



**2019**

Rapport annuel  
de l'Institut Pasteur

# SOMMAIRE

- 04 Entretien avec Christian Vigouroux, président du conseil d'administration
- 06 Entretien avec Stewart Cole, directeur général
- 08 Regards sur l'année 2019
- 18 Palmarès 2019

## 1. MISSION RECHERCHE

- 22 Biologie cellulaire et infection
- 24 Biologie computationnelle
- 26 Biologie du développement et des cellules souches
- 28 Biologie structurale et chimie
- 30 Génome et génétique
- 32 Immunologie
- 34 Microbiologie
- 36 Mycologie
- 38 Neurosciences
- 40 Parasites et insectes vecteurs
- 42 Virologie
- 44 Santé globale
- 46 La Direction de la technologie et des programmes scientifiques (DTPS)
- 50 La Direction des systèmes d'information (DSI)
- 52 Les partenariats académiques nationaux

## 2. MISSION SANTÉ PUBLIQUE

- 56 Le Centre de recherche translationnelle (CRT)
- 58 Les Centres nationaux de référence (CNR)
- 60 Le Centre médical (CMIP)

## 3. MISSION DÉVELOPPEMENT DES APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

- 64 Les applications de la recherche et le transfert de technologies

## 4. MISSION ENSEIGNEMENT & FORMATION

- 70 Transmettre et partager les savoirs scientifiques

## 5. INTERNATIONAL

- 76 Les faits marquants internationaux 2019

## 6. NOS MOYENS

- 82 Synthèse financière 2019
- 84 Une dynamique pour contribuer au développement durable
- 86 Les ressources humaines au plus proche des Pasteuriens
- 88 Dons, mécénat et legs : toujours fidèles, à nos côtés, pour défendre la recherche
- 88 Le conseil d'administration
- 89 Le conseil scientifique
- 90 Les instances de fonctionnement
- 91 La direction de l'Institut Pasteur

Ce rapport annuel a été réalisé entre janvier et avril 2020 en version française, et entre mars et juin 2020 en version anglaise, dans le contexte exceptionnel de la pandémie de Covid-19. Mobilisées contre le coronavirus SARS-CoV-2, de très nombreuses équipes de l'Institut Pasteur ont dû faire face à un surcroît de travail. Nous tenons à remercier chaleureusement les contributeurs de ce rapport annuel pour leur engagement dans ces conditions difficiles, ainsi que les destinataires de ce document pour leur compréhension à la lecture de ces pages.

# SCIENCE & ART

## SCIENTIFIQUES ET ARTISTES : UNIS PAR LEUR BLOUSE... ET BIEN PLUS ENCORE !

Louis Pasteur a toujours porté sur le monde un regard minutieux, empreint de curiosité et d'interrogations, qu'il s'agisse de chercher à le comprendre et l'expliquer depuis son laboratoire ou d'en donner une image fidèle sur ses aquarelles.

Peintre comme chercheur, le regard de l'homme est resté le même.

Qu'ils manient pinceau ou matériel scientifique, gouache ou matériel biologique, toile ou publication scientifique, les artistes et les Pasteuriens partagent plus qu'un même uniforme – la blouse ; ils partagent une même ambition mêlant représentation du visible et traduction de l'invisible. Leur mission : repousser les limites des connaissances et voir au-delà des apparences.

Unis par un pacte plusieurs fois séculaire, artistes et scientifiques aident à dresser un portrait nouveau de la société et des femmes et hommes qui la composent. Pour mieux comprendre la vie, et mieux la célébrer et la protéger.

#MetsTaBlouse

# PORTRAIT

L'Institut Pasteur est une fondation reconnue d'utilité publique dont les missions sont de contribuer à la prévention et au traitement des maladies, en priorité infectieuses, par la recherche, la santé publique, l'enseignement et la formation, et le développement des applications de la recherche.

 **297,8 M€**  
de budget

 **2 780**  
collaborateurs (au 31/12/2019)

 **74**  
nationalités (au 31/12/2019)

 **144**  
entités de recherche  
(au 01/01/2020, en comptant  
les équipes de l'Institut de l'Audition)

 **24**  
services d'accompagnement de la recherche,  
abritant des plateformes technologiques

 **32**  
instituts membres du Réseau International  
des Instituts Pasteur



## EN PHOTOS :

● PAOLA ARIMONDO, QUI ÉTUDIE DES SOLUTIONS CONTRE LA RÉSISTANCE AUX MÉDICAMENTS DES PARASITES RESPONSABLES DU PALUDISME, AUX CÔTÉS DE JEAN-MARC GHIGO, QUI S'INTÉRESSE À UN MODE DE VIE PARTICULIER DES BACTÉRIES : LES BIOFILMS. LA RÉSISTANCE AUX AGENTS ANTIMICROBIENS, UN DES AXES DU PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023, A ÉTÉ À L'HONNEUR EN 2019 À L'INSTITUT PASTEUR POUR FAIRE CONNAÎTRE L'IMPORTANCE DE CET ENJEU DE SANTÉ PUBLIQUE (VOIR P. 9) ET LE TRAVAIL DE 60 ÉQUIPES DE RECHERCHE PASTEURIENNES SUR CE THÈME.

● L'INSTITUT DE L'AUDITION, DONT LA CONFÉRENCE SCIENTIFIQUE INAUGURALE S'EST TENUE EN SEPTEMBRE 2019 (VOIR P. 8).

● LA BLOUSE GRAFFÉE DE L'ARTISTE BISHOP PARIGO, UNE DES ŒUVRES RÉALISÉES POUR LE PASTEURDON 2019 (VOIR P. 10). #METSTABLOUSE

## L'Institut Pasteur, ce sont des femmes et des hommes qui, chaque année, font progresser la science et la santé humaine

### PRIX NOBEL

1 LAURÉATE  
DU PRIX NOBEL  
(10 lauréats depuis 1907)



### MÉDAILLE CNRS

2 MÉDAILLES D'OR  
6 MÉDAILLES D'ARGENT  
7 MÉDAILLES DE BRONZE  
DU CNRS



### AUTRES DISTINCTIONS FRANÇAISES



3 GRANDS PRIX DE LA RECHERCHE MÉDICALE  
de l'Inserm

6 PRIX DE LA RECHERCHE  
de la Fondation Allianz/  
Fondation de l'Institut de France

1 GRAND PRIX Émile Jungfleisch

1 GRAND PRIX Inria

2 PRIX DE CANCÉROLOGIE de la Fondation  
Simone et Cino del Duca de l'Institut  
de France

2 PRIX Mémain-Pelletier

11 PRIX de la Fondation Schlumberger  
pour l'Éducation et la Recherche (FSER)

### DISTINCTIONS INTERNATIONALES



1 PRIX Gairdner

1 PRIX Kavli dans les neurosciences

1 PRIX Sjöberg de la Royal Swedish Academy

1 PRIX Balzan

1 Brain PRIZE

3 PRIX Robert Koch

3 PRIX L'Oréal-UNESCO pour les femmes  
et la science

4 PRIX Louis-Jeantet

### BOURSES EUROPÉENNES



FINANCEMENTS du Conseil européen  
de la recherche (ERC)

25 ERC-STARTING GRANTS

19 ERC-ADVANCED GRANTS

9 ERC-CONSOLIDATOR GRANTS

2 ERC-PROOF OF CONCEPT

### NOMINATIONS



5 MEMBRES de la National Academy  
of Sciences, Washington (États-Unis)

4 MEMBRES de la British Royal Society

38 MEMBRES de l'EMBO (organisation  
européenne de biologie moléculaire)

22 MEMBRES de l'Académie des sciences

# ENTRETIEN AVEC

## CHRISTIAN VIGOUROUX PRÉSIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

### S'il y avait deux faits marquants à retenir de 2019 pour l'Institut Pasteur ?

Pasteur donne toujours plus que ce qu'on attend de lui. Vous me demandez deux faits, je vous en donnerai trois : l'excellence scientifique, la générosité du public et l'universalisme de l'action ont été une nouvelle fois au rendez-vous.

L'Institut Pasteur et tous ses collaborateurs ont mis leur volonté au service du plan stratégique pour concrétiser, entre autres, l'ambition commune de vaincre les maladies infectieuses, un des axes forts de ce plan et un engagement historique de l'Institut. La terrible actualité de la Covid-19, en ce premier semestre 2020, nous rappelle à quel point la lutte contre les maladies infectieuses est et sera toujours d'actualité. Sans même parler de la Covid-19, je suis frappé de voir à quel point l'Institut Pasteur est toujours aux avant-postes pour répondre à ces fléaux, que ce soit contre le VIH, le paludisme ou encore la tuberculose. Nous courons après le succès, dans ces batailles sanitaires, et les efforts des scientifiques produisent des résultats. La création de l'Institut de l'Audition montre que nous sommes prêts à inventer de nouveaux modèles au service de la science. En plus d'être dans *Nature* pour la science, l'Institut Pasteur est présent dans *Télérama* pour les dons. En 2019, notre opération Pasteurdon s'est affirmé dans le paysage médiatique. C'est important pour nos ressources, bien entendu, mais aussi pour permettre au public de mieux identifier les domaines d'expertise de l'Institut Pasteur. Leur générosité est toujours aussi forte, comme l'a montré le succès exceptionnel de l'opération Z-Event avec les contributions nombreuses des jeunes *gamers*. Bien sûr, nous sommes aussi très fiers de tous nos petits succès non exceptionnels, signe de la fidélité de nos donateurs et de la réputation de l'Institut. Et dans la ligne de la science sans frontières qui marque la signature « Pasteur », le conseil d'administration veut accélérer le rayonnement international de l'Institut. À Yaoundé, en novembre 2019, la réunion annuelle

du Réseau International des Instituts Pasteur a été réussie et a montré la volonté collective de faire vivre ce réseau mondial. Nous avons dialogué avec l'Afrique du futur, un mois après la superbe leçon inaugurale au Collège de France du professeur François-Xavier Fauvelle sur l'éternité de l'Afrique.

### En 2019, le déploiement du plan stratégique a été poursuivi. Comment le conseil d'administration (CA) l'accompagne-t-il ?

Après de longs débats et un séminaire, nous avons adopté le plan stratégique 2019-2023, proposé par le directeur général, Stewart Cole. Jour après jour, nous soutenons sa mise en œuvre, méthodique et imaginative à la fois, sur tous les plans – scientifique, financier, social, médiatique et sanitaire – dans le monde. Très régulièrement, le CA – dans sa composition

« LA CRÉATION DE L'INSTITUT DE L'AUDITION MONTRE QUE NOUS SOMMES PRÊTS À INVENTER DE NOUVEAUX MODÈLES AU SERVICE DE LA SCIENCE. »

renouvelée en 2019 et paritaire désormais –, son bureau, ses deux comités – financier et social – exercent leurs compétences qui sont de poser les bonnes questions, discuter les bonnes réponses et veiller à maintenir l'Institut dans la bonne direction.

Le plan stratégique mobilise, en effet, nos volontés dans un monde dangereux et concurrentiel. C'est une boussole mais il faut à chaque instant relier les décisions de tous les jours et les principes dont le conseil d'administration est le garant ultime. Cela passe par des échanges permanents avec la direction générale et les autres organes statutaires comme l'assemblée des 100 ou le conseil scientifique, avec l'aide des audits internes. Bien entendu, cela suppose une volonté commune avec le directeur général, Stewart Cole, et l'équipe de qualité, unie, dont il a su s'entourer. Elle est aujourd'hui au complet avec le recrutement du Pr Hoen, directeur de la recherche médicale. Et l'action entraînant des deux directeurs scientifiques successifs, Olivier Schwartz puis Christophe d'Enfert. Enfin, la volonté de tous les chercheurs et de tout le personnel de l'Institut. Ceux-ci font sa force, entretiennent son ambition et sa réputation et nous sommes fiers d'eux. Nous nous efforçons, ensemble, d'augmenter nos moyens et dans cette mesure, de repousser plus loin les frontières des expériences et des inventions. Le conseil d'administration s'attache à conforter les bases pour développer l'Institut.

### À quels sujets en particulier les membres du conseil d'administration s'attacheront-ils en 2020 ?

La pérennité de l'Institut, son indépendance, qui supposent un œil vigilant sur sa dotation et ses ressources, et une toujours meilleure qualité de la science ; elles sont nos baromètres et notre conviction. Pour affirmer cet engagement, nous avons besoin d'une cohésion active, afin d'assurer la stabilité de l'institution et que chacun se consacre à la science dans les meilleures conditions. Que les jeunes y soient accueillis, que la création de nouvelles entités de recherche continue. Cette cohésion scientifique se voit avec la mobilisation immédiate apportée par l'Institut Pasteur contre la pandémie de Covid-19.

Notre cohésion passe aussi par la mise en œuvre réussie des nouvelles instances représentatives du personnel, avec en particulier la question du bon traitement des risques professionnels, un véritable enjeu, et par une nouvelle politique de recrutement et de nomination, que le directeur général met progressivement en place.

Cette cohésion est au service de notre ambition : l'esprit scientifique au plus haut niveau qui caractérise l'Institut Pasteur. Quand on voit l'importance du thème de l'antibiorésistance pour le grand public, nous pouvons nous dire que nous sommes dans le bon axe.

### Au-delà de la cohésion et de l'ambition, quels autres axes suscitent l'attention du CA ?

Nous serons attentifs à la présence de l'Institut Pasteur dans la société. Celle-ci doit pouvoir faire confiance à l'Institut et c'est notre mission éminente, d'y veiller. À la fois dans



les institutions, car nous devons poursuivre une collaboration suivie avec le CNRS et l'Inserm comme avec les universités. Mais aussi dans l'opinion, car nous devons être présents dans le débat public et défendre nos idées et notre expertise sur la santé globale et le besoin d'innovation permanente. Enfin, il est important que nous restions vigilants sur les questions de sécurité ; il y va du bien-être de tous et de notre réputation. Il s'agit tant des MOT\* et des recommandations de l'ANSM, que des questions de sécurité informatique, ou encore de la mise en place du plan particulier d'intervention avec notre voisinage du 15<sup>e</sup> arrondissement de Paris.

L'éthique concourt puissamment à notre crédibilité et elle rassure nos publics. Ce qui est essentiel à un autre point de vigilance, pour nous : nos ressources et, donc, les finances. Tous les jours, nous faisons mentir les prévisions pessimistes et voyons l'importance de la générosité du public qui nous soutient. Nous sommes à la veille de décisions importantes en achat de technologies, et dans les programmes immobiliers, notamment. Leur soutien indéfectible est une force pour l'Institut Pasteur.

Je tiens à souligner que les efforts demandés par notre conseil d'administration commencent à produire leurs fruits, grâce à l'engagement du directeur général et du directeur général adjoint, François Romaneix.

### Un message pour l'avenir ?

Le film tourné en 2019 dans nos murs avec Patrick Bruel et Fabrice Luchini a capté notre attention. Il est à la fois léger et grave, il y est question d'amitié et d'amour, de vie et de mort et, aussi, de recherche et de santé en France et dans le monde. Le film est intitulé *Le meilleur reste à venir*. Soyons actifs pour que ce titre soit notre ligne d'action. Et que, dans les années futures, après le temps des crises et de l'urgence sanitaire, l'Institut Pasteur puisse accueillir d'autres films qui pourraient s'appeler, enfin, *Le meilleur est arrivé*.

\* Micro-organismes et toxines hautement pathogènes.

# ENTRETIEN AVEC

## STEWART COLE DIRECTEUR GÉNÉRAL



### Quels projets ont été menés à bien en 2019 pour faire bouger la recherche à l'Institut Pasteur ?

La première année de mise en place du plan stratégique vient de s'achever. Le cœur de ce plan vise à dynamiser la recherche fondamentale pour accroître son impact sur les enjeux de santé. Dans ce domaine, beaucoup a été fait. Les départements scientifiques ont été réorganisés avec la création d'un département de Santé globale, en phase avec les enjeux sanitaires mondiaux, comme nous l'a malheureusement montré l'actualité de la Covid-19 en ce début d'année 2020. Nous avons aussi créé un département de Biologie computationnelle, inscrivant dans la durée les investissements de l'Institut Pasteur dans le domaine de la bioinformatique ; les équipes ont elles aussi été très mobilisées, ces derniers mois, pour analyser et traiter des données scientifiques liées au coronavirus SARS-CoV-2. En neurosciences, l'Institut de l'Audition a ouvert ses portes après un colloque scientifique inaugural en septembre 2019. Je suis également très satisfait que la deuxième phase du projet Nanomaging, qui a permis d'optimiser l'utilisation du microscope Titan Krios™. Une série de belles structures de protéines à l'échelle atomique a été délivrée l'an dernier. Je salue le travail des scientifiques qui ont assuré la logistique du projet. La prochaine étape est de faire de l'Institut Pasteur un leader mondial de l'imagerie cryotomographique des interactions hôte-pathogène. Par ailleurs, d'importants investissements ont été réalisés dans les systèmes d'information, en renforçant les capacités de stockage, ou en mettant en place un réseau très haut débit pour l'ensemble des laboratoires.

### 2019 a aussi permis de créer plusieurs nouveaux laboratoires ?

En effet, on peut citer les groupes à cinq ans (G5) dont un a démarré dans le domaine de la bioinformatique en 2019,

et trois autres commencent en 2020. Il y aura un G5 par axe du plan stratégique. Les unités à cinq ans (U5), récemment créées, visent quant à elles à développer la carrière de chercheurs permanents en leur donnant les moyens de mener des projets scientifiques ambitieux. Avec ces nouvelles structures, nous avons respecté notre engagement de parité, avec une meilleure représentation des femmes parmi les cadres scientifiques. Par ailleurs, deux fois plus de femmes ont été promues au grade de professeur en 2019 que d'hommes.

### Comment les applications de la recherche ont-elles bénéficié de l'impulsion du plan stratégique ?

Le développement des applications de la recherche est un des éléments de notre politique scientifique. Nos actions de valorisation sont freinées par le manque de maturité de nos inventions par rapport aux attentes des industriels ou de la création de start-up. Pour faire face à ce défi, nous avons créé un accélérateur de l'innovation pasteurienne. Dans cinq ans, nous souhaitons disposer d'un portefeuille de produits en développement pour répondre à des besoins de santé. Cet accélérateur accompagnera la maturation des projets à travers des moyens humains et financiers.

### Justement, comment les finances de l'Institut se portent-elles ?

La situation financière de l'Institut Pasteur s'est améliorée en 2019. Notre déficit d'exploitation a été réduit. Cela résulte d'une gestion vigilante de nos dépenses et d'opportunités que nous avons su saisir. Mais la prudence reste de mise, en particulier face aux circonstances exceptionnelles liées à la pandémie de Covid-19 (réduction contrainte de l'activité de certaines entités, frais entraînés par le fonctionnement en toute sécurité

du campus en période de confinement et coûts supplémentaires de recherche sur la Covid-19...). D'autant que 2019 a été une année particulièrement bonne, une année record, même, en ce qui concerne la générosité du public (dons ou legs). L'Institut Pasteur a été choisi comme partenaire de l'opération Z-Event 2019, projet caritatif qui rassemble la communauté des *gamers* francophones. Cet événement a accru la popularité de l'Institut Pasteur auprès du jeune public. En décembre dernier, le président Christian Vigouroux et moi avons eu le plaisir de remercier en personne le promoteur de Z-Event, Adrien Nougaret (alias ZeratoR). Le Pasteurdon 2019 a aussi été un succès avec comme signe de ralliement le slogan #MetsTaBlouse ! Nous avons décidé de faire vivre ce symbole, et de le garder comme fil rouge lors de nos temps forts de communication et de collecte. Enfin, je forme le vœu que, dans un contexte de diminution progressive de l'effort français de recherche ces dernières années, les financements publics cessent de faiblir car cette baisse freine nos projets et nos investissements.

### Quels investissements sont prévus en 2020 ?

Je suivrai en particulier l'avancement des opérations immobilières prévues par le plan stratégique. Par exemple, la construction d'un centre de recherche sur les maladies vectorielles (celles transmises par les moustiques) sur notre campus et la rénovation d'un bâtiment historique. Nous avons également prévu de réaliser une extension du Centre médical de l'Institut Pasteur afin, d'une part, de gagner de nouvelles surfaces et, d'autre part, d'abriter le Centre de recherche et d'innovation en audiologie humaine (Ceriah) de l'Institut de l'Audition – sur un financement obtenu de la Mairie de Paris. Il est capital que le campus de l'Institut Pasteur soit à la pointe de la modernité et puisse continuer d'offrir un environnement de travail d'exception.

Il en va de son attractivité et de sa compétitivité scientifique. En lien avec ces projets, j'aimerais que l'Institut Pasteur renforce ses actions pour devenir un modèle dans le domaine de la protection de l'environnement et du développement durable. Nous agissons déjà en matière de réduction des émissions de gaz à effet de serre produites par nos activités et nos installations. Ces actions seront amplifiées en 2020 pour assurer l'exemplarité de l'Institut Pasteur. Nous devons, à cet égard, réduire encore plus notre utilisation de matériaux en plastique. Il s'agit, notamment, d'utiliser davantage de matériel recyclable.

### Les collaborations de l'Institut avec ses partenaires ont été renouvelées en 2019. En quoi sont-elles essentielles ?

L'accord-cadre avec le CNRS a en effet été renouvelé, et nous maintenons des liens très étroits avec l'Inserm, renforcés encore avec l'Institut de l'Audition. L'Institut Pasteur a aussi la particularité d'être membre du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP). Là aussi, ce sont des collaborations précieuses. Nous avons lancé, lors de notre réunion des directeurs du RIIP à Yaoundé en novembre 2019, une réflexion partagée sur la gouvernance du réseau, conformément à notre plan stratégique. J'espère qu'elle se concrétisera en 2020. Enfin, nous travaillons avec des partenaires hospitaliers. Bruno Hoen, qui a pris les fonctions de directeur de la recherche médicale, va superviser et fédérer la recherche médicale afin de faire émerger de nouveaux projets de recherche translationnelle, et renforcer les synergies entre recherche fondamentale et recherche clinique. De très beaux projets cliniques concernant la Covid-19 ont ainsi pu être lancés rapidement dès ce début d'année 2020.

### Un message pour 2020 ?

Je souhaite que nous continuions en 2020 à approfondir les priorités fixées dans notre plan stratégique. Je suis convaincu qu'une action résolue et déterminée peut nous aider à renforcer encore la place de notre Institut au niveau des meilleurs centres de recherche au plan mondial.

**« JE SUIS CONVAINCU QU'UNE ACTION  
RÉSOLUE ET DÉTERMINÉE PEUT  
NOUS AIDER À RENFORCER ENCORE  
LA PLACE DE NOTRE INSTITUT  
AU NIVEAU DES MEILLEURS CENTRES  
DE RECHERCHE AU PLAN MONDIAL. »**

# REGARDS SUR L'ANNÉE 2019

## 144

C'est le nombre d'entités de recherche que compte l'Institut Pasteur au 1<sup>er</sup> janvier 2020, dont sept au sein de l'Institut de l'Audition.

### INSTITUTIONNEL

## CONGRÈS INAUGURAL INTERNATIONAL DE L'INSTITUT DE L'AUDITION

L'Institut de l'Audition (centre de l'Institut Pasteur) est un centre de recherche fondamentale et translationnelle en neurosciences dédié à l'audition et créé à l'initiative de la Fondation Pour l'Audition et de l'Institut Pasteur. À l'occasion de la création de l'Institut de l'Audition, le Professeur Christine Petit a organisé un congrès scientifique inaugural au Collège de France les 16 et 17 septembre 2019, en partenariat avec la Fondation Pour l'Audition et l'Inserm. Ce rendez-vous scientifique international a marqué la naissance de l'Institut de l'Audition, dont l'objectif est de promouvoir une approche intégrative des neurosciences de l'audition et de développer des outils de diagnostic et des traitements curatifs innovants pour la prise en charge des personnes souffrant d'atteintes auditives.



FAÇADE DE L'INSTITUT DE L'AUDITION.



## LA THÉRAPIE GÉNIQUE, EFFICACE CONTRE UNE SURDITÉ CONGÉNITALE

Des chercheurs\* ont restauré l'audition chez un modèle murin adulte atteint de la surdité DFNB9, une des surdités d'origine génétique les plus fréquentes. Les sujets atteints sont sourds profonds, dépourvus du gène codant pour l'otoférine, une protéine essentielle à la transmission de l'information sonore au niveau des synapses des cellules sensorielles auditives. Grâce à l'injection intracochléaire du gène, la fonction de la synapse auditive a été rétablie et les seuils auditifs des souris ont retrouvé un niveau quasi normal. Une voie vers de futurs essais de thérapie génique chez des patients.

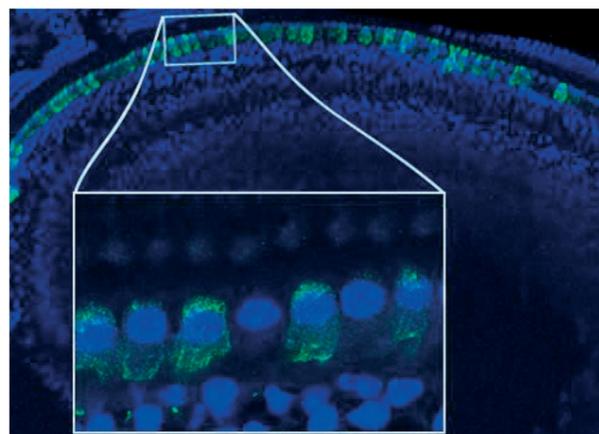


IMAGE PAR IMMUNOFLUORESCENCE DE L'ÉPITHÉLIUM SENSORIEL D'UNE COCHLÉE DE SOURIS TRAITÉE PAR THÉRAPIE GÉNIQUE.

\* Institut Pasteur, Inserm, CNRS, Collège de France, Sorbonne Université, université Clermont Auvergne, universités de Miami, Columbia et San Francisco.

# 290 M€

C'est le montant du surcoût annuel des infections à bactérie résistante en France ! Les chercheurs\* ont non seulement estimé le coût économique direct mais aussi le nombre de nouveaux cas : en 2016, près de 140 000 nouveaux cas d'infection à bactérie résistante, soit 12 % de toutes les infections bactériennes ayant nécessité une hospitalisation. Leur étude porte sur les malades hospitalisés pendant les années 2015 et 2016.

\* Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, Inserm et Institut Pasteur.

### INSTITUTIONNEL

## UNE RENCONTRE DE HAUT NIVEAU SUR LA RÉSISTANCE AUX AGENTS ANTIMICROBIENS

La recherche sur l'antibiorésistance est un axe prioritaire du nouveau plan stratégique 2019-2023 de l'Institut Pasteur et une thématique essentielle pour la santé humaine. Environ 700 000 personnes dans le monde meurent par an à cause de la résistance aux différents traitements antimicrobiens existants. À l'occasion de la visite de Jim O'Neill, ancien secrétaire d'État britannique, l'Institut Pasteur organise une table ronde sur la problématique de la résistance aux agents antimicrobiens le jeudi 26 septembre 2019. Les enjeux économiques, et notamment le financement

du développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, sont au cœur de ce débat. Parlementaire et économiste, Jim O'Neill est l'auteur d'un célèbre rapport sur la résistance aux agents antimicrobiens qui a alerté l'opinion publique internationale sur cet enjeu.

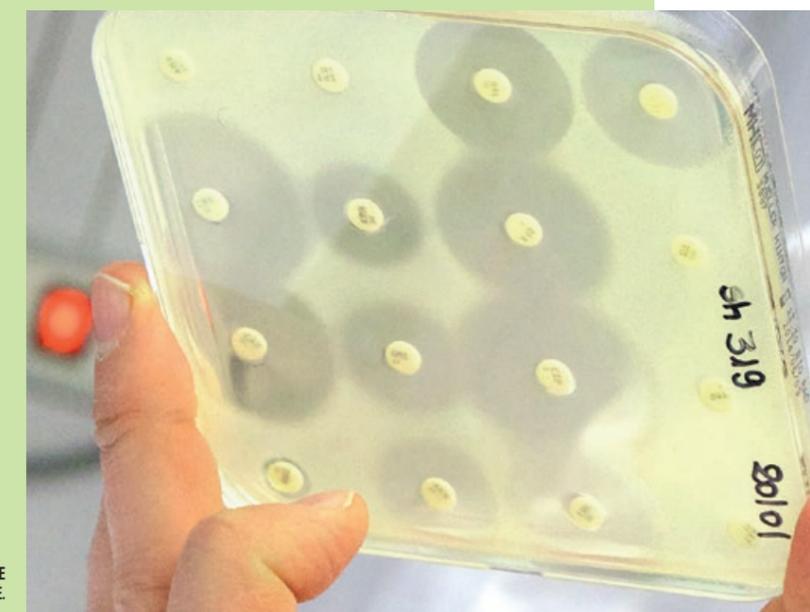


LORD JIM O'NEILL, ÉCONOMISTE, À LA TABLE RONDE SUR LA RÉSISTANCE AUX ANTIMICROBIENS À L'INSTITUT PASTEUR, LE 26 SEPTEMBRE 2019.

## UNE NOUVELLE ARME TUEUSE DE BACTÉRIES

Quand les premiers antibiotiques ont été découverts au début du XX<sup>e</sup> siècle, la mortalité due aux maladies infectieuses a drastiquement diminué. Mais l'émergence de bactéries multirésistantes, causée par le mésusage des antibiotiques, fait craindre que, d'ici à 2050, ces mêmes maladies redeviennent la première cause de mortalité dans le monde. Face à cette menace, des chercheurs sont parvenus à programmer une structure génétique bactérienne capable de tuer spécifiquement les bactéries multirésistantes aux antibiotiques, sans détruire celles bénéfiques à l'organisme. Ce nouvel outil est associé à un taux minime d'apparition de nouvelles résistances, contrairement à d'autres approches en développement.

OBSERVATION D'UNE CULTURE D'UNE SOUCHE DE BACTÉRIE.



## REGARDS SUR L'ANNÉE 2019

# 2780

C'est le nombre de collaborateurs travaillant à l'Institut Pasteur, à Paris. #MetsTaBlouse



LE WEEK-END SUIVANT LE LANCEMENT DU PASTEURDON, LES LABORATOIRES DE L'INSTITUT PASTEUR ONT OUVERT LEURS PORTES AU PUBLIC, ET DEUX DES ARTISTES ONT ANIMÉ DES ATELIERS AVEC DU MATÉRIEL DE STREET ART.

### INSTITUTIONNEL

## #METSTABLOUSE : DES ARTISTES CONTEMPORAINS REVISITENT LA BLOUSE DES CHERCHEURS

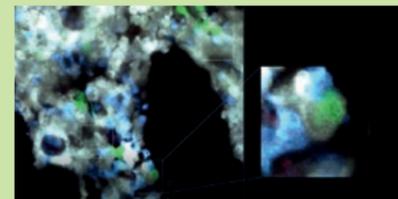
Motifs expressifs et teintes colorées : le symbole du chercheur – la blouse blanche – est passé entre les mains d'artistes issus de la culture urbaine qui lui ont donné des couleurs ! En effet, pour le Pasteurdon 2019, la campagne de communication et d'appel à la générosité du public de l'Institut Pasteur qui célèbre également la recherche française, une douzaine d'artistes contemporains issus de la culture urbaine se sont prêtés au jeu de la customisation de cette blouse blanche. Bebar, Bishop Parigo, Etienne Bardelli, Jean-Philippe Gournay, Jo Ber, Julia Kremer, Kekli, KRSN, L'Atlas, Mr POES et Basila, Panar Obitz, SUN 7 et ZDEY ont accepté de relever le défi et se sont préalablement imprégnés de l'univers de la recherche biomédicale lors de rencontres avec les chercheurs de l'Institut Pasteur.

Chaque artiste a ainsi proposé sa propre interprétation de ce symbole du chercheur, et les pièces réalisées ont été dévoilées à l'occasion du lancement du Pasteurdon, le 9 octobre 2019, par les scientifiques de l'Institut Pasteur eux-mêmes, qui sont montés sur le podium avec ces blouses hautes en couleur. Ils ont ensuite laissé place au concert de bombes de peinture secouées vigoureusement par les artistes venus faire la démonstration de leur talent créatif. Le week-end suivant, dans le cadre d'une journée découverte, les laboratoires de l'Institut Pasteur ont ouvert leurs portes au public, et un des artistes a animé un atelier où les participants pouvaient tester le matériel de street art.

Pour le public, l'incroyable métamorphose de cet emblème scientifique est également une invitation à considérer la science sous un angle dynamique et moderne.



INTERPRÉTATIONS ARTISTIQUES DE LA BLOUSE BLANCHE, EN L'HONNEUR DU PASTEURDON 2019, DE HAUT EN BAS À DROITE : BISHOP PARIGO, JO BER, JEAN-PHILIPPE GOURNAY, KEKLI, KRSN, MR POES AND BASILA, SUN 7, ZDEY, L'ATLAS, BEBAR, JULIA KREMER, PANAR OBITZ, ET ETIENNE BARDELLI (SCULPTURE).



VISUALISATION DES CELLULES CART EN ACTION. LES CELLULES CART (VERT) INFILTRANT LA TUMEUR (BLANC). LES CELLULES CANCÉREUSES TUÉES PAR LES CELLULES CART APPARAISSENT EN BLEU.

## DES CELLULES IMMUNITAIRES COMBATTANT LES CANCERS DU SANG VISUALISÉES POUR LA PREMIÈRE FOIS

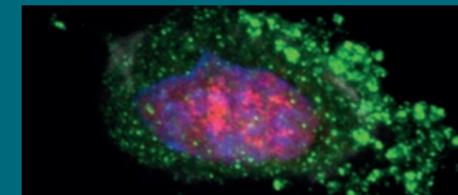
Lorsque le cancer échappe à notre système immunitaire, celui-ci se retrouve démuné et dans l'incapacité de combattre la maladie. Les cellules CART (*Chimeric Antigen Receptor T cells*) représentent une immunothérapie prometteuse, développée dans le but d'attaquer frontalement la tumeur. Néanmoins, la survenue de rechutes chez certains patients reste un défi. Des chercheurs de l'Institut Pasteur ont disséqué le fonctionnement précis des cellules CART dans le but d'optimiser les futures thérapies.

## DÉCOUVERTE D'UN MARQUEUR DE SUSCEPTIBILITÉ DU CANCER GASTRIQUE

Troisième cause de décès par cancer, le cancer gastrique fait régulièrement l'objet d'un mauvais pronostic car il est souvent diagnostiqué à un stade avancé, et donc difficile à soigner. Obtenir un biomarqueur capable de dépister précocement ce cancer est essentiel pour réduire le nombre de décès. Dans cette optique, des chercheurs\* ont analysé les mécanismes impliqués dans le développement du cancer gastrique au cours de l'infection par la bactérie pathogène *Helicobacter pylori*.

Les chercheurs ont identifié, ainsi, un potentiel marqueur de susceptibilité.

\* Institut Pasteur, CNRS, université Rennes 1, IMSS (Mexico), université de Florence (Italie).



CELLULES ÉPITHÉLIALES GASTRIQUES INFECTÉES PAR *H. PYLORI*.

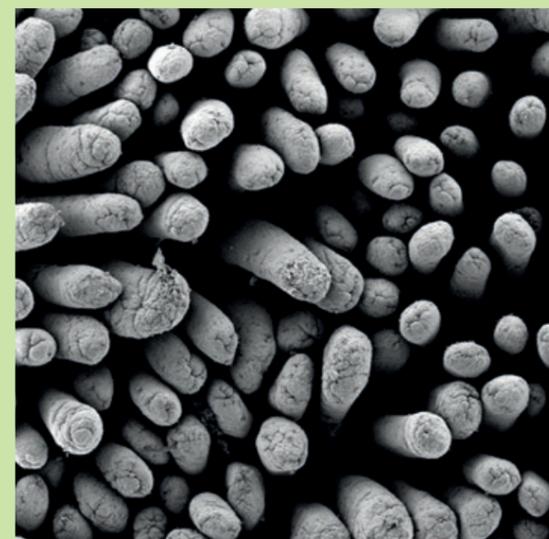
## CANCER DU COL DE L'UTÉRUS : UN TEST POUR MIEUX ÉVALUER LE RISQUE

En 2019, *The Journal of Molecular Diagnostics* et l'Institut Pasteur ont annoncé qu'un nouveau test prédisait mieux le risque de développer un cancer du col de l'utérus chez les femmes positives au papillomavirus humain (HPV). Ce double test peut désormais détecter une infection par les HPV, mais également en déterminer le type, ainsi que la probabilité que celle-ci évolue en cancer.

## UN DÉSÉQUILIBRE DU MICROBIOTE INTestinal FAVORISE LA SURVENUE D'UN CANCER COLORECTAL

Deux équipes françaises, du Pr Philippe Sansonetti\* et du Pr Iradj Sobhani\*\* (réunies sous le label Oncomix depuis avril 2016), en collaboration avec l'équipe américaine du Pr Khazaie\*\*\*, ont montré qu'un déséquilibre du microbiote intestinal, appelé « dysbiose », favorisait la survenue d'un cancer du côlon. Les chercheurs ont, en effet, montré que la transplantation de flore fécale de patients atteints d'un cancer colique chez la souris causait des lésions et des modifications épigénétiques caractéristiques du développement d'une tumeur maligne. L'étude a ainsi abouti à la conception d'un test sanguin non invasif qui identifie ce phénomène épigénétique associé à la dysbiose et l'a validé chez 1 000 personnes.

\* Inserm, Institut Pasteur. \*\* Hôpital Henri-Mondor (AP-HP), université Paris-Est Créteil. \*\*\* Mayo Clinic.



MICROVILLOSITÉS INTESTINALES.



**INSTITUTIONNEL**

**L'ŒUVRE SCIENTIFIQUE DE LOUIS PASTEUR  
SUR GOOGLE ARTS & CULTURE**

En collaboration avec l'Institut Pasteur et de nombreuses institutions françaises et internationales, les internautes du monde entier peuvent désormais explorer les plus grandes inventions et découvertes de l'humanité dans le nouveau projet interactif en ligne de *Google Arts & Culture*. Cette nouvelle exposition, intitulée *Once Upon a Try, histoires d'inventions et de découvertes*, a été lancée en mars 2019.

