasteur. « L'intelligence artificielle est venue compléter notre boîte à outils » ajoute le chercheur, membre du tout nouveau projet européen BIGPICTURE*, qui vise à utiliser l'IA pour l'analyse automatique d'images de biopsies de patients souffrant de cancers (poumon, colorectal, sein, prostate, lymphomes...),

de maladies auto-immunes ou transplantés. « On parle de la plus grande base de données d'images de pathologies jamais constituée : 10 millions d'images ! Notre rôle est de concevoir des méthodes d'apprentissage profond pour l'annotation automatique, c'est-à-dire la classification des images : telle image correspond à un cancer du poumon de tel stade. Nous créerons des algorithmes par organe – poumon, rein... D'autres laboratoires, à partir de ces images bien caractérisées, pourront ensuite développer d'autres algorithmes d'IA pour prédire l'évolution d'une maladie ou l'efficacité d'un traitement. » Les biopsies sont normalement analysées par des anatomopathologistes, qui observent au microscope des lames de tissus, y cherchant les anomalies liées à une maladie. « Nous les digitalisons à l'aide de microscopes numériques qui ont des résolutions phénoménales. Ces images sont immenses : 100 000 sur 100 000 pixels ! Ce qui rajoute de la complexité au projet : il faut les compresser pour les transmettre d'un hôpital ou d'un laboratoire à l'autre, ce qui est optimisé par d'autres algorithmes d'IA, et les découper en morceaux pour le stockage et l'analyse. » A terme, l'objectif du chercheur est la création d'une plateforme logicielle ouverte de lecture automatique de lames virtuelles.

* BIGPICTURE rassemble des hôpitaux, des partenaires académiques et de l'industrie pharmaceutique, et diverses organisations publiques et privées de 12 pays européens.



chats annotées avec des 0 pour les chiens et des 1 pour les chats par exemple.

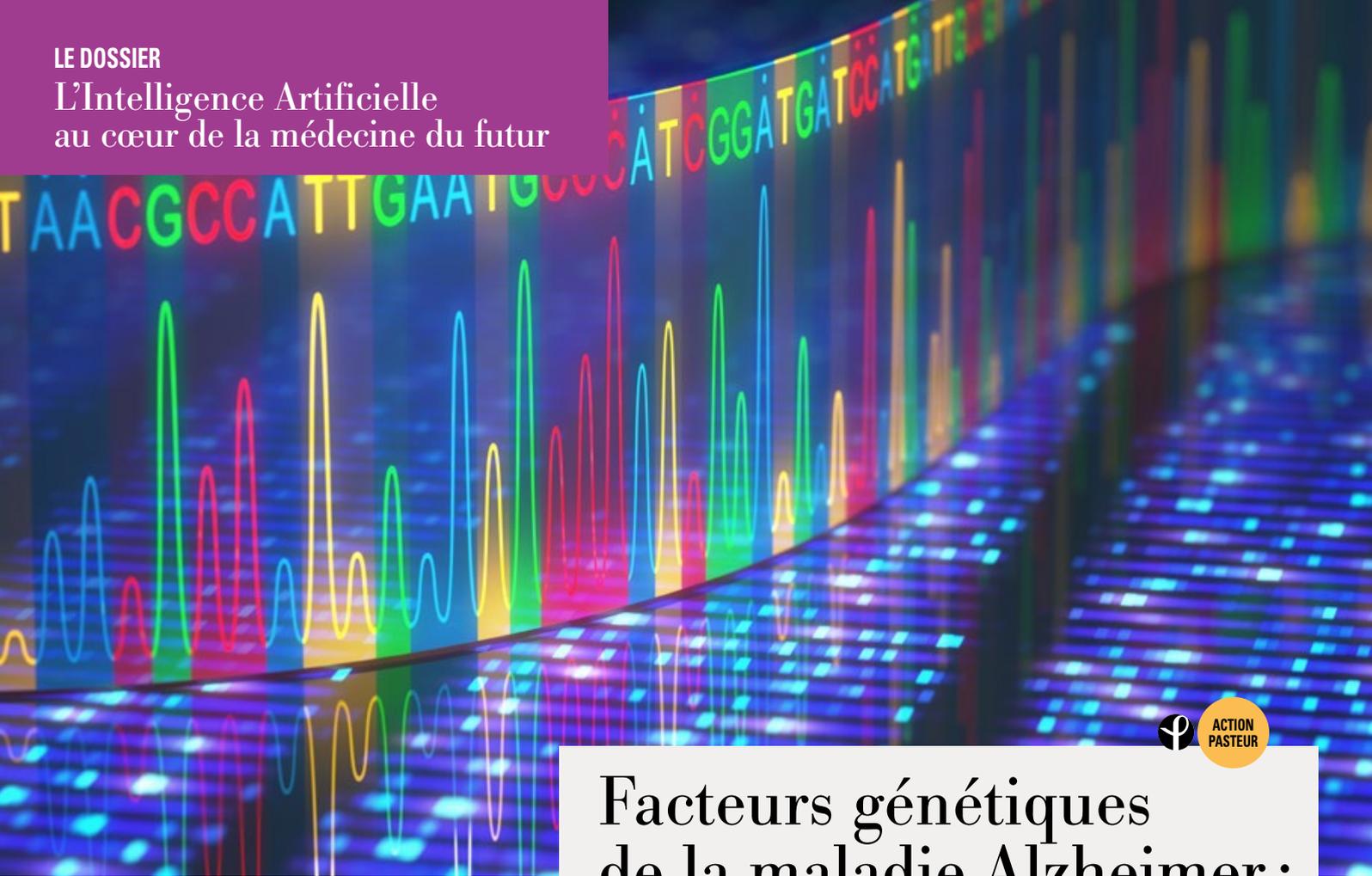
Après un très grand nombre de calculs sur ces données d'entraînement, l'algorithme devient capable de généraliser et de reconnaître quasi instantanément un chat ou un chien à partir d'une image inconnue. Plus on utilise de données d'apprentissage, moins il se trompe. Ces résultats paraissent souvent « magiques », mais il ne s'agit somme toute que d'une cascade d'opérations mathématiques simples. Cet apprentissage massif repose sur des « réseaux neuronaux »

artificiels, les neurones désignant de petites unités de calcul interconnectées et généralement organisées en couches superposées. Intelligence, neurones : ces termes laissent penser à une imitation du cerveau humain, source de fantasmes et de peur. Mais il s'agit juste, grâce à des méthodes mathématiques et statistiques informatisées, d'« apprendre » à une machine à exécuter certaines tâches bien plus rapidement et parfois bien plus précisément qu'un humain ne pourrait le faire.

