

vivre 2017



Sommaire

02 L'entretien avec Christian Vigouroux, président du conseil d'administration

04 L'entretien avec Stewart Cole, directeur général

06 Retour sur l'année 2017

10 Reconnaissance : prix et nominations 2017

14 RECHERCHE

16 Biologie cellulaire et infection

18 Biologie du développement et des cellules souches

20 Biologie structurale et chimie

22 Génomes et génétique

24 Immunologie

26 Infection et épidémiologie

28 Microbiologie

30 Mycologie

32 Neurosciences

34 Parasites et insectes vecteurs

36 Virologie

38 Le Centre de bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative (C3BI)

40 Le Centre de santé globale (CGH)

42 Le Centre d'innovation et recherche technologique (Citech)

44 MÉDECINE, SANTÉ PUBLIQUE ET RECHERCHE CLINIQUE

46 Le Centre de recherche translationnelle (CRT)

48 Les Centres nationaux de référence (CNR)

50 Le Centre médical

52 INNOVATION

54 Accompagner la recherche sur le campus et soutenir les demandes de financement

56 Les applications de la recherche et le transfert de technologie

58 ENSEIGNEMENT

60 Transmettre et partager les savoirs

64 INTERNATIONAL

66 Les faits marquants internationaux

70 NOS MOYENS

72 Synthèse financière

74 Promouvoir un développement durable

76 Ressources humaines : accompagner, moderniser et simplifier

78 Dons, mécénat et legs : votre confiance renouvelée

82 Conseil d'administration

83 Conseil scientifique

84 Les instances de fonctionnement

85 Direction de l'Institut Pasteur

86 La persévérance, par Erik Orsenna, ambassadeur de l'Institut Pasteur

« Le hasard ne favorise l'invention
que pour des esprits préparés
aux découvertes par de patientes
études et de persévérants efforts. »

Cœuvres de Pasteur, Tome 7, p. 215.



Louis Pasteur

Chaque jour, les chercheurs de l'Institut Pasteur et du Réseau international mènent leur lutte au service de la prévention et du traitement des maladies.

Des « lieutenants » de la première heure, Émile Duclaux, Émile Roux, Élie Metchnikoff, Alexandre Yersin, Albert Calmette et Camille Guérin, aux chercheurs d'aujourd'hui et de demain, tous ces pionniers ont insufflé et insufflent toujours un esprit de créativité et une approche des sciences du vivant qui ne perdent jamais rien de leur vigueur.

Leur force : la persévérance.

Cette persévérance qui les guide dans leurs missions quotidiennes.

Cette persévérance dont ils ont hérité et qu'ils partagent depuis près de 130 ans.

Cette persévérance qui est inscrite comme une valeur pasteurienne fondatrice.

vivre 2017

Entretien avec Christian Vigouroux, président du conseil d'administration

“ L’Institut Pasteur est aujourd’hui là où on l’attend. En attestent les nombreux succès et reconnaissances obtenus en 2017.

Vous avez présidé le conseil d'administration tout au long de l'année 2017, une année de transition pour l'Institut Pasteur. Comment la Fondation a-t-elle franchi ce cap ?

L'Institut Pasteur a certes franchi un cap avec le renouvellement de son équipe dirigeante, mais toute institution ne cesse de franchir des caps au cours de son histoire. En 2017, la Fondation a donc poursuivi son action avec confiance en elle, avec la certitude de sa permanence et de la nécessité de son action. Et cette permanence lui donne de l'ambition, elle lui permet aujourd'hui de se situer au-delà du passage de cap et de se concentrer sur le cœur de son activité : la science. J'ajouterais que l'Institut Pasteur a su écouter, durant cette période de transition, les avis et conseils qui lui ont été donnés par le *Pasteur Scientific Advisory Board* (PSAB), le conseil scientifique de l'Institut Pasteur, ou encore par le *search committee* qui a été chargé de proposer un nouveau directeur général pour l'Institut. Notre ambition est donc incarnée par Stewart Cole, avec lequel nous travaillons depuis plusieurs mois maintenant. Et nous pouvons être fiers car l'Institut Pasteur est aujourd'hui là où on l'attend. En attestent : les nouvelles unités créées en 2017 ; la liste des distinctions et prix nationaux et internationaux honorant des chercheurs pasteurien ; les actions de référence de l'Institut dans les crises sanitaires nationales ou internationales, comme récemment avec l'épidémie de peste à Madagascar ou encore avec celle de salmonellose en France ;