En tant que partenaire de ce projet, l'Institut Pasteur invite les internautes à se plonger dans le quotidien de son fondateur, Louis Pasteur, à travers la visite virtuelle du musée Pasteur, installé dans l'ancien appartement que l'illustre savant occupa, sur le campus même de l'Institut, pendant les sept dernières années de sa vie. C'est l'occasion de découvrir l'histoire plus intime de ce scientifique, passionné de peinture dans sa jeunesse, dont les découvertes révolutionnaires du XIX<sup>e</sup> siècle servent encore de principes fondateurs à la science d'aujourd'hui.

Pour rendre possible cette visite virtuelle, une équipe de *Street View* a réalisé la numérisation des salles du musée afin de proposer aux visiteurs en ligne de parcourir les appartements privés de Louis Pasteur, ainsi que la crypte d'inspiration byzantine où il repose avec son épouse, des lieux étonnants peu accessibles au grand public.

À travers quatre expositions virtuelles, les internautes pourront (re)découvrir l'œuvre scientifique de Louis Pasteur, et notamment comment il en est venu à travailler sur la rage et à mettre au point le vaccin qui l'a rendu mondialement célèbre.

**En savoir plus :** <https://artsandculture.google.com/partner/institut-pasteur>

**1889**

**C'est l'année du premier cours de microbiologie d'Émile Roux, époque depuis laquelle l'Institut Pasteur joue un rôle essentiel dans l'enseignement des sciences de la vie au niveau international (voir la rubrique Enseignement page 68).**



SALLE DES SOUVENIRS SCIENTIFIQUES AU MUSÉE PASTEUR À L'INSTITUT PASTEUR, PARIS.

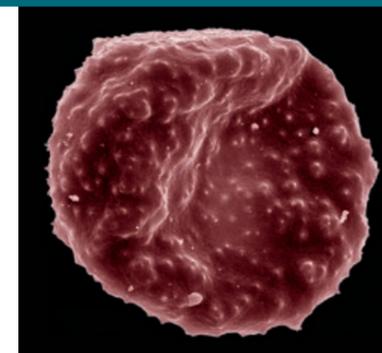


ENTRÉE DE LA CRYPTÉ OÙ REPOSE LOUIS PASTEUR, MUSÉE PASTEUR, INSTITUT PASTEUR, PARIS.

**PALUDISME : VERS DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS EFFICACES**

Les parasites du genre *Plasmodium*, responsables du paludisme, sont transmis à l'homme par des piqûres de moustiques infectés. Et pour s'acclimater à ces deux hôtes complètement différents, le parasite va se transformer grâce à la plasticité de lecture de son génome. C'est justement les mécanismes épigénétiques à l'origine de cette plasticité, et plus précisément la méthylation de l'ADN, que des scientifiques\* ont décidé de cibler. Ils ont ainsi identifié des molécules capables d'inhiber la méthylation de l'ADN et de tuer efficacement le parasite *Plasmodium falciparum*, même les plus résistants de son espèce.

\* Institut Pasteur, CNRS.



GLOBULE ROUGE PARASITÉ PAR *PLASMODIUM FALCIPARUM*.

**EN FRANCE, *Aedes albopictus* TRANSMET MIEUX LE ZIKA AFRICAIN QUE L'ASIATIQUE**

Des chercheurs de l'Institut Pasteur ont décrit la compétence vectorielle du moustique *Aedes albopictus* du sud de la France vis-à-vis de différents génotypes du virus Zika. Ils démontrent que cet *Aedes albopictus* de France transmet mieux le virus Zika d'origine africaine que celui d'origine asiatique. Cette découverte de l'Institut Pasteur précise ainsi le type de virus Zika auquel les Français pourraient bientôt être exposés. En octobre 2019, alors

que peu de foyers actifs de Zika étaient observés dans le monde, des cas autochtones de Zika ont été rapportés dans le Var (France).



TÊTE DE MOUSTIQUE FEMELLE *Aedes albopictus*, VECTEUR DU VIRUS DE LA DENGUE ET DU CHIKUNGUNYA.

**IL Y A AU MOINS 20 000 ANS, LE PALUDISME EN AFRIQUE...**

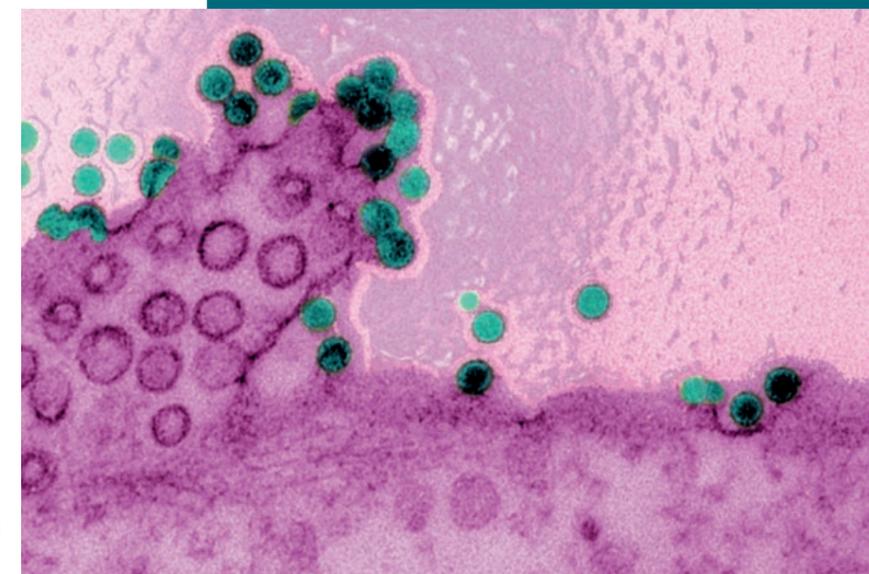
Le paludisme serait apparu en Afrique il y a au moins 20 000 ans, et non il y a 4 000 ou 5 000 ans au moment de l'apparition de l'agriculture. Cette découverte de l'Institut Pasteur et du CNRS est basée sur une étude approfondie de la mutation  $\beta S$ , le séquençage complet du gène HBB et une vaste analyse génomique menée sur 479 individus issus de 13 populations d'Afrique subsaharienne.

**CHIKUNGUNYA : UNE PROTÉINE ESSENTIELLE À LA RÉPLICATION DU VIRUS IDENTIFIÉE**

Des chercheurs\* ont identifié une protéine cruciale pour la réplication du virus du chikungunya dans ses cellules cibles. Ces travaux ouvrent des perspectives thérapeutiques dans la lutte contre le chikungunya, cette maladie infectieuse causée par un virus transmis à l'homme par les moustiques. Aujourd'hui, encore, les mécanismes de l'infection des cellules humaines par le virus chikungunya restent très mal compris.

\* Institut Pasteur, Inserm, CNRS, université de Paris, hôpital Saint-Louis (AP-HP), hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP).

FIBROBLASTE INFECTÉ PAR LE VIRUS CHIKUNGUNYA.



## REGARDS SUR L'ANNÉE 2019

### UNE DÉCOUVERTE SUR L'ALLOGREFFE DE CELLULES SOUCHES HÉMATOPOÏÉTIQUES

Des travaux\* sur la réaction du greffon contre l'hôte, utilisant la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse, ont suivi des patients allogreffés à l'hôpital Saint-Louis (Paris). Les résultats mettent en évidence des modifications majeures du métabolome humain après une allogreffe, en rapport avec les altérations du métabolisme du patient et de son microbiote. Ils pourraient représenter de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour la prévention ou le traitement de la GVHD.

\* Hôpital Saint-Louis (AP-HP), université de Paris, Inserm, Institut Pasteur.

#### INSTITUTIONNEL

## 98/100

C'est le très bon score de l'index égalité professionnelle femmes-hommes au titre de l'exercice 2019, que la loi exige de mesurer depuis le 1<sup>er</sup> mars 2019. Le résultat était de 93 sur 100 l'an dernier, au titre de l'année 2018. Cette note reflète le niveau d'exigence de l'Institut Pasteur pour faire respecter la parité dans le traitement des augmentations, des promotions ou encore des rattrapages de salaire en cas de maternité, des questions sur lesquelles il est nécessaire de rester vigilant.

#### INSTITUTIONNEL

### LE MEILLEUR RESTE À VENIR, FILM EN PARTIE TOURNÉ À L'INSTITUT PASTEUR

*Le meilleur reste à venir*, long-métrage réalisé par Matthieu Delaporte et Alexandre de La Patellière, est sorti en salles le 4 décembre 2019. Ce long-métrage, porté par le duo Patrick Bruel et Fabrice Luchini, a été en partie tourné à l'Institut Pasteur. Fabrice Luchini et Patrick Bruel y incarnent deux amis qui, à la suite d'un énorme malentendu, sont chacun persuadés que l'autre n'a plus que quelques mois à vivre et décident de tout plaquer pour rattraper le temps perdu. Fabrice Luchini y incarne Arthur, chercheur en maladies infectieuses à l'Institut Pasteur. Quelques scènes de ce film ont été tournées à l'Institut Pasteur en janvier 2019, mobilisant plus de 150 Pasteuriens, dont près de 90 figurants, chercheurs et doctorants.



### DÉPRESSION : LE RÔLE CLÉ DE LA NEURO-INFLAMMATION

La dépression est une maladie multifactorielle complexe dont les mécanismes ne sont toujours pas élucidés. Par conséquent, les traitements disponibles sont loin d'être efficaces et on estime que 30 % des patients résistent aux traitements conventionnels. Des chercheurs de l'Institut Pasteur, en collaboration avec les équipes de l'hôpital Sainte-Anne, ont mis en lumière le rôle de l'inflammation du cerveau comme mécanisme pouvant être à l'origine de la dépression. Une découverte importante dans la compréhension de la maladie et les opportunités de traitement qui en découlent.



#### INSTITUTIONNEL

### AUTISME : UNE RENCONTRE EXCEPTIONNELLE À L'INSTITUT PASTEUR

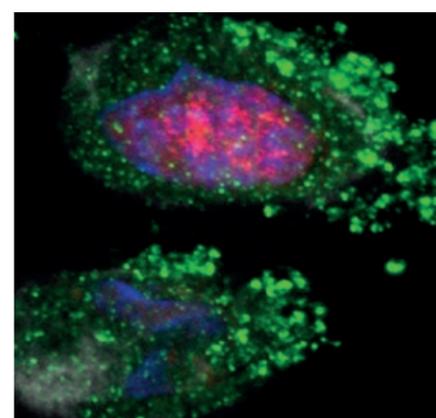
Le samedi 30 mars 2019, près de 550 personnes se sont retrouvées à l'Institut Pasteur pour une journée consacrée aux avancées de la recherche sur l'autisme et le spectre des troubles qui lui sont associés, recherche

menée par l'Institut Pasteur et l'hôpital Robert-Debré (AP-HP). Cette initiative répond à l'objectif du plan stratégique de l'Institut Pasteur de développer les interactions entre l'Institut Pasteur et la société civile.



### VIH : REPROGRAMMER DES CELLULES POUR CONTRÔLER L'INFECTION

Les cellules des rares individus contrôlant naturellement l'infection au VIH sont étudiées depuis près de 15 ans, afin de décrypter leurs particularités. Des chercheurs de l'Institut Pasteur ont décrit les caractéristiques des cellules immunitaires CD8 de sujets dits « contrôleurs du VIH ». Leur pouvoir antiviral si particulier est dû à un programme métabolique optimal grâce auquel ils résistent et réagissent efficacement contre les cellules infectées. Les chercheurs sont parvenus à reprogrammer *ex vivo* des cellules d'individus infectés non-contrôleurs leur conférant ainsi le pouvoir antiviral des cellules des contrôleurs.



CELLULES CD8 DE PATIENTS CONTRÔLEURS EN CONTACT AVEC DES CELLULES CD4 INFECTÉES PAR LE VIH.

### LES EFFETS BÉNÉFIQUES DU LITHIUM SUR LE CERVEAU DANS LE TROUBLE BIPOLAIRE

Une collaboration\* apporte un nouvel éclairage sur l'action du lithium dans le trouble bipolaire. Au moyen de la modélisation mesurée par IRM de diffusion, la microstructure cérébrale de patients souffrant de troubles bipolaires a été analysée. Les résultats indiquent une densité dendritique augmentée dans le cortex frontal des patients traités par lithium. Ils étayent l'hypothèse selon laquelle une amélioration de la plasticité du cerveau et de la communication entre neurones dans cette région du cerveau serait un des effets bénéfiques du lithium dans le traitement des troubles bipolaires.

\* CEA, Inserm, Institut Pasteur, Fondation FondaMental, hôpitaux universitaires Mondor (AP-HP), centre hospitalier Universitaire de Grenoble.



### SÉLECTION DU PROJET PRAIRIE, INSTITUT INTERDISCIPLINAIRE D'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE

Le ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation a annoncé la création de PRAIRIE, Institut interdisciplinaire d'intelligence artificielle (3IA). Ce projet a pour ambition la création, à Paris, d'un lieu d'excellence en intelligence artificielle. Il est porté par le CNRS, l'Inria, l'Institut Pasteur, l'université de Paris et l'université Paris-Sciences-et-Lettres. Y participent également les entreprises Amazon, Deepmind, Engie, Facebook, Faurecia, GE Healthcare, Google, Idemia, Microsoft, Naver Labs, Nokia Bell Labs, Pfizer, le Groupe PSA, Sanofi, Suez, Valeo.

## REGARDS SUR L'ANNÉE 2019

### GROSSESSE PATHOLOGIQUE : L'EFFET DE L'INTERFÉRON

Des chercheurs\* ont identifié un mécanisme cellulaire qui altère la formation du placenta et pourrait ainsi provoquer des complications graves pendant la grossesse. Il est lié à la production d'interféron, une molécule qui est produite en réponse à certaines infections, notamment virales. Les grossesses pathologiques sont fréquentes et d'origines variées. On estime que des fausses couches ont lieu chez 10 à 20 % des femmes enceintes lors des trois premiers mois de grossesse.

\* Institut Pasteur, CNRS, Inserm, hôpital Necker-Enfants malades (AP-HP), université de Paris.

### 4 MISSIONS

Début 2019, conformément aux statuts de la Fondation, le conseil d'administration a approuvé les missions de l'Institut Pasteur :

- la recherche ;
- la santé publique ;
- l'enseignement et la formation ;
- et le développement des applications de la recherche.

### DYSENTERIE : SHIGELLA, UNE BACTÉRIE QUI S'ADAPTE À TOUTES LES RESPIRATIONS

La dysenterie bacillaire causée par la bactérie intestinale *Shigella* est un problème sanitaire majeur dans les régions tropicales et les pays en développement. Ses complications sont à l'origine de plusieurs centaines de milliers de morts par an, principalement des enfants en bas âge. Des chercheurs de l'Inserm et de l'Institut Pasteur se sont intéressés aux mécanismes de la virulence de *Shigella*. Ils ont observé que cette dernière était capable non seulement de consommer l'oxygène des tissus du côlon pour

se développer et créer des foyers infectieux, mais également d'adapter son mode de respiration pour continuer de se développer une fois l'oxygène épuisé dans ces foyers.

Ces résultats parus dans *Nature microbiology* ouvrent de nouvelles perspectives pour la mise au point d'antibiotiques ou de vaccins contre cette bactérie classée par l'OMS dans les 12 pathogènes prioritaires.

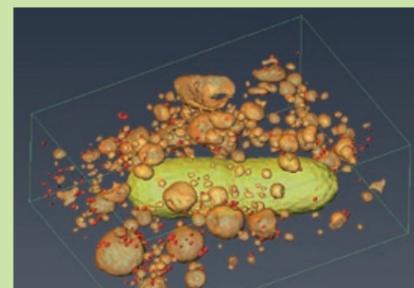


IMAGE D'UNE SHIGELLA FLEXNERI AU CŒUR DU FOYER D'INFECTION.

### DÉTERMINATION SEXUELLE : DÉCOUVERTE D'UNE NOUVELLE MALADIE RIBOSOMIQUE CHEZ L'HOMME

La détermination sexuelle est le processus au cours duquel un organisme sexué devient mâle ou femelle. Un consortium multinational, dirigé par des chercheurs de l'Institut Pasteur, a découvert une nouvelle maladie ribosomique chez l'homme pouvant engendrer une inversion sexuelle ou une régression testiculaire. Le gène DHX37, fortement conservé au cours de l'évolution et jusqu'à présent seulement connu pour son rôle dans la biogenèse des ribosomes, est impliqué à la fois dans la détermination et le maintien de l'identité des tissus testiculaires. Il s'agit là de la première cause génétique à être identifiée pour la régression testiculaire.

### INSTITUTIONNEL

### UNE DIRECTION DE L'AUDIT ET DU CONTRÔLE INTERNES

Depuis cinq ans, l'Institut Pasteur applique une politique d'audit interne mais elle ne s'était pas encore matérialisée par une organisation dédiée à la fonction d'audit et de contrôle internes. Dans l'objectif de consolider cette démarche, l'Institut Pasteur se dote d'une Direction de l'audit et du contrôle interne (DACI). Une structure légère de pilotage est mise en place afin d'assurer les missions suivantes : le pilotage de la cartographie des risques ; la consolidation des mécanismes de contrôle interne existants ; l'élaboration des plans d'audits internes annuels à soumettre au conseil d'administration, la conduite de ces audits et le suivi des plans d'action.

### PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023

### DES CRÉATIONS AU SERVICE D'UNE AMBITION

Le plan stratégique 2019-2023 de l'Institut Pasteur a pour ambition de « dynamiser la recherche fondamentale et accroître son impact sur les enjeux de santé ». Dès 2019, l'Institut Pasteur s'est mis en ordre de marche pour satisfaire quelques-uns des premiers objectifs scientifiques de ce plan, parmi lesquels : répondre aux enjeux de santé publique ; assurer un environnement technologique propice ; mettre en place une organisation de la science en adéquation avec les thématiques prioritaires ; développer les applications de la recherche ; accroître l'impact de la recherche sur la santé.

#### OPPORTUNITÉ INNOVATION

#### CRÉATION DE L'INSTITUT DE L'AUDITION

● **Institut de l'Audition** rattaché administrativement et fonctionnellement à la Direction générale et scientifiquement au département Neurosciences (directrice : Christine Petit)

#### ORGANISATION SCIENCE

#### CRÉATION DE DÉPARTEMENTS SCIENTIFIQUES

● **Département Santé globale** créé par fusion du Centre de santé globale et du département Infection et épidémiologie (directeur : Arnaud Fontanet)  
● **Département Biologie computationnelle**, transformation du Centre de bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative en département scientifique (directeur : Olivier Gascuel)

#### OPPORTUNITÉ RESPONSABILITÉ

#### CRÉATION D'UNITÉS À CINQ ANS (U5)

● **Anthropologie et écologie de l'émergence des maladies** – département Santé globale (responsable : Tamara Giles-Vernick)  
● **Virologie des archées** – département Microbiologie (responsable : Mart Krupovic)  
● **Génétique du paludisme et résistance** – département Parasites et insectes vecteurs (responsable : Didier Ménard)  
● **Biologie des ARN et virus Influenza** – département Virologie (responsable : Nadia Naffakh)

#### JEUNES CHERCHEURS

#### CRÉATION DE GROUPES À CINQ ANS (G5)

● **Algorithmes pour les séquences biologiques** – département Biologie computationnelle (responsable : Rayan Chikhi)

#### JEUNES CHERCHEURS

#### TRANSFORMATION DE G5 EN UNITÉS

● **Régulation dynamique de la morphogenèse** – département Biologie du développement et cellules souches (responsable : Jérôme Gros)  
● **Mécanismes des protéines membranaires** – département Biologie structurale et chimie (responsable : Nicolas Reyes)  
● **Interactions virus-insectes** – département Génomes et génétique (responsable : Louis Lambrechts)  
● **Épigénomique, prolifération et identité cellulaire** – département Biologie du développement et cellules souches (responsable : Pablo Navarro-Gil)  
● **Immunologie humorale** – département Immunologie (responsable : Hugo Mouquet)

#### NOUVELLES THÉMATIQUES

#### CRÉATION D'UNITÉS

● **Déficits sensoriels progressifs, pathophysiologie et thérapie** – département de Neurosciences (responsable : Aziz El Amraoui)  
● **Imagerie structurale** – département Biologie structurale et chimie (responsable : Niels Volkman)

#### INNOVATION ADAPTATION

#### CRÉATION DE LABORATOIRES INNOVANTS

Laboratoires adossés à l'Accélérateur de l'innovation de l'Institut Pasteur (AIIP) dans le cadre duquel ils développent des programmes d'innovation.  
● **Bactériophage, bactérie, hôte** – département Microbiologie (responsable : Laurent Debarbieux)  
● **Découverte de pathogènes** – département Virologie (responsable : Marc Eloit)  
● **Laboratoire d'innovation : vaccins** – département Virologie (responsable : Frédéric Tangy)

#### INNOVATION ADAPTATION

#### CRÉATION DE PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

● **Plateforme HPC** – DSI, C2RT (responsable : Youssef Ghorbal)  
● **Pôle Accompagnement de la recherche** – Institut de l'Audition (responsable : Danuta Oficjalska). Ce pôle regroupe :  
– Plateforme d'Animalerie et phénotypage auditif de l'Institut de l'Audition (APhe-IdA)  
– Plateforme de Bioimagerie de l'Institut de l'Audition (BI-IdA)

#### RECONNAISSANCE EXPERTISE

#### ET AUSSI UN CENTRE COLLABORATEUR DE L'OIE ABRITÉ À L'INSTITUT PASTEUR

**Centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) pour la détection et l'identification chez l'homme des pathogènes animaux émergents et le développement d'outils pour leur diagnostic.**  
Créé sur décision de l'assemblée mondiale des délégués de l'OIE en mai 2019 (responsables : Jean-Claude Manuguerra et Marc Eloit)



## INSTITUT PASTEUR

Prix Jacques Dermagne de la Société d'Encouragement pour l'Industrie Nationale, récompensant des associations œuvrant pour le rayonnement de la France dans le monde.

# PALMARÈS 2019

### NOMINATIONS

**1/ Anu Bashambo**  
Unité de Génétique du développement humain  
Henning-Andersen Award in Pediatric Endocrinology

**2/ Roland Brosch**  
Responsable de l'unité Pathogénomique mycobactérienne intégrée  
Élu membre de l'American Academy of Microbiology

**3/ Gérard Eberl**  
Responsable de l'unité Microenvironnement et immunité  
Élu membre de l'Academia Europaea

**4/ Aziz El Amraoui**  
Responsable de l'unité Déficits sensoriels progressifs, pathophysiologie et thérapie  
Élu membre du Collegium Oto-Rhino-Laryngologicum Amicitiae Sacrum

**5/ Thomas Gregor**  
Responsable de l'unité Physique des fonctions biologiques  
Élu membre de l'EMBO

**6/ Simonetta Gribaldo**  
Responsable de l'unité Biologie évolutive de la cellule microbienne  
Élue membre de l'American Academy of Microbiology

**7/ Marc Lecuit**  
Responsable de l'unité Biologie des infections  
Élu membre de l'Academia Europaea

**8/ Javier Pizarro-Cerda**  
Responsable de l'unité Yersinia  
Élu membre de l'Academia Europaea

**9/ Lluis Quintana-Murci**  
Responsable de l'unité de Génétique évolutive humaine  
Titulaire de la chaire du Collège de France  
Génomique humaine et évolution

### DISTINCTIONS ET RÉCOMPENSES

**10/ Rogerio Amino**  
Responsable de l'unité Infection et immunité paludéenne  
Prix Vallery-Radot

**11/ Laure Bally-Cuif**  
Responsable de l'unité Neurogénétique du poisson zébré  
Prix François Jacob

**12/ Frédéric Barras**  
Responsable de l'unité Adaptation au stress et métabolisme chez les entérobactéries  
Professeur invité à l'université La Sapienza (Roma)

**13/ David Bikard**  
Responsable du groupe à 5 ans Biologie de synthèse  
Prix EMBO Young Investigator

**14/ Carmen Buchrieser**  
Biologie des Bactéries intracellulaires  
Prix Jacques Piraud

**15/ Daria Bonazzi**  
Unité Pathogenèse des infections vasculaires  
Prix « Les Grandes Avancées Françaises en Biologie » de l'Académie des sciences (prix dotés par la Fondation Mergier Bourdeix)

**16/ Simon Cauchemez**  
Responsable de l'unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses  
Prix Louis-Daniel Beauperthuy

**17/ Guillaume Dumenil**  
Responsable de l'unité Pathogenèse des infections vasculaires  
Prix Vallery-Radot

**18/ Simonetta Gribaldo**  
Responsable de l'unité Biologie évolutive de la cellule microbienne  
Professeure invitée à l'université de Californie à Berkeley (60 jours)

**19/ Philippe Glaser**  
Responsable de l'unité Écologie et évolution de la résistance aux antibiotiques  
Médaille Louis Pasteur – Fondation André-Romain Prévot

**20/ Romain Levayer**  
Responsable de l'unité Mort cellulaire et homéostasie des épithéliums  
Lauréat de la dotation de la Fondation Schlumberger pour l'éducation et la recherche

**21/ Nadia Naffakh**  
Responsable de l'unité Biologie des ARN et virus Influenza  
Prix Human Frontier Science Program (HFSP)

**22/ Jean-Christophe Olivo-Marin**  
Responsable de l'unité Analyse d'images biologiques  
Distinguished Service Award of Engineering in Medicine and Biology Society (EMBS)

**23/ Lluis Quintana-Murci**  
Responsable de l'unité Génétique évolutive humaine  
Prix René et Andrée Duquesne  
Prix de la Fondation Allianz-Institut de France

**24/ Eduardo Rocha**  
Responsable de l'unité Génomique évolutive des microbes  
Label « Équipe FRM » (Fondation pour la Recherche Médicale)

**25/ Cosmin Saveanu**  
Chef de groupe au sein de l'unité Génétique des interactions macromoléculaires  
Prix Thérèse Lebrasseur de la Fondation de France

**26/ Gerald Spaeth**  
Responsable de l'unité Parasitologie moléculaire et signalisation  
Prix Georges Zermati

**27/ Ludovic Tailleux**  
Responsable de groupe Réponses de l'hôte aux infections bactériennes  
Prix Georges, Jacques et Elias Canetti

**28/ Sven van Teeffelen**  
Responsable de l'unité Morphogenèse et croissance microbienne  
EMBO Young Investigator Award

### FINANCEMENTS ERC

**29/ Jérôme Gros**  
Responsable de l'unité Régulation dynamique de la morphogenèse  
ERC-Consolidator Grant (Role of Tissue Mechanics in Embryonic Self-Organization and Cell Fate Plasticity)

**30/ Aurèle Piazza**  
Unité Régulation spatiale des génomes  
ERC-Starting Grants (Mechanism of Homology Search and the Logic of Homologous Chromosome Pairing in Meiosis), porté par le CNRS

**31/ Michael White**  
Unité Malaria : parasites et hôtes  
ERC-Starting Grants (Algorithms and Multiplex Assays for Integrated Serological Surveillance of Malaria and Neglected Tropical Diseases)

### PRIX JEUNES CHERCHEURS IP

#### CATÉGORIE POST-DOC

**32/ Daria Bonazzi**  
Unité Pathogenèse des infections vasculaires

**33/ Pascale Vonaesch**  
Unité Pathogénie microbienne moléculaire

#### CATÉGORIE PHD

**34/ Meryem Baghdadi**  
Unité Cellules souches et développement

**35/ Wei Ouyang**  
Unité Imagerie et modélisation

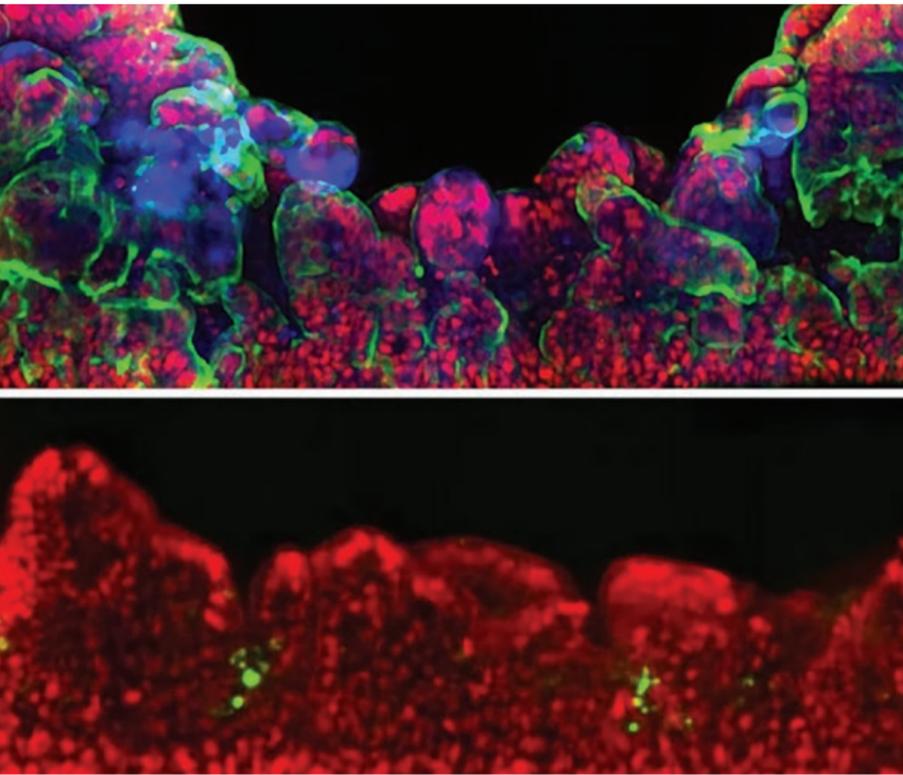




# 1. MISSION RECHERCHE

L'Institut Pasteur s'engage à mener une recherche d'excellence pour l'amélioration de la santé dans le monde. Son ambition est de dynamiser toujours et encore la recherche fondamentale et d'accroître son impact sur les enjeux sanitaires.

**ÉLIETTE TOUATI**  
RESPONSABLE DU GROUPE INFECTION, GÉNOTOXICITÉ ET CANCER AU SEIN DE L'UNITÉ  
PATHOGENÈSE D'*HELICOBACTER*.  
POUR EN SAVOIR PLUS SUR UNE PUBLICATION 2019 D'ÉLIETTE TOUATI, VOIR PAGE 35.  
POUR PLUS D'INFORMATIONS SUR LES PHOTOS CI-DESSUS, VOIR PAGE 96.



**INTESTIN-ON-CHIP.** EN HAUT : IMAGES MONTRANT DES CRYPTES INTESTINALES D'UNE COUPE FRONTALE (MICROSCOPE CONFOCAL ET PROJECTION DITE Z), CELLULES FIXÉES, PERMÉABILISÉES ET COLORÉES POUR L'ACTINE (PHALLOÏDINE-ALEXA647, BLEU), AVEC ANTI VILLIN-1 (VERT) ET LES NOYAUX AVEC DAPI (ROUGE). EN BAS : IMAGES COUSUES MONTRANT UNE COUPE TRANSVERSALE D'UN INTESTIN SUR PUCE INFECTÉ PAR *SHIGELLA-WT-GFP* (VERT) PENDANT UNE HEURE. NOYAUX COLORÉS AU DAPI (ROUGE).

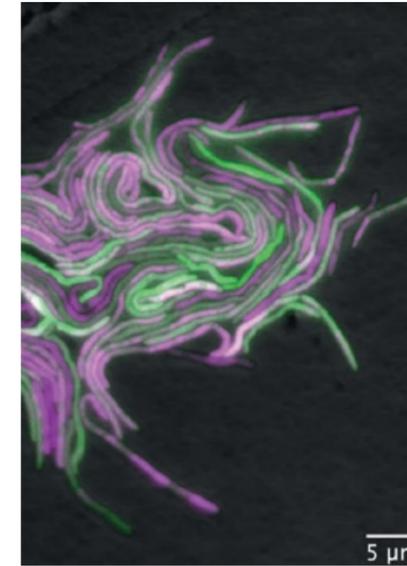
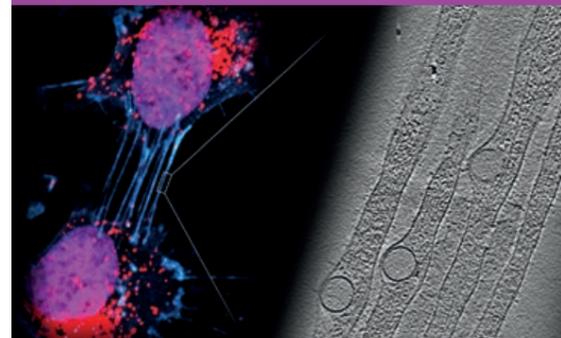
## LE DÉPARTEMENT BIOLOGIE CELLULAIRE ET INFECTION

Le département Biologie cellulaire et infection (BCI) développe une approche intégrative pour comprendre le fonctionnement des cellules dans diverses conditions physiologiques, pendant l'infection et dans d'autres pathologies d'origine cellulaire comme le cancer et les maladies neurodégénératives. Ses recherches sont interdisciplinaires et utilisent et développent des outils quantitatifs et des techniques innovantes pour améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires au sein des cellules. Le département utilise donc des approches quantitatives, mathématiques et physiques. Ses équipes mettent aussi au point de nouveaux modèles cellulaires, tissulaires et animaux pour l'étude des pathologies. Le département est dirigé par Marc Lecuit.

### NOUVELLES DÉCOUVERTES SUR LES NANOTUBES (TNT), TRANSPORTEURS DES PROTÉINES TOXIQUES

L'unité dirigée par Chiara Zurzolo a découvert que les *tunneling nanotubes* (TNT), qui sont de fines connexions intercellulaires, permettent le transfert de différents agrégats amyloïdes impliqués dans la progression des maladies neurodégénératives. En associant microscopie à fluorescence avancée et cryotomographie, les chercheurs ont mis au jour l'anatomie des TNT et dévoilé leur structure unique, composée d'un faisceau de tubes reliés entre eux. À l'intérieur de chacun de ces nanotubes se trouvent des vésicules, des organites et des filaments d'actine, qui permettent l'échange de cargaisons. L'équipe a également démontré que la formation des TNT était spécifiquement régulée par la protéine kinase Ca<sup>2+</sup>/calmoduline-dépendante II (CaMKII) et que des inhibiteurs spécifiques de cette enzyme limitaient le transfert d'amyloïdes entre neurones. Ces données suggèrent que la voie Wnt/Ca<sup>2+</sup> CaMKII pourrait constituer une cible prometteuse pour les thérapies visant à empêcher la propagation des agrégats amyloïdes médiée par les TNT. Ces recherches représentent une étape majeure dans la compréhension des communications intercellulaires *via* les TNT et de leur rôle dans les maladies neurodégénératives.

Sources : Anna Sartori-Rupp et al., Nature Communications, 21 janvier 2019.  
Jessica Y. Vargas & al., The EMBO Journal, 18 octobre 2019.



LA VARIATION PRÉEXISTANTE DE LA RÉPONSE AUX DOMMAGES À L'ADN PRÉDIT LE SORT DE MYCOBACTÉRIES UNIQUES SOUS STRESS.

### QUAND LA RÉPONSE AUX DOMMAGES DE L'ADN PRÉDIT LE DESTIN DES CELLULES UNIQUES EN SITUATION DE STRESS

La variation du phénotype désigne la capacité de cellules clonales à se diversifier, en conditions optimales mais aussi en situation de stress, pouvant ainsi contribuer à la résistance des microbes aux traitements antibiotiques prolongés, comme dans le cas de la persistance microbienne au cours des antituberculeux. Ce phénomène est également susceptible de favoriser le développement d'une résistance génétique aux antibiotiques. L'unité de Giulia Manina a montré que les mycobactéries présentaient, qu'elles soient pathogènes ou non, une susceptibilité aux antibiotiques différentielle à l'échelle

de la sous-population, en fonction de leur état phénotypique. Le recours à des rapporteurs fluorescents pour suivre la réponse aux dommages de l'ADN et à la vidéomicroscopie microfluidique a permis à cette unité de prouver que plus de 50 % des bacilles d'une population clonale sont soumis à des événements transitoires endommageant l'ADN qui se résolvent spontanément. Les cellules subissant des dommages de l'ADN affichent, en outre, une susceptibilité supérieure aux traitements par les quinolones à celle des cellules génétiquement plus saines, qui persistent plus longtemps. Ces données suggèrent que la variation préexistante des dommages de l'ADN est prédictive du destin des cellules lors d'un traitement médicamenteux, ouvrant la voie à de nouvelles avancées thérapeutiques anti-infectieuses.

Source : Manina G. & al., The EMBO Journal, 15 novembre 2019.

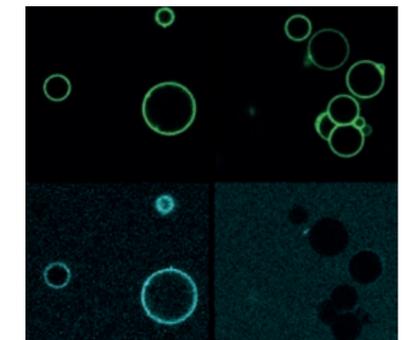
### ORGAN-ON-CHIP POUR Étudier l'INTERACTION HÔTE-PATHOGENE À L'ÉCHELLE TISSULAIRE

Un travail collaboratif, entre l'équipe de Nathalie Sauvonnet (unité Pathogénie microbienne moléculaire) et les plateformes Biomatériaux & microfluidique et Bioimagerie ultrastructurale, montre la première mise en œuvre réussie de la technologie *Organ-on-Chip* dans le domaine des maladies infectieuses. En pratique, les chercheurs ont révélé que l'architecture intestinale, organisée en 3D, et les forces mécaniques jouaient des rôles critiques lors de l'infection à *Shigella*. L'organe sur puce permet de reproduire la forte infectiosité de *Shigella*, observée uniquement chez l'homme. Ces résultats soulignent l'importance d'employer des dosages physiologiquement pertinents pour essayer de mieux comprendre les interactions pathogènes de l'hôte au niveau tissulaire.