SUITE P. 4



L'IA est bien plus rapide et souvent plus précise qu'un humain.



Facteurs génétiques de la maladie Alzheimer : quand l'IA crible des milliers de milliards de lettres !

• • •

Mélanome : quand l'IA surpasse les dermatologues

Dans le domaine de la santé, les premières avancées ont concerné les images médicales. En 2016, à l'université de Stanford aux États-Unis, une « IA » mise au point pour détecter des rétinopathies diabétiques à partir d'images de fond de l'œil surpassait les ophtalmologues, et en 2017, des algorithmes entraînés avec 120 000 photos cliniques couvrant 2 000 maladies de peau s'avéraient meilleurs que les dermatologues pour repérer des mélanomes. L'année suivante, une équipe de chercheurs allemands, français et américains comparait les performances de leur algorithme d'IA de détection du mélanome à celles de 58 spécialistes de 17 pays : 87% de bon diagnostic en moyenne pour les experts contre 95% pour l'ordinateur. Depuis, des applications sur smartphone ont même été conçues pour permettre de prendre soi-même en photo un grain de beauté, rapidement étiqueté suspect ou non. Bien « entraîné », l'ordinateur est donc souvent plus performant que l'humain... et n'a ni coup de fatigue, ni chute de concentration ! Il peut aussi détecter un changement infime dans une image, qu'un « œil » humain peut avoir accidentellement raté.

SUITE P. 6

• • •



Si certains facteurs génétiques de la maladie d'Alzheimer sont connus, d'autres restent à découvrir, et l'intelligence artificielle devrait y contribuer. Responsable du groupe Algorithmes pour les séquences biologiques à l'Institut Pasteur, **Rayan Chikhi** analyse les séquences génomiques à une très large échelle grâce aux programmes mathématiques qu'il développe. Pour comprendre le

volume d'informations qu'il manipule, rappelons qu'un génome humain correspond à un texte utilisant un alphabet de 4 lettres (initiales des 4 molécules bases de l'ADN) qui comporte... 3 milliards de lettres, impossible à lire intégralement par un humain. « *Nous avons développé des algorithmes, qui n'utilisent pas l'IA, pour analyser ces Big data. Mais si des changements ponctuels dans le texte (mutations) sont identifiables, il est beaucoup plus difficile de repérer des variations génétiques plus larges, qui peuvent être associées à des maladies : des portions longues de 50 à quelques milliers de lettres insérées, supprimées ou déplacées dans le génome. Et c'est ce que nous cherchons à identifier pour la maladie d'Alzheimer, en développant des méthodes d'intelligence artificielle pour l'analyse des populations* », explique Rayan Chikhi, titulaire d'une chaire à l'Institut de recherche en intelligence artificielle de Paris (PRAIRIE), fondé en 2019 par l'Inria, le CNRS, l'Institut Pasteur et l'Université de Paris. « *L'IA va rechercher ces variations dans un millier de génomes, soit plusieurs milliers de milliards de lettres, issus de bases de données anonymisées renseignant pour chaque génome l'âge du patient et son état (malade ou pas)*.* » Ces « sites génomiques » pourraient être autant de cibles pour élaborer demain des diagnostics plus précoces ou des traitements de la maladie d'Alzheimer. Rayan Chikhi envisage d'adapter ses algorithmes d'IA à des recherches analogues pour la maladie de Parkinson. Près d'1,2 million de personnes souffrent en France de l'une ou l'autre de ces maladies.

* En collaboration avec l'Institut du cerveau et de la moelle épinière (ICM) et l'Institut Pasteur de Lille.



L'ENTRETIEN

Christophe Zimmer

Directeur du département de Biologie computationnelle
et de l'unité Imagerie et modélisation de l'Institut Pasteur

« En intelligence artificielle, les données sont le nerf de la guerre ! »

Dans quels buts la recherche biomédicale utilise-t-elle l'intelligence artificielle (IA) ?

L'IA a d'abord bouleversé le domaine de l'analyse d'images, et donc le diagnostic clinique par imagerie médicale bien sûr mais aussi l'exploitation de la microscopie en recherche biomédicale. Une unité a d'ailleurs été créée en 2020 à l'Institut Pasteur pour analyser, grâce à l'IA, des images produites par Titan, ce puissant cryomicroscope électronique installé sur notre campus*. Si l'IA a permis un saut considérable dans la qualité des informations extraites des images, elle commence à être aussi utilisée pour traiter des données génomiques et prédire l'effet de mutations, faire du design moléculaire, ou encore prédire des défaillances d'organes à partir de données cliniques, par exemple.

Quelles sont ses limites ?

Le reproche souvent fait aux techniques d'IA par apprentissage profond, les plus utilisées, est qu'elles sont des boîtes noires : elles sont puissantes pour faire des classifications, par exemple « ces cellules sont cancéreuses, celles-ci ne le sont pas », mais sans que l'on sache sur quels critères. Mon équipe et d'autres à l'Institut Pasteur développons pour des applications médicales des méthodes d'IA « explicables », plus faciles à interpréter, ce qui est primordial pour les cliniciens. Autre point faible : ces méthodes d'IA ne sont pas toujours robustes.

C'est-à-dire ?

On ne peut pas faire une confiance aveugle à l'IA. Elle peut être plus performante qu'un expert dans un contexte précis, mais aussi faire des erreurs

grossières : par exemple, une IA entraînée sur des images de telle marque de scanner peut se tromper si on lui présente des images obtenues par un scanner d'une autre marque. Pour limiter ce risque, il est très important que les méthodes entraînées sur un jeu de données puissent être ré-entraînées ou ajustées sur d'autres données. C'est pour cela que mon ancien étudiant Wei Ouyang a développé la plateforme informatique Imjoy, qui facilite l'accès aux méthodes d'IA pour la communauté biomédicale. Il est aussi essentiel de développer des algorithmes d'IA capables de dire qu'ils ne « savent pas » ou qu'ils ne sont « pas certains ». Cette prise en compte de l'incertitude en IA est l'un des sujets qui intéresse le plus mon équipe.

Comment utilisez-vous l'IA dans vos recherches ?