son engagement dans les débats de société, comme dans celui concernant la vaccination ; ou encore le Réseau international vivace et plein d'ambitions. Le maintien et l'amélioration des performances scientifiques de l'Institut Pasteur sont le but premier de toutes nos actions et la condition de notre existence.

Le bilan de l'activité 2017 est donc solide. Cela tient-il en partie à la stabilité du modèle économique de l'Institut Pasteur ?

En effet, nous tenons nos engagements scientifiques grâce à notre modèle économique, qui est un sujet d'attention constant pour le conseil d'administration. Notre devoir est d'agir sur tous les leviers pour maintenir ce modèle. Nous tenons ainsi à remercier les donateurs de leur générosité, car un tiers de nos ressources sont issues de la générosité publique. Nous remercions les autorités publiques de leur soutien permanent, car le soutien de nos organismes de tutelle est une part non négligeable de nos

ressources. Nous devons aussi remercier les Pasteuriens qui, par l'excellence de leurs travaux, décrochent des financements, des contrats de recherche, ou contribuent au transfert de technologies vers l'industrie. Et nous remercions enfin nos partenaires industriels. Notre modèle économique est ouvert sur la société civile, à l'image de nos missions en matière de recherche, de santé publique ou d'enseignement.

Quels sont les points d'attention pour maintenir cette dynamique ?

Pour commencer, nous avons le défi, avec le nouveau directeur général, de bâtir une nouvelle stratégie scientifique pour les cinq ans à venir. Ce travail nous oblige à conjuguer une ambition nouvelle et la continuité de l'exercice de nos missions. Nous sommes aussi vigilants sur des questions qui concernent notre activité propre, comme en matière de biosécurité par exemple, où nous devons être exemplaires. À ce sujet, il me semble essentiel de rappeler que l'Institut Pasteur reçoit, analyse et stocke un très grand nombre de prélèvements, du fait notamment de l'activité des Centres nationaux de référence (CNR). On ne dit pas assez que l'Institut détient près de la moitié des « autorisations MOT* » de France, par l'essence même de ses fonctions. Nous nous assurons donc de la sécurité la plus totale en liaison avec le Secrétariat général de la défense et de la sécurité nationale et avec l'ANSM**. Nous apportons également une attention particulière au bon fonctionnement du Réseau international des instituts Pasteur, par la mise en valeur des liens avec l'Institut Pasteur à Paris, mais aussi par des échanges interrégionaux, qui existent déjà entre instituts de pays différents et qui sont une véritable source de progrès. Enfin, nous avons le devoir de bien travailler avec nos partenaires, qu'il s'agisse de nos partenaires publics institutionnels – comme les ministères, le CNRS, l'Inserm, l'Institut Curie... – ou avec nos partenaires étrangers, comme ceux au Brésil. Je le dis très simplement, mais clairement, car nous faisons partie d'un écosystème et l'Institut Pasteur est plus fort en travaillant avec les autres.

Alors que l'Institut Pasteur s'apprête à fêter ses 130 ans, sur quels atouts historiques l'Institut peut-il s'appuyer ?

L'Institut Pasteur est un lieu à la fois de mémoire et d'audace, où le futur s'invente. Depuis son créateur, l'Institut fait mentir les évidences, préfère l'hypothèse et l'exploration au confort des références, échange avec le monde et mène, envers et contre tout, ses missions de recherche, d'enseignement et de santé publique. Nul doute que le futur plan stratégique saura prendre appui sur ces forces historiques pour continuer à mettre les chercheurs en mouvement. La persévérance a toujours été une valeur de l'Institut Pasteur, qui donne aux scientifiques du temps – car la recherche en a besoin –, mais aussi des moyens, des équipes, des contacts et une stratégie pour les guider.