Source : Grassart A. & al., Cell Host Microbe, 11 septembre 2019.

### ATG11 SE LIE AUX VÉSICULES ATG9 POUR INITIER UNE AUTOPHAGIE SÉLECTIVE

L'autophagie constitue un système majeur d'élimination des déchets intracellulaires grâce auquel les cellules dégradent les composants cytoplasmiques endommagés ou indésirables. Une régulation étroite de cette voie garantit l'élimination sélective de ce matériel en conditions normales aux fins de protéger les cellules de ses effets toxiques. En cas d'exposition des cellules à un stress ou à une privation de nourriture, une dégradation non sélective du cytoplasme démarre. Bien qu'il entraîne également la destruction de protéines et autres composants cellulaires fonctionnels, ce processus permet aux cellules de survivre dans des conditions défavorables en libérant des ressources qui préservent les fonctions vitales. L'unité Biochimie membranaire et transport dirigée par Thomas Wollert a élucidé le mécanisme moléculaire de cette transition cellulaire capitale. L'équipe a découvert que deux molécules qui opèrent selon l'un ou l'autre type d'autophagie réalisent des fonctions apparemment identiques. Elle a également observé que la privation de nourriture induisait



la dégradation rapide du facteur favorisant l'autophagie sélective, qui s'efface ainsi au profit du facteur encourageant l'autophagie non sélective. L'autophagie sélective est importante pour le maintien de l'homéostasie cellulaire, et tout dysfonctionnement peut contribuer à la survenue de maladies neurodégénératives. À l'inverse, l'autophagie non sélective est essentielle à la résistance des cellules au stress, mais cette voie est exploitée par les cellules cancéreuses lors de leur prolifération. Il est donc essentiel de comprendre la manière dont les cellules passent d'une voie à l'autre pour pouvoir développer de nouvelles stratégies de traitement du cancer ou de la neurodégénérescence.

Source : Matscheko N. & al., PLoS Biol., 29 juillet 2019.

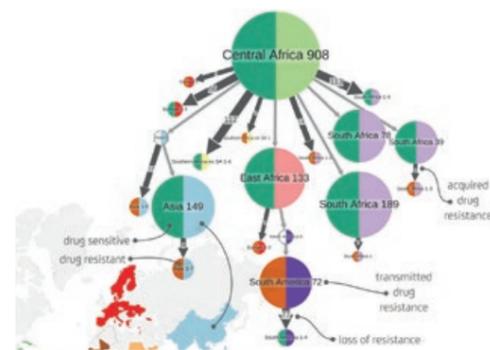
# LE DÉPARTEMENT BIOLOGIE COMPUTATIONNELLE

Le Centre de bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative (C3BI), l'un des plus grands centres de bioinformatique en France, est devenu un département à part entière au sein de l'Institut Pasteur. Le département Biologie computationnelle regroupe ainsi 18 unités de recherche (cinq en rattachement primaire) dont les compétences vont de la modélisation mathématique à l'algorithmique, en passant par la statistique et l'apprentissage machine. Le hub Bioinformatique et biostatistique est chargé du service aux unités et plateformes pour la réalisation d'analyses, le développement d'applications et de *pipelines* de traitement de données, et la formation. Ces services s'adressent aux unités du campus parisien et au Réseau International des Instituts Pasteur. En 2019, le hub a traité plus de 100 nouveaux projets. Le département est dirigé par Olivier Gascuel, récemment élu à l'Académie des sciences.

## UNE MÉTHODE RAPIDE POUR RECONSTRUIRE ET VISUALISER DES SCÉNARIOS ANCESTRAUX

L'unité de Bioinformatique évolutive a mis au point le programme PastML. Cet outil, développé à partir de concepts de la théorie de la décision, reconstruit des « scénarios ancestraux » qui décrivent l'évolution de traits ou caractères le long d'arbres phylogénétiques. Ces caractères peuvent être très variés et représenter la morphologie des espèces étudiées, des propriétés biochimiques de protéines, l'origine géographique d'une épidémie et sa diffusion à travers le monde, ou encore l'apparition et la diffusion de résistances aux traitements. En quelques minutes, PastML analyse d'immenses quantités de données et met en avant les hypothèses les plus probables. PastML est à la disposition de la communauté scientifique internationale, comme le sont Phylogeny.fr depuis 2008 et maintenant NGPhylogeny.fr, sa nouvelle version entièrement rebâtie en 2019 par les mêmes équipes avec l'aide du hub Bioinformatique et biostatistique. NGPhylogeny.fr est consulté près de 100 fois par jour par des chercheurs du monde entier.

Source : Sohta A. Ishikawa et al., Mol. Biol. Evol., 24 mai 2019. NGPhylogeny.fr : Frédéric Lemoine et al., Nuc. Acid Res., 2 juillet 2019.



CONCERNANT LA DENGUE (DENV2), LES CHERCHEURS ONT RECONSTRUIT LE SCÉNARIO PHYLOGÉOGRAPHIQUE EXPLIQUANT L'APPARITION DE CETTE PANDMÉIE CHEZ L'HUMAIN ET SA DIFFUSION À LA SURFACE DU GLOBE.

## RISQUE DE TROUBLES CHRONIQUES : COMPRENDRE L'INTERACTION ENTRE LE GÉNOME DE L'INDIVIDU ET L'ENVIRONNEMENT

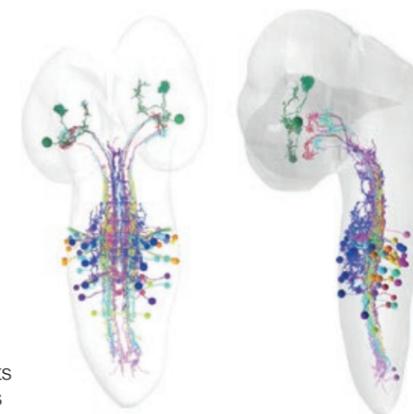
L'environnement des individus, au sens large, depuis l'exposition aux polluants à un mauvais mode de vie, a déjà été lié à une série de troubles chroniques, notamment les maladies cardiovasculaires, l'obésité, le diabète de type 2, les cancers et les maladies auto-immunes. La plupart de ces maladies ont également une composante génétique complexe et des milliers de mutations génétiques à risque ont maintenant été identifiées. À l'inverse, notre connaissance de l'interaction entre le génome de l'individu et l'environnement reste limitée. Le groupe Génétique statistique a développé des méthodologies

innovantes et des logiciels accessibles à tous pour caractériser le rôle des interactions gène-environnement dans le phénotype humain, sur de grandes cohortes humaines multidimensionnelles. Il a également participé à plusieurs initiatives internationales qui ont exploré le risque des modifications génétiques sur la pression artérielle, la dyslipidémie et les phénotypes pulmonaires, en lien avec des facteurs tels que le tabagisme, la consommation d'alcool, l'âge et le traitement médicamenteux.

Source : Gallois et al., Nature Communications, 2019, PMID=31636271.

## APPRENDRE DES CIRCUITS NEURONAUX DES INSECTES

Le groupe Décision et processus bayésiens développe des approches informatiques pour modéliser et comprendre les activités neuronales des animaux primitifs. Les petits insectes sont capables d'effectuer des choix probabilistes complexes, de naviguer dans des environnements ambigus, d'apprendre et de survivre aux prédateurs en utilisant des circuits neuronaux considérablement plus petits que ceux trouvés chez les mammifères ou dans la plupart des applications d'apprentissage profond (intelligence artificielle). Les chercheurs visent à identifier les circuits neuronaux biologiques impliqués dans les calculs complexes afin de comprendre la pression évolutive qui les a optimisés et de s'en inspirer pour la conception de petits circuits artificiels efficaces et robustes au sein du projet PRAIRIE (Institut interdisciplinaire d'intelligence artificielle). Dans un travail récent, ils ont combiné un test comportemental à haut débit, une inactivation de neurone unique, la connectomique (l'étude de l'ensemble des connexions



VUES DORSALE ET LATÉRALE, GRÂCE AU MACHINE LEARNING, D'UN DES RÉSEAUX NEURONAUX BIOLOGIQUES MÉCANOSENSORIELS POTENTIELS, CHEZ LA LARVE DE DROSOPHILE.

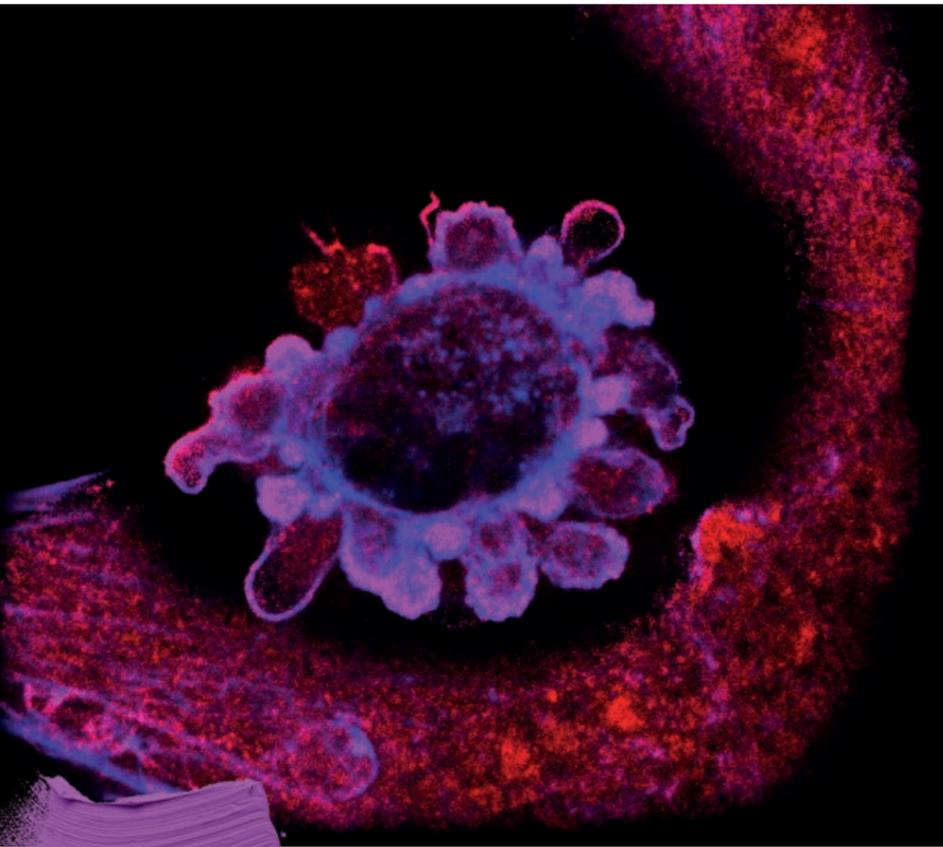
neuronales du cerveau) et un apprentissage actif pour identifier les neurones impliqués dans les interactions compétitives au sein du système nerveux de la larve de drosophile. Ces résultats sont couplés à la simulation de la dynamique des circuits neuronaux où ces neurones sont impliqués.

Source : Jean-Baptiste Masson et al., PLoS Genetics, 14 février 2020 [epub 30 décembre 2019].



## ENSEIGNEMENT DE LA BIOLOGIE COMPUTATIONNELLE SUR LE CAMPUS ET DANS LE RIIP

Afin de préparer les futurs chercheurs en biologie aux méthodes computationnelles, le hub Bioinformatique et biostatistique a développé, avec l'aide de l'ensemble du département et du hub d'analyse d'images, une large offre de cours en programmation, analyse de données, bioinformatique et imagerie. Ces cours comportent plus de 25 modules destinés en priorité aux doctorants (70 chaque année). Plusieurs de ces cours ont été déployés dans le Réseau International des Instituts Pasteur (Hanoï, Montevideo et Tunis en 2019), et des jeunes chercheurs du réseau ont été accueillis dans le département pour des stages de formation. Ces enseignements et accueils de stagiaires sont également tournés vers les grandes écoles (ENS et Centrale-Supélec) via le programme Inception.



CELLULE EN APOPTOSE.

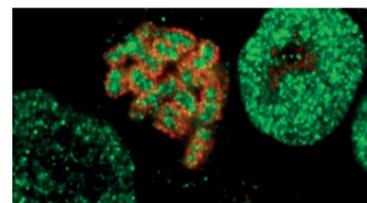
## LE DÉPARTEMENT BIOLOGIE DU DÉVELOPPEMENT ET DES CELLULES SOUCHES

Le département Biologie du développement et des cellules souches couvre un large éventail de recherches, allant de cellules individuelles à des organismes entiers et de l'embryon à l'adulte. Comment les cellules acquièrent-elles leur identité et comment les organes se forment-ils ? Les travaux du département dans le domaine de la biologie du développement ont donné lieu à des recherches sur les cellules souches et leur rôle potentiel dans la régénération des tissus. Le département est dirigé par François Schweisguth.

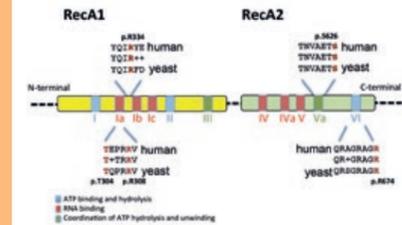
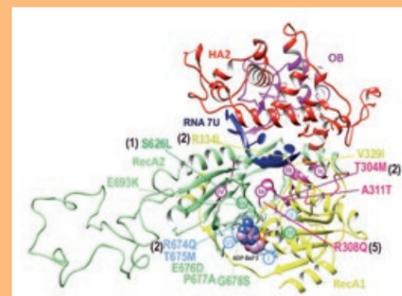
### RÉSILIENCE NUCLÉOSOMIQUE OU COMMENT CERTAINS FACTEURS DE TRANSCRIPTION CONTRIBUENT À L'HÉRÉDITÉ DE LA RÉGULATION DES GÈNES

Les facteurs de transcription (TF) sont depuis longtemps reconnus comme des acteurs clés dans l'établissement de modèles d'expression génique spécifiques. Cependant, les TF étaient traditionnellement considérés comme « expulsés » de leurs gènes cibles lors de la duplication de l'ADN – lorsque la fourche de réplication altère profondément la chromatine – et pendant la mitose – lorsque les chromosomes se condensent complètement pour permettre la répartition égale de l'information génétique entre les cellules filles. Une équipe dirigée par Pablo Navarro à l'Institut Pasteur a montré que certains TF, comme Esrrb et CTCF, affichent la rare capacité de survivre à la réplication et à la mitose. Ce faisant, ils préservent la structure locale des nucléosomes telles des « perles sur une chaîne », régulières et bien ordonnées. Ce nouveau mécanisme d'hérédité de régulation des gènes, pendant la réplication et la mitose, a des conséquences importantes sur la compréhension des processus cellulaires impliquant la prolifération tels que l'autorenouvellement, le développement et la tumorigenèse des cellules souches.

Source : Owens N. & al. Elife. 10 octobre 2019.



CHROMOSOMES MITOTIQUES (IDENTIFIÉS PAR KI67, SIGNAL ROUGE), MARQUÉS PAR LE FACTEUR DE TRANSCRIPTION ESRRB (VERT).



MUTATIONS PROVOQUANT DES RÉSIDUS FONCTIONNELLS HAUTEMENT CONSERVÉS AYANT UN IMPACT SUR L'INVERSION DU SEXE HUMAIN.

### LES VARIANTES PATHOGÉNIQUES DE L'ARN HÉLICASE DHX37 SONT UNE CAUSE FRÉQUENTE DE TROUBLES DU DÉVELOPPEMENT SEXUEL

La détermination du sexe est un paradigme classique pour comprendre les processus fondamentaux du choix du destin cellulaire et de l'organogenèse. Le processus par lequel une cellule progénitrice décide de former un testicule ou un ovaire est mal compris chez les vertébrés. Les tests génomiques impartiaux d'individus humains rares qui ont des erreurs dans la détermination du sexe, appelées troubles du développement sexuel (DSD), sont une approche puissante pour comprendre ce processus. Dans une grande étude multinationale, l'unité de Ken McElreavey a découvert qu'une hélicase à ARN DHX37, hautement conservée et essentielle pour la biogenèse des ribosomes chez les eucaryotes était

spécifiquement requise pour la détermination des testicules humains et l'entretien du tissu testiculaire (risque de dysgénésie gonadique 46XY et syndrome de régression testiculaire 46XY). Les maladies humaines associées à la biogenèse des ribosomes sont une branche émergente et mal comprise de la médecine. Ces résultats entraînent un changement dans la compréhension des mécanismes de détermination du sexe des vertébrés et, plus généralement, ouvrent de nouvelles possibilités pour comprendre la relation entre le ribosome et la maladie humaine.

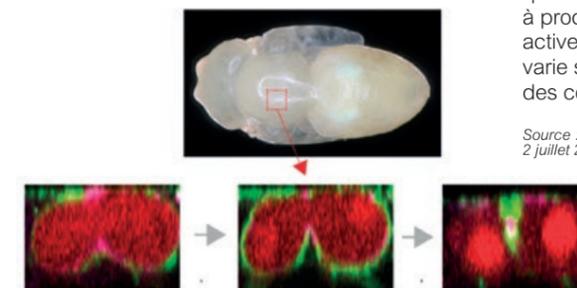
Source : McElreavey K. & al. Genet Med. 24 juillet 2019.

### UNE ÉTAPE CLÉ DE L'ACTIVATION DU RÉCEPTEUR NOTCH LIÉE À LA DYNAMIQUE DE LA DIVISION CELLULAIRE

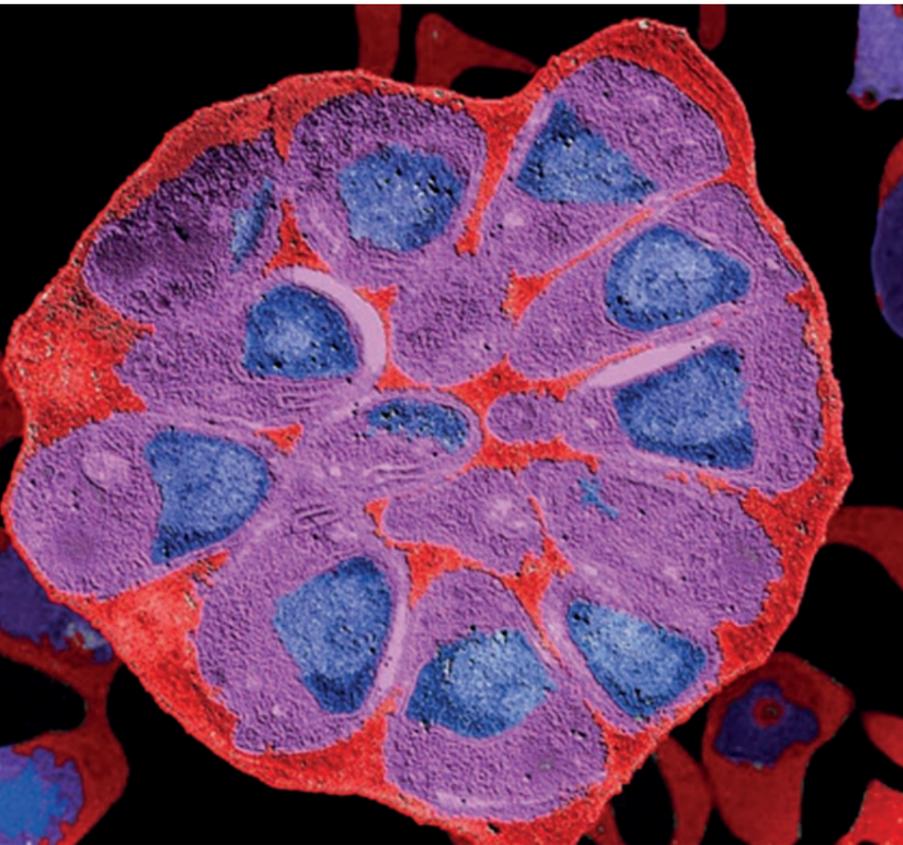
Au cours du développement de l'embryon et tout au long de la vie adulte, les cellules échangent en permanence avec leurs voisines immédiates des informations sur leur état de différenciation. Ces échanges impliquent le récepteur membranaire Notch et toute perturbation dans l'activation de ce récepteur peut entraîner diverses pathologies chez l'adulte. Notch est activé par un ligand

membranaire dont l'internalisation par endocytose produit une force qui sert à démasquer un site de coupure du récepteur. Cette étape est critique pour l'activation de Notch. L'analyse du lignage des organes sensoriels chez la drosophile a révélé que la dynamique de polymérisation des filaments d'actine était requise pour une internalisation efficace du ligand de Notch dans une fenêtre temporelle précise après la mitose. Cela suggère que le cytosquelette d'actine contribue à produire la force nécessaire pour activer Notch et que la force requise varie selon le contexte mécanique des cellules recevant le signal.

Source : Trylinski M., Schweisguth F. Cell Rep. 2 juillet 2019.



LE CYTOSQUELETTE D'ACTINE CONTRIBUE À PRODUIRE LA FORCE NÉCESSAIRE POUR ACTIVER NOTCH.



GLOBULE ROUGE PARASITÉ PAR *PLASMODIUM FALCIPARUM*.

## LE DÉPARTEMENT BIOLOGIE STRUCTURALE ET CHIMIE

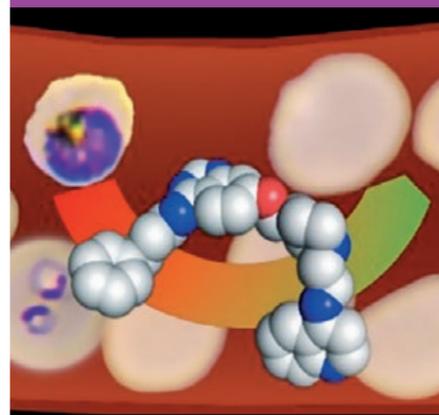
Structure et fonction d'une molécule sont intimement liées. Les unités et plateformes du département Biologie structurale et chimie se consacrent à l'étude de l'organisation tridimensionnelle, des propriétés et de la synthèse de molécules d'intérêt biologique, principalement celles qui jouent un rôle en pathologie humaine. Leurs travaux interdisciplinaires à l'interface de la biologie et de la chimie fournissent des éléments clés pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, diagnostiques et vaccinales. Le département est dirigé par Michael Nilges.



### VERS DE NOUVEAUX MÉDICAMENTS CONTRE LE PALUDISME

Dans un contexte où la résistance des parasites du paludisme aux traitements antipaludiques les plus efficaces ne cesse d'augmenter, nous avons montré que des inhibiteurs de méthylation de l'ADN étaient capables de tuer très rapidement le parasite dans le sang humain. De plus, en ciblant ainsi la capacité du parasite de s'adapter à l'environnement de l'hôte humain, nous nous affranchissons de la résistance et les molécules restent très actives dans plusieurs souches résistantes. Ces travaux ouvrent la voie à de nouveaux médicaments susceptibles de vaincre, en association avec l'artémisinine, les parasites résistants. Ces recherches sont le fruit d'une collaboration entre le laboratoire de Paola B. Arimondo (département de Biologie structurale et chimie), du laboratoire d'Artur Scherf (département Parasites et insectes vecteurs) et l'équipe de Benoit Witkowski (Institut Pasteur Cambodge).

Source : Nardella F et al., ACS Central Science, 27 novembre 2019.



LES PARASITES (EN VIOLET) PROLIFÉRANT DANS LES CELLULES SANGUINES HUMAINES (ROSES) SONT TUÉS PAR LE COMPOSÉ.

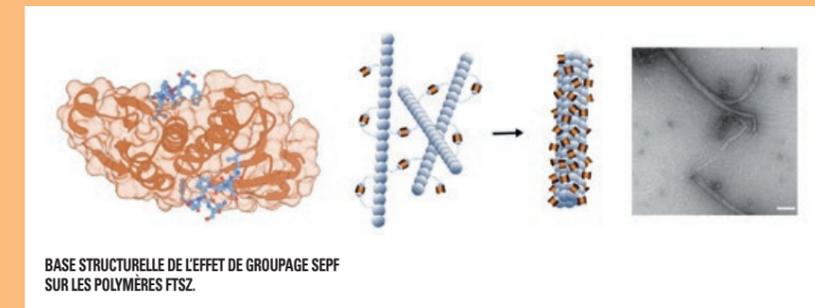
### MICROBIOLOGIE MÉCANISTIQUE : COMPRENDRE LA DIVISION CELLULAIRE CHEZ LES ACTINOBACTÉRIES

Le cytosquelette bactérien formé par la protéine FtsZ – la tubuline procaryote – est au cœur de la division cellulaire. L'activité FtsZ dans la cellule est essentielle, et donc hautement régulée via de nombreux éléments d'interaction, notamment ceux qui amènent et attachent le cytosquelette à la membrane. Contrairement aux bactéries bien étudiées telles qu'*Escherichia coli* ou *Bacillus subtilis*, le mécanisme moléculaire détaillé expliquant la façon dont cela se produit est mal compris dans *Actinobacteria*, un vaste embranchement bactérien qui contient d'importants agents pathogènes humains tels que *Mycobacterium tuberculosis*. Le travail d'Adria Sagues et de ses collègues apporte un éclairage nouveau sur

l'interaction dynamique entre FtsZ et son ancre membranaire, SepF. Combinant la biophysique structurale avec la génétique et la biologie cellulaire, ce travail démontre que l'interdépendance FtsZ-SepF est cruciale pour l'assemblage

des anneaux en Z, le remodelage de la membrane et la formation de septums dans l'organisme modèle actinobactérien *Corynebacterium glutamicum*.

Source : Sagues A. et al., Nature Communications, 2 avril 2020.



BASE STRUCTURELLE DE L'EFFET DE GROUPE SEPF SUR LES POLYMÈRES FTSZ.

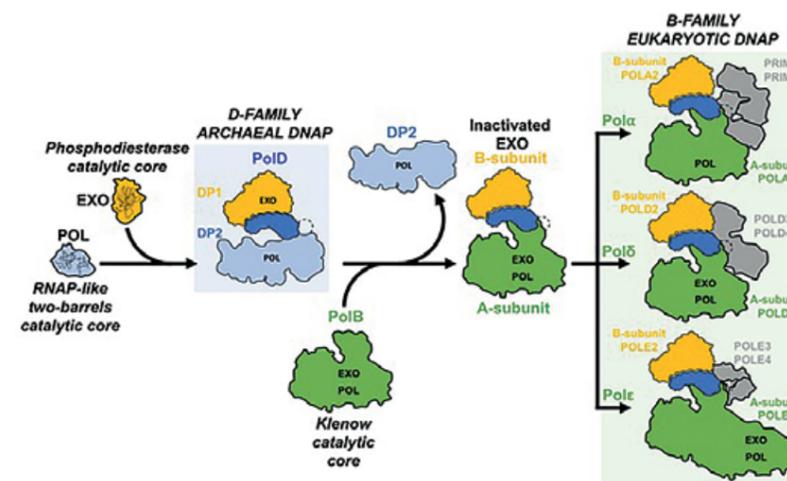
### STRUCTURE DE L'ADN POLYMÉRISE POLD ARCHÉEN : CHAÎNON MANQUANT ENTRE LES ARN ET LES ADN POLYMÉRISES EUCARYOTES RÉPLICATIFS CONTEMPORAINS

PoID est un ADN polymérase répliquative (DNAP) chez les archées, l'un des trois grands domaines du monde vivant. PoID est constituée d'une sous-unité d'exonucléase de relecture (DP1) et d'une sous-unité

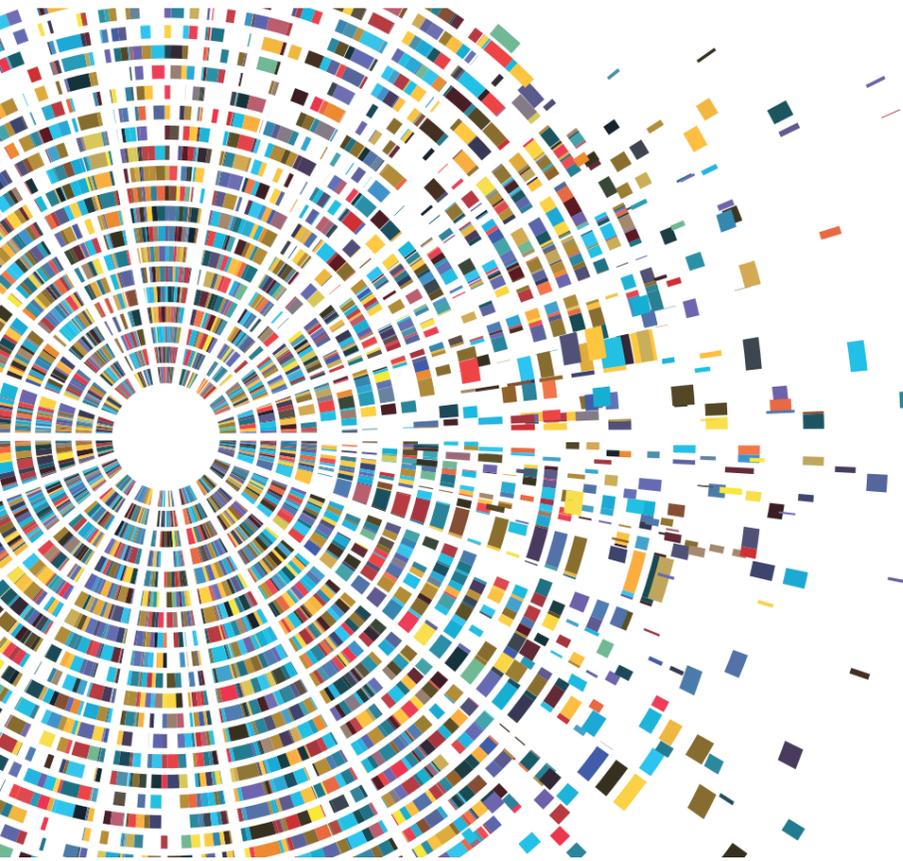
catalytique de polymérase plus grande (DP2). Récemment, une équipe de l'Institut Pasteur a signalé les structures cristallines individuelles des noyaux catalytiques DP1 et DP2, révélant ainsi que PoID est un DNAP atypique

qui possède toutes les propriétés fonctionnelles d'un DNAP répliquatif mais avec le noyau catalytique d'un ARN polymérase (RNAP). Elle rapporte maintenant, par cryomicroscopie électronique (cryo-EM), la structure – liée à l'ADN – du complexe hétérodimère DP1-DP2 de PoID chez *Pyrococcus abyssi*, révélant un site de liaison à l'ADN unique. La comparaison de PoID et d'ARN polymérase élargit leurs similitudes de structure et met en évidence le noyau catalytique minimal partagé par toutes les transcriptases cellulaires. Enfin, élucider la structure de l'interface DP1-DP2, conservée dans toutes les DNAP répliquatives eucaryotes, clarifie leurs relations évolutives avec PoID et met en lumière le mécanisme d'acquisition et d'échange de domaine qui s'est produit pendant l'évolution du replisome eucaryote.

Source : Raia P. et al., PLoS Biol., 18 janvier 2019.



SCÉNARIO HYPOTHÉTIQUE SUR LES ORIGINES POLD CHEZ LES ARCHÉES ET SES RELATIONS ÉVOLUTIVES AVEC LES ADN POLYMÉRISES RÉPLICATIVES CHEZ LES EUCARYOTES.



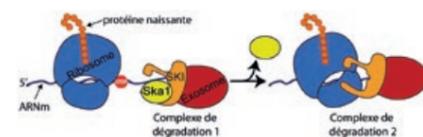
## LE DÉPARTEMENT GÉNOME ET GÉNÉTIQUE

Le décodage de l'architecture, de l'expression et de l'évolution des génomes met en lumière de nouvelles fonctions biologiques et offre un large éventail de possibilités de recherche aux scientifiques du département Génome et génétique. Le département explore les informations génétiques des micro-organismes tels que les levures et les bactéries, ainsi que celles des humains et des souris. Il examine comment ces informations sont organisées dans le génome et façonnées par les processus cellulaires. Cela permet de comprendre comment l'évolution des génomes reflète la sélection pour l'adaptation, en termes de contrôle qualité des processus cellulaires et de résistance aux antibiotiques chez les microbes, et en termes de réponse immunitaire chez l'homme. Les progrès de ces programmes de recherche sont largement basés sur des approches de séquençage, de génotypage et de microfluidique. Le département est dirigé par Eduardo Rocha.

### UN NOUVEL OUTIL CELLULAIRE POUR LE CONTRÔLE DE LA QUALITÉ DE L'EXPRESSION DES GÈNES

Chez les levures comme chez les mammifères, l'ARN messager est traduit en protéine par les ribosomes dans le cytoplasme. Après plusieurs cycles de traduction, ces ARN sont dégradés. De plus, certains messagers défectueux doivent être dépistés et éliminés. Dans les deux cas, la dégradation est cotraductionnelle et réalisée à partir des deux extrémités. L'exosome assisté du complexe SKI dégrade l'ARN depuis l'extrémité 3' (aval). L'équipe de Génétique des interactions macromoléculaires a récemment montré que SKI nécessitait la liaison au ribosome pour être actif. Cela était paradoxal puisque l'extrémité de l'ARNm est non traduite et donc sans ribosome. L'équipe vient de montrer l'existence d'un nouveau complexe SKI associé à la protéine Ska1 spécifiquement requis pour la dégradation des régions sans ribosome. Cette découverte résout une question importante pour la compréhension d'un mécanisme fondamental pour le fonctionnement de toute cellule.

Source : Zhang et al, EMBO Journal, juin 2019.



LORS DE LA DÉGRADATION 3'-5' DES ARN, LE COMPLEXE SKI-EXOSOME EST TOUT D'ABORD ASSISTÉ PAR SKA1 ; LORSQUE LE COMPLEXE ARRIVE À PROXIMITÉ DE LA RÉGION CODANTE, UN RIBOSOME SE SUBSTITUE À SKA1 POUR SON ASSOCIATION À SKI ET SON ACTIVATION.

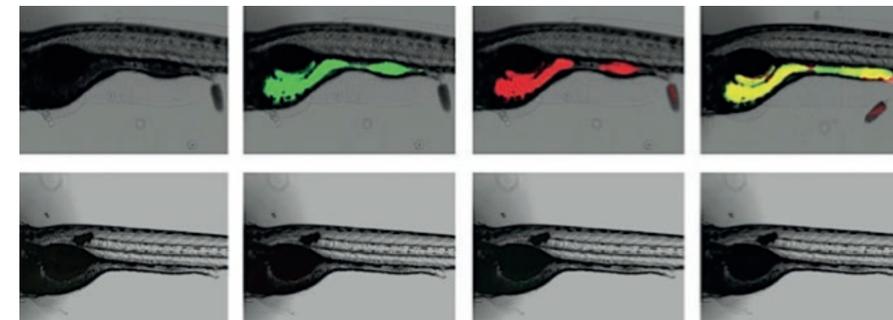
### UNE NOUVELLE ARME POUR TUER LES BACTÉRIES RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES

L'essor des résistances aux antibiotiques chez les bactéries est tel qu'il menace le succès des traitements de certaines maladies infectieuses. Il est devenu urgent de proposer des alternatives aux antibiotiques « classiques ». L'unité Plasticité du génome bactérien a construit une arme génétique capable de tuer des types spécifiques de bactéries pathogènes, qui plus est lorsque celles-ci sont résistantes aux antibiotiques.

Cette arme est basée sur l'expression spécifique d'une toxine antibactérienne extrêmement puissante, délivrée par un mécanisme naturel de transfert génétique, la conjugaison des plasmides, à partir de bactéries inoffensives telles que celles qu'on trouve naturellement dans le microbiote intestinal. Il se trouve que que les bactéries ne développent pas de phénomène de résistance face à cet arsenal.

En revanche, l'un des défis de cette méthode a été de maîtriser l'extrême puissance de cette toxine. Les chercheurs ont vérifié la spécificité de cette approche en ciblant *Vibrio cholerae*, une bactérie marine qui est l'agent du choléra, en montrant qu'on pouvait spécifiquement l'éliminer des microbiotes de ses hôtes naturels, un poisson et un crustacé.

Source : Lopez-Igual et al, Nature Biotechnology, juillet 2019.



L'ARME POUR TUER LES BACTÉRIES RÉSISTANTES AUX ANTIBIOTIQUES EST BASÉE SUR L'EXPRESSION SPÉCIFIQUE D'UNE TOXINE ANTIBACTÉRIENNE EXTRÊMEMENT PUISSANTE.