Mon unité développe des techniques de microscopie super-résolutives qui reposent fortement sur l'analyse d'images, avec ou sans IA. Grâce à l'apprentissage

profond, Wei a mis au point Annapalm, un logiciel conçu pour accélérer la microscopie super-résolutive, qu'une autre étudiante, Jiachuan Bai, cherche à étendre à l'imagerie dynamique. En parallèle, Wei et Jiachuan ont créé une plateforme web destinée à mettre en commun des images super-résolutives de plusieurs laboratoires, rarement partagées actuellement. Grâce à ces données partagées, nous espérons rendre Annapalm encore plus performant, car en intelligence artificielle, les données sont le nerf de la guerre !

Avez-vous des projets appliqués à la médecine ?

Oui, plusieurs. Ingénieure dans mon équipe, Hoa Nguyen a par exemple entraîné un algorithme sur 1000 images de scanners du poumon pour un diagnostic automatique de la Covid-19. Son algorithme indique aussi au radiologue les régions de l'image méritant d'être inspectées**. Un projet très différent concerne l'étude épidémiologique Corcom sur les conditions de contamination par le SARS-CoV-2, coordonnée par Arnaud Fontanet***. Elle se base sur un questionnaire rempli par plus de 100 000 personnes infectées qui comprend deux questions « ouvertes » auxquelles le participant peut répondre librement. Nous comptons exploiter l'IA pour extraire automatiquement des informations utiles de ces textes libres, ce qui prendrait humainement un temps considérable.

“

Nous avons développé une plateforme informatique pour la communauté biomédicale, pour faciliter l'accès aux méthodes d'IA.”

* L'unité d'Imagerie structurale, dirigée par Niels Volkman.

** En collaboration avec l'équipe de R. Carlier au CHI de Poissy/Saint-Germain-en-Laye.

*** Unité d'Epidémiologie des maladies émergentes de l'Institut Pasteur.

ACTION
PASTEUR

La réalité virtuelle au service des chirurgiens et des chercheurs



Un chirurgien prépare son opération un casque de réalité virtuelle sur le visage. Que voit-il ? Un organe en trois dimensions au sein duquel se situe une petite masse : c'est la tumeur qu'il va devoir enlever. Grâce à une manette de direction, il se déplace dans l'organe, observe la tumeur, tourne autour pour bien cerner ses contours, lie des notes importantes pour son intervention apparaissant sur le côté droit de son champ visuel. En quelques dizaines de

secondes, il a fait le tour de la question, c'est le cas de le dire, et sait de quelle façon il va opérer. Sans cet outil, la préparation de l'opération lui aurait pris plusieurs heures. Science-fiction ? Non, ce dispositif existe désormais grâce au projet DIVA développé depuis 2017 par le laboratoire Décision et processus Bayesiens, une équipe de mathématiciens et de physiciens dirigée par **Jean-Baptiste Masson** à l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'Institut Curie, pour faciliter la chirurgie des cancers du sein, et bientôt, des ovaires. « Nous avons créé un logiciel combinant de multiples algorithmes, permettant d'intégrer n'importe quel type de données tridimensionnelles en réalité virtuelle » explique Jean-Baptiste Masson qui est aussi titulaire d'une chaire à l'Institut de recherche en intelligence artificielle de Paris. « Des programmes d'apprentissage automatique nous permettent de contrôler l'apparence des données 3D, la transparence, les couleurs : l'intelligence artificielle nous permet d'ajuster en temps réel ces paramètres de représentation pour mettre en valeur l'interface entre un objet d'intérêt et son environnement. » L'équipe pasteurienne travaille aussi à un projet analogue pour l'aide au diagnostic et à la chirurgie des malformations congénitales cardiaques, avec l'équipe de Sigolène Meilhac (Unité Morphogenèse du cœur) à l'Institut Pasteur et une cardiologue de l'hôpital Necker, Francesca Raimundi. DIVA a aussi un volet recherche biologique, en reconstituant des images 3D à partir d'images de microscopie, aidant par exemple des neurobiologistes de l'Institut Pasteur à étudier la morphologie des neurones.



Au-delà des images

On assiste aujourd'hui à une incroyable floraison de résultats analogues pour de nombreuses pathologies à partir de tous types d'images médicales (IRM, scanners, échographies, radioscopies, mammographies... images de biopsies), si bien que l'IA devient un outil majeur pour l'aide au diagnostic (lire l'encadré p.3). Au bout du compte, c'est bien sûr le radiologue, ou l'histopathologiste dans le cas des observations microscopiques des tissus, qui pose ses conclusions, et le médecin reste responsable du diagnostic. Mais l'IA peut apporter une aide importante et libérer du temps. Devenue incontournable dans la reconnaissance d'images, elle s'étend bien au-delà.

Aux côtés des biologistes et des médecins, des groupes de recherche mêlant souvent mathématiciens, physiciens et informaticiens conçoivent quantité d'algorithmes d'apprentissage : pour cribler des centaines de milliers de molécules capables d'agir sur une cible thérapeutique ou pour en concevoir de nouvelles (lire l'encadré p.7) ; pour analyser des données génomiques afin d'améliorer la surveillance des virus (lire l'encadré p.2) ; pour identifier des facteurs génétiques associés à des maladies, comme la maladie d'Alzheimer (lire l'encadré p.4) ; ou encore peaufiner un logiciel de réalité virtuelle aidant les chirurgiens à préparer une opération (lire l'encadré ci-contre).

Les machines apprennent, recourent, déduisent, suggèrent... Et les start-ups se multiplient pour chaque application médicale de l'IA.

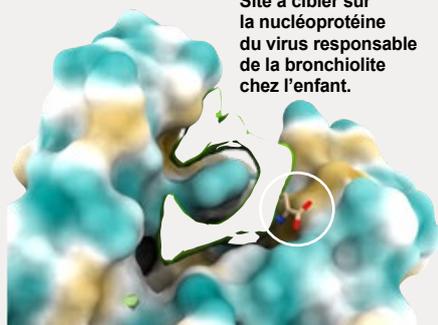


Antibiotiques, Covid-19 : apprentie-chimiste, l'IA cherche des candidats-médicaments...