“ Avec continuité et confiance, le conseil d'administration accompagnera la nouvelle direction générale dans son ambition pour faire encore progresser la science et servir la société civile.

Quel est votre souhait pour l'Institut Pasteur ?

Je lui souhaite de continuer à accueillir de jeunes chercheurs et de faire toujours de nombreuses découvertes. L'attention portée aux jeunes chercheurs a déjà porté ses fruits, avec les G5, ces groupes de recherche destinés à de jeunes scientifiques à fort potentiel et créés pour cinq ans. Ils sont l'un des moyens que l'Institut se donne pour se régénérer et ainsi persévérer dans ses recherches. Avec continuité et confiance, le conseil d'administration accompagnera la nouvelle direction générale dans son ambition pour conforter l'Institut Pasteur, afin qu'il fasse encore progresser la science et serve la société civile. Dans mes vœux adressés aux Pasteuriens, en janvier, je citais Raymond Poincaré qui, lors des obsèques de Louis Pasteur, disait : « *Le devoir ne cesse que là où le pouvoir manque [...]* Reculant tous les jours l'étendue de son propre pouvoir, Louis Pasteur se découvrit tous les jours plus de devoirs et n'eut d'autre ambition et d'autre joie que de les remplir. » Gageons que, en 2018, ni le devoir ni le pouvoir, non au sens machiavélien mais bien au sens pasteurien, ne manqueront.

* Micro-organismes et toxines hautement pathogènes.
** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Entretien avec Stewart Cole, directeur général

“ *L’Institut Pasteur doit placer l’homme et la santé humaine au centre de ses actions.* ”

Vous êtes directeur général de l’Institut Pasteur depuis quelques mois, quel regard portez-vous, aujourd’hui, sur cet Institut que vous connaissez bien ?

En effet, je connais bien l’Institut Pasteur pour y avoir travaillé durant 24 ans. Je suis arrivé à l’Institut dans les années 80, au moment – historique – où le VIH venait d’être isolé par Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier et Jean-Claude Chermann. À l’époque, j’ai intégré une équipe très dynamique qui m’a permis d’apporter ma contribution à la lutte contre le sida en séquençant le génome du virus, avant de m’intéresser plus tard à d’autres fléaux de santé publique comme la tuberculose ou la lèpre... Aujourd’hui, je reviens* à l’Institut Pasteur, de nouveau à un moment important de son histoire, car ses équipes ont été rajeunies, suite au recrutement de beaucoup d’excellents chercheurs, et des programmes importants et innovants ont été lancés, comme par exemple les laboratoires d’excellence IBEID (Biologie intégrative des maladies infectieuses émergentes) et Milieu intérieur. Je suis frappé par la qualité et le potentiel des groupes à cinq ans qui ont été recrutés ces dernières années. Ces jeunes chercheurs confortent mon optimisme pour l’avenir car les thématiques sur lesquelles ils travaillent sont très prometteuses. D’ailleurs, depuis 130 ans, cette capacité à se renouveler a toujours existé à l’Institut. La persévérance est une qualité inhérente à la recherche inscrite dans la tradition pasteurienne.

Quelles réalisations de l’Institut Pasteur vous paraissent elles aussi prometteuses ?

L’Institut Pasteur a poursuivi son chemin vers l’innovation et le progrès médical, en investissant dans de grands projets de recherche. Deux réalisations retiennent plus particulièrement mon attention. L’installation sur notre campus d’une plateforme de cryomicroscopie électronique et la construction d’un nouvel ensemble de bâtiments omics qui va accueillir une grande partie des équipes



“ *La persévérance est une qualité inhérente à la recherche, inscrite dans la tradition pasteurienne.* ”

travaillant sur la biologie intégrative – le *big data* en sciences de la vie –, ainsi que sur ces nouvelles disciplines issues des progrès récents et considérables dans le domaine du séquençage. Ces deux installations majeures, que nous inaugurons cette année, sont aujourd’hui des « outils » incontournables pour mener une recherche créative et de pointe dans un contexte de compétition internationale.