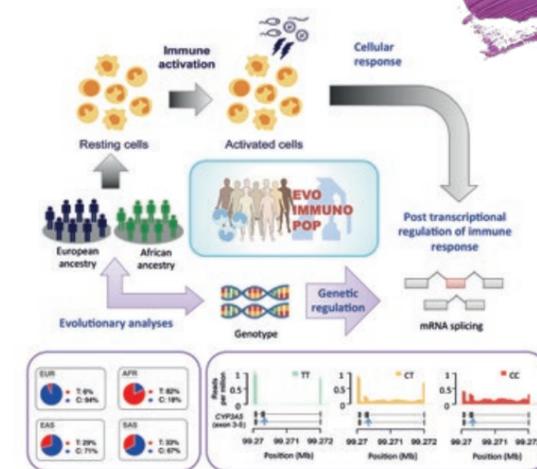
### CARACTÉRISER LA BASE GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTIVE DE LA RÉPONSE D'ÉPISSAGE À L'INFECTION

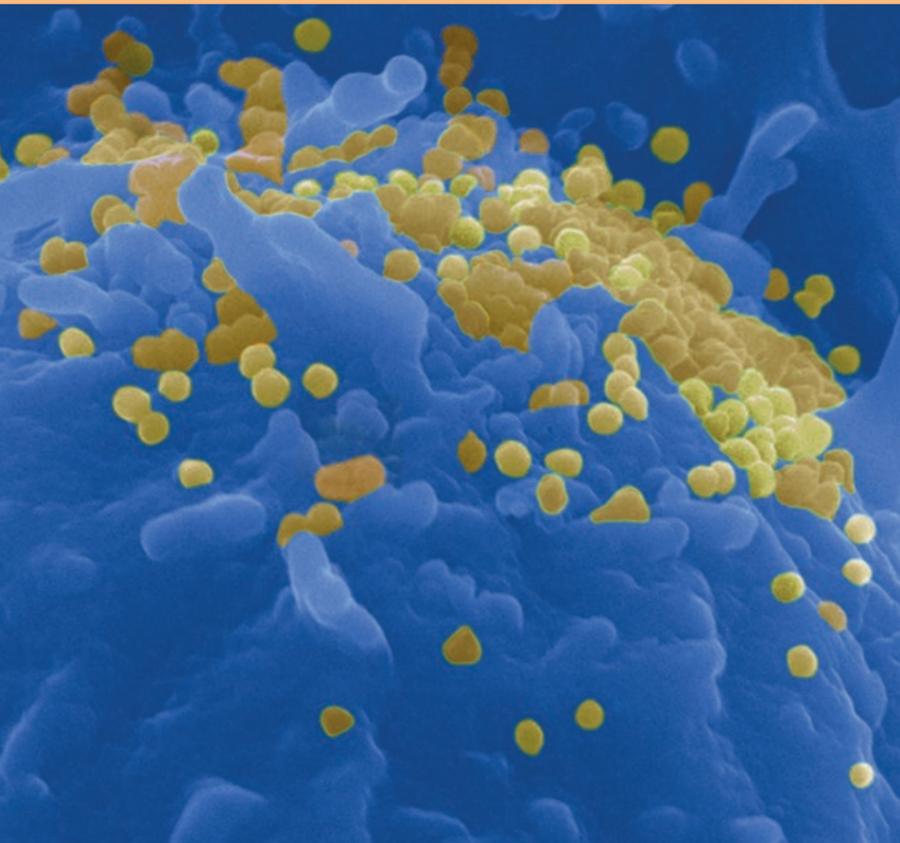
Chez l'homme, l'épissage alternatif est largement observé en réponse à l'infection. Pourtant, l'importance évolutive d'une telle réponse d'épissage alternatif à l'infection et sa variabilité entre les populations humaines restent largement inconnues. L'équipe de Génétique évolutive humaine a dressé le profil des ARN messagers (ARNm) issus de monocytes au repos et stimulés, un type de globule blanc provenant de 200 individus d'ascendance africaine et européenne. Elle a montré que l'activation immunitaire modifiait profondément l'épissage des ARNm produits par la cellule. En particulier, cela conduisit à une augmentation drastique de l'utilisation des sites d'épissage cryptiques, largement attribuable à une activité réduite de la voie de désintégration induite par un non-sens, une voie de surveillance dont la fonction est de réduire les erreurs d'expression des gènes. Les chercheurs ont identifié

plus d'un millier de variantes génétiques associées à des changements dans l'utilisation des isoformes (différentes formes qu'une protéine prend lorsqu'elle est issue d'un même gène), conduisant souvent à une sensibilité accrue aux maladies auto-immunes. Enfin, ils ont montré que le mélange dans le passé d'hominines archaïques (sous-tribu d'hominidés qui inclut le genre *Homo*

et les genres éteints apparentés) et la sélection positive avaient contribué à diversifier le paysage d'épissage dans les populations humaines. Cela améliore notre compréhension des mécanismes qui contribuent aux différences de sensibilité des populations aux maladies d'origine immunitaire.

Source : Rotival et al, Nature Communications, avril 2019.





PARTICULES DU VIRUS DU SIDA (VIH) BOURGEONNANT À LA SURFACE D'UN LYMPHOCYTE T CD4. IMAGE COLORISÉE.

## LE DÉPARTEMENT IMMUNOLOGIE

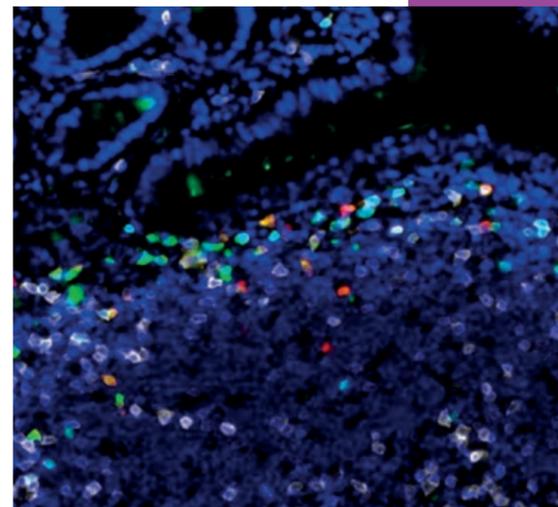
Le département Immunologie étudie le développement du système immunitaire, ses réponses immunitaires protectrices et pathologiques, et ses applications médicales. Depuis la découverte du système immunitaire, les chercheurs de l'Institut Pasteur sont captivés par ses multiples facettes. Ils partagent le même intérêt pour l'exploration des processus immunologiques fondamentaux afin de remonter à la genèse des maladies, d'inspirer le développement de nouveaux vaccins et de mettre au point de nouvelles stratégies thérapeutiques. Le département est dirigé par Philippe Bousso.

### UN PRÉCURSEUR UNIQUE POUR LES CELLULES LYMPHOÏDES INNÉES

Lors d'une infection, le système immunitaire dispose de plusieurs stratégies pour défendre l'organisme. L'un des premiers remparts est constitué par une famille de cellules appelées « cellules lymphoïdes innées » (ou ILC), des cellules situées dans les tissus et capables de répondre rapidement en cas de danger par production de facteurs solubles. Wei Xu et Dylan Cherrier, deux chercheurs de l'unité Immunité innée, dirigée par James Di Santo, ont récemment résolu une importante question liée au développement des ILC. À l'aide d'un marqueur fluorescent, ils ont identifié un précurseur unique de ces cellules dans la moelle osseuse. Ils se sont rendu compte que ces précurseurs étaient capables de se différencier non seulement en différents types d'ILC matures, mais également en cellules *natural killers* (NK). Cette découverte permet de redéfinir plus précisément le modèle de différenciation des ILC, et pourrait représenter un élément clé dans l'élaboration de thérapies cellulaires chez l'humain.

Source : Xu W. et al., Immunity, 26 mars 2019.

PLAQUES DE PEYER DANS L'INTESTIN AVEC LES DIFFÉRENTS SOUS-TYPES ILC EN VERT, ORANGE ET ROUGE.



### UNE RÉACTION IMMUNITAIRE ESSENTIELLE LORS DE LA DIVERSIFICATION ALIMENTAIRE DU NOURRISSON

Les microbes colonisent l'ensemble des surfaces de notre corps et participent au bon équilibre de notre système immunitaire. Chez les nouveau-nés, le microbiote intestinal est d'abord formaté par les composants du lait maternel. Lors de la diversification alimentaire, il se développe et de nombreuses bactéries prolifèrent. Gérard Eberl et Ziad Al Nabhani, de l'unité Microenvironnement et immunité, ont montré chez la souris qu'une réponse immunitaire importante se produisait

lors de l'introduction de nourriture solide et donc du développement du microbiote. Mais, surtout, ils ont montré que cette réaction immunitaire était essentielle car elle participe à l'éducation du système immunitaire et permet, à l'âge adulte, une faible susceptibilité aux maladies inflammatoires (allergies, colites, maladies auto-immunes, cancer).

Source : Al Nabhani Z et al., Immunity, 19 mars 2019.

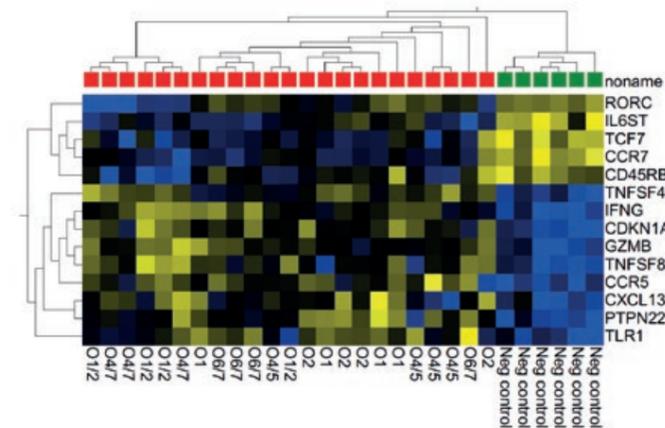
### CONTRÔLE DES ORIGINES DES LYMPHOCYTES T INFLAMMATOIRES

La capacité du système immunitaire à monter des réponses efficaces dépend de la différenciation des lymphocytes T CD4+ naïfs en sous-types T auxiliaires (Th) distincts. Le sous-type Th17 sécrète la cytokine pro-inflammatoire interleukine-17 et joue un rôle crucial

dans l'immunité muqueuse, ainsi que dans la pathogenèse des maladies inflammatoires chroniques. La différenciation et la fonction de Th17 sont dirigées par le facteur de transcription ROR $\gamma$ t/RORC. Dans cette étude,

les chercheurs ont identifié des éléments régulateurs au niveau du locus RORC humain, dans les thymocytes et les cellules T CD4+ périphériques. Ils ont utilisé la suppression de ces éléments, guidée par CRISPR/Cas9, pour démontrer leur rôle dans l'expression de ROR $\gamma$ t. Les données corroborent un modèle dans lequel l'activation des récepteurs de chromatine accessible aux *loci* spécifiques de la lignée, qui est stabilisée en présence de cytokines polarisantes, entraîne une transcription spécifique aux tissus. Ce travail fournit une image moléculaire des étapes précoces de la différenciation précoce de ce sous-type crucial de cellules pro-inflammatoires.

Source : Yahia-Cherbal H. et al., Nature Communications, 16 octobre 2019.



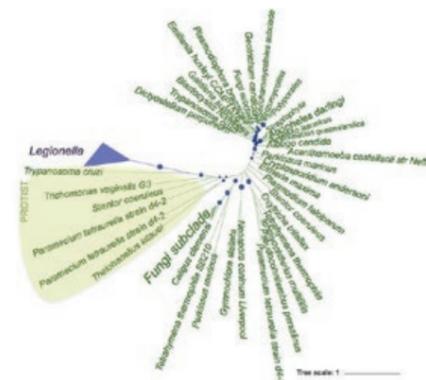
ANALYSE DE L'EXPRESSION DES GÈNES DANS LES CELLULES TH17 SUPPRIMÉES CRISPR/CAS9.



LEGIONELLA PNEUMOPHILA ET SON FLAGELLE, BACTÉRIE RESPONSABLE DE PNEUMOPATHIES AIGUËS GRAVES.

## LE DÉPARTEMENT MICROBIOLOGIE

Les scientifiques du département Microbiologie étudient divers micro-organismes (bactéries, archées et leurs virus) en tant que systèmes modèles par des analyses en génomique, génétique, métabolisme, etc. Ils s'intéressent aux mécanismes par lesquels certains d'entre eux sont pathogènes et échappent au système immunitaire de l'hôte ou résistent aux antibiotiques. Ces travaux aident à mieux comprendre le mode de vie de ces micro-organismes et à développer de nouveaux outils diagnostiques ou de nouvelles thérapies pour le traitement des infections bactériennes. Le département est dirigé par Frédéric Barras.



### LE TRANSFERT HORIZONTAL DE GÈNES ENTRE LES DOMAINES DE LA VIE A FAÇONNÉ LA VIRULENCE DES LÉGIONELLES

Le genre *Legionella* comprend 65 espèces dont les amibes aquatiques sont le réservoir naturel. En utilisant la génomique fonctionnelle et comparative pour déconstruire l'ensemble du genre bactérien, des chercheurs ont révélé les surprenantes trajectoires d'évolution parallèles qui ont conduit à l'émergence du pathogène humain *Legionella*. Ils ont identifié un « dépôt » d'une taille inattendue de plus de 18 000 protéines sécrétées dont beaucoup avaient été acquises par transfert de gènes horizontal (ou HGT pour *Horizontal Gene Transfer*) dans tous les domaines de la vie. Les domaines eucaryotes Rab-GTPase se trouvent presque exclusivement chez les eucaryotes et *Legionella*. Cette étude a révélé l'étendue surprenante avec laquelle les légionelles ont coopté des gènes et donc des fonctions cellulaires de leurs hôtes eucaryotes et elle a identifié un réservoir environnemental sans précédent de facteurs de virulence bactérienne. Elle a fourni une nouvelle compréhension de la façon dont le remaniement et l'acquisition de gènes à partir d'hôtes eucaryotes environnementaux pouvaient favoriser l'émergence d'agents pathogènes humains.

Source : Laura Gomez-Valero, et al., Proc Natl Acad Sci USA, février 2019.

### À LA DÉCOUVERTE DE NOUVEAUX MÉTABOLISMES ET DE LEUR ÉVOLUTION GRÂCE À L'ANALYSE DES GÉNOMES DE MICRO-ORGANISMES NON CULTIVÉS

La grande majorité de la biodiversité microbienne reste aujourd'hui non cultivée. Cependant, l'essor des techniques de séquençage à haut débit a ouvert, au cours des dernières années, un accès sans précédent aux données génomiques de cette majorité cachée à partir d'un large éventail d'environnements. Deux travaux récents de l'équipe de Simonetta Gribaldo (unité Biologie évolutive de la cellule microbienne) ont su exploiter ces données pour éclairer d'une façon nouvelle la diversité et l'évolution d'importants métabolismes chez les archées et les bactéries. La première étude porte sur la diversité et l'évolution des archées méthanogènes et méthanotrophes, micro-organismes clés pour l'évolution du climat, la production de biogaz et la dégradation de la matière organique dans les environnements anoxiques, incluant le système digestif des animaux et de l'homme. En utilisant les milliers de données de métagénomique publiques, dix génomes d'archées inconnues auparavant ont été reconstruits. Leur analyse a mis en évidence de nouvelles voies de méthanogenèse, dont certaines seront maintenant étudiées au laboratoire.

La deuxième étude a retracé l'histoire évolutive de l'un des métabolismes les plus anciens pour la fixation du carbone, la voie de Wood-Ljungdahl. Elle montre que cette voie est présente chez de nombreuses lignées de micro-organismes non cultivés et qu'elle a très probablement eu son origine chez les archées. De plus, ces analyses indiquent un scénario possible par lequel ce métabolisme

aurait évolué depuis des milliards d'années pour donner naissance à la méthylothrophie chez les bactéries. Ces travaux portent un regard nouveau sur la diversité et l'évolution ancienne des métabolismes, et ouvrent de multiples voies d'investigation d'intérêt écologique, industrielle et médicale.

Sources : Borrel G, et al., Nat Microbiol., 4 mars 2019; 4:603-613. Adam P, et al., Nat Microbiol., 26 août 2019; 4:2155-2163.



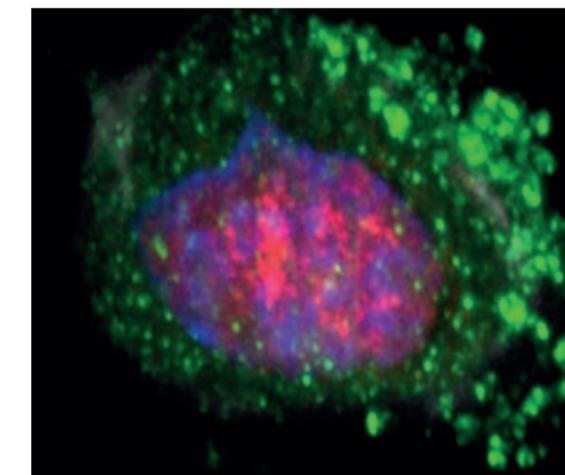
EXEMPLE D'ENVIRONNEMENT OÙ LES GÉNOMES DES NOUVELLES LIGNÉES D'ARCHÉES ONT ÉTÉ IDENTIFIÉS (SOURCE HYDROTHERMALE DE WASHBURN SPRING, ÉTATS-UNIS).

### LA DÉPLÉTION DU FACTEUR DE TRANSCRIPTION USF1 ET SA DÉLOCALISATION CELLULAIRE PAR LA BACTÉRIE *HELICOBACTER PYLORI* FAVORISENT LA CANCÉROGÈSE GASTRIQUE

La bactérie *Helicobacter pylori* est responsable du développement du cancer gastrique (CG). *H. pylori* est à l'origine d'instabilités génétiques jouant un rôle clé dans l'initiation de la cancérogenèse. Les travaux d'Eliette Touati (Pathogénèse d'*Helicobacter*), menés avec Marie-Dominique Galibert à l'université de Rennes et des équipes au Mexique et en Italie, ont montré que *H. pylori* inhibait l'expression du facteur de transcription USF1 et le délocalisait vers la périphérie des cellules. Cette dérégulation est associée à la dégradation du suppresseur

de tumeur p53 et l'induction d'instabilités génétiques, et favorise l'activité oncogène de l'infection. En effet, les souris déficientes pour USF1 montrent une sévérité accrue des lésions induites par *H. pylori*. Sur le plan clinique, chez les patients atteints de CG, de faibles taux d'USF1 et p53 sont associés à un plus mauvais pronostic. Ainsi, USF1 a des fonctions de suppresseur de tumeur et pourrait être un nouveau marqueur de susceptibilité au CG.

Source : Costa, et al., Gut., 10 décembre 2019.



CELLULES ÉPITHÉLIALES GASTRIQUES INFECTÉES PAR LA BACTÉRIE *H. PYLORI* MONTRANT LA FORMATION DE FOCI D'USF1 (VERT).



COURS PASTEUR DE MYCOLOGIE MÉDICALE, SÉANCE DE TRAVAUX PRATIQUES DU 22 MARS 2019.

## LE DÉPARTEMENT MYCOLOGIE

Au cours des 30 dernières années, les infections fongiques sont devenues une préoccupation majeure de santé publique.

Le département Mycologie focalise ses travaux sur les trois principaux champignons responsables d'infections invasives, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*. L'objectif ? Comprendre la biologie de ces champignons pathogènes, les mécanismes de leur virulence et développer de nouvelles stratégies de diagnostic, de prévention et de traitement. Le département est dirigé par Guilhem Janbon.

### GENES & IMMUNITY MET À L'HONNEUR L'EXPERTISE PASTEURIENNE DANS LES INFECTIONS FONGIQUES

Pour faire suite à la célébration du 130<sup>e</sup> anniversaire de l'Institut Pasteur, quatre membres du département de Mycologie ont écrit une revue sur les pathogènes fongiques qui a été publiée à la fois dans *Microbes & Infections* et *Genes & Immunity*. Les auteurs de cette revue de la littérature récente sur le sujet ont d'abord retracé l'histoire de la mycologie et de son lien étroit avec celle de Louis Pasteur. Ils ont ensuite exposé les problèmes liés à l'épidémiologie et ceux associés aux traitements des maladies provoquées par les pathogènes fongiques. Les estimations les plus récentes font état de plus d'un million de décès par an dans le monde dus à ces maladies trop souvent négligées. Même si de nombreux progrès ont été faits tant sur les connaissances sur la biologie de ces pathogènes que sur l'immunologie et la pathophysiologie de ces infections, de nombreux challenges restent encore à relever. Ainsi, la mise au point de nouveaux outils diagnostiques, la découverte de nouveaux traitements antifongiques de vaccins, ainsi que l'amélioration de nos connaissances tant sur l'épidémiologie de ces infections que sur la génétique de la sensibilité de l'hôte ou encore l'influence du microbiote sur la réponse immunitaire représentent les sujets de recherche du futur en mycologie médicale.

Sources : Janbon G. & al., *Microbes & Infect.*, 27 juin 2019.  
Janbon G. & al., *Genes & Immunity*, 25 avril 2019.



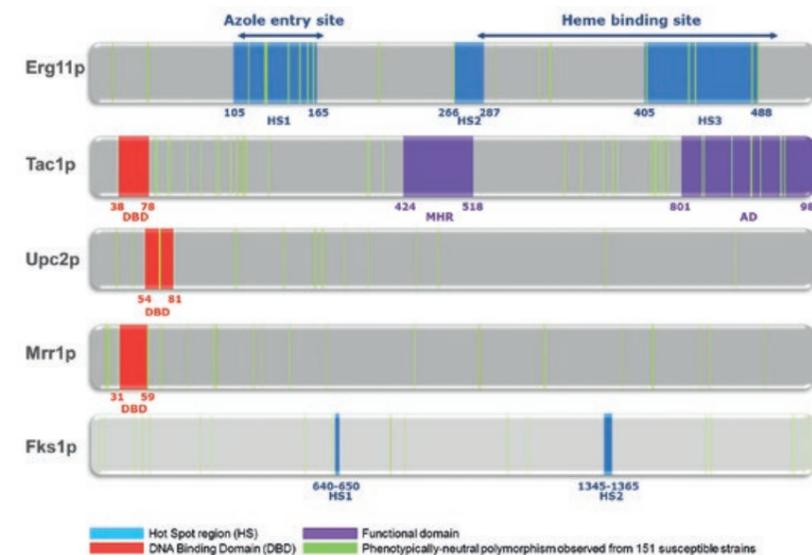
PHOTO D'UNE COLONIE DE CANDIDA ALBICANS SUR MILIEU RPMI.

### CANDIDA ALBICANS : L'EXTRACTION DE GÉNOMES À GRANDE ÉCHELLE POUR COMPRENDRE LA RÉSISTANCE AUX TRAITEMENTS

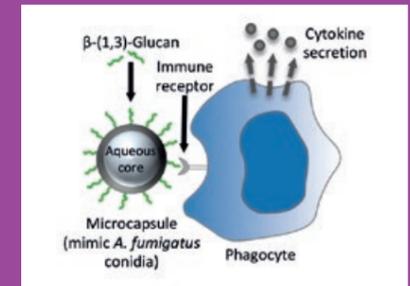
Les azolés et les échinocandines sont les principaux antifongiques utilisés pour le traitement des candidoses invasives. La résistance des isolats cliniques de *Candida albicans* est une cause majeure d'échec thérapeutique. *C. albicans* est une levure présentant un important polymorphisme génétique. Les mutations dans les gènes impliqués dans la résistance aux antifongiques peuvent être soit le simple reflet d'un polymorphisme naturel, soit induire une résistance phénotypique. Dans ce travail, les chercheurs ont décrit un répertoire des mutations de polymorphisme naturel observées dans les gènes

impliqués dans la résistance aux antifongiques, en utilisant les données des séquences génomiques (génome complet) de 151 souches sensibles aux antifongiques. Les chercheurs ont confirmé que ce répertoire était un outil efficace pour sélectionner rapidement les potentielles mutations d'intérêt chez dix souches de *C. albicans* résistantes *in vitro* à ces antifongiques. Ce répertoire est désormais disponible pour la communauté scientifique pour l'identification rapide des mutations potentiellement responsables de la résistance chez *C. albicans*.

Source : Sitterlé E. & al., *J Antimicrob. Chemother.*, 10 janvier 2020.



CARTOGRAPHIE SCHEMATIQUE DES SUBSTITUTIONS D'ACIDES AMINÉS PHÉNOTYPIQUEMENT NEUTRES DANS ERG11P, TAC1P, UPC2, MRR1P ET FKS1P, OBTENUES À PARTIR DES DONNÉES DES 151 SOUCHES CLINIQUES SENSIBLES À *C. ALBICANS*.



### UN OUTIL POUR ÉTUDIER L'EFFET IMMUNOMODULATEUR DES POLYSACCHARIDES DES PAROIS DES CELLULES MICROBIENNES

La paroi cellulaire fongique est composée principalement de différents polysaccharides qui sont les premiers composants à interagir avec le système hôte. Dans cette étude, les chercheurs ont fabriqué des microcapsules (MC) avec un noyau fluorescent aqueux lors d'une émulsification-condensation contrôlée entre la diéthylèneetriamine et le diacyl-chlorure. Ils ont greffé chimiquement le  $\beta$ -(1,3)-glucane (BG), un polysaccharide majeur présent dans la paroi cellulaire fongique, sur les MC. Ces MC greffés par BG (BG-MC) imitent les conidies, les spores asexuées produites par *Aspergillus fumigatus*, qui est un pathogène fongique opportuniste aéroporté. Les BG-MC ont ensuite été utilisés comme outil pour étudier l'effet immunomodulateur du  $\beta$ -(1,3)-glucane. Les chercheurs ont pu démontrer que le BG greffé sur des MC induisait une meilleure réponse pro-inflammatoire que le BG seul. Le BG greffé sur MC ressemble à son agencement dans la paroi cellulaire conidienne, tandis que le BG seul en solution agrège des particules formant des particules, suggérant que l'organisation du BG joue un rôle dans la réponse immunitaire.

De plus, le noyau fluorescent aqueux des BG-MC a permis de les suivre à l'intérieur des cellules immunitaires, facilitant l'identification des récepteurs de surface des cellules immunitaires impliqués dans la reconnaissance du  $\beta$ -(1,3)-glucane.

Source : Bouchemal K. & al., *Bioconjugate Chemistry*, 7 juin 2019.



ILLUSTRATION 3D DE NEURONES À L'INTÉRIEUR DU CERVEAU HUMAIN.

## LE DÉPARTEMENT NEUROSCIENCE

Le département Neurosciences centre ses recherches sur l'organisation et le fonctionnement du système nerveux central à différentes échelles, de la molécule au comportement. Ces connaissances sur le système nerveux sont indissociables de l'étude d'états pathologiques tels que les maladies neurologiques, les troubles comportementaux et les déficits sensoriels (surdité, autisme, addictions, neurodégénérescence, troubles de l'humeur), autant de défis médicaux relevés par les chercheurs du département. Le département est dirigé par David DiGregorio.   noter qu'en 2019, un congrès scientifique international a marqué la naissance de l'Institut de l'Audition, rattaché administrativement et fonctionnellement à la direction générale et scientifiquement au département Neurosciences (voir p. 8 et 17).

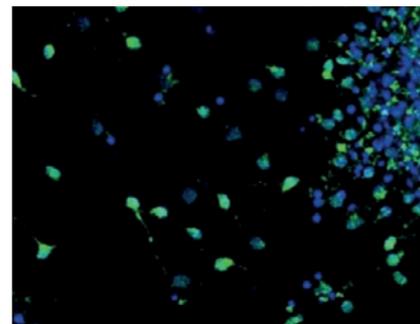
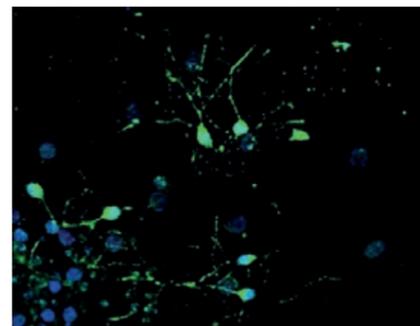


### UN FACTEUR SANGUIN IMPLIQUÉ DANS LA PERTE DE POIDS ET LE VIEILLISSEMENT

Le vieillissement est un processus qui affecte toutes les fonctions du corps humain, et notamment celles du cerveau. Cependant, il est possible de retarder le vieillissement en adaptant son mode de vie (exercice physique, restrictions caloriques, etc.). Des chercheurs de l'unité Perception et mémoire (Institut Pasteur/CNRS) ont élucidé les propriétés d'une molécule présente dans le sang dont les mécanismes étaient jusqu'à aujourd'hui inconnus, le GDF11. Ils ont montré, à l'aide d'un modèle murin, que cette molécule pouvait imiter les bénéfices de certaines restrictions caloriques, comportements alimentaires qui ont prouvé par ailleurs leur efficacité sur la réduction des maladies cardiovasculaires, la prévention des cancers et l'augmentation de la neurog nese dans le cerveau.

Source : Katsimpardi L. & al., Aging Cell, 22 octobre 2019.

EN HAUT : NEUROG NESE INDUITE PAR SUPPLÉMENTATION DE GDF11 DANS LE SANG  G .  
EN BAS : ABSENCE DE NEUROG NESE AVEC LE SANG  G .



### EXPLORER LE COMPORTEMENT SOCIAL DES SOURIS POUR COMPRENDRE LES BASES BIOLOGIQUES DE L'AUTISME



L'autisme concerne plus d'une personne sur 100 et est caractérisé par des anomalies de la communication sociale, ainsi que des comportements répétés. L'équipe de Génétique humaine et fonctions cognitives a identifié les premiers gènes associés à ce trouble. Pour en étudier les mécanismes, des souris portant ces mutations ont été générées mais leur comportement social restait difficilement  tudiab . Les chercheurs ont ainsi développé en collaboration avec l'équipe Analyse d'image biologique un système de suivi combinant images 3D, intelligence artificielle et marquage par radio fréquence pour caractériser en détail, sur de longues durées (plusieurs jours) et de manière automatique, le comportement des souris en petits groupes de quatre animaux. Ce système, appelé *Live Mouse Tracker*, a mis en évidence des différences comportementales jusque-là inexplorées entre des souris invalidées pour deux

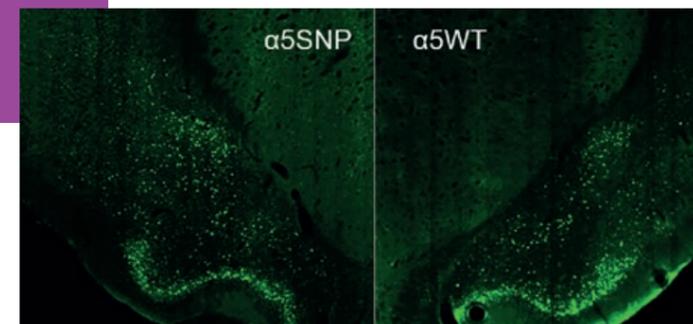
gènes Shank2 et Shank3, précédemment associés à l'autisme. Ces deux modèles présentent des profils d'activité opposés pour l'exploration d'objets et des interactions atypiques lors de situations sociales complexes en comparaison à des souris témoins non mutées (*Nature Biomedical Engineering*, 2019). *Live Mouse Tracker* améliore la robustesse et l'efficacité des analyses du comportement de nombreux modèles murins et facilite la mise en œuvre d'essais pharmacologiques. Une base de données (<https://livemousetracker.org/>) partage ces résultats avec les collaborateurs scientifiques de nombreux pays. *Live Mouse Tracker* est libre et *open source*, ce qui a permis à 29 équipes différentes (France, Pays-Bas, Allemagne, Japon, Corée du Sud, Suisse, Autriche,  tats-Unis) de construire un total de 38 systèmes en une période de seulement un an depuis sa publication.

Source : Fabrice de Chaumont & al., Nature Biomedical Engineering, 20 mai 2019.

### UN GÈNE DE LA DÉPENDANCE AU TABAC RESPONSABLE DE LA DÉPENDANCE   L'ALCOOL

La nicotine, principale responsable des propriétés addictives du tabac, modifie le fonctionnement du cerveau en se fixant sur les récepteurs nicotinniques de l'acétylcholine. Ces récepteurs sont des protéines-canaux transmembranaires constitués de sous-unités dites «  $\alpha$  et  $\beta$  », qui peuvent s'assembler entre elles selon diverses combinaisons. Un ensemble d'études pangénomiques humaines ont mis en évidence une forte association entre un *locus* du chromosome 15 (15q25),

contenant les gènes des sous-unités nicotinniques  $\alpha 5$ ,  $\alpha 3$  et  $\beta 4$ , et le risque de développer une dépendance au tabac. Une mutation a en particulier été identifiée (rs16969968, dite « SNP $\alpha 5$  »). En raison de la forte comorbidité connue entre tabagisme et alcoolisme, des études ont recherché si cette mutation était également associée à l'alcoolisme, et une équipe de l'Institut Pasteur (laboratoire Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques) et du CNRS a observé que les rats porteurs de la mutation SNP $\alpha 5$  présentaient une appétence accrue pour l'alcool, ainsi qu'une intensité accrue de rechute à sa consommation après abstinence, en association avec une hyperactivation du cortex insulaire, une région cruciale pour l'intéroception. Des molécules ciblant spécifiquement l'activité des récepteurs nicotinniques contenant la sous-unité  $\alpha 5$  pourraient représenter une nouvelle cible thérapeutique d'intérêt chez les sujets porteurs de cette mutation.



REPRÉSENTATION PAR IMMUNOFLUORESCENCE DE LA PARTIE ANTÉRIEURE DU CORTX INSULAIRE ET DU CLAUSTRUM, FINE COUCHE DE MATIÈRE GRISE CÉRÉBRALE. CRÉDIT : INSTITUT PASTEUR

Source : Morgane Besson & al., Neuropsychopharmacology, 9 juillet 2019.



MOUCHE TSÉ-TSÉ (*GLOSSINA MORSITANS*).

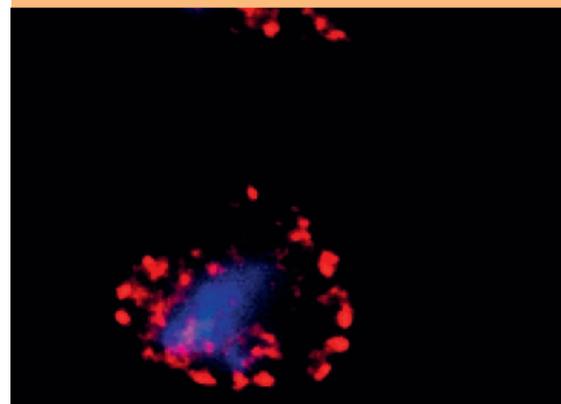
## LE DÉPARTEMENT PARASITES ET INSECTES VECTEURS

Le département mène des recherches sur trois parasites eucaryotes majeurs à l'origine de maladies graves, qui constituent un important enjeu de santé publique et qui font peser un lourd fardeau économique sur les régions les plus peuplées au monde : *Plasmodium*, agent du paludisme, *Leishmania*, agent de la leishmaniose, et *Trypanosoma brucei*, responsable de la maladie du sommeil. Le moustique anophèle, vecteur de différentes espèces de *Plasmodium* et de plusieurs virus, est également étudié, à l'instar de la mouche tsé-tsé, vecteur de *Trypanosoma brucei*. Le département est dirigé par Gerald Spaeth.

### CIBLAGE D'UNE PHOSPHOLIPASE POUR BLOQUER LA TRANSMISSION DU PALUDISME

Les gamétocytes de *Plasmodium falciparum* ingérés par les moustiques anophèles sont activés au niveau de leur intestin et se transforment en gamètes. Le processus de gamétogénèse induit des modifications morphologiques chez les gamétocytes activés et leur libération des globules rouges. L'équipe a adopté une approche génétique pour explorer le rôle d'une nouvelle phospholipase de type patatine, PfPATPL1, dans ce processus. Elle a ainsi démontré que la suppression du gène PfPATPL1 réduisait l'efficacité des modifications morphologiques des gamétocytes activés et inhibait la sécrétion de la protéine de type perforine, PfPLP2, réduisant l'efficacité de la sortie des gamètes. Elle a également prouvé que la suppression du gène PfPATPL1 entravait la transmission des parasites du paludisme chez les moustiques. Ses travaux identifient ainsi la phospholipase PfPATPL1 comme un acteur clé de la gamétogénèse et, donc, comme une cible potentielle pour inhiber la transmission du paludisme.

Source : Singh P. et al., Proc Natl Acad Sci USA, 27 août 2019.



SÉCRÉTION DE LA PROTÉINE DE TYPE PERFORINE, PFPLP2, AU COURS DE LA SORTIE DES GAMÈTES DE *P. FALCIPARUM*.

### ATTAQUE NUCLÉAIRE : *LEISHMANIA* INTERFÈRE AVEC LE PROFIL ÉPIGÉNÉTIQUE DE SON MACROPHAGE

Les parasites *Leishmania* disposent de stratégies moléculaires évoluées pour exploiter les macrophages des mammifères en tant que cellules hôtes, bien souvent avec des conséquences désastreuses sur les individus infectés. En analysant l'infection à *Leishmania* chez les macrophages *in vitro* et *in vivo*, l'équipe de Gerald Spaeth a établi la première preuve expérimentale que ce pathogène humain remodelait la chromatine de la cellule hôte au cours de l'infection afin de mettre en place des conditions favorables à sa survie. L'équipe a montré qu'une forte diminution de deux marques d'activation distinctes de l'histone H3, à savoir l'acétylation de H3K9/K14 et la triméthylation de H3K4, au niveau des gènes pro-inflammatoires du macrophage de l'hôte était corrélée à une expression

réduite des activateurs cruciaux de NF-κB et de l'inflammasome. Ces travaux dévoilent un nouveau mécanisme majeur sous-jacent à l'action de subversion immunitaire et anti-inflammatoire que *Leishmania*

exerce sur sa cellule hôte et offrent des pistes intéressantes pour la découverte de médicaments antimicrobiens ciblant l'hôte.

Source : Lecoer et al., Cell Reports, 11 février 2020.



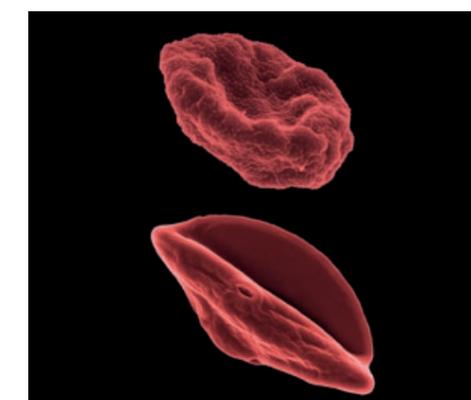
MACROPHAGES ISOLÉS DE LÉSIONS CUTANÉES INFECTÉES PAR *LEISHMANIA AMAZONENSIS* PRÉSENTANT DIVERS DEGRÉS D'INFECTION. ROUGE : PARASITES TRANSGÉNIQUES DE *MCHERRY*; BLEU : NOYAU DU MACROPHAGE.