Une manière très rationnelle de chercher de nouveaux médicaments consiste à travailler sur la structure en 3 dimensions de protéines-cibles, comme par exemple la fameuse protéine Spike à la surface du coronavirus responsable de la Covid-19. La représentation dans l'espace permet d'identifier la région de la protéine au niveau de laquelle une molécule pourrait se fixer pour un effet thérapeutique, à la manière d'une clé dans une serrure. « Nous

Site à cibler sur la nucléoprotéine du virus responsable de la bronchiolite chez l'enfant.



développons des méthodes d'intelligence artificielle pour effectuer ce que l'homme ne pourrait pas faire, à savoir identifier des sites de fixation parfois cachés par des repliements de la protéine, puis cribler des milliers de molécules pour trouver les bonnes « clés » ou générer automatiquement des structures de candidats-médicaments potentiels que l'on pourrait ensuite synthétiser » explique **Olivier Sperandio**, responsable du groupe Chémo-informatique dans l'Unité de Bioinformatique structurale de l'Institut Pasteur. « Nous appliquons notre système InDeep à la recherche de candidats-médicaments contre la Covid-19 avec une plateforme de criblage* de l'Institut Pasteur. À partir des structures 3D de deux protéines du virus SARS-CoV-2 – la protéine Spike, qui permet son entrée dans les cellules, et la polymérase indispensable à sa réplication –, nous identifions des zones essentielles à la pathogénicité du virus et propices à la fixation de futurs traitements antiviraux. Ce travail se fait en parallèle du criblage expérimental de



Poches de fixation (en vert et en jaune) identifiées par la méthode InDeep sur la polymérase du coronavirus SARS-CoV-2.

10 000 molécules, sélectionnées aussi grâce à l'IA. Nous avons montré récemment que deux d'entre elles s'avèrent très efficaces contre le virus sur des cellules pulmonaires humaines infectées au laboratoire. » Le chercheur collabore aussi avec des chimistes du campus pasteurien** pour identifier de nouvelles familles d'antibiotiques, un enjeu de taille à l'heure où la résistance croissante des bactéries à ces médicaments est devenue un problème majeur de santé publique.

* Plateforme de criblage chémo-génomique et biologique, dirigée par Fabrice Agou.

** Daniel Ladant (Unité de Biochimie des Interactions Macromoléculaires) et Paola Arimondo (Unité Chimie Biologique Epigénétique).

Des « médecins augmentés »

L'intelligence artificielle est aussi la clé d'une médecine personnalisée, adaptée à chaque individu : les médecins disposent aujourd'hui de plus en plus de données pour chaque malade (images médicales, données génomiques, antécédents, habitudes de consommation, résultats d'un traitement, etc.). Il est désormais envisageable avec l'IA de les croiser avec les gigantesques bases de données disponibles, afin par exemple de suggérer le traitement le plus adapté (lire l'encadré ci-contre).

On parle ainsi aujourd'hui d'une « médecine augmentée » grâce à l'IA. Elle ne remplacera pas le médecin – aucune IA ne peut apprendre l'empathie ! – mais sera pour lui un formidable « assistant ». Deux diplômés universitaires sur l'intelligence artificielle en santé ont d'ailleurs été créés tout récemment, à l'Université de Paris et, l'an dernier, à l'université de Bourgogne, pour comprendre et utiliser au mieux ces nouvelles « aide à la décision ». Face à l'IA, les médecins de demain vont pouvoir faire leur apprentissage...

DOSSIER RÉALISÉ PAR LA RÉDACTION

L'IA pour un traitement personnalisé du cancer de l'ovaire



D'ambitieux projets européens viennent d'être lancés pour permettre avec l'intelligence artificielle des traitements personnalisés du cancer de l'ovaire, première cause de décès par cancer gynécologique chez la femme, un cancer « hétérogène », qui provoque des tumeurs très différentes d'une personne à l'autre. « Nous voulons faciliter la prise en charge de cette complexité biologique. »

explique le mathématicien **Benno Schwikowski**, responsable du groupe Biologie des systèmes à l'Institut Pasteur. « Dans le cadre du programme DECIDER qui réunit 14 organismes de 7 pays européens, nous concevons des algorithmes d'IA pour définir et identifier les sous-types de cancer et les médicaments qui leur correspondent, à partir d'un ensemble de données de patientes : images, données cliniques, génomiques, protéomiques... Chercheurs et cliniciens auront accès à une plateforme rassemblant des logiciels prédictifs et de diagnostic. » Le chercheur coordonne un autre projet européen (PARIS) pour résoudre un problème majeur : le traitement standard utilisé pour le cancer de l'ovaire détruit la grande majorité des cellules cancéreuses, mais quelques cellules résistent au traitement et ce ne sont pas les mêmes selon les patientes. « Nous concevons des méthodes d'IA à partir de données d'une centaine de patientes pour repérer et caractériser ces cellules, puis indiquer, pour une patiente donnée, quel médicament utiliser pour les détruire. » Autre défi pour le chercheur, élaborer des algorithmes d'IA « explicables ». « L'apprentissage profond est très efficace pour donner la bonne réponse à une question donnée, mais on ne sait pas comment, par quel processus logique : c'est une boîte noire. Nous cherchons à « ouvrir » la boîte noire pour que les experts puissent interpréter les résultats obtenus par une IA et lui faire confiance. »



VIH/SIDA

Des cellules-clés pour l'avenir des traitements

D'importantes découvertes viennent d'être réalisées sur les mécanismes qui permettent aux cellules tueuses naturelles appelées « NK » (pour *Natural Killer*) de détruire des cellules infectées par le SIV, l'équivalent du VIH chez les primates.

Des chercheurs de l'Institut Pasteur* avaient montré en 2017 l'implication majeure de ces cellules du système immunitaire dans le processus de contrôle de l'infection par le SIV : les cellules NK, circulant normalement dans le sang, présentaient chez le singe vert d'Afrique la capacité de s'accumuler dans les ganglions lymphatiques, réservoirs du virus où il se réplique fortement. Chez les hôtes naturels du SIV, les cellules NK inhibent fortement la réplication du virus dans les ganglions. Les mécanismes de cette inhibition viennent d'être élucidés. Elle est liée à une meilleure maturation des cellules NK chez l'hôte naturel comparativement au macaque, le modèle animal du VIH/Sida. Les résultats permettent d'imaginer une immunothérapie qui stimulerait la bonne maturation des cellules NK chez l'homme, et contribuerait ainsi aux stratégies de rémission du VIH/sida.