La créativité pour l’excellence, c’est le sens de la politique scientifique que vous comptez mener ?

Nous devons faire preuve de créativité, à la fois pour défricher de nouveaux domaines de recherche et pour proposer des réponses aux grandes questions de santé publique du monde d’aujourd’hui. Dans la continuité des actions mises en place ces dernières années, l’Institut Pasteur doit toujours placer l’homme et la santé humaine au centre de ses actions, tout en mettant l’accent sur la biologie, la microbiologie et les maladies infectieuses. Je vois trois défis scientifiques majeurs à relever : la lutte contre les maladies infectieuses émergentes, comme Ebola ou Zika ; la recherche de solutions pour répondre au développement des résistances aux agents antimicrobiens ; la lutte contre les maladies neurodégénératives pour proposer enfin des pistes sérieuses pour les soigner. Je considère essentiel que l’Institut Pasteur apporte sa contribution pour relever ces trois défis scientifiques et sanitaires du *xxi*^e siècle et nous les inscrirons dans notre nouveau plan stratégique à cinq ans.

Face à ces défis, notre créativité scientifique est la clé de la réussite. Par exemple, avec le développement de nouveaux modèles – comme les poissons zèbres – pour étudier certaines maladies, qui a pris une importance inattendue. L’Institut Pasteur a su emprunter certaines de ces voies innovantes pour développer ses recherches et nous détenons là, peut-être, de belles opportunités pour nos prochaines découvertes scientifiques. Être innovant et persévérant doit être la posture du secteur académique en matière de recherche ; cela doit être celle de l’Institut Pasteur.

Quels sont les atouts de l’Institut Pasteur pour réussir ?

En janvier, alors que je prenais mes fonctions et que nous entrons dans la 130^e année d’existence de l’Institut Pasteur**, je me suis adressé aux Pasteuriens en leur disant : « *Quand on retrace la carrière de Louis Pasteur, de notre maître, on est impressionné non seulement par sa créativité et sa détermination, mais surtout par sa polyvalence inégalée.* » Nos premiers atouts sont donc bien notre capacité à être créatifs, notre ténacité, mais aussi notre pluridisciplinarité et notre interdisciplinarité qui sont des facteurs de succès à développer. Par exemple, notre expertise en biologie systémique, ou encore sur le microbiote, ouvre la voie à de nouvelles approches dans l’étude des maladies neurodégénératives. Si nous marions ces qualités à une approche plus pragmatique pour le développement de solutions diagnostiques ou thérapeutiques, nous sommes alors solidement ancrés dans nos valeurs au service des sciences de la vie et de la santé humaine. Et ces atouts ont une portée mondiale, car notre expertise repose aussi

sur le Réseau international des instituts Pasteur, dont l’étendue est une force pour relever les défis de santé publique qui émergent sur le terrain. La nomination d’un nouveau directeur scientifique, dédié à cette dimension internationale, dynamisera l’ensemble de ces activités et rendra nos atouts encore plus visibles.

L’Institut est donc en ordre de marche pour célébrer ses 130 ans ?

Les 130 ans de l’Institut Pasteur constituent un moment historique dans la vie de ce centre d’excellence pour la recherche, la santé publique et l’enseignement. C’est l’occasion de nous interroger sur la façon dont l’Institut envisage la recherche et la médecine de demain, alors que nous travaillons à l’élaboration de notre prochain plan stratégique. À cet égard, la direction générale est là pour s’assurer du bon fonctionnement de l’Institut en conduisant cette politique scientifique ambitieuse mais réaliste, et pour fournir aux équipes scientifiques les meilleures conditions de travail possible en leur donnant accès aux moyens technologiques de pointe et en exploitant pleinement les moyens immobiliers et économiques à notre disposition. Je souhaite donc que cet anniversaire soit aussi une occasion de nous rappeler notre fierté et notre plaisir de travailler à l’Institut Pasteur.