### PLUSIEURS COUCHES ÉPIGÉNÉTIQUES CONTRÔLENT LE DÉVELOPPEMENT DU PARASITE DU PALUDISME PENDANT SON CYCLE DE VIE

La virulence du parasite du paludisme et sa transmission sont conditionnées par un système de contrôle de l'activation des gènes particulier (expression mosaïque des gènes) autorisant l'infection chronique par échappement immunitaire (variation antigénique) et maturation vers des stades sexués. En étudiant les bases épigénétiques sous-jacentes, l'équipe d'Artur Scherf a réalisé plusieurs découvertes clés en 2019. Elle a ainsi identifié une modification de la cytosine de l'ADN non canonique liée à l'activité des gènes. De plus, la méthylation dynamique des ARN messagers (N<sup>6</sup>-méthyladénosine, m6A) module l'expression des protéines des parasites, vraisemblablement via

des protéines lectrices spécifiques à m6A, démontrant la présence d'une couche épigénétique post-transcriptionnelle. En collaboration avec une chimiste médicinale (Paola Arimondo), l'équipe a identifié plusieurs nouveaux composés ciblant des facteurs épigénétiques avec un très fort pouvoir d'élimination des parasites *P. falciparum* multirésistants. Ces travaux offrent des perspectives inédites sur des processus biologiques des parasites jusqu'ici inconnus et révèlent de nouvelles cibles de stratégies d'interventions.

Sources : Nardella F. et al., ACS Cent Sci., 22 janvier 2020. Baumgarten S. et al., Nat Microbiol., 5 août 2019. Hammam E. et al., Nucleic Acids Res., 10 janvier 2020.



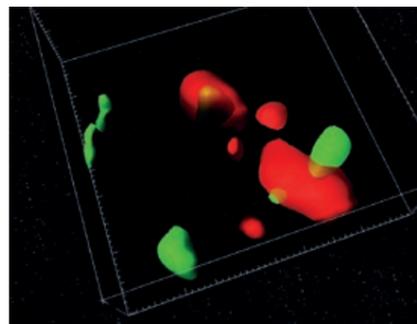
LA VIRULENCE DE *P. FALCIPARUM* ET SES PHASES DE DÉVELOPPEMENT VERS LES ÉTAPES DE TRANSMISSION DÉPENDENT DE L'EXPRESSION MOSAÏQUE DES GÈNES.



VIRUS DE L'HÉPATITE B (VHB).

## LE DÉPARTEMENT VIROLOGIE

Le département Virologie se consacre à l'étude de l'organisation moléculaire et des déterminants de pathogénicité des virus, de leur multiplication et de leurs interactions avec les mécanismes de défense de l'hôte. Les virus étudiés sont les virus respiratoires comme celui de la grippe, les virus à l'origine de cancers (papillomavirus, HTLV ou les virus des hépatites B et C), les rétrovirus tels que le VIH, les virus transmis par les insectes et responsables de maladies sévères (dengue, chikungunya, fièvre jaune, microcéphalie causée par le virus Zika, fièvre de la vallée du Rift) ou encore les virus responsables de fièvres hémorragiques (virus de la fièvre de Lassa, virus Ebola). Le département est dirigé par Sylvie van Der Werf, également responsable du CNR Virus des infections respiratoires (dont la grippe), CNR engagé notamment dans la surveillance et la recherche sur le nouveau coronavirus.



VIRUS DE L'HÉPATITE B ASSEMBLÉ (VERT) ENCAPSIDANT LE FACTEUR DE RESTRICTION, LA DNASE I (ROUGE). EN ARRIÈRE-PLAN, LES POINTS BLANCS SONT DES PARTICULES VIRALES UNIQUES DU VHB QUI, ENSEMBLE, RESSEMBLENT À DES CENTAINES D'ÉTOILES.

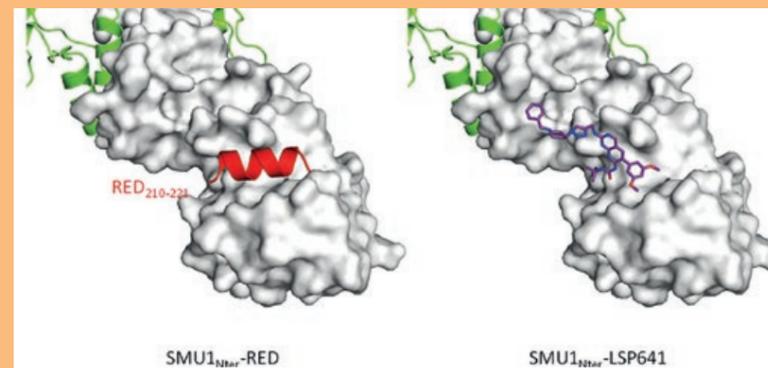
### LA DNASE I, UN NOUVEAU FACTEUR DE RESTRICTION POUR LE VIRUS DE L'HÉPATITE B

Le virus de l'hépatite B (VHB) infecte les cellules du foie et il est responsable d'infections aiguës et chroniques. Bien qu'il existe de nombreux traitements antiviraux qui inhibent efficacement la réplication du VHB, ils ne sont pas curatifs et ne permettent pas une élimination totale du virus. Il est donc important d'éliminer le virus chez les porteurs chroniques afin d'éviter l'évolution de la maladie. Au cours de cette étude, l'unité de Rétrovirologie moléculaire de l'Institut Pasteur, ainsi que des chercheurs de l'Institut de recherche en infectiologie de Montpellier ont montré qu'une protéine cellulaire, appelée DNase I, capable de dégrader l'ADN, était incorporée dans les particules virales et induisait la dégradation du génome du VHB. Cette protéine, considérée comme un nouveau facteur de restriction antiviral, est exprimée *in vitro* dans un environnement hypoxique (pauvre en oxygène), mais également chez les patients infectés par le VHB. Le but de ce travail est d'utiliser cette protéine pour produire des particules virales contenant cette DNase I afin d'engendrer des particules de type « Cheval de Troie » qui vont cibler les cellules du foie infectées et induisent la dégradation des ADN viraux et cellulaires résidant dans la cellule.

Source : Hallez C. & al, Nat Microbiol., 1<sup>er</sup> avril 2019.

### CIBLER DES PROTÉINES DE L'HÔTE POUR LUTTER CONTRE LES VIRUS *INFLUENZA*

Le groupe *Influenza virus-host cell interactions*, en collaboration avec des chercheurs de l'IBS et de l'université Paris-Descartes, a cherché à cibler un composant cellulaire essentiel pour la réplication des virus *Influenza*, le complexe d'épissage RED-SMU1. Par des approches de cristallographie, de modélisation et de virologie moléculaire, ils ont identifié des molécules synthétiques qui interfèrent avec l'assemblage du complexe RED-SMU1 (voir figure). Les chercheurs ont démontré

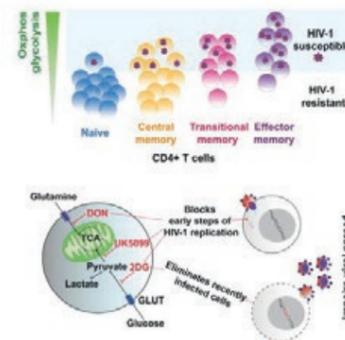


DOMAINE N-TERMINAL DE LA PROTÉINE SMU1 COMPLEXÉ À UNE COURTE HÉLICE-ALPHA DE LA PROTÉINE RED (À GAUCHE) OU À LA MOLÉCULE LSP641 INHIBITRICE DE L'ASSEMBLAGE DU COMPLEXE RED-SMU1 (À DROITE).

que ces molécules réduisaient le taux intracellulaire de complexe RED-SMU1 et inhibaient l'épissage des ARN messagers viraux, ainsi que la multiplication virale tout en préservant la viabilité cellulaire. Ces données ouvrent la voie au développement d'une nouvelle

stratégie antivirale, potentiellement efficace contre un large spectre de virus *Influenza* et moins sujette au développement d'une pharmacorésistance que les antiviraux disponibles.

Source : Ashraf U. & al., Proc Natl Acad Sci USA., 28 mai 2019.



SUSCEPTIBILITÉ DE L'INFECTION DU VIH DANS UNE SOUS-POPULATION DE CELLULES CD4 AYANT UNE ACTIVITÉ MÉTABOLIQUE ÉLEVÉE ET INHIBITEURS UTILISÉS POUR BLOQUER CES VOIES.

### LE MÉTABOLISME CELLULAIRE EST UN DÉTERMINANT MAJEUR DE L'INFECTION DU VIH-1 DANS LES CELLULES T CD4+

Le traitement antirétroviral utilisé aujourd'hui, élaboré pour bloquer l'infection par le VIH, n'est pas capable d'éliminer le virus de l'organisme. En effet, le virus persiste dans des cellules réservoirs, les lymphocytes T CD4, qui sont les principales cibles du VIH. Au cours de cette étude, les scientifiques de l'unité VIH, inflammation et persistance de l'Institut Pasteur et leurs collègues ont identifié les caractéristiques des différentes sous-populations de cellules CD4, associées à l'infection par le VIH. Les expériences ont montré que l'activité métabolique de la cellule, en particulier la consommation

de glucose, jouait un rôle prépondérant dans la susceptibilité à l'infection par le VIH. En effet, le virus cible principalement les cellules ayant une activité métabolique élevée et, pour se multiplier, le virus détourne l'énergie et les produits fournis par la cellule. Cette exigence constitue ainsi une faiblesse pour le virus qui pourrait être exploitée pour cibler les cellules infectées. Les scientifiques ont réussi à bloquer l'infection *ex vivo* grâce à des inhibiteurs de l'activité métabolique, qui ont déjà été étudiés dans le cadre de la recherche sur le cancer.

Source : Valle-Casuso JC & al., Cell metabolism, 5 mars 2019.



GRUPE D'ENFANTS AU SÉNÉGAL EN 2008.

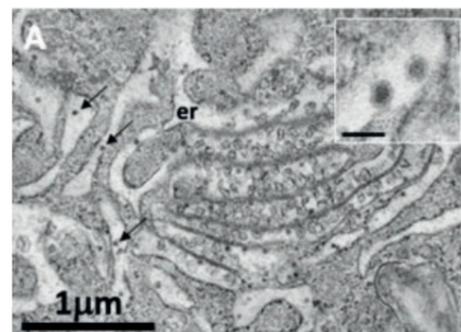
## LE DÉPARTEMENT SANTÉ GLOBALE

Le département de Santé globale développe une approche interdisciplinaire pour l'étude d'enjeux de santé publique de portée mondiale. Les activités du département s'étendent de la science fondamentale à la recherche clinique, et visent aussi à renforcer les actions menées par les équipes pasteurienne à travers le monde dans les domaines de la santé humaine, animale et environnementale, qui sont interdépendants (*One Health*). Ces travaux sont menés avec l'appui des Centres nationaux de référence (CNR) et des Centres collaborateurs de l'OMS (CCOMS) et de l'OIE (CCOIE) dans le cadre de collaborations étroites avec des institutions du monde entier, notamment avec le Réseau International des Instituts Pasteur. Le département étudie plus particulièrement les maladies infectieuses émergentes et réémergentes dans leur globalité : réservoirs et mécanismes de transmission et de persistance des agents pathogènes dans leur environnement, facteurs de virulence, processus physiopathologiques de l'hôte, réponse immunitaire innée et place des vaccins. Le département est dirigé par Arnaud Fontanet.

### IDENTIFICATION D'UN MÉCANISME D'ATTÉNUATION CHEZ LES FLAVIVIRUS

Le virus du Nil occidental (VNO), membre du genre *Flavivirus* et l'un des *Arbovirus* les plus courants dans le monde, est associé à une maladie neurologique grave chez l'homme. Malgré sa réémergence mondiale, il n'existe actuellement ni traitement ni vaccin humain disponibles pour guérir ou prévenir la maladie. La glycoprotéine de membrane (M) a été associée à la pathogenèse induite par le virus. Les chercheurs ont identifié un résidu d'acide aminé clé à la position 36 de la protéine M dont la mutation impacte la sécrétion du VNO et favorise l'atténuation virale. Ils ont également identifié un autre acide aminé à la position M-43 dont la mutation stabilise la substitution M-36 à la fois *in vitro* et *in vivo*. De plus, ils ont constaté que l'introduction des deux mutations ensemble conférerait un phénotype d'atténuation complet et une protection contre un challenge létal avec du VNO de type sauvage, induisant une production importante d'anticorps neutralisants chez la souris. L'étude établit ainsi la protéine M comme nouvelle cible virale pour la conception rationnelle des souches atténuées de VNO. Appliquée à d'autres *Flavivirus*, cette approche devrait aider à concevoir de nouveaux vaccins contre ces virus qui constituent une menace croissante pour la santé humaine mondiale.

Source : J. Basset & al., J. Virol., 8 avril 2020.



### DESCRIPTION DE DEUX NOUVELLES ESPÈCES DE BACTÉRIES RESPONSABLES DE LA COLITE HÉMORRAGIQUE ASSOCIÉE AUX ANTIBIOTIQUES

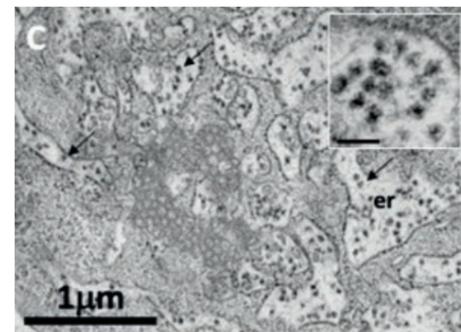
Les bactéries du groupe *Klebsiella* comprennent des agents pathogènes émergents qui provoquent des infections multirésistantes chez l'homme et l'animal. Une classification et un diagnostic précis des différents membres de ce groupe sont la première étape vers la définition de leur importance clinique et le suivi de leur propagation épidémiologique mondiale. Deux nouvelles espèces de *Klebsiella* ont été découvertes l'année dernière en collaboration

avec l'université de Pavie et ont été intégrées dans la taxonomie microbienne en tant que *Klebsiella pasteurii* et *Klebsiella spallanzanii*, en reconnaissance de la contribution de Louis Pasteur et Lazzaro Spallanzani au rejet de la théorie de la génération spontanée des microbes. Les deux espèces ont été isolées de sources environnementales et humaines. Elles sont distinctes mais apparentées à *Klebsiella oxytoca*, qui provoque une colite hémorragique associée aux antibiotiques. Des biomarqueurs pour leur identification rapide ont été découverts, ce qui permettra aux laboratoires de microbiologie de les détecter dans les infections humaines.

Source : Merla C & al., Front Microbiol., 25 octobre 2019.



LES PARTICULES MUTANTES M-36 DU VIRUS WEST NILE SONT RETENUES DANS LA LUMIÈRE DU RÉTICULUM ENDOPLASMIQUE, DANS LES CELLULES DE MAMMIFÈRES INFECTÉES.



### UN NOUVEAU RÉGIME ABRÉGÉ POUR LA PROPHYLAXIE POST-EXPOSITION CONTRE LA RAGE

Lorsque le virus de la rage (RABV) est transmis après la morsure d'un chien enragé, la mort s'ensuit dans tous les cas. L'accès en temps opportun à une prophylaxie post-exposition (PPE) adéquate contre la rage empêche la transmission du RABV dans environ 100 % des cas, mais reste un défi dans les pays en développement endémiques, en particulier pour les populations rurales et pauvres. Un programme de recherche a été déployé à l'Institut Pasteur du Cambodge (IPC) avec l'Institut Pasteur à Paris pour explorer le raccourcissement du calendrier établi des sessions intradermiques en trois séances sur une semaine, au lieu de quatre séances sur un mois auparavant. Les chercheurs ont entrepris un examen épidémiologique approfondi des résultats cliniques chez les « non-compléteurs » (ne complétant pas la PPE) après une morsure par un chien confirmé enragé ou malade, et une étude sérologique prospective autocontrôlée chez les patients mordus par des chiens enragés confirmés. Ces résultats solides ont amené l'Organisation mondiale de la santé à adopter le nouveau « protocole IPC » dans la mise à jour de ses directives : trois sessions par voie intradermique, sur une semaine. Cela réduit les coûts directs (santé) et indirects (déplacements) et améliore l'équité de l'accès à la PPE. Ce schéma vaccinal est maintenant utilisé dans neuf pays.

Source : Cantaert T & al., Lancet Infect Dis., décembre 2019 ; 19(12):1355-1362.

# LA DIRECTION DE LA TECHNOLOGIE ET DES PROGRAMMES SCIENTIFIQUES (DTPS)

La Direction de la technologie et des programmes scientifiques (DTPS) poursuit son ambition de développer un environnement technologique de très haut niveau pour renforcer l'excellence de la recherche pasteurienne.

17 ENTITÉS AU C2RT

3 ENTITÉS AU C2RA

1 ENTITÉ SPIS



1

## CRÉATION DE LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE (PFT) DE CALCUL DE HAUTE PERFORMANCE (HPC)

Cette nouvelle PFT dirigée par Youssef Ghorbal a pour mission de concevoir, mettre en place et maintenir des infrastructures de HPC à destination des scientifiques de l'Institut. En plus d'installer et de gérer les *clusters* HPC (administration, disponibilité, évolution), la PFT apporte support et conseils aux utilisateurs tant dans leurs premiers pas sur les *clusters* que dans l'utilisation optimale des ressources. La PFT met également à disposition un large parc de logiciels de bioinformatique sur les *clusters* et propose son expertise pour optimiser ces logiciels, ainsi que les codes des scientifiques. Enfin, la PFT réalise des développements logiciels spécifiques industrialisés en collaboration avec des entités de recherche pasteurienne.

La DTPS, organisée autour de ses trois pôles d'expertise (le C2RT, le C2RA et le SPIS)\*, accompagne les départements scientifiques dans l'atteinte de leurs objectifs de recherche d'excellence. Elle s'attache, d'une part, à répondre à leurs besoins technologiques et d'expérimentation animale actuels et futurs et, d'autre part, à soutenir la recherche grâce à la mise en œuvre d'actions incitatives en lien avec la stratégie scientifique de l'Institut Pasteur, autour de son nouveau responsable en 2020 : Michael Nilges. Tout au long de 2019, sous la responsabilité de Christophe d'Enfert, la DTPS a assuré aux équipes de recherche un accès aux infrastructures équipées d'un parc de machines à la pointe et animé par des experts de haut niveau. En concertation avec les départements scientifiques, la DTPS a privilégié une politique de mutualisation et de partenariat concernant les besoins en équipements stratégiques.

Par ailleurs, la DTPS contribue, en étroite collaboration avec la Direction des systèmes d'information (DSI), au développement et au déploiement de technologies numériques au service du campus et au renforcement des ressources internes en termes de calcul et de stockage (voir encadré 1 page de droite).

### Un continuum dynamique bâti sur l'articulation des trois pôles d'expertise de la DTPS et la visibilité de leurs activités

Les départements scientifiques bénéficient de l'expertise technologique des entités du **Centre de ressources et recherches technologiques (C2RT)**, notamment :  
 → en accédant à des technologies et méthodologies de pointe ainsi qu'à leurs développements ;

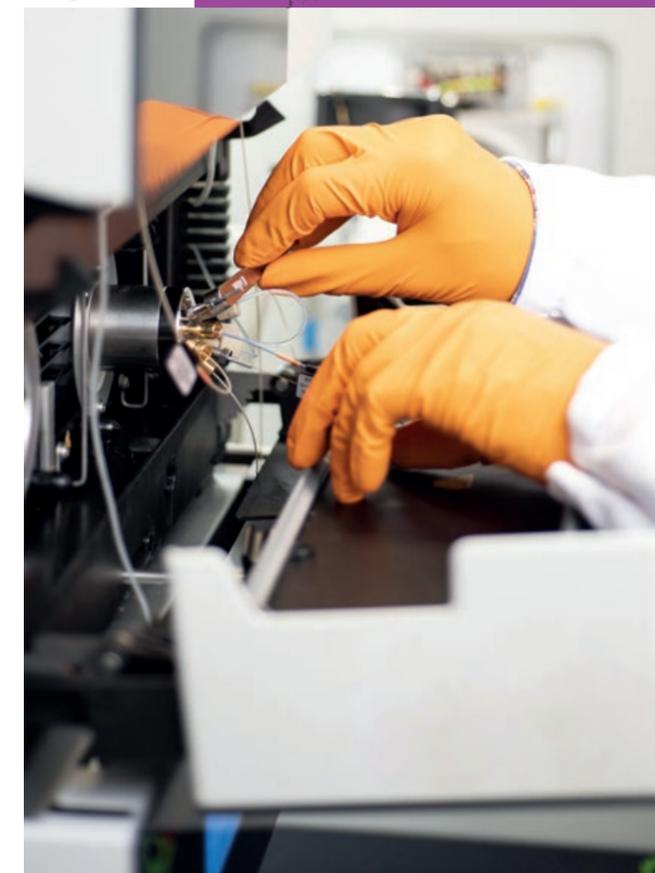
→ et en se formant à l'utilisation de certains équipements pour gagner en autonomie. Une panoplie de technologies diversifiées est ainsi proposée au C2RT couvrant les analyses omiques désormais étendues aux études sur cellule unique, l'imagerie multiéchelle appliquée aux interactions hôte-pathogène, la nano-imagerie avec l'extension des capacités en microscopie cryo-électronique, la conception, la production et l'analyse structurale de biomolécules, la réalisation de tri et de phénotypage cellulaires et la microfluidique et la culture cellulaire 3D (notamment avec la mise en place de la technologie des organes sur puce).



D'autre part, les départements scientifiques ont aussi à leur disposition **Centre de ressources et recherches animales (C2RA)**, qui répond à leurs besoins en expérimentation animale en regroupant l'Animalerie centrale (AC), le Centre d'ingénierie génétique murine (CIGM) et le Centre de production et d'infection des anophèles (CEPIA). Le C2RA apporte ainsi l'infrastructure nécessaire à l'analyse de processus biologiques *in vivo* et à la validation d'approches préventives et thérapeutiques, notamment au travers de la création de modèles animaux et d'une expérimentation animale, et conduite dans les meilleures conditions éthiques et réglementaires.

**Dans le cadre de ses interactions avec les départements scientifiques, la DTPS** a également élaboré un document recensant les bonnes pratiques à mettre en œuvre par les équipes de recherche et les plateformes technologiques pour faire gagner du temps à chacun et donner ainsi au plus grand nombre l'accès aux plateformes (voir encadré 2 page 48).

**Enfin, le Service des programmes incitatifs scientifiques (SPIS)**, qui pilote la mise en place d'actions incitatives scientifiques, propose aux entités de recherche du campus et du Réseau International à la fois des appels à projets variés mais aussi l'organisation d'animations scientifiques ciblées (voir encadré 3 page 49).



\* Le Centre de ressources et recherches technologiques (C2RT), le Centre de ressources et recherches animales (C2RA), le Service des programmes incitatifs scientifiques (SPIS).

## PLUS DE 200 PERSONNES TRAVAILLENT À LA DTPS

**87%** D'INGÉNIEURS ET TECHNICIENS

**13%** DE PERSONNELS ADMINISTRATIF

### QUALITÉ

**6** ENTITÉS SONT CERTIFIÉES ISO 9001

**9** ENTITÉS SONT LABELLISÉES PAR IBISA

## De nouveaux services, outils et méthodes implémentés en 2019

### Équipements en accès en mode autonome

Les entités du C2RT et du C2RA ont mis en place des formations individualisées pour une utilisation autonome de certains équipements.

La plateforme technologique Biomix offre un accès autonome à certains de ses équipements de pointe avec une salle dédiée au génotypage sur puce à ADN et une salle pour réaliser toutes les étapes d'un séquençage à haut débit.

La plateforme de Production et purification de protéines recombinantes (PF3PR) a mis en place des formations individualisées en expression dans les systèmes procaryotes et en purification de protéines.

Les utilisateurs ainsi formés deviennent autonomes sur les systèmes de chromatographie de la plateforme ou dans leur approche expérimentale incluant des protéines recombinantes.

### Nouvelles ressources technologiques mises à disposition

Les entités du C2RT et du C2RA ont également mis à disposition des Pasteuriens plusieurs nouvelles ressources technologiques et expérimentales.

L'UTechS Bio-Imagerie photonique (PBI), grâce à un cofinancement de la Région Île-de-France et de l'Institut Pasteur, a installé un système de criblage en imagerie à haut contenu (HCS) pour soutenir des études sur des modèles de maladies complexes. En partenariat avec l'Institut Pasteur de Corée, l'UTechS PBI développe le système HCS et introduit de nouveaux paradigmes utilisant des réseaux de neurones artificiels.

La plateforme de RMN biologique a incorporé la technologie d'échange hydrogène-deutérium suivie par spectrométrie de masse (HDX-MS), un outil puissant en biologie structurale, complémentaire de la RMN, de la cristallographie et de la cryomicroscopie électronique.

La technologie HDX-MS caractérise les interactions des protéines, leurs changements de conformation, leur dynamique et le repliement des protéines.

### Nouveaux outils et méthodes

En 2019, le CIGM a optimisé la technique d'électroporation de zygotes pour l'intégration de systèmes CRISPR/Cas9 sous toutes leurs formes afin de générer de nouvelles lignées de souris génétiquement modifiées par transgénèse ciblée. L'Animalerie centrale met à disposition des souris à microbiote contrôlé qui sont utilisées pour une étude approfondie des relations entre le microbiote et ses constituants et l'établissement de différentes pathologies, dont celles du système immunitaire. L'UTechS Cytométrie et biomarqueurs a mis en place la méthode *Nano Sorting*, qui optimise la capacité du cytomètre en flux à haute résolution à détecter, analyser et trier les vésicules de taille sous-cellulaire. Appliquée au tri des virus, cette approche a permis d'atteindre une résolution supérieure aux limites théoriques de sensibilité et de caractériser les virions du VIH. Ces résultats ouvrent une nouvelle voie dans l'étude de la biodiversité et la pathogénicité des nanoparticules. L'UTechS Bio-imagerie ultrastructurale a, pour sa part, développé la microscopie électronique CRYO-CLEM (combinaison de la microscopie de fluorescence et de la microscopie électronique en cryogénie).



2

## COMMUNICATION ET BONNES PRATIQUES

Afin de donner un accès au plus grand nombre et d'optimiser le travail commun entre les utilisateurs et les équipes du C2RT et du C2RA tout au long de la vie d'un projet, la DTPS a établi, en collaboration avec les départements scientifiques, un guide de bonnes pratiques. **Par ailleurs, deux brochures dédiées au C2RT et au C2RA ont été réalisées et diffusées.** Les équipes de recherche peuvent ainsi avoir une vue synthétique :

- des expertises, savoir-faire et services que les 20 plateformes du C2RT et du C2RA leur proposent pour l'avancement de leurs projets;
- des étapes à suivre pour se renseigner auprès d'une plateforme, déposer une demande ou initier un travail commun.

3

## LANCEMENT DE NOUVELLES ACTIONS INCITATIVES

Afin de promouvoir l'émergence de projets et de talents au sein de l'Institut Pasteur et de son Réseau International, le SPIS a lancé, en 2019, deux nouveaux appels à projets Programmes Transversaux de Recherche (PTR) et Actions Concertées Inter Pasteuriennes (ACIP) (en collaboration avec la Direction internationale) visant à soutenir des projets de recherche collaboratifs en lien avec le plan stratégique 2019-2023. Afin de renforcer les collaborations entre les scientifiques de l'Institut Pasteur et les cliniciens de l'AP-HP, le SPIS, en lien avec le CRT, a organisé une journée d'animation scientifique, « **Antibio-Storm** », autour de l'antibiorésistance. Dans le cadre de l'axe scientifique prioritaire maladies de la connectivité cérébrale et maladies neurodégénératives, le SPIS a organisé, conjointement avec l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), un **symposium intitulé *Neurosciences and Disease***.

PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023

## LES OBJECTIFS TECHNOLOGIQUES DE LA DTPS

- Renforcer nos capacités d'analyse de données et d'intelligence artificielle *via* une stratégie adaptée.
- Renforcer nos ressources internes en termes de calcul, de stockage et de mise en réseau.
- Créer une infrastructure à même d'analyser simultanément l'hôte, le vecteur et l'agent pathogène en confinement de niveau 3 (animaleries, insectarium, capacités d'imagerie).
- Proposer un ensemble de microscopes cryo-électroniques destinés à des analyses ultrastructurales dans l'environnement cellulaire.
- Offrir des ressources partagées en métabolomique pour la préparation et l'analyse d'échantillons.
- Renforcer notre capacité à proposer des modèles animaux humanisés.
- Renforcer notre capacité d'identification de nouvelles solutions diagnostiques et thérapeutiques.
- Instaurer la collecte et l'analyse partagées des données informatisées (ELN, LIMS).

# LA DIRECTION DES SYSTÈMES D'INFORMATION (DSI)

La Direction des systèmes d'information, au-delà de son rôle pour assurer le bon fonctionnement des infrastructures et du matériel informatique pour tous les Pasteuriens, a une fonction centrale au sein d'un institut de recherche de pointe. Conformément au plan stratégique 2019-2023 de l'Institut Pasteur, la DSI doit « *renforcer les ressources internes en termes de calcul, de stockage et de mise en réseau, et nouer des partenariats avec des fournisseurs de solutions de cloud* ».

Trois projets importants, objets d'investissements exceptionnels en 2019 et prévus par le plan stratégique, contribuent à doter l'Institut Pasteur d'un plateau technologique de pointe, sur des technologies innovantes, en soutenant les recherches utilisant d'importants moyens de calcul et en mettant à disposition une informatique de puissance, de service et d'autonomie pour les chercheurs.

## Faciliter l'accès aux big data

Des prises haut débit de 10 Gb/s sont accessibles à tous les laboratoires qui en font la demande. Leur déploiement a commencé en 2019 et se poursuit en 2020. Ces équipements donnent accès en temps réel aux grands jeux de données scientifiques (*big data*), un besoin croissant en sciences. Quotidiennement, les chercheurs transfèrent des données depuis le point de stockage centralisé vers leur poste de travail. Exemples : en biologie computationnelle avec les données génomiques, ou en neurosciences (un enjeu du plan stratégique) avec les projets d'intelligence artificielle. C'est aussi particulièrement vrai en cryomicroscopie électronique, avec les images produites par le microscope Titan Kryos™, un des plus puissants au monde, qui produit une énorme quantité de données qu'il aurait été impossible de manipuler il y a quelques années... De plus, la puissante connexion internet (plusieurs fois 10 Gb/s avec plusieurs opérateurs) facilite les échanges avec les partenaires, en France et dans le monde.

## Augmenter les capacités de stockage de données

En 2019, les capacités de stockage internes de l'Institut Pasteur ont atteint 25 Po. Soit 25 millions de milliards

de caractères (un fichier – *fastq* – d'un génome humain représente 200 Go) pour stocker et protéger les données produites par les travaux des chercheurs, patrimoine scientifique de l'Institut Pasteur.

## Renforcer la puissance de calcul et d'analyse

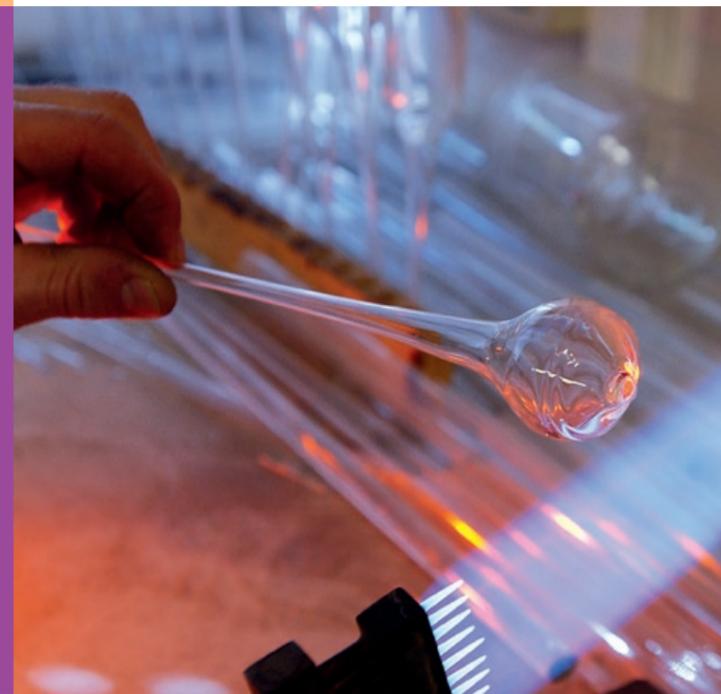
L'analyse des *big data* pose des questions de technologie en termes de puissance de calcul. Traduisant la confiance des scientifiques dans la DSI, un groupe de travail doublement rattaché à la DSI et à la Direction de la technologie et des programmes scientifiques (DTPS) a mis en place un supercalculateur, comparable en puissance à des calculateurs nationaux dans un mésocentre de calcul (du type de ceux partagés entre plusieurs universités), pour analyser les *big data*. Ce *cluster* de calcul accroît sa puissance chaque année (7 000 cœurs de processeurs en 2019, et environ 10 000 en 2020). Dès 2020, un *steering committee* définira périodiquement les orientations de ce *cluster* et la façon de mieux servir les besoins de l'Institut Pasteur.

À ces trois projets majeurs s'ajoute un quatrième : la couverture globale du campus parisien en WiFi !

## Créer des ressources en data management...

La DSI a créé un groupe de *data management* pour structurer les jeux de données, afin qu'elles soient réutilisables et pérennes. Ce groupe a bâti plusieurs solutions pour les chercheurs.

→ Une solution basée sur REDCap, un logiciel développé par l'université américaine de Vanderbilt pour gérer des bases de données en ligne (en particulier le suivi d'essais cliniques).



REDCap est désormais intégré au système d'information de l'Institut Pasteur. Tête de pont sur la promotion de cet outil en France, l'Institut anime la communauté française qui l'utilise. La DSI déploie REDCap sur le campus parisien et dans le Réseau International ; elle a dispensé au Cambodge un cours sur son utilisation.

Les travaux du groupe de *data management* sont réalisés en lien étroit avec le Secrétariat général scientifique (SGS), qui a mis en place un plan de gestion des données, demandé aujourd'hui par de plus en plus de financeurs. Ce besoin en *data management*, en pleine croissance, donne naissance à une plateforme à part entière, rattachée à la DTPS, ce qui est vu par la DSI comme un gage de succès.

## Réfléchir aux nouveaux outils utiles technologiquement au campus

→ Mettre à disposition une plateforme cloud baptisée Owey, qui fournit les services suivants aux chercheurs : hébergement avec capacité très élevée, partage immédiat de données entre sites distants, accès personnalisé et restreint à certaines données, ainsi que sécurisation des données particulièrement sensibles au sein d'un projet (*via* des silos), structuration des données (organisation par site géographique fournissant la donnée, par visite des patients, etc.) indispensable pour les projets de grande ampleur, standardisation de données issues de différentes sources (de diverses plateformes de télémédecine, d'hôpitaux pour des études d'antibiorésistance, des données de différentes équipes de recherche et annotant différemment un même gène, etc.), gestion de métadonnées. Développé dans le cadre du projet Inception\*, Owey est un *data lake* (base de données dotée de puissants outils

d'analyse) non seulement adapté à la mutualisation de données qui peuvent venir du monde entier mais aussi à la recherche pluridisciplinaire. La DSI s'est notamment investie aux côtés de l'équipe de Thomas Bourgeron, responsable de l'unité Génétique humaine et fonctions cognitives, travaillant sur les troubles du spectre autistique : Owey héberge les données européennes du projet AIMS-2-TRIALS, constituant l'une des bases de données multidisciplinaires parmi les plus riches au monde pour la recherche clinique sur l'autisme. Enfin, en interfaçant REDCap avec Owey, la DSI a mis en place un système unique assurant de façon automatisée le partage des données dans le respect du consentement des participants.

→ Permettre aux chercheurs de développer des outils *ad hoc*. La plateforme Owey est basée sur une infrastructure de type *Kubernetes*. Cette infrastructure offre aux utilisateurs (bio-informaticiens, scientifiques) un maximum d'autonomie pour créer leurs propres outils, les déployer et les publier éventuellement sur internet. Forte de cette expertise, la DSI propose désormais des solutions agiles aux chercheurs. C'est par exemple le cas du logiciel *CRISPR Browser\*\**, développé par l'unité Biologie de synthèse, dirigée par David Bikard. Ce type de développement « entre les mains des chercheurs » se révèle plus souple, moins long et moins coûteux qu'auparavant.

→ Favoriser l'utilisation des algorithmes d'intelligence artificielle. Depuis quelques années, la DSI intègre, dans ses systèmes de calcul, des cartes (GPGPU) destinées à faire tourner les algorithmes d'intelligence artificielle (IA). Alliées à l'infrastructure *Kubernetes*, ces cartes ont contribué à produire pour l'unité Imagerie et modélisation de Christophe Zimmer plusieurs méthodes s'appuyant sur des développements récents en IA ayant donné lieu à des publications scientifiques ces deux dernières années. En 2018, la méthode ANNA-PALM\*\*\* (pour améliorer des techniques de microscopie) ; en 2019, le logiciel ImJoy\*\*\*\* (pour faciliter l'adoption de l'IA dans la communauté biomédicale). Notons que l'Institut Pasteur a noué un partenariat avec Nvidia, inventeur des processeurs graphiques maintenant également très utilisés dans les algorithmes d'IA (l'expertise de Nvidia a par exemple été utile à des travaux récents du groupe à cinq ans Décision et processus bayésiens, dirigé par Jean-Baptiste Masson).

→ Déployer des solutions de VDI, *Virtual Desktop Infrastructure*. Virtualiser des postes et des stations de travail est utile, par exemple pour mettre rapidement à disposition des chercheurs des plateformes logicielles sans les faire se déplacer physiquement, lorsque ces plateformes nécessitent d'imposantes configurations informatiques. Avec cette solution de VDI, le temps des chercheurs peut être optimisé pour des formations à distance, des présentations d'outils lors de congrès à l'étranger sans avoir à voyager avec la station de travail, ou encore le partage d'un outil logiciel lourd entre plusieurs utilisateurs. Cette solution a pu, entre autres cas, être déployée pour le hub d'Analyse d'images de Jean-Yves Tinevez.

\* Institut convergences pour l'étude de l'émergence des pathologies au travers des individus et des populations.  
\*\* <https://crispr-browser.pasteur.cloud>.  
\*\*\* <https://annapalm.pasteur.fr>.  
\*\*\*\* <https://imjoy.io>.

# LES PARTENARIATS ACADÉMIQUES NATIONAUX

L'Institut Pasteur développe depuis très longtemps des partenariats « recherche » et/ou « enseignement » avec de nombreux organismes de recherche ou universités franciliennes. Un des objectifs du plan stratégique 2019-2023 est de consolider et développer les partenariats nationaux pour dynamiser l'excellence scientifique de l'Institut.