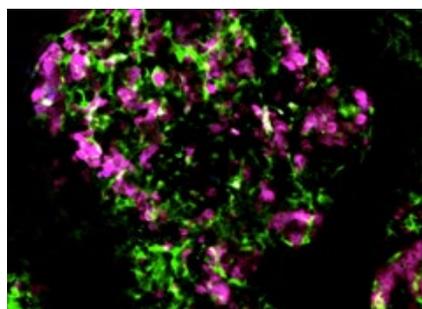
* Unité HIV, inflammation et persistance dirigée par Michaëla Muller-Trutwin à l'Institut Pasteur.

LYMPHOMES

Améliorer les immunothérapies des cancers du sang

Les anticorps monoclonaux font partie de l'arsenal thérapeutique pour détruire les cellules cancéreuses. Mais comment fonctionnent-ils au sein de la tumeur ? Et comment peut-on espérer améliorer leur efficacité ?

En utilisant des approches d'imagerie innovantes *in vivo*, les chercheurs ont visionné, en direct et au cœur de la tumeur, le fonctionnement des anticorps anti-CD20, utilisés pour traiter les lymphomes B, un cancer du sang. Cette immunothérapie, souvent combinée à une chimiothérapie, a fait ses preuves pour améliorer le pronostic des patients atteints de ce lymphome, mais elle n'est pas efficace chez tous les patients. Les chercheurs ont observé l'effet du traitement dans



Macrophages (en vert) s'attaquant aux cellules tumorales (en violet) après une injection d'anticorps anti-CD20.

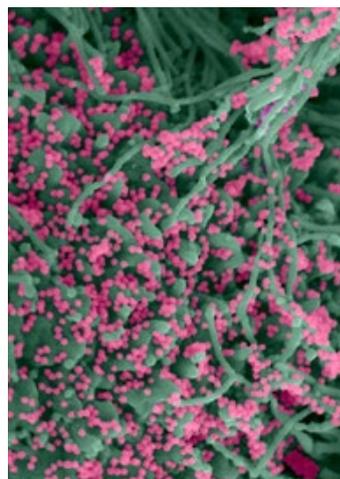
pourrait donc être une stratégie prometteuse pour booster l'efficacité de ces anticorps thérapeutiques.

* Étude menée dans l'unité Dynamique des réponses immunes (Institut Pasteur / Inserm), dirigée par Philippe Bousso.

COVID-19

Sensibilité des variants anglais et sud-africain aux anticorps neutralisants anti-SARS-CoV-2

Les variants anglais et sud-africain du SARS-CoV-2 ont été détectés pour la première fois respectivement au Royaume-Uni et en Afrique du Sud en décembre 2020, et ont depuis diffusé dans de nombreux pays. Des chercheurs de l'Institut Pasteur*, en collaboration avec différents hôpitaux, ont étudié la sensibilité de ces deux variants aux anticorps neutralisants présents dans les sérums de personnes précédemment infectées par le SARS-CoV-2 ou vaccinées.



Coronavirus SARS-CoV-2 (en rose) à la surface de cellules pulmonaires.

Ils ont comparé cette sensibilité avec celle du virus de référence qui circulait majoritairement en France avant l'arrivée de ces variants. Résultats : le variant anglais est neutralisé de façon presque identique au virus de référence tandis que le variant sud-africain est moins sensible aux anticorps neutralisants. Des concentrations six fois plus élevées d'anticorps sont nécessaires pour neutraliser le variant sud-africain par rapport à la souche de référence. Cette différence de sensibilité est aussi observée chez les personnes vaccinées :

les anticorps présents dans leurs sérums sont efficaces sur le variant anglais mais moins face au variant sud-africain.

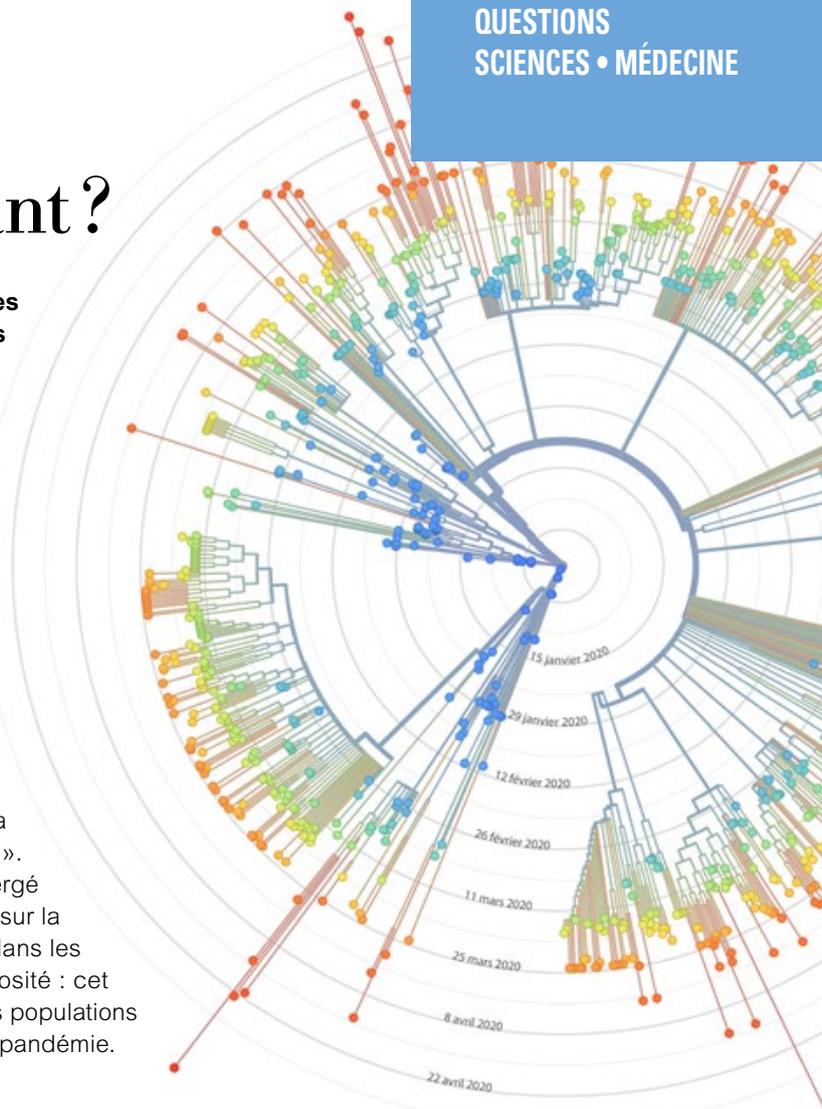
* Unité Virus et immunité de l'Institut Pasteur, dirigée par Olivier Schwartz, en collaboration avec le Centre National de Référence des virus des infections respiratoires hébergé à l'Institut Pasteur, dirigé par Sylvie Van der Werf, avec le CHR d'Orléans, le CHRU de Tours, le CHI de Créteil, le CHU de Strasbourg et l'hôpital Européen Georges Pompidou.