* Stewart Cole était, depuis 2007, professeur à l’École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL), l’un des premiers centres d’enseignement et de recherche au niveau mondial, où il dirigeait l’Institut de recherche en infectiologie (Global Health Institute).
** Inauguré le 14 novembre 1888.

“ *Dans ses domaines d’excellence, l’Institut Pasteur doit apporter sa contribution pour relever les défis scientifiques et sanitaires du *xxi*^e siècle.* ”

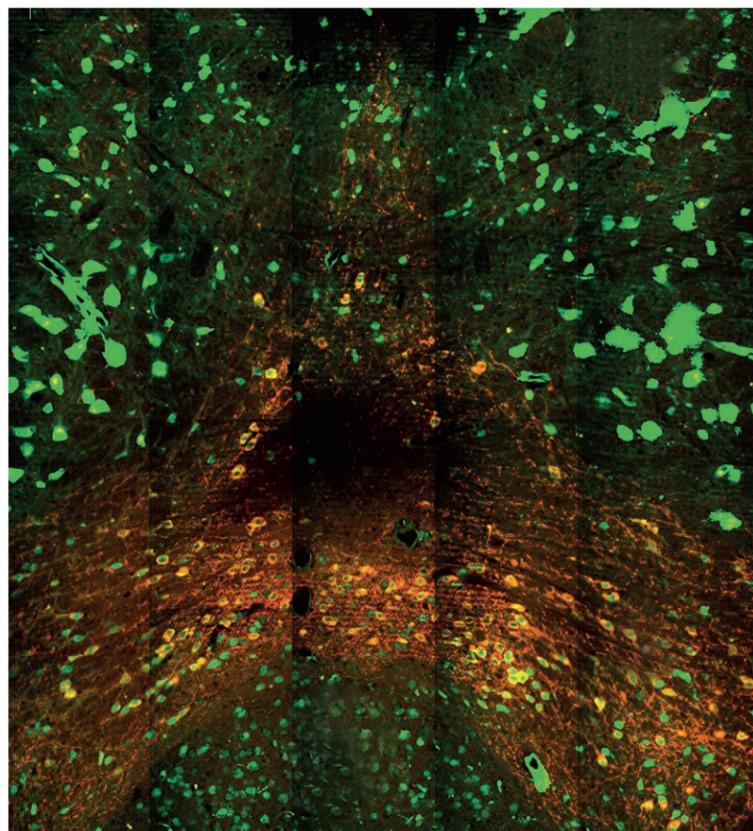
Retour sur l'année 2017

POURQUOI LA BRONCHIOLITE NE TOUCHE QUE LES NOURRISSONS

Des chercheurs de l'Institut Pasteur (Paris et Shanghai), associés à l'hôpital Bicêtre, l'université Paris-Sud et le CNRS, ont découvert un nouveau groupe de cellules immunitaires (type lymphocytes B), présents uniquement chez les nourrissons et constituant la cible privilégiée du virus de la bronchiolite. Ils expliquent ainsi pourquoi cette infection affecte surtout les nouveau-nés, d'autant plus sévèrement qu'ils sont jeunes.

14

C'est le nombre de nouvelles entités de recherche (dix unités et quatre groupes à cinq ans) créées à l'Institut Pasteur, à Paris, en 2017.



Comment la nicotine agit sur le cerveau des schizophrènes

Plusieurs études rapportent la forte dépendance à la nicotine des patients schizophrènes. Les chercheurs de l'Institut Pasteur, du CNRS, de l'Inserm et de l'ENS sont parvenus à visualiser l'effet direct de la nicotine sur le rétablissement de l'activité normale des cellules nerveuses impliquées dans les troubles psychiatriques, comme la schizophrénie.

CONFIANCE

97% des Français* ont confiance en l'Institut Pasteur

90%*

pensent que l'Institut Pasteur est un acteur de référence dans la lutte contre les maladies.

* Sondage réalisé en janvier 2018 par TNS-Sofres auprès d'un échantillon représentatif de 1 004 Français.