**A**u travers du développement des partenariats, l'Institut Pasteur poursuit quatre grands objectifs.

→ **Structurer et renforcer** les liens avec les partenaires régionaux en favorisant, entre autres, la création d'unités mixtes situées dans et/ou en dehors de l'Institut.

→ **Favoriser** la venue de chercheurs appartenant à ces institutions de recherche sur le campus de l'Institut Pasteur et, réciproquement, faciliter la mobilité de chercheurs de l'Institut vers des organismes de recherche extérieurs, écoles ou universités, accompagnés éventuellement de personnel scientifique (post-docs, ingénieurs).

→ **Identifier** les établissements de recherche, les équipes et les projets scientifiques pouvant s'inscrire dans ces partenariats et, en particulier, conduire à la création d'unités mixtes de recherche (UMR) et à des mobilités de personnel scientifique.

→ **Promouvoir** un enseignement de très haut niveau pour accroître l'attractivité de l'Institut Pasteur pour les futures générations de chercheurs.

Ces partenariats nécessitent la mise en place d'accords spécifiques pouvant être associés à des accords-cadres qui définissent les modalités de ces collaborations (voir encadré page de droite).

## Un partenariat innovant pour l'Institut de l'Audition

Fait marquant, en 2019, la création de l'Institut de l'Audition montre que l'Institut Pasteur est prêt à inventer de nouveaux modèles de partenariats au service de la science. Ce centre de l'Institut Pasteur est dédié à la recherche fondamentale et médicale, en privilégiant l'interdisciplinarité. Il promeut une approche intégrative des neurosciences de l'audition et va développer des méthodes innovantes de diagnostic

et de traitement préventif et curatif des atteintes auditives. L'Institut de l'Audition est affilié à l'Inserm au travers d'une unité mixte de recherche et comporte aussi des équipes du CNRS. Il a été créé en partenariat avec la Fondation Pour l'Audition, avec son soutien et son appui financier.

## Les partenariats avec les EPST

En ce qui concerne les EPST (établissements publics à caractère scientifique et technologique), les partenaires de longue date de l'Institut Pasteur sont le CNRS et l'Inserm. Le campus pasteurien héberge actuellement de nombreuses entités : équipe de recherche labellisée (ERL), unité mixte de recherche (UMR) et unité de service et de recherche (USR). Ces entités sont colabellisées, soit Institut Pasteur-CNRS (une ERL, dix UMR et deux USR dont le Centre de bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative, créé en 2015, soit Institut Pasteur-Inserm (12 UMR) dont une est située à l'hôpital Necker (Institut Pasteur-Institut Imagine). L'Institut Pasteur héberge également une unité mixte Institut Pasteur-Inrae (Institut national de la recherche agronomique). Enfin, dans le but de favoriser le développement d'une recherche interdisciplinaire associant approches expérimentales et développements méthodologiques, deux unités mixtes ont été créées sur le campus de l'Institut, l'une en partenariat avec l'Institut national de recherche en informatique et en automatique (Inria), l'autre avec l'École polytechnique et le CNRS.

## Les partenariats avec les universités

Ces partenariats couvrent les activités de recherche avec cinq entités mixtes hébergées sur le campus

de l'Institut Pasteur, et essentiellement colabellisées avec l'université de Paris, mais également les activités d'enseignement. En effet, 14 cours sont intégrés dans des parcours de master (niveau master 1 et master 2) de nos universités partenaires (université de Paris, Sorbonne Université, ENS/PSL, Paris-Saclay), 13 cours de l'Institut Pasteur peuvent être validés comme diplômes universitaires (DU) et plus de 20 cours peuvent être validés comme modules d'école doctorale. Ces enseignements sont pour la plupart co-organisés avec les universités de Paris, Sorbonne Université, Paris-Saclay et Paris-Sciences-et-Lettres (PSL). Par ailleurs, 12 cours Pasteur donnent lieu à des ECTS (*European Credits Transfert System*) de l'École Pasteur et du Cnam qui délivrent le mastère spécialisé de santé publique, accrédité par la Conférence des grandes écoles (CGE). Enfin, le programme médecine/sciences est organisé en partenariat avec l'École normale supérieure (ENS), l'Institut Curie et PSL.

## Les partenariats avec l'AP-HP

Afin de soutenir des projets de recherche assurant le continuum de la recherche fondamentale issue des équipes pasteurienne jusqu'à la recherche translationnelle et clinique, l'Institut Pasteur et l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) publient annuellement des appels à projets collaboratifs pour accueillir des médecins hospitaliers (poste d'accueil ou contrat d'interface) ou créer des unités mixtes sur le campus de l'Institut Pasteur. Trois unités mixtes ont été créées pour une durée de cinq ans en 2016 ainsi que, en 2013, une UMR bisite Institut Pasteur-AP-HP-université Paris-Sud.

## L'accueil de chercheurs dits « Orex » (issus organismes de recherche extérieurs)

Les unités mixtes ont pour vocation d'accueillir des chercheurs et des ingénieurs Orex provenant des EPST, des universités, de l'AP-HP, etc. Actuellement, l'Institut Pasteur compte au sein de ces structures mixtes 142 chercheurs et 36 ingénieurs salariés par les organismes partenaires et majoritairement issus du CNRS (81 chercheurs et 17 ingénieurs), de l'Inserm (37 chercheurs et 16 ingénieurs), de l'université de Paris (13 chercheurs-enseignants et cinq hospitalo-universitaires).



## LES MODALITÉS DES COLLABORATIONS « RECHERCHE »

- **Domaine, programme et durée de la collaboration.**
- **Responsables scientifiques du projet et personnel concerné.**
- **Répartition des compétences, du personnel, des moyens intellectuels, financiers et matériels apportés.**
- **Coût prévisionnel et financement de la collaboration.**
- **Valorisation des résultats (publications, propriété intellectuelle, etc.).**

## LES MODALITÉS DES COLLABORATIONS « ENSEIGNEMENT »

- **Intitulé du cours, programme et durée, diplôme(s).**
- **Responsable du cours et composition des comités d'organisation.**
- **Modalités de sélection des étudiants et leur nombre.**
- **Répartition entre les parties des compétences, du personnel, des moyens intellectuels, financiers et matériels apportés.**



**HERVÉ BOURHY**

DIRECTEUR DU CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE RAGE, ÉGALEMENT CENTRE COLLABORATEUR DE L'OMS POUR LA RECHERCHE SUR LA RAGE, ET RESPONSABLE DE L'UNITÉ LYSSAVIRUS, ÉPIDÉMIOLOGIE ET NEUROPATHOLOGIE.  
VOIR PAGES 45 ET 78, POUR EN SAVOIR PLUS SUR UNE NOUVELLE PROPHYLAXIE CONTRE LA RAGE PROPOSÉE PAR HERVÉ BOURHY ET SES COLLABORATEURS. POUR PLUS D'INFORMATIONS SUR LES PHOTOS CI-DESSUS, VOIR PAGE 96.

## 2. MISSION SANTÉ PUBLIQUE

Répondre aux questions de santé publique d'aujourd'hui et chercher à anticiper celles de demain est l'un des défis majeurs de l'Institut Pasteur. Son souhait est de resserrer le lien entre scientifiques et patients en participant à la surveillance épidémiologique et à la recherche clinique.

# LE CENTRE DE RECHERCHE TRANSLATIONNELLE (CRT)

Le CRT favorise le transfert des connaissances fondamentales vers la recherche clinique, et *vice versa*. Le Centre permet aux cliniciens de formaliser de nouvelles hypothèses de recherche et d'améliorer la compréhension des pathologies et la prise en charge des patients.

Le professeur Bruno Hoen a été nommé directeur de la recherche médicale de l'Institut Pasteur et du Centre de recherche translationnelle en octobre 2019. Le Pr Hoen est un spécialiste des maladies infectieuses et tropicales, notamment des endocardites infectieuses, des méningites bactériennes et de l'infection par le VIH. Il a été successivement chef de service dans les CHU de Besançon, de la Guadeloupe, puis de Nancy.



## Créer des partenariats avec des structures médicales et attirer des médecins sur le campus

Depuis la création du CRT, en 2014, des partenariats privilégiés ont été signés avec l'AP-HP, l'hôpital Necker et l'hôpital Sainte-Anne. Par ailleurs, le CRT finance l'accueil, dans des unités de recherche de l'Institut Pasteur, de professionnels hospitaliers (médecins et pharmaciens) juniors ou expérimentés pour qu'ils y développent des projets de recherche translationnelle. Ainsi, le Dr Chantal Henry, psychiatre recrutée par ce biais, a publié un article en 2019 apportant un nouvel éclairage sur l'action du lithium dans le trouble bipolaire.

## Favoriser l'émergence de nouveaux projets translationnels et leur donner plus de visibilité

Le panel d'événements scientifiques du CRT favorise les rencontres cliniciens/chercheurs pour promouvoir les collaborations. Ainsi, des médecins interviennent mensuellement sur le campus lors des Quarts d'heure Pasteur Médecine, dont les enregistrements sont ensuite mis en ligne\*. Cette année, les axes stratégiques antibiorésistance et maladies neurodégénératives et maladies de la connectivité ont été mis en avant *via* l'organisation, avec le service des programmes incitatifs, de deux rencontres entre cliniciens et chercheurs.

\* <https://www.youtube.com/channel/UCWuRt-UrE7bWnz820pcFEDQ/featured>

## Faire avancer la recherche clinique dans le Réseau International

L'initiative INCREASE (*International Network Clinical Research Sustainable Initiatives*) aide à concevoir des projets de recherche clinique et de recherche translationnelle impliquant le Réseau International. En collaboration avec Epicentre, l'année 2019 a été marquée par le lancement de l'essai clinique ESAA visant à évaluer l'action d'un antivenin en conditions de vie réelle au Cameroun.

## L'Opendesk et l'accompagnement de la recherche translationnelle

Depuis 2017, l'Opendesk du Centre de recherche translationnelle (CRT) oriente les chercheurs pour la mise en place de projets de recherche impliquant la personne humaine en les accompagnant dans les démarches éthico-réglementaires ou administratives grâce à son comité d'experts internes et externes. En 2019, le CRT et ses partenaires ont conduit une réflexion afin d'améliorer le service rendu aux scientifiques et ont émis dix recommandations à mettre en place au cours des années 2020 et 2021.



## LES TROIS STRUCTURES COMPOSANT LE CRT

● **La coordination clinique du CRT** assure le montage et le suivi des projets de recherche menés en France et à l'international, suite à l'Opendesk. En 2019, cette structure a mis en place deux groupes de travail suivant les recommandations émises, afin d'établir une grille d'évaluation des risques et une politique d'engagement de la responsabilité institutionnelle des recherches. Ces éléments constituent les premières étapes de l'amélioration du service rendu à la communauté scientifique. Par ailleurs, cette équipe a tissé de nouveaux partenariats essentiels à la mise en place d'un essai clinique national évaluant l'efficacité d'une combinaison d'antibiotiques dans la maladie de Verneuil, essai initié par les médecins du Centre médical de l'Institut Pasteur.

● **La plateforme ICAREB** anime deux cohortes prospectives de volontaires et gère les collections de ressources biologiques associées, qui sont ouvertes à la communauté scientifique. L'équipe ICAREB joue, d'autre part, un rôle d'investigation clinique comme pour le projet *Zikasmell*, pour lequel une soixantaine de témoins non infectés par le virus Zika ont été recrutés afin de comparer ces témoins avec des personnes infectées. Et pour la première fois en 2019, un projet de recherche a pu être conçu en étroite collaboration avec une association de patients dans le cadre d'une étude sur la polyposse familiale.

● **La coordination technologique du CRT** est coaffiliée au Centre de ressources et recherches technologiques. Elle propose un catalogue unique de technologies de pointe adaptées à la recherche translationnelle. En 2019, un nouvel équipement a été installé pour cultiver des cellules dans des conditions de pression d'oxygène physiologique semblables à celles existant dans les tissus. Par ailleurs, un portail web unique regroupant toutes les technologies de l'Institut Pasteur dédiées à l'analyse de l'expression génétique de cellules uniques a été mis en place. Enfin, une nouvelle méthode de tri a été établie afin de sélectionner des particules plus petites que les cellules comme des particules virales du VIH.

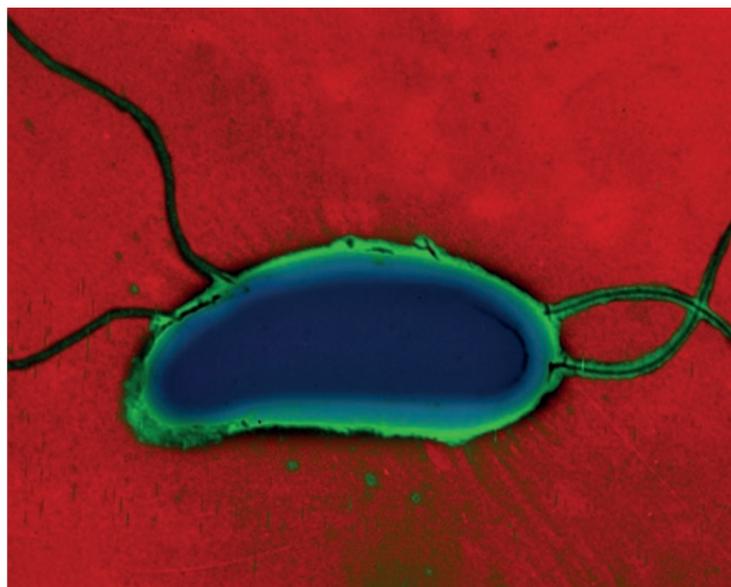
PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023

## SOUTIEN DU CRT AU PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023

- Une rencontre a été réalisée entre chercheurs et médecins de l'Institut Pasteur et de l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière afin de renforcer le partenariat entre ces deux structures.
- 12 événements ont été organisés en 2019 afin d'amplifier les échanges entre acteurs scientifiques et médicaux.
- 11 praticiens hospitaliers sous convention pour développer des projets translationnels en 2019.

# LES CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE (CNR)

L'Institut Pasteur héberge 14 CNR en France métropolitaine (12 à Paris et deux à Lyon) et quatre CNR-laboratoires associés en Guyane jusqu'en 2022. Ce mandat de cinq ans des CNR, attribué par l'agence nationale de santé publique Santé publique France (SpF), a débuté le 1<sup>er</sup> avril 2017.



En appui des autorités sanitaires, et en lien avec les activités de recherche de leurs unités, les CNR remplissent quatre grandes missions de santé publique :

- le diagnostic et l'expertise microbiologique ;
- le conseil aux professionnels et aux autorités de santé ;
- la contribution à la surveillance épidémiologique ;
- la contribution à l'alerte.

Très visible du grand public à l'occasion de crises sanitaires graves, l'activité des CNR s'appuie sur l'expertise des chercheurs pasteurien et la capacité de l'Institut à transférer ses innovations, qu'elles soient scientifiques ou technologiques, au domaine de la santé publique.

## L'épidémie de choléra au Yémen décryptée grâce à la génomique

Les chercheurs de l'Institut Pasteur (CNR des Vibrions et du choléra, et unité des Bactéries pathogènes entériques), en collaboration avec le Wellcome Sanger Institute et plusieurs organisations internationales, ont étudié la plus grande épidémie de choléra de ces dernières décennies, survenue au Yémen, pays situé à la pointe sud-ouest de la péninsule arabique et actuellement en guerre. Depuis septembre 2016, plus d'un million de personnes ont été touchées par cette infection diarrhéique aiguë et 2 300 en sont mortes. L'épidémie a connu une première vague en 2016, puis une explosion en 2017, laissant penser que deux souches bactériennes distinctes étaient en cause. Grâce au séquençage haut débit du génome de souches

bactériennes apparues au Yémen et dans les pays voisins entre 2014 et 2017, les chercheurs ont pu analyser l'accumulation de petites mutations ponctuelles dans le génome des bactéries au fil des générations et remonter l'arbre généalogique. Les souches à l'origine des deux vagues épidémiques appartiennent à une seule et même lignée, qui n'arrive pas directement d'Asie du Sud ou du Moyen-Orient mais de la corne de l'Afrique, de Tanzanie et du Kenya.

Autre résultat : les souches yéménites sont sensibles à plusieurs antibiotiques couramment utilisés pour traiter le choléra, mais aussi aux polymyxines : une souche sensible aux antibiotiques peut donc faire un million de cas de choléra et, à l'inverse, une multirésistance aux antibiotiques n'est pas forcément associée à une plus grande virulence. Cette étude illustre la nécessité d'associer données épidémiologiques et données de laboratoire pour suivre la circulation des souches et mieux contrôler le choléra. Ces résultats participent à l'avancement de la feuille de route mondiale de la *Global Task Force on Cholera Control* lancée par l'OMS visant à réduire de 90 % le nombre de décès dus au choléra d'ici à 2030.

Source : François-Xavier Weill, Marie-Laure Quilici & al., Nature, 2 janvier 2019.

## Surveillance microbiologique de *Listeria* en France, et expertise internationale

Le CNR *Listeria* effectue, en lien avec les autorités de santé publique et de sécurité alimentaire, la surveillance microbiologique de *Listeria* en France. Durant l'année 2019, il a ainsi séquençé plus de 2 000 souches de *Listeria*

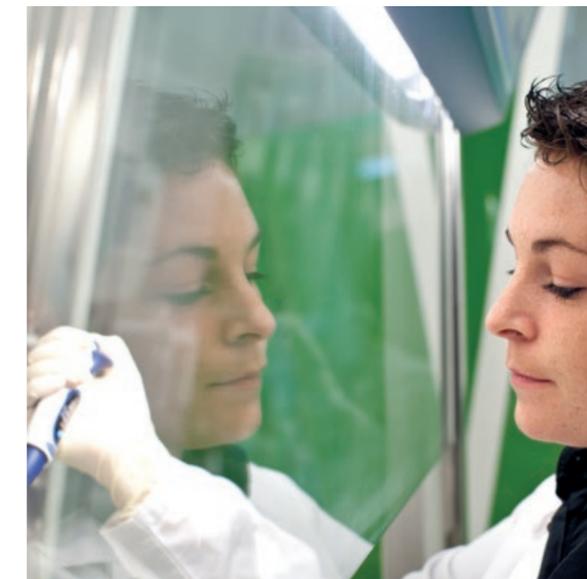
*monocytogenes* d'origine clinique et alimentaire grâce à la plateforme de séquençage P2M, qui ont ensuite été typées par la méthode dite du « cgMLST », qui est devenue la méthode de référence pour l'analyse des génomes de cette bactérie. Ces analyses permettent de repérer les cas groupés (*clusters*) liés à une source commune et d'identifier cette dernière, afin de prévenir la survenue d'une épidémie. L'équipe du CNR est également en charge du Centre collaborateur de l'OMS *Listeria*. Dans ce cadre, elle a été amenée à collaborer avec des collègues microbiologistes et épidémiologistes du *National Institute for Communicable Diseases* à Johannesburg, en Afrique du Sud, dans le cadre des investigations de la plus grande épidémie de listériose recensée à ce jour (937 cas). Le CCOMS *Listeria* a participé à des enquêtes de terrain et a été impliqué dans le typage des souches d'origine clinique, alimentaire et environnementale. L'épidémie était due à la consommation de mortadelle industrielle (Polony) produite dans une usine dont la chaîne de production était contaminée. Les résultats de ces investigations ont donné lieu à une publication dans le *New England Journal of Medicine*.

Source : Thomas J & al., N Engl J Med., 13 février 2020.

## Investigations de TIAC : une approche syndromique efficace et appréciée des autorités de santé

En 2019, le CNR Bactéries anaérobies et botulisme a été sollicité à 13 reprises (quatre fois plus qu'en 2018) pour participer à l'investigation microbiologique et épidémiologique de toxi-infection alimentaire collective (TIAC) à *Clostridium perfringens* ou *Bacillus cereus* survenue dans des unités militaires, des Ehpad ou des restaurants d'entreprise. Ces bactéries sont fréquemment à l'origine de maladies de source alimentaire et les manifestations cliniques sont quasi identiques, ce qui rend les enquêtes vétérinaires et alimentaires difficiles tant que le germe n'a pas été isolé et identifié. Le CNR a développé une PCR\* temps réel ciblée sur les gènes des principaux facteurs de virulence de ces bactéries qui peut être mise en œuvre dès réception des selles des patients ou aliments suspects pour une orientation et une réponse rapide, dans la journée, aux autorités de santé. Dans un second temps, les souches des selles des patients et des aliments sont isolées et leurs génomes séquençés sur la plateforme de Microbiologie mutualisée de l'Institut Pasteur pour compléter le toxintypage, vérifier qu'elles sont identiques, comparer aux souches isolées d'autres TIAC et donner l'alerte dans l'éventualité où où une même souche serait à l'origine de plusieurs cas dans une même unité de lieu, de temps ou un même type d'aliment. Des flocons de purée contaminés par des spores de *Bacillus cytotoxicus* sont ainsi fortement suspectés d'être à l'origine d'une TIAC ayant entraîné le décès de cinq personnes (enquête en cours).

\* Technique d'amplification enzymatique.



## 14 CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE

- CNR BACTÉRIES ANAÉROBES ET BOTULISME
- CNR COQUELUCHE ET AUTRES BORDETELLOSES
- CNR CORYNEBACTÉRIES DU COMPLEXE *DIPHThERIAE*
- CNR *ESCHERICHIA COLI*, *SHIGELLA* ET *SALMONELLA*
- CNR FIÈVRES HÉMORRAGIQUES VIRALES
- CNR HANTAVIRUS
- CNR LEPTOSPIROSE
- CNR *LISTERIA*
- CNR MÉNINGOCOQUES ET *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*
- CNR MYCOSES INVASIVES ET ANTIFONGIQUES
- CNR PESTE ET AUTRES YERSINIOSES
- CNR RAGE
- CNR VIBRIONS ET CHOLÉRA
- CNR VIRUS DES INFECTIONS RESPIRATOIRES (DONT LA GRIPPE)

# LE CENTRE MÉDICAL (CMIP)

Le Centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP) est l'entité de l'Institut à Paris en contact direct avec les patients : centre de vaccinations, consultations de maladies infectieuses et tropicales, de médecine des voyages, d'allergologie et centre antirabique. Il est certifié ISO 9001 v2015 depuis 2018.



Le centre de vaccinations internationales (CVI) de l'Institut Pasteur est le centre de référence pour ceux qui veulent voyager dans des pays où l'environnement et les conditions sanitaires diffèrent de celles que l'on trouve habituellement sur le territoire français. Sa réputation attire un nombre important de personnes désireuses de se faire vacciner, mais souhaitant également obtenir des renseignements spécifiques liés aux voyages programmés.

## La vaccination et la médecine des voyages

Le CVI et la consultation de médecine des voyages voient passer deux catégories de voyageurs, ceux qui viennent pour des raisons personnelles (voyages familiaux, de loisirs ou culturels – comme les pèlerinages), et ceux qui viennent pour des raisons professionnelles, qu'il s'agisse de personnels d'institutions publiques, d'entreprises, ou en particulier d'ONG, ayant contractualisé avec l'Institut Pasteur. Ces voyageurs sont vus avant leur départ, parfois aussi à leur retour. Cette activité de médecine des voyages se retrouve très souvent au cœur de l'actualité épidémiologique internationale en cas de pathologie infectieuse émergente, activité dans laquelle l'expertise du Centre médical est reconnue. Ce fut le cas tout au long de l'année 2019 avec l'épidémie de maladie à virus Ebola apparue en 2018 en République démocratique du Congo, qui a motivé le départ de nombreux volontaires humanitaires pris en charge initialement au CMIP.

## Les consultations médicales

Outre les vaccinations et les conseils aux voyageurs, en particulier pour les patients fragiles (VIH, transplantés d'organes, autres déficits immunitaires) et les voyageurs humanitaires, une part importante de l'activité du CMIP reste consacrée à la prise en charge de maladies importées au retour de voyages (paludisme, dengue, rickettsioses, leishmaniose, amibiase, etc.), à l'infection par le VIH ou les virus des hépatites, et aux maladies infectieuses cosmopolites comme la maladie de Lyme.

## CE QU'ILS DISENT DE NOUS

« MERCI POUR L'ACCUEIL, LES CONSEILS, TANT DES INFIRMIÈRES QUE DES MÉDECINS. BRAVO À ELLES, JE SUIS IMPRESSIONNÉE ! ET MERCI. »

« EXCELLENTS CONSEILS, EXCELLENT SERVICE. INDISPENSABLE POUR FAIRE LE POINT AVANT DES VOYAGES ET AVOIR DES DERNIÈRES INFOS À JOUR. PRÉCIEUX ! MERCI ! »

Verbatims issus du formulaire renseigné par les usagers du Centre médical, dans le cadre du programme d'amélioration continue de la qualité de l'accueil et de la prise en charge du patient.

Certaines de ces pathologies sont suivies en collaboration avec le CHU Necker-Enfants malades, au travers du Centre d'infectiologie Necker-Pasteur (CINP). Dans ce cadre, la plupart des médecins du service des maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Necker-Enfants malades exercent leur activité de consultation au CMIP, aux côtés des médecins pasteuriens. Ensemble, ils suivent, entre autres, une importante file active de patients infectés par le VIH ou les virus des hépatites, à l'origine d'une activité de recherche clinique. Parmi les autres consultations spécialisées, citons la dermatologie, avec notamment la prise en charge de patients atteints de la maladie de Verneuil : le CMIP suit une importante file active de patients et constitue un centre d'expertise internationalement reconnu. Le Centre de traitement antirabique prend en charge et traite les patients suite à une exposition au virus de la rage (par morsure, griffure, léchage sur plaie ou muqueuse), le plus souvent à l'occasion d'un voyage à l'étranger. La consultation d'allergologie prend quant à elle en charge tous les types d'allergie avec son équipe pluridisciplinaire.

## La recherche clinique

Le CMIP participe à la recherche clinique, directement corrélée avec ses orientations médicales : cohortes dans le domaine de l'infection à VIH, le plus souvent en lien avec l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), physiopathologie de la maladie de Verneuil (génétique et immunologie, en collaboration avec la plateforme ICAReB, des unités du campus de l'Institut Pasteur et l'hôpital Necker-Enfants malades), vaccinologie (analyse rétrospective de la réponse immunitaire à la vaccination antirabique post-exposition chez des personnes présentant une immunodépression, à partir des données du CAR – centre antirabique). Un essai thérapeutique comparatif dans la maladie de Verneuil a vu son financement accepté par le programme hospitalier de recherche clinique (PHRC) national et devrait débuter fin 2020 : son objectif est de valider le traitement préconisé actuellement par les dermatologues du CMIP. Les connaissances nouvelles générées par ces projets justifient pleinement la place du CMIP au sein du Centre de recherche translationnelle et du futur Centre de vaccinologie prévu dans le cadre du nouveau plan stratégique.



71 117 VACCINS ADMINISTRÉS

55 827 PASSAGES AU CENTRE DE VACCINATIONS INTERNATIONALES

11 013 CONSULTATIONS DE PATHOLOGIES INFECTIEUSES, TROPICALES ET DE MÉDECINE DES VOYAGES

2 865 CONSULTATIONS AU CENTRE ANTIRABIQUE

1 508 CONSULTATIONS D'ALLERGOLOGIE

PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023

## UNE ACTION FORTE DU CMIP

Le CMIP s'appuie sur le Centre de vaccinations internationales dans le cadre du regroupement des forces dans le domaine de la vaccinologie associant immunologistes, microbiologistes, épidémiologistes et spécialistes du vaccin ainsi que le Centre d'investigation clinique de vaccinologie Cochin-Pasteur et le Centre de Recherche Translationnelle de l'Institut Pasteur.



**CLAIRE HÉRITIER**

RESPONSABLE DES CONTRATS DE PARTENARIATS INTERNATIONAUX  
AU SEIN DU SERVICE TRANSFERT DE TECHNOLOGIES ET ENTREPRENEURIATS.  
VOIR PAGE 65 POUR EN SAVOIR PLUS SUR LES PARTENARIATS DE L'INSTITUT PASTEUR.  
POUR PLUS D'INFORMATIONS SUR LES PHOTOS CI-DESSUS, VOIR PAGE 96.

# 3. MISSION DÉVELOPPEMENT DES APPLICATIONS DE LA RECHERCHE

Acteur de premier plan de l'innovation, l'Institut Pasteur développe continuellement les applications de sa recherche. Partenariats industriels, création de start-up et déclarations d'invention sont autant d'atouts qui soutiennent le développement, la maturation et le transfert de technologies.

# LES APPLICATIONS DE LA RECHERCHE ET LE TRANSFERT DE TECHNOLOGIES

La Direction des applications de la recherche et des relations industrielles est responsable de la quatrième mission de l'Institut Pasteur : le développement de l'innovation et le transfert de technologies. Son rôle est d'accompagner tout le processus d'innovation : identification d'applications potentielles, protection, développement de l'innovation, promotion, transfert et gestion post-contractuelle. L'objectif est d'accélérer la mise sur le marché des solutions et produits médicaux pour les patients par le biais de partenariats industriels, de licences ou de créations de start-up.

**50** DÉCLARATIONS D'INTERVENTION

**14** NOUVEAUX BREVETS PRIORITAIRES ET 16 DÉPÔTS PROBATOIRES

**246** CONTRATS INDUSTRIELS SIGNÉS EN 2019

**285** CONTRATS INDUSTRIELS EN GESTION

**G**âce à son approche multidisciplinaire et transversale de la recherche, l'Institut Pasteur jouit d'une position idéale pour transformer ses technologies et innovations en avancées diagnostiques, vaccinales, thérapeutiques ou technologiques pour les patients. En 2019, la Direction des applications de la recherche et des relations industrielles (DARRI) a poursuivi le déploiement de sa stratégie avec notamment l'aboutissement d'une nouvelle organisation interne, la mise en place d'un accélérateur de l'innovation, l'optimisation du positionnement des brevets sur des domaines stratégiques et l'intensification de la promotion de l'activité inventive de l'Institut Pasteur.

## Protéger les inventions

En 2019, 50 déclarations d'invention ont été enregistrées, générant le dépôt de 14 nouveaux brevets prioritaires et 16 dépôts probatoires (logiciel, savoir-faire, matériel biologique). En accord avec la stratégie de maturation des inventions et les orientations retenues par l'Accélérateur de l'innovation, des priorités ont volontairement été accordées à des projets sélectionnés pour leur haut potentiel de transfert et de développement. Cette année a été marquée par la délivrance d'un nouveau brevet américain renforçant et prorogeant la protection de la plateforme Lentivirus dans ses applications vaccins, en thérapie génique et en thérapie cellulaire telles les thérapies CAR-T cells. Le développement d'un kit de diagnostic de la pneumocystose en collaboration avec un partenaire industriel a été sécurisé par la délivrance du brevet en Europe.



De même, la délivrance d'un brevet large couvrant l'évaluation des capacités immunitaires d'un individu a conduit à un accord de licence avec l'un des partenaires historiques de l'Institut Pasteur. À terme, ce kit profitera aux patients présentant un risque associé à une immunodépression et à des patients sous traitement ayant des effets immunodépresseurs.

## Détecter, financer et développer l'innovation

La détection de l'innovation nécessite de sensibiliser les chercheurs à la valorisation industrielle des résultats de leurs travaux. Les rencontres individuelles sont privilégiées pour informer les scientifiques des enjeux sociétaux et industriels des applications de leur recherche, ainsi que des manifestations sur le campus (« Welcome day », séminaires, journées départementales ou thématiques, etc.). En 2019, une série d'outils de financement et d'accompagnement des différentes phases de l'innovation ont également été mise en œuvre pour encourager la créativité, l'innovation et l'esprit d'entreprise des chercheurs de l'Institut Pasteur. Ainsi, 18 nouveaux programmes innovants de recherche, à un stade précoce ou avancé, ont été soutenus par la DARRI en association avec l'institut Carnot Pasteur Microbes & Santé, avec des durées de financement de 12 ou 24 mois.

Un comité d'experts pasteuriens et externes a été constitué pour labelliser quelques programmes de recherche à fort potentiel d'innovation. L'Accélérateur de l'innovation, lancé également en 2019, doit assurer un développement optimal des projets sélectionnés via un effort financier et un accompagnement poussé des projets. L'ambition est de générer un *pipeline* de sept à dix projets à terme. Actuellement, cinq laboratoires à visée fondamentale et translationnelle sont adossés à l'Accélérateur de l'innovation avec pour mission d'optimiser le transfert de technologies aux industriels. Une étroite collaboration avec l'équipe de *business development* aide à mieux appréhender les attentes et besoins des partenaires industriels ou à soutenir les chercheurs dans la création de start-up.

## Développer de nouveaux partenariats

En plus des contrats de licence, l'année 2019 a été marquée par la signature de plus de 40 collaborations R&D, dont les plus marquantes sont les suivantes.  
→ **Accord de collaboration et de licence avec Bill & Melinda Gates Medical Research Institute (GMRI)** afin de développer un vaccin quadrivalent contre les infections causées par *Shigella* et accorder à GMRI une licence exclusive et gratuite dans les pays en développement.



## RENFORCER LES ÉCHANGES AVEC L'INDUSTRIE À TRAVERS LES CIFRE

**Le dispositif des conventions industrielles de formation par la recherche (CIFRE) a pour objectif de favoriser le développement de la recherche partenariale public-privé en cofinçant la formation d'un doctorant recruté par une entreprise. La mission de recherche confiée à l'étudiant s'inscrit dans la stratégie de R&D de l'acteur industriel ; elle est partagée avec un laboratoire académique, encadrée par un contrat de collaboration, et servira de support pour la préparation de la thèse du doctorant, en conformité à l'arrêté du 7 août 2006 relatif à la formation doctorale. L'Institut Pasteur a accompagné en 2019 la formation de sept doctorants dans le cadre de projets de recherche conjoints.**

→ **Partenariat cadre avec Sensorion** et l'unité Génétique et physiologie de l'audition, dirigée par le Pr Christine Petit, dans le domaine de la thérapie génique pour la restauration, le traitement et la prévention des problèmes auditifs avec un programme spécifique visant à corriger des formes monogéniques héréditaires de surdité parmi lesquelles les surdités causées par une mutation du gène codant pour l'otoferline.

→ **Collaboration R&D entre la société OM PHARMA** et le groupe Inflammation et immunité des muqueuses, dirigé par Molly Ingersoll, au sein de l'unité Immunobiologie des cellules dendritiques.

### Consolider des partenariats clés

→ En 2019, le projet de Lars Rogge, de l'unité Immunorégulation, a été sélectionné pour recevoir un financement dans le cadre du programme **Sanofi Innovation Awards Program**. Son projet porte sur l'étude de la signature de la réponse immunitaire en corrélation avec les réponses thérapeutiques à la thérapie anti-TNF.

→ Suite à l'accord-cadre signé en 2017 avec le **groupe Hoffman-Laroche** facilitant les interactions avec les sociétés du groupe (Genentech, Roche Pharma, Institut Roche), deux nouveaux accords de collaboration R&D ont été signés, l'un avec l'unité d'Uwe Maskos de Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques, et l'autre avec le groupe à cinq ans de Marcel Hollenstein (chimie bio-organique des acides nucléiques).

## RENOUVELLEMENT DU LABEL CARNOT POUR L'INSTITUT PASTEUR

À la suite de l'appel à renouvellement lancé en juin 2019, l'Institut Pasteur a obtenu à nouveau la labellisation de l'institut Carnot Pasteur Microbes & Santé (iC PMS). L'Institut Pasteur est labellisé Carnot depuis la création du label en 2007, pour la qualité scientifique de ses travaux et le professionnalisme de ses activités de transfert technologique.

En 2019, une nouvelle organisation a été mise en place pour favoriser une articulation efficace entre les activités de la DARRI et celles de l'iC PMS, facilitant, par exemple, la mise en œuvre d'un programme commun de financement de l'innovation. L'Accélérateur de l'innovation, créé en 2019 pour soutenir des projets de recherche à fort potentiel industriel de l'Institut Pasteur, est également cogéré entre la DARRI et l'iC PMS.

« Je suis ravi de cette nouvelle labellisation qui conforte nos choix stratégiques pour nous adapter aux profonds changements connus dans l'industrie de la santé, ces dernières années, et aux évolutions des biotechnologies. En associant stratégies de financement, support technique et expertise commerciale, l'Accélérateur de l'innovation est l'outil dont nous avons besoin pour favoriser les partenariats industriels et accélérer la mise sur le marché de solutions et produits médicaux issus de nos laboratoires. »  
Jean-Christophe Olivo-Marin, directeur de l'institut Carnot Pasteur Microbes & Santé.

→ La société **Oncovita** développe de nouvelles solutions thérapeutiques, en particulier pour le traitement de divers cancers. *Spin-off* de l'Institut Pasteur, la société a signé en 2019 un accord de licence exclusif pour le développement, la fabrication et la commercialisation de nouveaux virus oncolytiques issus de la plateforme propriétaire « rougeole ».

→ Theravectys, *spin-off* de l'Institut Pasteur, a pour mission le développement de nouvelles solutions vaccinales et prophylactiques pour le traitement et la prévention de maladies infectieuses. En 2019, l'Institut Pasteur et Theravectys ont réaffirmé leur collaboration pour booster le développement d'un *pipeline* étayé de produits en développement en prolongeant de deux ans leur laboratoire commun créé en 2017.



PLAN  
STRATÉGIQUE  
2019-2023

## LES ENJEUX DE L'INNOVATION

1. Mieux impliquer le campus et l'ensemble des acteurs concernés de manière transversale dans le développement des applications de la recherche.
2. Mettre en place un comité consultatif de l'innovation et des correspondants valorisation dans les départements et les centres.
3. Mettre en place une politique plus active de détection et de soutien aux projets innovants.
4. Trouver des solutions innovantes pour faire participer des acteurs externes (fonds d'investissement, industriels, BPI, etc.) à toutes les phases du processus d'innovation, et notamment la phase amont (preuve de concept).
5. Soutenir en amont de leur création les projets de start-up.
6. Développer des partenariats avec des incubateurs pour prendre le relais dès la phase de création des start-up.
7. Créer des *spin-off*.