VIRUS

Qu'est-ce qu'un variant ?

On parle de variant viral lorsqu'un virus a accumulé des mutations lui conférant des caractéristiques différentes du virus originel. Mais qu'est-ce qu'une mutation ? Lorsqu'un virus se multiplie, des erreurs de « copie » peuvent subvenir lors de la réplication de son génome : ces erreurs dans la séquence génomique (ARN ou ADN selon les virus) sont appelées « mutations ».

Il s'agit d'un phénomène biologique naturel, et plus un virus circule, plus les risques de mutations sont élevés : les virus se multipliant rapidement et en grand nombre, ils ont un plus grand potentiel que les organismes cellulaires à générer des mutations dans un laps de temps court. De plus, les virus à ARN, comme c'est le cas des coronavirus, ont plus tendance à muter que ceux à ADN. La plupart des mutations sont silencieuses : le plus souvent elles sont donc sans conséquences. Mais certaines mutations peuvent parfois conférer au virus un avantage ou un désavantage pour sa survie. La sélection naturelle peut alors faire émerger certains « variants ». C'est le cas de plusieurs variants de la Covid 2019 qui ont émergé ces derniers mois : ceux-ci portent de nombreuses mutations sur la protéine de spicule du virus (« Spike »), facilitant leur entrée dans les cellules humaines et leur conférant une plus grande contagiosité : cet « avantage sélectif » explique leur propagation rapide dans les populations et leur tendance à remplacer la souche virale à l'origine de la pandémie.



FOCUS

La dengue

L'OMS estime à 50 millions le nombre de cas annuels de dengue, dont 500 000 cas de dengue hémorragique, mortels dans plus de 2,5% des cas. Deux milliards et demi de personnes vivent dans des zones à risque.



Tête de moustique femelle *Aedes albopictus*, vecteur du virus de la dengue et du Chikungunya.

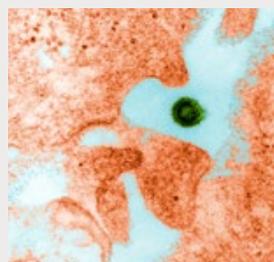
La dengue est une maladie virale transmise à l'homme par des moustiques du genre *Aedes** dont le moustique tigre *Aedes albopictus*. Classé parmi les espèces les plus invasives au monde grâce à son adaptabilité aux régions ayant des hivers froids, ce moustique, aujourd'hui implanté dans plus de 100 pays sur les 5 continents, est en expansion dans le monde. Son installation en Europe depuis une dizaine d'années a eu pour conséquence l'apparition de cas de dengue « autochtones » (acquis sur le territoire et non pas importés) dans cette région du monde, alors que

la maladie était initialement limitée aux zones tropicales et subtropicales. En France métropolitaine, 2 premiers cas autochtones ont été recensés dès 2010, et le moustique tigre est désormais implanté dans 58 départements. Également vecteur des virus Chikungunya et Zika, ce moustique fait l'objet d'une surveillance renforcée, et la dengue est aujourd'hui considérée comme une maladie « ré-émergente ».



Surveillance des moustiques vecteurs de la dengue au Cambodge.

Quels sont les symptômes de la maladie ? Sous sa forme « classique », elle se manifeste brutalement après 2 à 7 jours d'incubation par l'apparition d'une forte fièvre souvent accompagnée de maux de tête, de nausées, de vomissements, de douleurs articulaires et musculaires et d'une éruption cutanée ressemblant à celle de la rougeole. Il n'existe aujourd'hui ni traitement curatif spécifique ni vaccin contre la dengue.



Virus de la dengue type 1 (au centre) infectant des cellules neuronales murines.

ÉTUDE DE SURVEILLANCE

Covid-19 et personnels de santé africains

Depuis le mois de mai 2020, une étude de surveillance multicentrique, est menée auprès des personnels de santé dans cinq pays africains : Cameroun, Niger, République centrafricaine, Madagascar (où sont situés des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur) et Burkina Faso.

Coordonnée par l'Institut Pasteur, via les équipes du projet MediLabSecure*, cette étude a inclus 80 à 200 personnels soignant par pays. L'objectif était d'identifier les facteurs de risque d'infection de ces personnels soignants, et d'améliorer la compréhension des principales caractéristiques épidémiologiques dans la dynamique de la diffusion du virus. Après seulement 3 mois de suivi, l'étude montre qu'environ 40 % des professionnels de santé sont infectés par le virus SARS-CoV-2 dans ces pays africains. Des premières observations ont été publiées à l'attention des pouvoirs publics de ces pays.

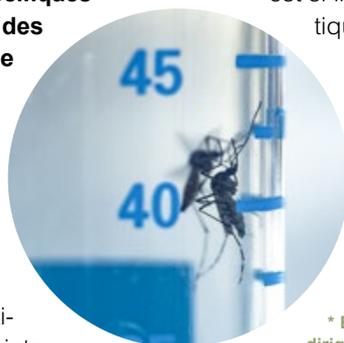
* Étude menée par l'Institut Pasteur à Paris et soutenu par les instituts européens partenaires (Cellule d'intervention biologique de l'urgence (CIBU) de l'Institut Pasteur, Istituto Superiore di Sanità (ISS) en Italie et Centre de recherche en santé animale (INIA-CISA) en Espagne), avec des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur.



MICROBIOTE

Un « interrupteur à microbiote » pour mieux comprendre les relations entre moustiques et bactéries

Des bactéries nécessitant des nutriments spécifiques sont capables de coloniser le tube digestif des larves de moustiques et peuvent être ensuite éliminées pour produire des adultes microbiologiquement stériles, selon des chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guyane*. Appliquée au moustique *Aedes aegypti*, principal vecteur de virus causant de graves épidémies chez l'Homme (virus de la dengue et Zika notamment), leur méthode se base sur un « interrupteur à microbiote » qui permet d'éliminer la flore intestinale des larves, afin d'étudier pourquoi le microbiote



est si important pendant le développement du moustique. L'étude montre que les bactéries du microbiote contribuent au développement larvaire en fournissant des vitamines, notamment de l'acide folique ou vitamine B9, et en augmentant le stockage d'énergie sous forme de lipides et de protéines. Ces travaux ouvrent la voie à une meilleure compréhension du rôle du microbiote dans la vie du moustique, et dans ses interactions avec les virus.