L'histoire migratoire des peuples Bantous

Des scientifiques de l'Institut Pasteur, du CNRS et d'un large consortium international ont analysé le génome de plus de 2 000 échantillons d'individus issus de 57 populations de l'Afrique subsaharienne. Ils ont retracé le chemin migratoire des Bantous, jusqu'alors soumis à controverse, et révélé que le métissage né des rencontres successives avec les populations locales leur a permis d'acquérir des mutations génétiques avantageuses. L'étude éclaire aussi le récit de l'esclavage, via une immense analyse croisée du génome de 5 000 Afro-américains et de celui de populations d'Afrique.

Parole d'expert

Lluís Quintana-Murci, chercheur à l'Institut Pasteur, coordinateur de l'étude

“ *Le métissage a été bénéfique à l'adaptation des Bantous à leur environnement, notamment sur le plan immunitaire.* ”



MIEUX COMMUNIQUER SUR LES RESULTATS DES ESSAIS CLINIQUES

Soucieux de s'engager en faveur du respect des procédures liées aux essais cliniques, l'Institut Pasteur a été parmi les premiers cosignataires de la déclaration conjointe en faveur d'une meilleure communication des résultats des essais cliniques, initiée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), au même titre que des institutions académiques intervenant dans le domaine de la santé mondiale.

UN NOUVEAU CONCEPT POUR AMÉLIORER LE BCG

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et leurs partenaires du consortium international TBVAC 2020 ont mis au point un candidat vaccin contre la tuberculose, dérivé du BCG conventionnel mais présentant une efficacité accrue. La tuberculose se classe parmi les dix premières causes de mortalité dans le monde.

1,8

La tuberculose est responsable de 1,8 million de décès par an (chiffres OMS).

TOP DÉPART POUR LE PROJET INFRAVEC2

En février 2017, la Commission européenne a donné son feu vert au projet Infracvec2 (infrastructures de recherche pour le contrôle des maladies vectorielles). Ce projet vise à améliorer les infrastructures européennes de recherche sur les moustiques et autres insectes qui transmettent des maladies à l'homme ou à l'animal. Ce consortium international réunit 24 institutions partenaires, coordonnées par l'Institut Pasteur.

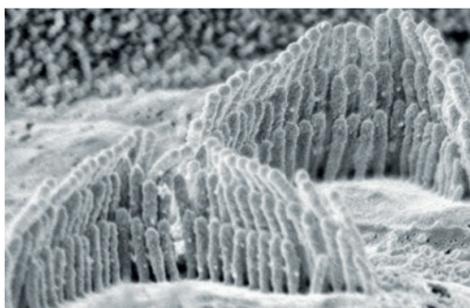


UNE EXPOSITION ORIGINALE DE HERVÉ DI ROSA À L'INSTITUT PASTEUR

En décembre 2017, l'Institut Pasteur a inauguré la nouvelle scénographie de sa « salle des actes », lieu chargé d'histoire. La réorganisation de la salle a été confiée à la sensibilité et à l'empreinte artistique de Hervé Di Rosa, fondateur et directeur du Musée international des arts modestes à Sète. Ses céramiques peintes illustrent les femmes et les hommes emblématiques de l'Institut Pasteur et sont accompagnées d'objets et de souvenirs issus des collections et réserves du musée Pasteur.



Retour sur l'année 2017



RESTAURATION DE L'OUÏE ET DE L'ÉQUILIBRE DANS UNE MALADIE GÉNÉTIQUE

Des chercheurs français, dont des chercheurs de l'Institut Pasteur, ont restauré pour la première fois l'audition et l'équilibre dans un modèle murin du syndrome d'Usher, un trouble génétique rare. Comment ? Grâce à la thérapie génique ! L'injection locale du gène USH1G a permis de rétablir le fonctionnement des cellules sensorielles de l'oreille interne. Un espoir pour le développement de traitements de certaines formes génétiques de surdité.

38

C'est le nombre de médias partenaires du Pasteurdon en 2017 : 24 chaînes TNT et 14 radios.