### Évaluer la sécurité et l'efficacité de produits de santé

En 2019, plusieurs études cliniques se sont poursuivies chez nos partenaires licenciés.

→ Le projet de développement d'un candidat vaccin contre le virus Lassa mené dans le cadre du partenariat avec la société **Themis Biosciences** et soutenu par la **Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI)**, en collaboration avec l'équipe de Sylvain Baize, a franchi une étape importante par le démarrage des essais cliniques de phase I en octobre 2019.

→ Consécutivement à l'autorisation de la **Food and Drug Administration (FDA)** pour le lancement des essais cliniques de phase I dans le traitement des maladies inflammatoires des intestins avec un cocktail de phages mis au point avec les équipes de Laurent Debarbieux, la société **Ferring Pharmaceuticals** a débuté les essais cliniques aux États-Unis en traitant le premier patient en mai 2019.

→ Après avoir publié d'excellents résultats sur les essais de phase II dans le développement d'un vaccin contre le chikungunya basé sur la technologie vecteur rougeole, **Themis Biosciences** a obtenu de la FDA le bénéfice d'une procédure accélérée pour accompagner prioritairement l'entrée en phase III. Le chikungunya est une maladie transmise par les moustiques pour laquelle il n'existe actuellement ni traitement, ni option de prévention.





**LLUIS QUINTANA-MURCI**

**RESPONSABLE DE L'UNITÉ GÉNÉTIQUE ÉVOLUTIVE HUMAINE.**  
DÉCOUVREZ LA NOMINATION DE LLUIS QUINTANA-MURCI AU TITRE DE PROFESSEUR  
AU COLLÈGE DE FRANCE, PAGE 18. POUR PLUS D'INFORMATIONS SUR LES PHOTOS CI-DESSUS,  
VOIR PAGE 96.

# 4. MISSION ENSEIGNEMENT & FORMATION

Un public cosmopolite d'étudiants, de doctorants et de professionnels de santé bénéficie d'un enseignement scientifique et médical de pointe dispensé à l'Institut Pasteur dont l'ambition est de former une nouvelle génération de scientifiques fortement engagés dans les problématiques de santé publique au niveau mondial.

# TRANSMETTRE ET PARTAGER LES SAVOIRS SCIENTIFIQUES

L'enseignement et la formation sont au cœur des missions de l'Institut Pasteur, héritage de son fondateur, Louis Pasteur. Depuis 130 ans et le premier cours de microbiologie d'Émile Roux, en 1889, l'Institut Pasteur joue un rôle essentiel dans l'enseignement des sciences de la vie au niveau international.

Chaque année, plus de 1 200 étudiants, doctorants et professionnels, originaires d'environ 70 pays, participent à l'un des 60 cours et ateliers dispensés à l'Institut Pasteur, à Paris, ou au sein de l'un des 32 instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP). Plus de 600 jeunes scientifiques sont également accueillis au sein des laboratoires du campus parisien pour y être formés à la profession de chercheur et réaliser leur projet de recherche de licence, de master et de doctorat.

## Un cadre unique pour la formation en science et en recherche

De par l'excellence de ses recherches, l'Institut Pasteur offre un cadre unique de formation par l'expérience pour les jeunes scientifiques, qui, accueillis dans les différents laboratoires, peuvent effectuer leur stage de formation, du premier cycle d'études supérieures des universités jusqu'au doctorat. En parallèle, l'Institut Pasteur offre la possibilité de suivre des cours d'excellence, de niveau master ou doctorat, ainsi que des cours professionnalisants en sciences, reconnus par des diplômes d'université. Les cours à Paris sont organisés par des chercheurs du campus, avec la participation d'enseignants issus d'organismes partenaires en France (université de Paris, Sorbonne Université, Paris-Saclay, Paris-Sciences-et-Lettres, Institut Curie, CNRS, Inserm et Cnam) comme à l'étranger. L'implication dans les cours de l'Institut Pasteur de scientifiques de renom est l'une des clés du succès de nos enseignements, parce que les élèves se voient en permanence confrontés



aux dernières avancées de la recherche, notamment en sciences de la vie et en santé publique. L'accent mis sur l'expérimentation et les travaux pratiques constitue l'une des caractéristiques fondamentales de l'enseignement pasteurien, et en fait à la fois la force et la spécificité. L'enseignement a également été profondément influencé par le développement du RIIP, tant pour les sujets scientifiques enseignés que par les origines des étudiants. Afin de maintenir sa position, l'Institut Pasteur fait évoluer son enseignement en renforçant la place accordée aux cours en ligne (MOOCs), en s'ouvrant à des étudiants plus jeunes, en encourageant la multidisciplinarité et les liens avec la médecine, ou encore en favorisant l'entrepreneuriat et la valorisation.

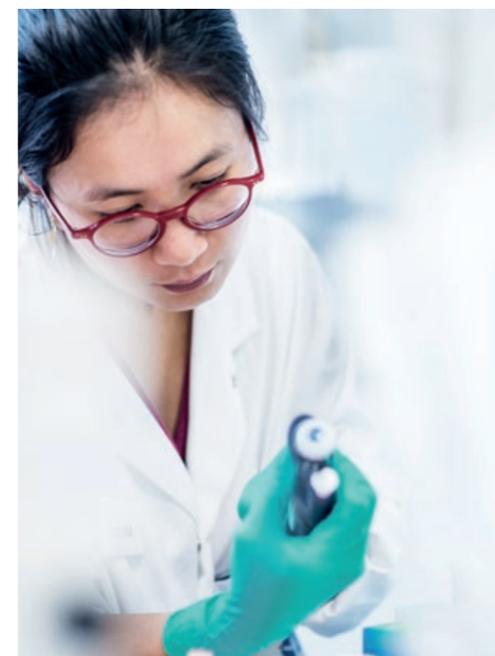
900 ÉLÈVES  
PAR AN

300 DOCTORANTS SUR LE CAMPUS  
DE L'INSTITUT PASTEUR



## L'Institut Pasteur et l'enseignement numérique en sciences de la vie et de la santé

L'Institut Pasteur poursuit le développement des enseignements en ligne, afin de mettre à la portée du plus grand nombre les cours présentiels couramment déployés dans le centre d'enseignement ou dans le RIIP. En trois ans seulement, 18 MOOCs ont été réalisés par l'Institut Pasteur dans le domaine des sciences de la vie et/ou de la santé, et ont rencontré un grand succès en termes d'inscriptions (de 1 900 à 7 300 inscrits par session) et de visibilité internationale (de 95 à 151 pays). Afin de faciliter la diffusion des MOOCs de l'Institut Pasteur en Chine, un contrat a été finalisé avec la plateforme chinoise de diffusion XuetangX via la plateforme France Université numérique (FUN). Sept MOOCs ont fait l'objet d'une diffusion en 2019 et quatre d'entre eux étaient des nouveaux MOOCs Pasteur : *Viruses and Human Cancers*, *Advances in Stem Cell Biology*, *Epigenetics* et *Human Population and Evolutionary Genetics*. Pour trois autres MOOCs, il s'agissait d'une deuxième diffusion : *HIV Science*, *Innate Immunity* et *Medical Entomology*. Quelques records ont été atteints avec un nombre d'apprenants supérieur à 12 000 pour le MOOC *Tuberculosis*, et le nombre de pays touchés par le MOOC *Medical Entomology* de 166. Assez remarquable est le fait que tous les pays



du continent américain ont eu au moins une fois un apprenant inscrit à un MOOC Pasteur et tous les pays africains sauf deux : l'Érythrée et le Somaliland. Au cours de l'année 2019, un deuxième MOOC a été mis en ligne sur la plateforme XuetangX, le MOOC *Resistance to antibacterial agents*, également diffusé sur la plateforme de l'Université virtuelle du Sénégal, avec l'assistance de l'Institut Pasteur Dakar et a obtenu, pour un MOOC diffusé par cette plateforme régionale, le nombre record pour le Sénégal et les pays avoisinants de 200 apprenants.

En décembre 2019 a été lancé par l'Institut Pasteur le premier diplôme numérique mondial dans le domaine des sciences de la vie : le diplôme numérique des maladies infectieuses de l'Institut Pasteur (DNM2IP). Ce diplôme est attribué aux candidats inscrits qui ont passé avec succès l'examen certifiant en ligne surveillé de cinq des 15 MOOCs proposés dans le DNM2IP.

À ce jour, l'Institut Pasteur représente 23 % des MOOCs en sciences de la vie et 12 % des MOOCs en santé, disponibles sur la plateforme FUN. Dans ces deux domaines, l'Institut Pasteur est le premier créateur de MOOCs en France, devant Sorbonne Université et le Cnam.

## Les programmes prédoctoraux

L'Institut Pasteur souhaite renforcer sa présence dans des phases plus précoces de la formation des étudiants. À cette fin sont développés plusieurs programmes prédoctoraux s'adressant à des étudiants de niveau scolaire, licence ou master. Ainsi, le programme « collège 3 » propose aux collégiennes et collégiens de 3<sup>e</sup> de venir découvrir les différents métiers de la recherche dans un cadre structuré et sécurisé. L'élève est accueilli dans une entité de recherche de l'Institut Pasteur où il sera encadré par une tutrice ou un tuteur, et en parallèle, une équipe dédiée lui propose un ensemble d'activités afin de lui faire mieux connaître l'Institut dans ses différents services et ressources. Le programme *Amgen Scholars* accueille une vingtaine d'étudiants des universités et grandes écoles européennes pour travailler sur un sujet de recherche pendant huit semaines dans l'un des laboratoires de l'Institut. Ce programme international est organisé entièrement en anglais et se termine par un congrès à Cambridge (Royaume-Uni). L'Institut Pasteur accueille également des stagiaires du programme européen Erasmus+, grâce aux partenariats établis avec de nombreuses universités européennes, ainsi que des jeunes étudiants en master issus des universités Columbia, Stanford et South Florida (États-Unis) et Cambridge (Royaume-Uni). Afin de diversifier ses formations prédoctorales et se positionner parmi les leaders en innovation en biologie synthétique, l'Institut Pasteur a créé en 2015 sa propre équipe *International Genetically Engineered Machine* (iGEM). En 2019, l'équipe de l'Institut Pasteur a rassemblé dix étudiants de niveau licence ou master issus de disciplines différentes



(biologie, physique, chimie, et droit) pour participer à un projet sur le diagnostic rapide avec des électrodes en nanotubes de carbone greffés d'aptamères affins pour des bactéries pathogènes (*Diagnosis is Now Easier ; DIANE*). En parallèle du partenariat avec les universités PSL, Paris-Saclay et Sup'Biotech, le programme s'est enrichi de nouveaux partenariats avec AgroParisTech. Les étudiants iGEM Pasteur ont bénéficié d'un accompagnement par *DeepTech founders* (partenariat avec BPIFrance) et l'AFNOR pour la réglementation. L'équipe 2019 a aussi obtenu un prix par le Groupe Pasteur Mutualité et a été couronnée par une médaille d'argent, nommée pour le meilleur projet en entrepreneuriat, et félicitée pour la biosûreté et la biosécurité.

### La formation des doctorants par la recherche

Avec 144 unités de recherche à Paris et un réseau de 32 instituts dans le monde, l'Institut Pasteur est un creuset de formation pour de nombreux jeunes scientifiques. Environ 80 doctorants par an réalisent leur doctorat dans les laboratoires du campus parisien et l'Institut assure un suivi scientifique du doctorat avec les comités de thèse, mais également un suivi personnel avec un programme de tutorat, un bureau spécifiquement dédié aux doctorants et une structure dédiée au développement des carrières post-doctorat. L'Institut Pasteur à Paris dispose de programmes doctoraux spécifiques, comme le doctorat international Pasteur-Paris Université (PPU), qui est ouvert aux étudiants titulaires d'un diplôme de master (ou équivalent) d'une université étrangère. Lancé en 2008, ce programme d'excellence est conduit en étroite partenariat avec les universités franciliennes Université de Paris, Sorbonne Université, et Paris-Saclay et comporte une formation de trois ans menant à une thèse de doctorat d'université française. L'Institut Pasteur propose également, chaque année, des financements doctoraux pour la réalisation de thèses au sein du RIIP hors France métropolitaine. Le sujet de la thèse peut porter sur toutes les thématiques développées dans le RIIP : maladies infectieuses (physiopathologie infectieuse, immunologie, microbiologie, épidémiologie, virologie, parasitologie) et activités de santé publique (diagnostic, surveillance, résistance, etc.). Les candidats doivent être titulaires d'un master 2 ou d'un diplôme équivalent, et inscrits à l'université dans une école doctorale française ou étrangère. Afin de s'adapter aux transformations de l'exercice de la médecine et de la recherche biomédicale, liées aux bouleversements scientifiques et aux progrès technologiques récents, l'Institut Pasteur, l'Institut Curie et l'École normale supérieure (ENS) poursuivent le programme médecine/sciences (M/S). Créé en 2015, ce programme inclut une initiation précoce à la recherche, afin de former des professionnels aux compétences à la fois médicales et scientifiques. Ce cursus est ouvert sur concours au terme de la deuxième année de médecine ou pharmacie (DFGSM2). Avantages : le financement des études garanti pendant les trois premières années ; un tutorat rapproché, scientifique et médical ; et un diplôme de l'ENS, en plus d'un doctorat scientifique. Le programme M/S ouvre des perspectives de carrière de haut niveau, dans le domaine académique ou les industries de santé, en France comme à l'étranger.

### PROMOTION « BORDET » (PPU 2019)

La promotion 2019 a accueilli 14 étudiants, dont 11 d'Europe (Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni, Roumanie, Russie, Suède), un d'Amérique (États-Unis) et deux d'Asie (Chine et Vietnam). À noter qu'en 2019, nous avons reçu 1 099 candidatures finalisées de la part de 756 candidats pour les 44 projets de recherche proposés, signe du grand intérêt pour ce programme. En 2019, un nouveau programme PPU a été lancé (PPU-Oxford) issu de la collaboration entre l'Institut Pasteur et le département de chimie de l'université d'Oxford. Ce programme a pour but de favoriser des projets synergiques pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens. En effet, dans le cadre du PPU-Oxford, les doctorants travaillent sur des projets de recherche partagés entre les deux institutions, passant plusieurs mois de leur doctorat dans le laboratoire partenaire. L'échange procure aux doctorants une expertise transdisciplinaire. Deux doctorants de la promotion 2019 participent à ce programme. En 2019, comme chaque année, les doctorants PPU ont eu l'opportunité de participer à des activités communes (séminaires, présentations orales, retraite annuelle) encadrées par un comité scientifique dédié au programme. Le programme PPU est aussi un lieu d'expérimentation de nouveaux concepts d'enseignement, comme montré par l'atelier de robotique partagé avec tous les doctorants du campus.

### Formation à l'entrepreneuriat en science

Par vocation et par conviction, l'Institut Pasteur est délibérément engagé dans la valorisation de sa recherche, et son enseignement intègre pleinement cette spécificité. Tout au long de 2019, plusieurs initiatives ont été entreprises en ce sens, tout d'abord la poursuite des rencontres informelles mensuelles entre un grand témoin, entrepreneur à succès dans le domaine des biotechnologies mais aussi financeur ou responsable d'incubateurs, et les chercheurs de l'Institut Pasteur intéressés par la valorisation, les *start-up breakfasts*, mais aussi l'organisation en juillet 2019 d'un atelier de création de start-up avec des travaux pratiques sur des projets réels issus des jeunes Pasteuriens qui sera pérennisé en 2020.

En conclusion, l'Institut Pasteur bénéficie d'une organisation locale, nationale et internationale de l'enseignement très bien structurée et dynamisée par des acteurs de très haut niveau. Les enseignements et les formations initiales et continues prodigués à l'Institut bénéficient d'une importante visibilité internationale qui attire des jeunes scientifiques d'excellence du monde entier et contribue à l'établissement d'un réseau international de chercheurs. L'Institut forme ces jeunes chercheurs à la recherche fondamentale, mais les ouvre aussi vers l'entrepreneuriat et la création de start-up.

Pour plus d'informations : [www.pasteur.fr/enseignement](http://www.pasteur.fr/enseignement) ([www.pasteur.fr/education](http://www.pasteur.fr/education) pour la version anglaise)



### LA CÉRÉMONIE DE THÈSES 2019 EN L'HONNEUR DES DOCTORANTS DE L'INSTITUT PASTEUR

Le 13 décembre 2019 s'est tenue la cérémonie en l'honneur des doctorants du campus ayant soutenu leur thèse en 2019. Quatre doctorants issus des instituts Pasteur de Belgique, Grèce, Lille et Bulgarie ont également été honorés. Pour cet événement, Stefan W. Hell, prix Nobel de chimie 2014, a prononcé un discours sur sa vision personnelle de la pratique de la profession de chercheur.

Cette cérémonie a rassemblé, autour des Pasteuriens, les représentants des organisations partenaires et des personnalités du monde politique, diplomatique et de l'entreprise avec lesquels l'Institut Pasteur interagit. Lancée en 2013, cette cérémonie est devenue un événement phare de la vie du campus, vitrine de l'excellence professionnelle que sa recherche et son enseignement peuvent produire. La prochaine cérémonie aura lieu le 4 décembre 2020 avec, en invité d'honneur, Emmanuelle Charpentier, membre de l'Académie des sciences et de l'Académie des technologies, pour son développement de la technologie CRISPR-Cas9 dans l'édition génétique.



# 5. INTERNATIONAL

Le Réseau International des Instituts Pasteur rassemble 32 instituts, unis par les missions et les valeurs pasteurienne au bénéfice de la santé des populations. Ce réseau, unique en son genre, constitue un champ privilégié pour le déploiement d'une coopération scientifique internationale.

## ANNA-BELLA FAILLOUX

RESPONSABLE DE L'UNITÉ ARBOVIRUS ET INSECTES VECTEURS.  
CONSULTEZ PAGE 13 L'ÉTUDE D'ANNA-BELLA FAILLOUX SUR LE MOUSTIQUE RESPONSABLE DE LA TRANSMISSION DU VIRUS ZIKA DANS LE SUD DE LA FRANCE. POUR PLUS D'INFORMATIONS SUR LES PHOTOS CI-DESSUS, VOIR PAGE 97.

# LES FAITS MARQUANTS INTERNATIONAUX 2019

## FÉVRIER

### LE DR AMY KRISTINE BEI À LA TÊTE D'UN NOUVEAU GROUPE DE RECHERCHE À QUATRE ANS (G4) SUR LE PALUDISME À DAKAR 2

Un nouveau groupe de recherche à quatre ans (G4) s'est mis en place à l'Institut Pasteur de Dakar et a débuté en février suite à l'accord signé entre l'Institut Pasteur et l'AUF (Agence universitaire de la francophonie), en collaboration avec la *Yale School of Public Health*. Intitulé *Malaria Experimental Genetic Approaches and Vaccines*, il est dirigé par le Dr Amy Kristine Bei, professeur associé à l'école de santé publique de Yale. L'objectif est de comprendre l'interaction entre la diversité parasitaire et la sélection immunitaire, et d'utiliser ces connaissances pour déterminer les meilleurs candidats vaccins.



### UN ALGORITHME EFFICACE POUR LA DÉTECTION PRÉCOCE DES PRINCIPAUX FoyERS DE DENGUE AU CAMBODGE 1

Des chercheurs de l'Institut Pasteur du Cambodge et de Paris confirment l'intérêt d'un algorithme appliqué aux données de surveillance nationale pour détecter le plus en amont possible les épidémies de dengue. Ces résultats sont publiés dans *PLoS One* dans le contexte du projet ECOMORE, qui s'attache au Cambodge à améliorer le système national de surveillance de la dengue, notamment via le renforcement du réseau existant des hôpitaux sentinelles afin d'obtenir les données les plus fiables.

## JANVIER

### LE FARDEAU DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES ALOURDI PAR LA CONTAMINATION DES ALIMENTS AU CAMBODGE 1

La résistance aux antibiotiques est particulièrement problématique dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (PRFI). De nouvelles recherches de l'Institut Pasteur à Paris et de celui du Cambodge, dont les résultats ont été publiés dans la revue *Emerging Infectious Diseases*, suggèrent que la propagation des bactéries résistantes aux antibiotiques au sein des PRFI pourrait être accentuée par celles présentes dans les aliments. Pour cela, les chercheurs ont étudié les habitudes alimentaires et l'exposition environnementale des femmes du programme BIRDY. Rappelons que la lutte contre la résistance aux agents antimicrobiens est un des axes du plan stratégique de l'Institut Pasteur.



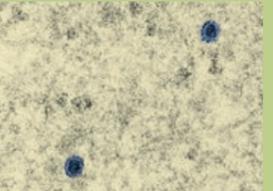
## MARS

### L'ÉPIDÉMIE DE PESTE PULMONAIRE DE 2017 À MADAGASCAR CARACTÉRISÉE PAR LES CHERCHEURS 3

Des chercheurs de l'Institut Pasteur de Madagascar et de l'Institut Pasteur de Paris, en collaboration avec le ministère de la Santé publique malgache, l'Organisation mondiale de la santé et des experts internationaux, ont décrit dans la revue *The Lancet Infectious Diseases* l'ampleur de l'épidémie de peste pulmonaire 2017 à Madagascar, ainsi que la dynamique de sa transmission. Ce travail a reçu le soutien de l'Institut Pasteur à travers le projet ASIDE et sa collaboration avec le DHHS américain.

## AVRIL

### LES CONSÉQUENCES NEUROLOGIQUES DU VIRUS ZIKA ENFIN DÉVOILÉES 4



Si le virus Zika est bien connu des chercheurs et des médecins, la fréquence d'apparition des complications neurologiques, leur tableau clinique et leur pronostic restent encore très énigmatiques. Dans une étude publiée dans *Neurology*, des équipes de chercheurs, incluant l'Institut Pasteur de Paris et l'Institut Pasteur de la Guadeloupe, ont réussi à lever le voile sur les effets à long terme de ce virus.

### LE PRIX « PRINCE ALBERT II DE MONACO – INSTITUT PASTEUR » 2019 EST ATTRIBUÉ À JOACIM ROCKLÖV 5

Son Altesse Sérénissime le Prince Souverain Albert II a remis, en présence du Pr Stewart Cole, directeur général de l'Institut Pasteur, le prix « Prince Albert II de Monaco – Institut Pasteur » au Pr Joacim Rocklöv pour ses travaux de recherche sur les épidémies à arboviroses liées au climat.

## MARS

### RESTITUTION DU PROGRAMME DE RECHERCHE AFRIBIOTA SUR LA MALNUTRITION INFANTILE EN RÉPUBLIQUE CENTRAFRICAINE ET À MADAGASCAR 3

Le programme de recherche multidisciplinaire Afribiota, conduit par Philippe Sansonetti et Pascale Vonaesh, démarré en 2015 et destiné à mieux comprendre la malnutrition chronique infantile, se termine après quatre années de travail en collaboration avec l'Institut Pasteur, l'Institut Pasteur de Bangui et l'Institut Pasteur de Madagascar. À cette occasion, une réflexion participative a été menée avec les scientifiques nationaux et internationaux, les cliniciens ainsi que des représentants des organismes de santé publique ou œuvrant dans le domaine de la nutrition, pour préparer la suite d'Afribiota, un programme qui se verra, alors, interventionnel.



## MAI

### PIERRE-MARIE GIRARD EST NOMMÉ DIRECTEUR INTERNATIONAL DE L'INSTITUT PASTEUR 6

Sur proposition du Pr Stewart Cole, directeur général de l'Institut Pasteur, le Pr Pierre-Marie Girard est nommé directeur international de l'Institut Pasteur. Cette décision a été validée par délibération du conseil d'administration de l'Institut Pasteur le 19 avril 2019. Pierre-Marie Girard est chef de service des maladies infectieuses et de médecine tropicale à l'hôpital Saint-Antoine (AP-HP), et professeur en maladies infectieuses et médecine tropicale à la faculté de médecine Sorbonne Université. Il a pris ses fonctions le 2 mai 2019.

## JUIN

### MORSURES DE SERPENT : LANCEMENT D'UNE ÉTUDE AU CAMEROUN POUR ÉVALUER LES SÉRUMS ANTIVENIMEUX 7

L'étude « Morsures de serpent au Cameroun – évaluation de sérum antivenimeux en Afrique (ESAA) – relevé de données en conditions de vie réelles » a été lancée les 26 et 27 juin 2019 dernier lors d'une réunion qui s'est tenue à Yaoundé. Elle se déroulera pendant deux ans dans 14 centres

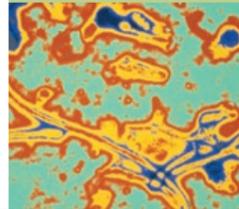


de santé au Cameroun. L'étude ESAA, coordonnée par l'Institut Pasteur, vise à évaluer la tolérance et l'efficacité clinique d'un sérum antivenimeux enregistré au Cameroun.

## AOÛT

### LES ÉQUIPES SCIENTIFIQUES DU RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR IMPLIQUÉES DANS LA LUTTE CONTRE L'ÉPIDÉMIE EBOLA EN RÉPUBLIQUE DÉMOCRATIQUE DU CONGO 1

À travers l'expertise de l'Institut Pasteur de Dakar et de plusieurs de ses chercheurs actuellement déployés en République démocratique du Congo (RDC) comme ils l'avaient été durant toute l'épidémie Ebola en Guinée, le Réseau International des Instituts Pasteur est mobilisé dans la lutte contre l'épidémie Ebola qui sévit dans les provinces du nord Kivu et Ituri. L'épidémie en cours est la dixième déclarée en RDC depuis l'apparition de cette maladie sur le sol congolais, en 1976.



## OCTOBRE

### ÉMERGENCE VIRALE DE LA FIÈVRE JAUNE EN AMÉRIQUE LATINE : RÉSULTATS D'UNE LARGE ENQUÊTE EN POPULATION GÉNÉRALE 6

Dans le contexte de la menace émergente de la fièvre jaune en Amérique latine, les chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guyane ont mené une vaste enquête épidémiologique, publiée dans *PLoS Neglected Tropical Diseases*, afin d'estimer la couverture vaccinale de la population et d'identifier les facteurs associés à la vaccination. Bien que la couverture vaccinale contre la fièvre jaune ait été estimée à 95,0% sur l'ensemble du territoire, certaines zones de l'ouest guyanais, connectées par voie fluviale avec des pays où la vaccination n'est pas obligatoire, présentent une faible couverture vaccinale, observée en particulier chez les enfants de moins de 16 ans non scolarisés, les adultes récemment immigrés ou les populations défavorisées à faible indice socio-économique.

## NOVEMBRE

### ANTICIPER ET RÉAGIR RAPIDEMENT AUX ÉPIDÉMIES : UN CONSORTIUM LAURÉAT DU PRIX GALIEN MEDSTARTUP 7

Le consortium réunissant la fondation Praesens, l'Institut Pasteur, l'Institut Pasteur de Dakar, le Centre médical de l'université du Nebraska et l'entreprise Twist Bioscience (NASDAQ : TWST) a remporté le prix Galien MedStartup dans la catégorie « Meilleure collaboration au service des populations en développement ou défavorisées à travers le monde ». Ce consortium travaille au développement, à l'évaluation et à la diffusion sur le continent africain de différentes solutions innovantes visant à mieux anticiper et répondre aux flambées épidémiques dans les zones à risque.



## JUILLET

### L'INSTITUT PASTEUR A INAUGURÉ UNE PLATEFORME SCIENTIFIQUE AU CENTRE DE RECHERCHE ET D'INNOVATION DE L'UNIVERSITÉ DE SÃO PAULO 2

Le 4 juillet 2019, l'Institut Pasteur a inauguré la plateforme scientifique Pasteur-USP du Centre de recherche et d'innovation de l'université de São Paulo (Inova USP), qui héberge 17 laboratoires dédiés à l'innovation. La plateforme est devenue membre associé du Réseau International des Instituts Pasteur en novembre 2019 à l'occasion du cinquante et unième Conseil des directeurs qui s'est tenu à Yaoundé.

### WOLBACHIA, UNE BACTÉRIE POUR LUTTER CONTRE LA DENGUE 3

Les premiers moustiques porteurs de *Wolbachia*, une bactérie qui les empêche de transmettre les arbovirus (dengue, Zika, chikungunya...), ont été lâchés le mercredi 10 juillet 2019 à Nouméa, en Nouvelle-Calédonie, dans le cadre du *World Mosquito Program*, qui implique les équipes de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie.



## SEPTEMBRE

### RAGE : UN PROTOCOLE DE VACCINATION PLUS COURT ET MOINS COÛTEUX, EN CAS DE MORSURE SUSPECTE DE CHIEN 4

Une étude menée par des équipes de l'Institut Pasteur du Cambodge et de l'Institut Pasteur de Paris, publiée dans *The Lancet Infectious Diseases* le 26 septembre 2019, entérine l'efficacité du nouveau protocole vaccinal post-exposition contre la rage développé dans le Réseau International des Instituts Pasteur et adopté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). La vaccination post-exposition par injection de doses réduites par voie intradermique après des blessures causées par des animaux se fait désormais en trois séances (J0, J3, J7) sur une semaine au lieu de quatre sur un mois.

### LANCEMENT DU PROJET DU NATIONAL HEALTH LABORATORY AU MYANMAR 5

L'Agence française de développement (AFD), l'Union européenne (UE) et le ministère de la Santé et des Sports du Myanmar (MoHS) collaborent pour améliorer les capacités de diagnostic et de contrôle des maladies infectieuses. Le projet du *National Health Laboratory* (NHL) a été lancé à Yangon le 27 septembre 2019. Il renforcera la capacité du pays à enquêter sur tout type de maladies et à contrôler les menaces émergentes pour la santé publique. L'Institut Pasteur, qui soutient le NHL dans la détection, le diagnostic et le traitement de maladies comme la leptospirose, dirigera le volet formation du projet.



### PROGRAMMES DE MOBILITÉ ET D'ÉCHANGES ENTRE SCIENTIFIQUES DU RÉSEAU

#### 56 SCIENTIFIQUES DU RÉSEAU

ont pu se former grâce au programme Calmette & Yersin, dont trois post-doctorants et 14 doctorants.

#### 12 STAGES DE JEUNES CHERCHEURS

français dans le RIIP financés par la Fondation Pierre Ledoux-Jeunesse internationale.

#### 8 MISSIONS

(de trois mois) dans le réseau de chercheurs nouvellement recrutés à l'Institut Pasteur.

#### 3 GROUPES DE RECHERCHE

à quatre ans en cours (G4).

#### 10 COURS INTERNATIONAUX

financés par l'Association Pasteur International Network.

### 51<sup>E</sup> CONSEIL DES DIRECTEURS AU CENTRE PASTEUR DU CAMEROUN À YAOUNDÉ 8

Le cinquante et unième conseil des directeurs du Réseau International des Instituts Pasteur s'est tenu du 12 au 15 novembre 2019 à l'occasion du soixantième anniversaire du Centre Pasteur du Cameroun à Yaoundé, sous le haut patronage du président de la République du Cameroun, Son Excellence Paul Biya. À cette occasion, les prix « Pasteur International Talent » 2019 ont été remis au Dr Oumar Faye de l'Institut Pasteur de Dakar et au Dr Paulo Carvalho de l'Institut Carlos Chagas de la Fiocruz par le Pr Stewart Cole, directeur général de l'Institut Pasteur, et par le Pr Pierre-Marie Girard, directeur international.





**ADRIEN NOUGARET**

ALIAS ZERATOR, LES STREAMERS ET LEURS COMMUNAUTÉS SE SONT MOBILISÉS  
PENDANT PLUS DE 54 HEURES AU PROFIT DE L'INSTITUT PASTEUR À L'OCCASION DU Z EVENT.  
CE MARATHON DU JEU VIDÉO A ÉTÉ ORGANISÉ EN SEPTEMBRE 2019. EN SAVOIR PLUS PAGE 97.

## 6. NOS MOYENS

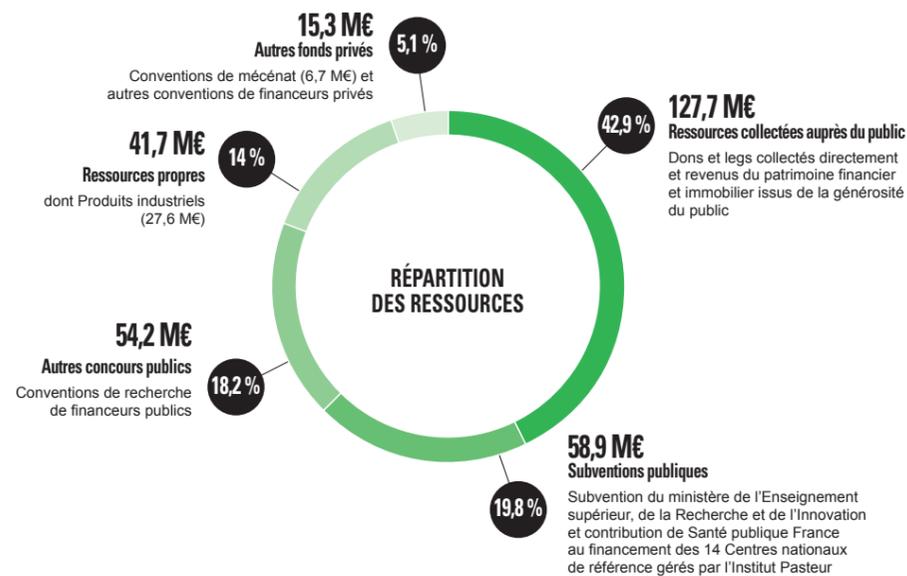
La générosité du public accompagne depuis toujours la réussite de l'Institut Pasteur.  
À son tour, l'Institut Pasteur optimise ses ressources pour accompagner  
les chercheurs et assurer la pérennité d'un modèle économique et humain stable,  
garant de sa valorisation.

# SYNTHÈSE FINANCIÈRE 2019

Le modèle économique de l'Institut Pasteur est caractérisé par une pluralité de sources de financement, publiques et privées, mises au service d'un objet social profondément ancré dans une perspective de long terme, qui est de contribuer à la prévention et au traitement des maladies, notamment infectieuses, par la recherche, l'enseignement, des actions de santé publique et le transfert des connaissances en vue d'applications visant à améliorer la santé.

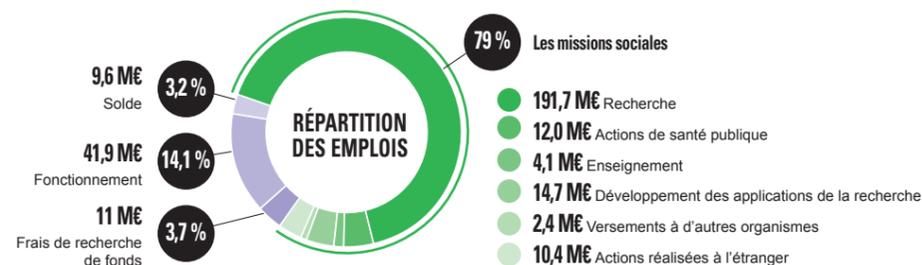
## LES RESSOURCES

Comme l'indique le compte d'emploi des ressources 2019 de l'Institut Pasteur, les ressources de l'exercice inscrites au compte de résultat s'élèvent à 297,8 M€ et sont réparties de la façon suivante.



## LES EMPLOIS

Les ressources inscrites au compte de résultat financent les missions sociales de l'Institut pour 235,2 M€, son fonctionnement à hauteur de 41,9 M€ et les frais de recherche de fonds pour 11,0 M€, le solde finançant les actions et les investissements sur le long terme.



## LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC

La contribution de la générosité du public au sein des sources de financement de l'Institut Pasteur est croissante ; **127,7 M€** ont été collectés en 2019\*. Au-delà des missions sociales, la générosité du public collectée en 2019 a financé les charges de collecte de fonds et de fonctionnement de l'Institut Pasteur.



\* Voir graphique supra et compte emploi des ressources 2019 de l'Institut Pasteur, dans le rapport financier.

## LE PATRIMOINE DE L'INSTITUT PASTEUR

Fondation reconnue d'utilité publique depuis sa création, en 1887, l'Institut Pasteur se doit également de détenir et de faire prospérer un patrimoine qui s'est constitué au cours de son histoire. Ce patrimoine a pour objectif de pérenniser l'action de la Fondation, en dégagant annuellement les ressources propres à assurer ses missions d'intérêt général ; la bonne gestion de ce patrimoine garantit sa capacité à réaliser ses missions sociales sur le long terme. Le patrimoine productif de l'Institut Pasteur est constitué essentiellement de quatre types de biens : l'immobilier de rapport ; les placements financiers à long terme ; le capital-investissement ; la trésorerie.

En 2019	M€	%
<b>Total</b>	<b>917</b>	<b>100</b>
Immobilier	205	22
Valeurs mobilières	660	72
Capital-investissement	12	1
Trésorerie	40	5

Le patrimoine productif représente l'équivalent de trois fois les charges d'exploitation annuelles de l'Institut Pasteur (ratio établi à fin 2019). Ce patrimoine a généré 19,1 M€ au cours de l'exercice 2019, inscrits au compte de résultat de l'exercice. Il est en diminution de 15,8 M€ par rapport à 2018.

## LES REVENUS DU PATRIMOINE

En 2019	M€
<b>Total</b>	<b>19,1</b>
Immobilier	6
Valeurs mobilières	10
Trésorerie	3,1

En parallèle des ressources dégagées, l'Institut Pasteur dispose de clauses statutaires et d'une politique de réserves permettant de veiller au renforcement régulier de son patrimoine, lorsque le résultat net de l'exercice est excédentaire. Au-delà de son patrimoine productif, l'Institut Pasteur détient l'intégralité des bâtiments d'exploitation sis rue du Docteur-Roux, à Paris, et de ses équipements scientifiques, inscrits à son bilan en immobilisations corporelles. Il détient également sa marque et un portefeuille de brevets, non-inscrites au bilan, mais valorisées au compte de résultat par le biais de leur exploitation sous forme de contrats de licence.