* Étude menée par l'équipe Microbiote des insectes vecteurs dirigée par le Dr Ottavia Romoli à l'Institut Pasteur de la Guyane.

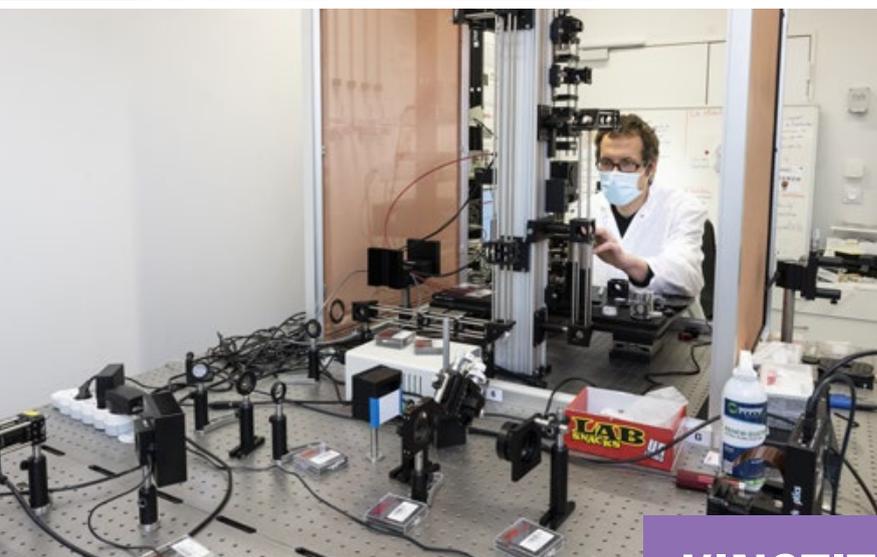


INDE

Facteurs sociaux de la dengue à New Delhi

Une planification urbaine tenant compte des populations déshéritées pourrait être l'une des clés pour lutter contre la dengue, cette maladie parfois sévère transmise par des moustiques (lire notre focus sur la dengue p.9). Une équipe de géographes, virologues, entomologistes et épidémiologistes* a mesuré l'abondance des larves de moustiques et recherché la présence d'anticorps (signe d'une infection passée) chez des habitants de 18 quartiers de New Delhi, la capitale de l'Inde (16,7 millions d'habitants). Résultats : les mobilités dans la ville expliquent que les quartiers riches sont presque aussi touchés par la dengue que les quartiers défavorisés. Mais dans les quartiers pauvres, le manque d'eau courante oblige les habitants à stocker l'eau dans des réservoirs qui deviennent des lieux de ponte privilégiés pour les moustiques. De plus, la forte densité de ces quartiers crée des îlots de chaleur, avec 15°C en janvier (soit 10°C de plus que dans les zones moins denses), ce qui permet aux moustiques de survivre à l'hiver et de continuer à propager localement le virus. Une planification urbaine visant à limiter ces îlots, à y concentrer la lutte anti-moustique en période hivernale, et à fournir l'eau courante en continu, affaiblirait le réservoir qui alimente l'épidémie chaque année.

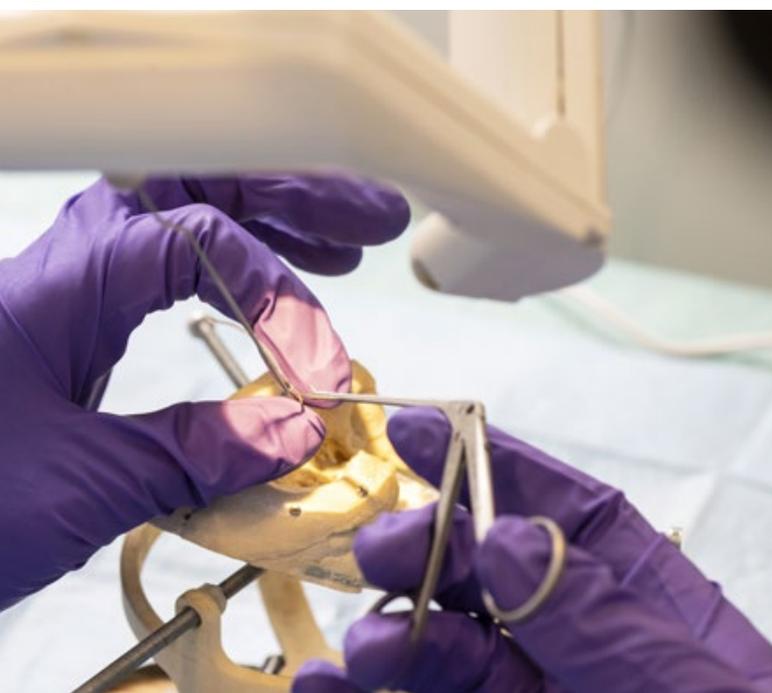
* Étude menée par Richard E. Paul du laboratoire de Génomique évolutive, modélisation et santé (Institut Pasteur) en collaboration avec le CNRS et l'Indian Council of Medical Research.



L'INSTITUT DE L'AUDITION

Centre de l'Institut Pasteur, l'Institut de l'Audition a été inauguré il y a un peu plus d'un an, et toutes les équipes sont désormais installées dans ce nouveau bâtiment situé dans le quartier Bastille à Paris. Nous vous proposons ici quelques images de ses laboratoires, qui se consacrent aujourd'hui à mieux comprendre les surdités et à élaborer des outils diagnostiques et thérapeutiques pour les patients.

Pour en savoir plus, lire ou relire notre dossier :
www.pasteur.fr/fr/journal-recherche/dossiers/surdites-recherche-s-accelere



GÉNÉROSITÉ

Une vente de vin aux enchères au profit de l'Institut Pasteur

Le 14 mars dernier s'est tenue la 60^e vente de vin aux enchères annuelle des Hospices de Nuits-Saint-Georges en Bourgogne. Fondés au 13^e siècle sous forme d'« hôpital-vigneron », les Hospices Nuits-Saint-Georges combinent une activité médicale, à travers l'hôpital Saint-Laurent, et un domaine viticole de haut niveau.