Large mobilisation en faveur de la vaccination

En 2017, l'Institut Pasteur a soutenu la politique nationale française en faveur de la prévention des maladies infectieuses : signature d'un manifeste aux côtés de sociétés scientifiques, médicales, paramédicales et syndicats médicaux ; diffusion de deux livres sur les vaccins écrits par des chercheurs pasteurien (Philippe Sansonetti et Frédéric Tangy) ; organisation du congrès 2017 de la Société internationale des vaccins, le plus grand colloque scientifique international sur la question vaccinale ; organisation d'une conférence de presse, en décembre 2017, sous les auspices de l'université Paris-Descartes, en partenariat avec l'Inserm et l'AP-HP, au cours de laquelle les principales thématiques sur le sujet faisant débat étaient abordées.

Cancer du côlon : la protéine APC prévient l'inflammation pré-tumorale

Adenomatous polyposis coli (APC) est un gène dont les mutations sont à l'origine d'une forme de cancer colorectal rare et héréditaire, la polypose adénomateuse familiale. Des chercheurs ont démontré que les mutations de ce gène initient non seulement l'apparition des polypes intestinaux, mais qu'elles ont aussi un effet néfaste sur le système immunitaire, qui ne peut plus lutter contre l'inflammation de la muqueuse du côlon. Un double effet qui favoriserait la croissance du cancer.



L'Institut Pasteur mobilisé à Madagascar

Madagascar a affronté une épidémie de peste pulmonaire particulièrement grave, dans les grands centres urbains d'Antananarivo et de Tamatave. L'Institut Pasteur de Madagascar a été en première ligne pour le diagnostic de la maladie, avec le soutien de l'Institut Pasteur à Paris. La Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) a envoyé deux techniciens pour renforcer les équipes face au nombre important de cas à confirmer. L'unité de Modélisation mathématique des maladies infectieuses a détaché, quant à elle, deux collaborateurs pour suivre l'évolution de l'épidémie.

Sida : découverte d'une nouvelle fonction des cellules NK

Des chercheurs de l'Institut Pasteur ont prouvé que les cellules NK (cellules tueuses naturelles du système immunitaire) migrent dans les follicules des ganglions lymphatiques, site connu comme étant le réservoir anatomique principal du virus du sida, et y contrôlent la réplication du virus de l'immunodéficience simienne (VIS). Cette découverte ouvre des pistes pour contrôler un jour le VIH chez l'homme, à l'arrêt du traitement, ce qui n'est observé aujourd'hui que rarement chez des patients dits « *post-treatment controllers* ».

Parole d'expert

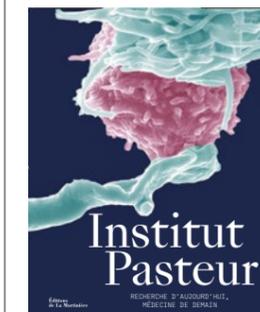
Michaela Müller-Trutwin,
chercheuse à l'Institut Pasteur,
auteure de l'étude



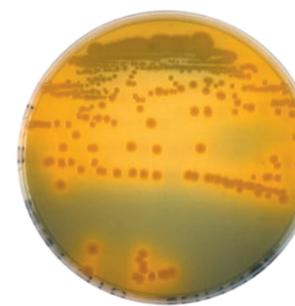
“ Nous mettons au jour une nouvelle fonction des cellules NK : leur capacité à migrer dans les follicules des ganglions lymphatiques et à s'y différencier pour contrôler la réplication virale. ”

L'INSTITUT PASTEUR ENTRE DANS SA 130^e ANNÉE

Le 14 novembre 2017, l'Institut Pasteur fêtait ses 129 ans et entrait dans sa 130^e année d'existence. Dès novembre 2017, un livre a été mis en vente en librairie : *Institut Pasteur, recherche d'aujourd'hui, médecine de demain*, publié aux éditions de La Martinière. Il explique les grands combats et les enjeux médicaux de l'Institut et du Réseau international des instituts Pasteur. Par ailleurs, une exposition Louis Pasteur, l'expérimentateur, réalisée par Universcience en collaboration avec l'Institut Pasteur, se tient au Palais de la Découverte, à Paris, du 14 décembre 2017 au 19 août 2018.