## LE COMPTE DE RÉSULTAT

Les comptes sociaux, présentés dans le rapport financier, concernent la fondation « Institut Pasteur » Paris, et les Instituts de la Guadeloupe et la Guyane.

En 2019	M€
Produits d'exploitation Institut Pasteur	268,7
Charges d'exploitation Institut Pasteur	293,7
Contribution Institut Pasteur Guadeloupe et Institut Pasteur Guyane	0,1
<b>Résultat d'exploitation</b>	<b>-24,9</b>
<b>Résultat financier Institut Pasteur</b>	<b>13,8</b>
Contribution Institut Pasteur Guadeloupe et Institut Pasteur Guyane	-0,0
<b>Résultat financier</b>	<b>13,8</b>
<b>Résultat courant</b>	<b>-11,1</b>
<b>Résultat exceptionnel Institut Pasteur</b>	<b>50,1</b>
Contribution Institut Pasteur Guadeloupe et Institut Pasteur Guyane	-0,9
<b>Résultat exceptionnel</b>	<b>49,2</b>
<b>RÉSULTAT NET</b>	<b>38,1</b>

Le résultat courant affiche en 2019 un déficit de 11,1 M€ contre 10,3 M€ en 2018. En 2019, ce résultat courant se compose d'un déficit d'exploitation de 24,9 M€ partiellement compensé par un résultat financier excédentaire à hauteur de 13,8 M€. Le résultat exceptionnel est bénéficiaire de 49,2 M€ en 2019 compte tenu, en principal, de la reprise en 2019 de la provision constatée en 2018 sur les placements de titres stables, pour 44,9 M€. Cet excédent exceptionnel conduit à un résultat net de + 38,1 M€ en 2019 contre - 30,6 M€ en 2018.



# UNE DYNAMIQUE POUR CONTRIBUER AU DÉVELOPPEMENT DURABLE

Au terme de la première année de son plan stratégique 2019-2023, l'Institut Pasteur confirme son engagement en matière de développement durable.

## Campus Vert-Campus responsable

En 2019, à travers son projet CF-Campus responsable, l'Institut Pasteur a maintenu la dynamique initiée il y a maintenant presque dix ans. Le projet Campus Vert-Campus responsable s'organise autour des trois axes que sont la préservation des ressources, la prévention des pollutions, et le partage des idées et des bonnes pratiques. Il est régulièrement enrichi grâce aux contributions et aux initiatives du personnel de l'Institut Pasteur. La mise en place d'une ressourcerie, la reconnaissance de l'Institut aux Trophées des campus responsables, ou la création du plan de mobilité sont autant d'actions qui viennent démontrer l'engagement de l'Institut Pasteur en termes de protection de l'environnement.

## Ressourcerie à l'Institut Pasteur

À l'occasion de la semaine européenne du développement durable qui s'est déroulée du 30 mai au 5 juin 2019, l'Institut Pasteur a inauguré sa ressourcerie. À usage interne, la ressourcerie de l'Institut Pasteur collecte et centralise du matériel inutilisé pour le mettre à disposition de ses différents services et laboratoires. Elle donne ainsi une nouvelle vie à des objets (verrerie de laboratoire, portoirs, boîtes de classement, classeurs, lames et lamelles, pointes de pipettes, etc.) par le réemploi. La ressourcerie contribue ainsi à diminuer l'achat de matériel neuf et à réduire les déchets.

## Participation aux Trophées des campus responsables

L'Institut Pasteur a participé à la cinquième édition des Trophées des campus responsables, organisée par le ministère de la Transition écologique et solidaire. Ces trophées visent à récompenser les établissements d'enseignement supérieur ayant mis en œuvre, au sein de leur campus, des projets de développement durable qui ont apporté des bénéfices sociétaux et possèdent un caractère novateur. L'Institut Pasteur a présenté le projet Campus Vert-Campus responsable, dans la catégorie « Établissement responsable de l'année ». Cette catégorie récompense les établissements s'engageant en faveur d'une société plus durable. L'Institut Pasteur est arrivé deuxième dans cette catégorie.

## Plan de mobilité

Le plan de mobilité est un ensemble de mesures qui visent à optimiser et augmenter l'efficacité des déplacements des salariés d'une entreprise, pour diminuer les émissions polluantes et réduire le trafic routier. Une enquête a été menée du 21 juin au 13 juillet 2019 pour évaluer la mobilité du personnel de l'Institut Pasteur. Les résultats de l'enquête ont été pris en compte pour élaborer le plan de mobilité de l'Institut Pasteur. Ce plan intègre, notamment, les actions suivantes :

- étude pour la couverture des stationnements de vélos ;
- nouveaux stationnements de vélos ;
- pacification de la rue du Dr Roux ;
- utilisation de véhicules propres.

Le plan de mobilité de l'Institut Pasteur vient ainsi renforcer la mobilisation de l'Institut Pasteur en matière de développement durable.

## RECYCLAGE



**67,60 t**

de matières gérées en 2019



**0,25 t**  
de canettes en aluminium



**3,77 t**  
de verre



**7,72 t**  
de plastiques et polystyrènes



**0,21 t**  
de piles et batteries



**25,88 t**  
de papiers et cartons



**1,66 t**  
de boîtes de cônes en polypropylène



**28,11 t**  
de déchets d'équipements électriques et électroniques

## AUTRE VALORISATION



**5,85 t**  
de biodéchets déshydratés

## RÉUTILISATION



**15,22 t**  
de palettes réutilisées

# LES RESSOURCES HUMAINES AU PLUS PROCHE DES PASTEURIENS

« Mieux travailler ensemble et responsabiliser chacun pour favoriser un environnement de travail qualitatif » : cette priorité stratégique et transversale a été le fil rouge ambitieux des actions RH mises en œuvre au cours de cette année 2019.

## Un environnement de travail de qualité

Cette volonté du « mieux travailler ensemble » passe, notamment, par un renforcement de la qualité de vie au travail pour la communauté pasteurienne.

→ Concrétisation majeure de cet engagement en 2019 : la mise en place du télétravail à domicile. De très nombreux Pasteuriens ont pu en bénéficier, cette année, et ainsi mieux concilier vie professionnelle et vie personnelle.

→ Le don de jours de congés payés a également été salué par le campus comme encourageant bienveillance et générosité au sein des équipes. Ce dispositif vient en aide aux salariés parents d'un enfant gravement malade ou aidant un proche en perte d'autonomie ou présentant un handicap.

→ Les équipes ont aussi œuvré en faveur d'une consolidation de la prévention et de la gestion des situations sensibles : procédure renforcée et sessions de sensibilisation auprès de la communauté managériale ont facilité les échanges et l'écoute de tous.

→ Enfin, cette année encore, des actions collectives de prévention ont contribué à la préservation de la santé au travail ; en particulier la poursuite du partenariat avec l'Institut de formation en masso-kinésithérapie de l'AP-HP pour prévenir les troubles musculo-squelettiques (TMS), mais aussi la mise à disposition de protections auditives sur mesure et de lunettes de protection adaptées à la vue.

## Accompagner la communauté pasteurienne : faciliter, aider, conseiller

→ La DRH a, par ailleurs, poursuivi en 2019 la **dynamique de digitalisation et de modernisation** initiée ces dernières années : dématérialisation des bulletins de paie, déploiement d'une bourse à l'emploi interne en ligne, digitalisation des demandes de télétravail... Autant de réalisations qui simplifient le quotidien des Pasteuriens.

→ Ces derniers ont également continué à bénéficier d'un **accompagnement et d'un suivi des carrières de qualité**. Parcours individualisé, tables rondes, *afterworks* carrières ou ateliers de compétences ont ainsi rythmé l'année 2019 des actions de la Mission accueil, accompagnement et suivi des carrières des chercheurs (MAASCC) auprès des masters, doctorants, chercheurs ou ingénieurs.

→ Quant aux relations sociales, un scrutin par voie électronique a vu le renouvellement des instances représentatives du personnel, avec l'élection des membres **du Comité social et économique**, désormais unique instance représentative. Les relations sociales constructives ont également permis aux équipes RH, après des informations/consultations, de contribuer à la création de l'Institut de l'Audition.

→ La DRH s'est, en outre, attachée à **reconnaître et valoriser le travail des Pasteuriens**, avec par exemple la revalorisation – en janvier 2019 – du salaire des doctorants, qui depuis toujours apportent une contribution importante aux activités de recherche.

## LE CAMPUS

**2780**  
collaborateurs  
sur le campus  
(au 31/12/2019)



**2217**  
salariés IP  
dont 71,9 % en CDI

**510**  
collaborateurs Orex  
(Organismes de recherche extérieurs)

**53**  
stagiaires

Parmi les **2727** salariés IP+Orex (hors stagiaires)



## DIVERSITÉ DE NOTRE CAMPUS

**42,7 ans**  
C'est l'âge moyen  
des salariés

**59 %**  
de femmes  
parmi les salariés

**74**  
nationalités présentes  
sur le campus

## FOCUS RECRUTEMENT

**408**  
embauches en 2019  
(hors CDD convertis en CDI)



**59,8 %**  
de femmes  
recrutées

**43,6 %**  
de scientifiques  
(hors ingénieurs)

**26,5 %**  
de salariés  
de – de 25 ans

PLAN  
STRATÉGIQUE  
2019-2023

## DES ENJEUX RH AMBITIEUX

- Mettre en œuvre une gestion des emplois et parcours professionnels (en démarrant par une réflexion sur l'évolution des métiers scientifiques).
- Obtenir le label RH européen « HRS4R ».
- Continuer à recruter astucieusement et accompagner les organisations.
- Poursuivre nos actions en faveur de la qualité de vie au travail.
- Et favoriser l'égalité entre les femmes et les hommes : en 2019, le travail d'une équipe projet « Femmes et sciences » a ainsi abouti à un plan d'action concret qui sera mis en œuvre dès 2020 pour améliorer, notamment, la représentation des femmes parmi les cadres scientifiques.

## LES FAMILLES PROFESSIONNELLES PASTEURIENNES

Sur les 2 217 salariés de l'Institut Pasteur, pourcentage par famille  
(au sens du référentiel emplois et compétences)

**65,3 %** Recherche

**32,4 %** Administratif et technique

**2,3 %** Santé

## LE DÉVELOPPEMENT DES COMPÉTENCES

(formation)



**4460** inscriptions en formation

dont **890** pour des collaborateurs Orex ou des stagiaires

**3400 k€** d'investissements

au titre de la formation professionnelle

(dépenses y compris temps passé en formation et contributions obligatoires)

**40 020 heures**

de formation dont **6800** dispensées aux membres d'Organismes extérieurs (Orex) et stagiaires

## L'ACCOMPAGNEMENT DE CARRIÈRE DES SCIENTIFIQUES



**89** chercheurs et ingénieurs statutaires

reçus dans le cadre du comité carrière

**154** doctorants et post-doctorants

ont suivi le parcours d'accompagnement de carrière à la MAASCC (Mission accueil, accompagnement et suivi des carrières des chercheurs)

**46** événements carrière

(tables rondes, rencontres...) réalisés dont 28 ateliers compétences et CV

# DONS, MÉCÉNAT ET LEGS TOUJOURS FIDÈLES, À NOS CÔTÉS, POUR DÉFENDRE LA RECHERCHE

En 2019, près d'un tiers des ressources de l'Institut Pasteur proviennent directement des dons privés de particuliers et d'entreprises, ainsi que de legs. Un moyen d'action indispensable et efficace pour notre Institut !

**E**n 2019, près de 311 000 donateurs individuels ont apporté leur soutien financier à l'Institut Pasteur : c'est tout à fait remarquable, notamment grâce à l'opération caritative « Z Event » qui s'est tenue du 20 au 22 septembre 2019. Créé en 2016 par Adrien Nougaret et Alexandre Dachary, Z Event rassemble chaque année en un même lieu plusieurs joueurs-animateurs spécialisés dans le jeu vidéo sur internet pour un marathon de plus de 50 heures diffusé en direct sur le web, encourageant leurs spectateurs à faire des dons à une association. En 2019, les organisateurs avaient choisi l'Institut Pasteur comme cause à soutenir. Grâce aux fonds recueillis auprès d'eux, mais également auprès de nos donateurs fidèles, entreprises et fondations partenaires, les chercheurs de l'Institut Pasteur peuvent continuer leurs travaux, en assurer l'efficacité et mener de nouvelles recherches.

Parmi nos donateurs, ce sont près de 27 000 personnes qui ont opté pour le prélèvement automatique, un moyen de répartir leurs dons tout au long de l'année.

Pour la 13<sup>e</sup> année consécutive, les donateurs ont fait preuve de générosité pour soutenir les recherches de l'Institut lors du Pasteurdon, qui a eu lieu du 9 au 13 octobre 2019. Le Pasteurdon 2019 doit son succès à la comédienne Alexandra Lamy, marraine de l'opération depuis 2011, à plus de 40 partenaires médias – chaînes de télévision et radios – qui ont diffusé gracieusement des spots/messages radio et télévisuels et ont mobilisé leurs animateurs et journalistes. Symbole de la recherche, la blouse blanche a habillé l'édition 2019 du Pasteurdon. Alexandra Lamy et toutes les personnalités soutenant l'Institut Pasteur ont été invitées à revêtir le « costume » de nos chercheurs, estampillé du logo de l'Institut, pour répondre à l'appel « Ensemble, défendons la recherche ».



LE 19 DÉCEMBRE 2019, ADRIEN NOUGARET, ALIAS ZERATOR, EST VENU RENCONTRER LES CHERCHEURS DE L'INSTITUT PASTEUR, TROIS MOIS APRÈS LE MARATHON DE JEUX VIDÉO Z EVENT, AYANT PERMIS UNE COLLECTE RECORD.



QUELQUES-UNES DES BLOUSES CUSTOMISÉES PAR DES ARTISTES CONTEMPORAINS, ISSUES DE LA CULTURE URBAINE, LORS DU PASTEURDON 2019.

L'opération #MetsTaBlouse a aussi bénéficié de l'engagement inédit d'une dizaine d'artistes contemporains issus de la culture urbaine qui ont personnalisé les blouses des chercheurs pasteuriens, transformées pour l'occasion en œuvres d'art.

## Le mécénat d'entreprises et de fondations

2019 a été marquée par la neuvième édition des prix Sanofi-Institut Pasteur qui récompensent des chercheurs pour leurs travaux innovants dans les sciences du vivant et la recherche biomédicale. Comme l'an passé, des mécènes et des partenaires ont été au rendez-vous de la 13<sup>e</sup> édition du Pasteurdon. La Fondation Le Roch-Les Mousquetaires, qui soutient directement deux programmes de recherche liés à la sécurité alimentaire, mobilise également le Groupement des Mousquetaires. Celui-ci organise des opérations produits-partage dans le réseau de magasins Intermarché et Bricomarché. Partenaire du Pasteurdon pour la sixième année consécutive en soutenant la recherche sur les maladies cardiovasculaires, Assu 2000 a poursuivi son opération produits-partage au profit du Pasteurdon, basée

## CE QU'ILS DISENT DE NOUS

« BONNE CHANCE DANS VOS RECHERCHES ET BRAVO À TOUS LES CHERCHEURS ! »

« J'AI UNE GRANDE CONFIANCE EN VOUS. MERCI POUR TOUT CE QUE VOUS FAITES. »

« POUR AIDER LES CHERCHEURS À TROUVER UN TRAITEMENT, PUIS UN VACCIN CONTRE LE CORONAVIRUS ET TOUS LES VIRUS EN GÉNÉRAL. MERCI À VOUS. »

sur la souscription d'un contrat d'assurance. Quant au groupe de protection sociale AG2R LA MONDIALE, fidèle et généreux partenaire du Pasteurdon avec l'opération sportive et solidaire Vivons Vélo pour l'Institut Pasteur, il a une nouvelle fois fait grimper le compte, et c'est près de 100 000 €, qui ont été récoltés au total.

Autre fait marquant de l'année 2019, de nouveaux mécènes ont décidé d'apporter leur soutien : la Fondation Ipsen, la Mutuelle du médecin, la Fondation Tourné.

Au total, le mécénat des entreprises et des fondations (France) a apporté une collecte de plus de 7 M€.

### Des legs plus souvent partagés

En 2019, le nombre de nouveaux dossiers de legs soumis au conseil d'administration est de 120, pour un montant cumulé de 93 M€. L'Institut Pasteur partage la plupart des legs qui lui sont consentis avec de nombreuses autres institutions.

Les contrats d'assurance-vie constituent, quant à eux, une ressource récurrente de premier plan, stable en 2019 avec une collecte de 15,3 M€. Tout comme les legs et les donations, ces contrats bénéficient du régime fiscal de l'exonération des droits de mutation à titre gratuit.

### Démarche qualité : une certification confirmée et unique en son genre

Le service des Legs et de la gestion du patrimoine immobilier de l'Institut Pasteur reste le seul en France à justifier d'une démarche qualité pour l'ensemble de son activité. À l'issue de l'audit de suivi annuel, l'AFNOR Certification a renouvelé le label ISO 9001-2015 de l'Institut Pasteur pour l'année 2019.

### Les actions de communication

En 2019, pour la cinquième année consécutive, la grande campagne annuelle de promotion des legs et donations a été lancée à la radio, à la télévision, sur le web, ainsi que dans la presse grand public et notariale, pour faire mieux connaître les modes de soutien historiques que sont les legs et les donations à l'Institut Pasteur. Le nombre de demandes d'informations sur le legs, l'assurance-vie ou les donations, ainsi que les notifications de libéralité ont continué d'augmenter. Les questions sur des mécanismes plus innovants, comme la donation temporaire d'usufruit ou la donation posthume, sont également plus nombreuses. Pour prendre en charge tous ces nouveaux contacts, le service des legs et de la gestion du patrimoine immobilier compte deux personnes dédiées à la relation avec les bienfaiteurs, qui trouvent auprès d'elles écoute et conseils, comme auprès des trois juristes du service. La communication auprès des bienfaiteurs se fait notamment au travers de la lettre spéciale *Legs et donations* semestrielle, dont le numéro 10 a été envoyé à la fin de l'année 2019. Cette lettre approfondit un aspect particulier des donations, legs et assurances-vie dans chaque édition, et génère de nombreuses remontées et témoignages.

Pour sa part, le *think tank* Fiducie philanthropique, mis en place par l'Institut Pasteur à la suite du succès des premières Assises de la philanthropie en 2009, a développé son activité et délivré des avis. Y contribuent par leur expertise des notaires, des avocats et des banquiers, notamment. C'est à ce jour le seul lieu d'échanges pluridisciplinaires sur tous les sujets de la générosité et de la philanthropie.

DES PASTEURIENS ENGAGÉS  
POUR L'OPÉRATION SPORTIVE  
ET SOLIDAIRE VIVONS VÉLO  
POUR L'INSTITUT PASTEUR.



## GRANDS MÉCÈNES



## MÉCÈNES

AG2R LA MONDIALE  
ASSU 2000  
AUCTORIANA ANSTALT  
CERCLE FSER  
CRPCEN  
DENNIS AND MIREILLE GILLINGS FOUNDATION  
FLORENCE GOULD FOUNDATION  
FONDATION AIR LIQUIDE  
FONDATION BEYTOUT  
FONDATION BTP PLUS  
FONDATION COGNACQ-JAY  
FONDATION DANIEL ET NINA CARASSO  
FONDATION EDF  
FONDATION IPSEN  
FONDATION LE ROCH-LES MOUSQUETAIRES  
FONDATION POUR L'AUDITION  
GROUPE PASTEUR MUTUALITE  
JANSSEN HORIZON  
LHW STIFTUNG  
MSD AVENIR  
MUTUELLE DU MÉDECIN  
MUTUELLE DU PERSONNEL AIR FRANCE  
NOUVELLE CASSIUS FONDATION  
ODYSSEY REINSURANCE COMPANY  
PFIZER  
SACEM  
VOLKSWAGEN STIFTUNG

## PARTENAIRES

BNP PARIBAS  
BPE  
SOCIÉTÉ GÉNÉRALE

# LE CONSEIL D'ADMINISTRATION (AVRIL 2020)

Le conseil d'administration règle, par ses délibérations, les affaires de l'Institut Pasteur. Il se prononce sur les orientations stratégiques présentées par le directeur général. Il vote les budgets et approuve les comptes.

## BUREAU DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

### Christian Vigouroux PRÉSIDENT

Président de section au Conseil d'État

### Hubert du Mesnil VICE-PRÉSIDENT

Ingénieur général des ponts et chaussées, président de la Société du tunnel euralpin Lyon-Turin

### Artur Scherf VICE-PRÉSIDENT

Responsable de l'unité Biologie des interactions hôte-parasite, Institut Pasteur

### Sandrine Étienne-Manneville SECRÉTAIRE

Responsable de l'unité Polarité cellulaire, migration et cancer, Institut Pasteur

### Alban Hautier TRÉSORIER

Sous-directeur à la direction du budget, ministère de l'Action et des Comptes publics

### Antoine Triller INVITÉ PERMANENT DU BUREAU

Directeur de recherche à l'Inserm, directeur de l'Institut de biologie de l'École normale supérieure

## AUTRES MEMBRES

### Geneviève Almouzni

Directrice de recherche CNRS, chef d'équipe à l'Institut Curie, Paris

### Gilles Bloch

Président-directeur général de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

### André Choulika

Président-directeur général et cofondateur du Groupe Collectis

### Stéphanie Fougou

Secrétaire générale au sein du groupe Ingenico

### Muriel Hilaire-Soule

Responsable du musée Pasteur, Institut Pasteur

### Susan Liautaud

Administrateur indépendant (Susan Liautaud & Associates Limited)

### Jean-Claude Manuguerra

Responsable de l'unité de recherche et d'expertise Environnement et risques infectieux, Institut Pasteur

### Inès-Claire Mercereau

Conseiller maître à la Cour des comptes

### Anne Paoletti

Directrice scientifique du secteur biologie santé à la direction générale de la recherche et de l'innovation, ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation

### Claudia Pena-Rossi

Directrice médicale DNDi (*Drugs for Neglected Diseases Initiative*)

### Antoine Petit

Président-directeur général du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)

### Félix Rey

Responsable de l'unité Virologie structurale, Institut Pasteur

### Jérôme Salomon

Directeur général de la santé, ministère des Solidarités et de la Santé

### Marie-Noëlle Ungeheuer

Responsable de la plateforme ICAReB (Investigation clinique et accès aux ressources biologiques), Institut Pasteur

### Marie-Hélène Verlhac

Directrice du CIRB (Centre interdisciplinaire de recherche en biologie), Collège de France

# LE CONSEIL SCIENTIFIQUE (AVRIL 2020)

Le conseil scientifique émet un avis sur tous les problèmes de politique scientifique, d'organisation et de programme de recherche et d'enseignement. Il est obligatoirement consulté sur les créations, suppressions et regroupements de structure de recherche et d'enseignement.

## MEMBRES PASTEURIENS ÉLUS

### Arnaud Échard

Responsable de l'unité Trafic membranaire et division cellulaire

### Jean-Marc Ghigo

#### SECRÉTAIRE

Responsable de l'unité Génétique des biofilms

### Aziz El Amraoui

Responsable de l'unité Déficiences sensorielles progressives, pathophysiologie et thérapie

### Michaela Müller-Trutwin

#### VICE-PRÉSIDENTE

Responsable de l'unité HIV, inflammation et persistance

## MEMBRES EXTÉRIEURS

### Amos Bairoch

Prof. *Department of Human Protein Science, Computer and Laboratory Investigation of Proteins of Human Origin (CALIPHO), University of Geneva Medical School, Suisse*

### Arturo Casadevall

Prof. *Microbiology and Immunology Department, Albert Einstein College of Medicine, New York, États-Unis*

### Angela Gronenborn

Prof. *Department of Structural Biology, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, États-Unis*

### François Guillemot

Senior Group Leader, *Neural Stem Cell Biology Laboratory, the Francis Crick Institute, Londres, Royaume-Uni*

## MEMBRES PASTEURIENS NOMMÉS

### James Di Santo

#### PRÉSIDENT

Responsable de l'unité d'Immunité innée

### Philippe Bastin

Responsable de l'unité de Biologie cellulaire des trypanosomes

### Carmen Buchrieser

Responsable de l'unité Biologie des bactéries intracellulaires

### Carla Saleh

Responsable de l'unité Virus et interférence ARN

### Eva Harris

Prof. *Division of Infectious Diseases and Vaccinology Director, Center for Global Public Health, UC Berkeley School of Public Health, États-Unis*

### Nicholas Hastie

Prof. *MRC Human Genetics Unit, MRC Institute of Genetics and Molecular Medicine at the University of Edinburgh, Édimbourg, Royaume-Uni*

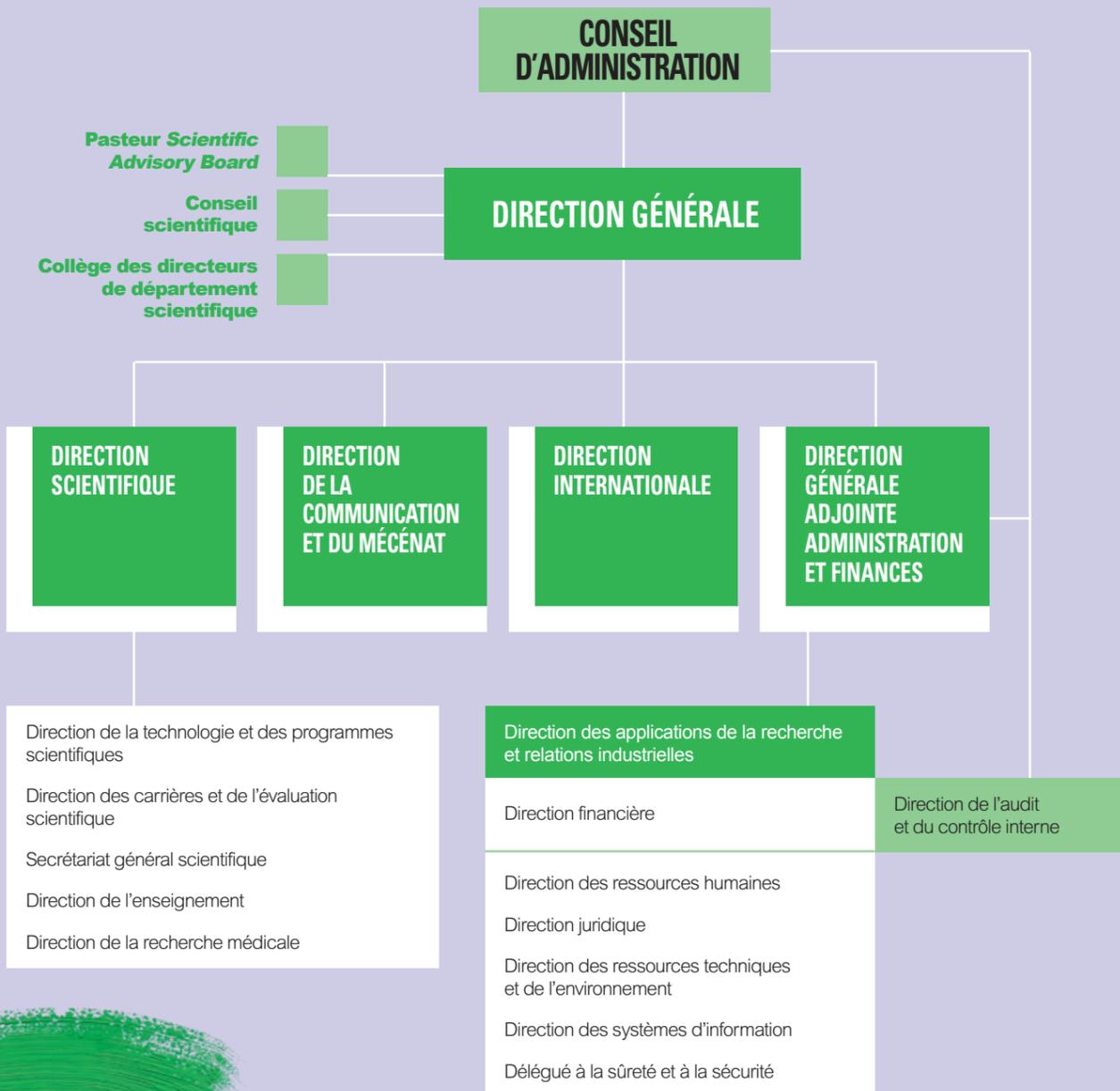
### Anne O'Garra

Senior Group Leader, *Laboratory of Immunoregulation and Infection, The Francis Crick Institute, Londres, Royaume-Uni*

### Julian Parkhill

Prof. *Genomics of Bacterial Pathogens, Sanger Institute, Cambridge, Royaume-Uni*

# LES INSTANCES DE FONCTIONNEMENT (AVRIL 2020)



■ Comité exécutif

# LA DIRECTION DE L'INSTITUT PASTEUR (AVRIL 2020)

Le directeur général, personnalité scientifique, prépare les orientations stratégiques et en assure la mise en œuvre. Il s'appuie sur une équipe de direction composée d'un comité exécutif et d'un comité de directeurs.



**Stewart Cole**  
Directeur général



**François Romaneix**  
Directeur général adjoint administration et finances



**Christophe d'Enfert**  
Directeur scientifique



**Isabelle Buckle**  
Directrice des applications de la recherche et des relations industrielles



**Jean-François Chambon**  
Directeur de la communication et du mécénat



**Pierre-Marie Girard**  
Directeur international Réseau International des Instituts Pasteur



**Pascal Masse-Navette**  
Directeur de l'audit et du contrôle internes



**Nathalie Denoyés**  
Directrice des ressources techniques et de l'environnement



**Michael Nilges**  
Directeur de la technologie et des programmes scientifiques



**Stéphane Fournier**  
Directeur des systèmes d'information



**Odile Hermabessière**  
Directrice des ressources humaines



**Bruno Hoen**  
Directeur de la recherche médicale



**Nathalie de Parseval**  
Secrétaire générale scientifique



**Françoise Perriolat**  
Directrice financière



**Monica Sala**  
Directrice de l'enseignement



**Patrick Trieu-Cuot**  
Directeur des carrières scientifiques et de l'évaluation scientifique



**Samuel Valcke**  
Directeur juridique



## 1. MISSION RECHERCHE P.20

Les dommages causés par la bactérie *Helicobacter pylori* (cf. image principale ci-contre) à l'ADN de nos cellules gastriques jouent un rôle important dans le développement de lésions cancéreuses. Éliette Touati et son équipe étudient ce rôle afin de mettre au jour les mécanismes responsables de l'évolution du cancer due à une infection bactérienne. Sur le plan clinique, elles recherchent dans des échantillons sanguins prélevés sur des patients des biomarqueurs susceptibles de servir au diagnostic précoce du cancer gastrique.



## 2. MISSION SANTÉ PUBLIQUE P.54

La rage continue de faire payer un lourd tribut à de nombreuses communautés rurales démunies dans le monde. Centre national de référence et centre collaborateur de l'OMS, le laboratoire d'Hervé Bourhy effectue des tests de diagnostic des incidences de la rage en France et collabore avec les autorités de santé aux efforts de surveillance et à l'enseignement international en matière de lutte contre la rage. Ses recherches se concentrent sur les lyssavirus de la rage (cf. cellule cérébrale murine infectée ci-contre) et leurs schémas d'évolution et de réplication, notamment dans leur adaptation aux environnements propres à leur hôte, qu'il s'agisse d'une chauve-souris, d'un chien ou d'un homme. Ce laboratoire est également engagé dans la mise au point de médicaments.



## 3. MISSION DÉVELOPPEMENT DES APPLICATIONS DE LA RECHERCHE P.62

Ces images évoquent certains aspects clés du développement des applications de la recherche. On peut voir, en haut à gauche, le Prix des inventeurs de l'Institut Pasteur, récompensant des chercheurs pasteurien pour leurs travaux innovants. En arrière-plan, la photo d'œufs de ver à soie et le dessin d'un ver à soie sur une branche renvoient à l'un des premiers partenariats industriels : le remède de Louis Pasteur contre la maladie des vers à soie en 1865, qui a sorti l'industrie de la soie du marasme. En haut à droite, il est possible d'observer un « organe sur puce » développé par Emulate®, une entreprise de biotechnologie avec laquelle l'Institut Pasteur a mis en place un centre d'organes sur puce dans le cadre d'une collaboration stratégique. Claire Héritier, à la croisée du droit, des affaires et de la science, guide les unités de recherche de l'Institut Pasteur dans leurs collaborations avec des partenaires industriels.



## 4. MISSION ENSEIGNEMENT & FORMATION P.68

Professeur au Collège de France et membre de l'Académie des sciences depuis 2019, Lluis Quintana-Murci est spécialisé dans la génétique humaine et, plus particulièrement, dans les populations, l'évolution humaine et la diversité. Son laboratoire a pour principaux sujets d'intérêt la façon dont le métissage de nos ancêtres avec les Néandertaliens a impacté nos réponses immunitaires aux virus, les chemins migratoires des Bantous en Afrique et les gènes qui nous permettent de survivre aux infections et qui influent sur nos réponses aux traitements. Ses travaux sont hautement multidisciplinaires et relèvent d'un large éventail de disciplines scientifiques, de l'anthropologie à la génétique, l'immunologie et même la virologie en passant par l'histoire et la linguistique.

## 5. INTERNATIONAL P.74

Ces images reflètent certains des sujets d'étude de l'entomologiste médicale internationale : la migration des moustiques des forêts vers les zones urbaines, illustrée par une photo de Rio de Janeiro, une larve de moustique observée au microscope, un moustique *Aedes aegypti* femelle, ainsi qu'une action de terrain au Brésil. Dans son laboratoire, en lien avec le Réseau International des Instituts Pasteur, Anna-Bella Failloux reçoit des échantillons d'insectes répandus dans le monde entier, qui sont parfois à l'origine de dangereuses épidémies. Avec son équipe, elle étudie les mécanismes de transmission des virus et leurs modes d'évolution et de multiplication à l'intérieur de leurs hôtes. La photo d'Anna-Bella Failloux a été prise dans le nouvel insectarium.



## 6. NOS MOYENS P.80

À l'occasion du Z Event 2019, 54 streamers ont mobilisé leurs communautés pendant plus de 54 heures au profit de l'Institut Pasteur. 3,5 millions d'euros ont été levés pendant ce marathon du jeu vidéo qui a réuni les plus grands joueurs de l'e-sport français. Au-delà de ce formidable résultat, directement alloué à la recherche scientifique, l'Institut Pasteur est fier d'avoir participé à cet événement de grande ampleur, dont l'engouement s'est propagé bien en dehors des cercles de jeux vidéo en streaming. Cette opération, inédite pour l'Institut Pasteur, lui a offert la possibilité de rallier à sa cause un nouveau public en 2019.

**Institut Pasteur** / Direction de la communication et du mécénat – 25-28, rue du Docteur-Roux – 75724 Paris Cedex 15, France. **Crédits photo** : Photothèque Institut Pasteur ; William Beaucardet ; AdobeStock/13smile ; AdobeStock/deConcio ; AdobeStock/f11photo ; AdobeStock/Ingo Menhard ; AdobeStock/Jiri Prochazka ; AdobeStock/katiekk2 ; AdobeStock/pixelaway ; AdobeStock/Syda Productions ; AdobeStock/Tartila ; AdobeStock/whitehouse ; AdobeStock/ZhouEka ; Anastassia Mikhailova/Institut Pasteur ; Christine Schmitt ; David Arraez ; Didier Goupy ; Eduardo Rocha ; Emulate® ; François Gardy ; François Schweisguth ; Institut Pasteur de la Guyane/Pascal Gaborit ; Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie/Arnaud Tarantola ; Institut Pasteur/A-M. Pais-Correia, M-I. Thoulouze et A. Alcover, unité de Biologie cellulaire des lymphocytes – S. Guadagnini, Plateforme de microscopie ultrastructurale – A. Gessain, unité d'Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes ; Institut Pasteur/Arnaud Tarantola ; Institut Pasteur/Artur Scherf ; Institut Pasteur/Charles Dauguet ; Institut Pasteur/Charles Dauguet – Colorisation Jean-Marc Panaud ; Institut Pasteur/Christine Schmitt ; Institut Pasteur/Claude Hannoun et Charles Dauguet ; Institut Pasteur/Lionel Costa ; Institut Pasteur/Marie-Christine Prévost, Plateforme de microscopie électronique ; Carmen Buchrieser, Génomique des micro-organismes pathogènes ; Institut Pasteur/Musée Pasteur ; Institut Pasteur/Nathalie Sol-Foulon et Olivier Schwartz, unité Virus et immunité – Marie-Christine Prévost, Plateforme microscopie ultrastructurale – Colorisation Jean-Marc Panaud ; Institut Pasteur/Olivier Schwartz, unité Virus et immunité avec Stéphanie Guadagnini et Marie-Christine Prévost, PFMU Imagopole ; Institut Pasteur/Perrine Bomme ; Institut Pasteur/Sylvain Brisse ; Institut Pasteur/Valérie Choumet ; Institut Pasteur/Valérie Zeitoun ; Jean-François Charles/Institut Pasteur ; Julien Burlaud-Gaillard et Philippe Roingard, Inserm et université de Tours ; Konstantin Postumitenko ; Laurent Audry ; Magali Herrant ; Maxime Rotival ; McElreavey ; Nader Yatim ; Olivier Panier des Touches/Dolcevia ; Picasa ; Pierre Gounon ; RYSK / Mika Cotelton-Chapter2 ; Thomas LANG ; Valérie Zeitoun ; Vibol HUL/Institut Pasteur Cambodge ; DR.

**Conception et réalisation** : **WAT** - wearetogether.fr - 1911\_00720. ISSN : 1632-0115.

**L'Institut Pasteur remercie tous les Pasteuriens qui ont accepté d'être pris en photo pour ce rapport annuel.**

Ce rapport annuel est imprimé avec des encres végétales sur papier Symbol Freelifé Satin issu de sources responsables.



@institutpasteur



Institut Pasteur



Institut Pasteur



institutpasteur



institutpasteurvideo

**Institut Pasteur**  
25-28, rue du Docteur Roux  
75724 Paris Cedex 15

**www.pasteur.fr**  
Fondation reconnue d'utilité publique