Leur événement solidaire réserve chaque année une pièce de charité vendue au profit d'une oeuvre à vocation humanitaire ou médicale, l'Institut Pasteur en étant bénéficiaire en 2021. La pièce de charité de la récolte 2020 était un Nuits-Saint-Georges 1^{er} cru Les Saint-Georges. Sa vente a permis de récolter près de 50 000 euros au profit de recherches sur la grippe menées par Nadia Naffakh, responsable de l'unité Biologie des ARN et virus *Influenzae* de l'Institut Pasteur : son équipe cherche à mieux identifier des virus grippaux susceptibles d'émerger, ce qui serait utile pour préparer des candidats vaccins plus adaptés. « La générosité dont ont fait preuve les enchérisseurs a beaucoup de sens car l'oeuvre de Louis Pasteur, chimiste visionnaire et « médecin du vin » est intimement liée à la production vinicole » a déclaré Erik Orsenna, parrain de l'opération et ambassadeur de l'Institut Pasteur. « Au nom des Pasteuriens, je vous remercie pour votre engagement à nos côtés ; c'est tous ensemble que nous faisons avancer la recherche ! ».



Pensez à la déclaration IFI !

Depuis 2018, l'impôt sur la fortune immobilière (IFI) remplace l'impôt de solidarité sur la fortune (ISF).

Si la valeur nette de votre patrimoine immobilier excède 1,3 million €, 75% du montant de votre don à l'Institut Pasteur est alors déductible de cet impôt dans la limite d'une réduction de 50 000€.



Nous mettons à votre disposition un site internet qui vous est dédié :

ifi.pasteur.fr

Vous y trouverez :

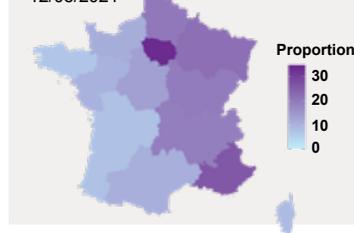
- le détail du calendrier des déclarations d'impôts 2021,
- un guide fiscal,
- une calculatrice pour évaluer le montant de déduction dont vous pouvez bénéficier en adressant un don à l'Institut Pasteur.

Pour toute information complémentaire, ou pour recevoir le guide fiscal par voie postale, nous vous invitons à nous contacter :

Caroline Cutté : 01 45 68 81 04

Morgann Guyomarc'h : 01 45 68 87 59

Proportion infectées (%)
12/03/2021



TOUT SUR LA COVID-19

Un espace d'information sur le coronavirus SARS-CoV-2 et la Covid-19 est à votre disposition sur notre site pasteur.fr. Vous y trouverez toutes les actualités, les communiqués de presse et les vidéos de l'Institut Pasteur sur ce sujet, ainsi que notre « fiche maladie ». Vous pourrez également suivre les modélisations de l'épidémie régulièrement mises à jour par nos chercheurs.

Actualités : www.pasteur.fr/fr/sars-cov-2-covid-19-institut-pasteur

Espace modélisations : modelisation-covid19.pasteur.fr

BULLETIN D'ABONNEMENT et/ou DE SOUTIEN

Merci de bien vouloir nous le retourner à : Institut Pasteur – 25 rue du Docteur Roux – 75015 Paris

Je fais un don de :

30€ 45€ 60€ 75€ 100€ Autre montant.....€

Sur www.pasteur.fr

Par chèque bancaire libellé à l'ordre de l'Institut Pasteur

Je veux continuer à recevoir la Lettre de l'Institut Pasteur et je vous joins le montant de mon abonnement pour un an : soit 4 numéros au prix de 6 euros (non déductible).

Les données personnelles recueillies sur ce formulaire sont destinées à l'Institut Pasteur et à ses prestataires sous-traitants, à des fins de traitement de votre don, de votre abonnement à la Lettre de l'Institut Pasteur, d'émission de votre reçu fiscal, d'appel à votre générosité, d'envoi d'informations sur l'Institut Pasteur. Elles sont conservées pendant la durée strictement nécessaire à la réalisation des finalités précitées. Conformément à la Loi Informatique et Libertés, vous pouvez vous opposer à leur utilisation et disposez d'un droit d'accès pour leur rectification, limitation, portabilité ou effacement. Pour cela, contactez notre service Relations Donateurs – Institut Pasteur, au 25 rue du Docteur Roux 75015 Paris ou à dpo@pasteur.fr. Vous pouvez par ailleurs contacter notre délégué à la protection des données personnelles par e-mail à dpo@pasteur.fr, ou à l'adresse : Délégué à la protection des données, Institut Pasteur, Direction juridique, 28 rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15. En cas de difficulté, vous pouvez également introduire une réclamation auprès de la CNIL. Vos coordonnées peuvent être communiquées à d'autres organismes faisant appel à la générosité du public, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre ou être envoyées hors Union Européenne pour production de courriers, sauf avis contraire de votre part en cochant la case ci-contre .



MES COORDONNÉES

Nom

Prénom

Adresse

La lettre de
l'Institut Pasteur



Lettre trimestrielle éditée par l'Institut Pasteur
Directeur de la publication : Stewart Cole • Directeurs de la rédaction : Jean-François Chambon, Frédérique Chegaray • Rédactrice en chef : Corinne Jamma. Ont participé à la rédaction de ce numéro : Hugo Allard, Aurélien Coustillac, Gaïa Jouanna, Aurélie Perthuisson, Myriam Rebeyrotte, BRIEF • Direction artistique, réalisation : BRIEF • Crédit photos : © Institut Pasteur / François Gardy, © Institut Pasteur / William Beaucardet, © Institut Pasteur – Unité Dynamique des réponses immunes, © Studio Morfaux / Hospices de Nuits-St-Georges, Adobe Stock, Shutterstock, D.R. • Impression : Imprimerie de Compiègne N° de commission paritaire : 0122 H 88711 • ISSN : 1243-8863 • Abonnement : 6 euros pour 4 numéros par an • Contact : Institut Pasteur – 25, rue du Docteur Roux 75015 Paris – Tél. 01 40 61 33 33

Cette lettre a été imprimée sur du papier et selon des procédés de fabrication respectueux de l'environnement.