CHOLÉRA : DES GRANDES ÉPIDÉMIES MONDIALES À UNE MEILLEURE STRATÉGIE DE LUTTE



Des chercheurs de l'Institut Pasteur et du Wellcome Trust Sanger Institute, en collaboration avec plusieurs institutions internationales, ont retracé l'histoire des épidémies de choléra ayant touché l'Afrique, l'Amérique latine et les Caraïbes ces 60 dernières années. Grâce à une vaste analyse génomique de souches de *Vibrio cholerae*, collectées depuis 1961, ils révèlent notamment que la dernière pandémie de choléra est d'origine asiatique et que la majorité des souches résistantes aux antibiotiques provient de ce continent.

Salmonelles : l'Institut Pasteur a lancé l'alerte

Fin novembre 2017, après avoir constaté un excès de cas de salmonellose chez les nourrissons, le CNR des *Escherichia coli*, shigelles, et salmonelles a alerté les autorités de santé, qui ont mené des investigations épidémiologiques auprès des parents des bébés concernés. Rapidement, une poudre de lait infantile a été identifiée comme étant à l'origine de la contamination. Le CNR reçoit chaque année entre 8 000 et 10 000 souches de salmonelles pour expertise, dont 400 à 600 proviennent d'enfants de moins de 1 an (*lire aussi p. 49*).



Reconnaissance

Prix et nominations 2017

PERSONNES NOMMÉES AU GRADE DE PROFESSEUR



Hervé BOURHY

Responsable de l'unité Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte

NOMINATIONS



Patrick FORTERRE

Élu membre de l'*Academia Europaea*



Jean-Marc GHIGO

Élu membre de l'*European Academy of Microbiology*



Claude LECLERC

Member of the *US National Academy of Inventors*, Associated Member of the *French Academy of Pharmacy*



Marc LECUIT

Élu membre de l'*European Molecular Biology Organisation (EMBO)*

DISTINCTIONS ET RÉCOMPENSES



Laure BALLY-CUIF

Responsable de l'unité de Neurogénétique du poisson-zèbre
Médaille d'argent du CNRS 2017



Pascale COSSART

Responsable de l'unité Interactions bactéries-cellules
Médaille d'or Enst Jung pour la médecine 2017



Romain KOSZUL

Responsable de l'unité Régulation spatiale des génomes
Prix Pasteur Vallery-Radot



Javier PIZARRO-CERDA

Responsable de l'unité *Yersinia*
Prix Georges, Jacques et Elias Canetti



David BIKARD

Responsable de l'unité Biologie de synthèse
Prix Pasteur Vallery-Radot



Ludovic DERIANO

Responsable de l'unité Intégrité du génome, immunité et cancer
Prix de cancérologie de la Fondation Simone et Cino Del Duca



Fani KOUKOULI

Post-doctorante au sein de l'unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques
Prix recherche en sciences biomédicales de l'UNAFAM



Hilde de REUSE

Directrice du département Microbiologie et responsable de l'unité Pathogenèse d'*Helicobacter*
Prix Christoffel Plantin



Philippe BOUSSO

Responsable de l'unité Dynamique des réponses immunes
Prix Jean Valade 2017. Grand prix à orientation fondamentale de l'Association Robert Debré pour la recherche médicale. Prix Maurice Girard de l'Académie nationale de pharmacie



Mélodie DUVAL

Post-doctorante au sein de l'unité Interactions bactéries-cellules
Prix Madeleine Lecoq (Académie des sciences)



Marc LECUIT

Responsable de l'unité Biologie des infections
Prix René et Andrée Duquesne



Brice ROTUREAU

Responsable du groupe Transmission des trypanosomes
Prix Deschiens (Académie de médecine)



Anne CHEVALLEREAU

Étudiante en thèse
Prix de thèse de la Société française de microbiologie (SFM)



Olivier GASCUEL

Directeur du Centre de bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative (C3BI) et responsable de l'unité Bioinformatique évolutive
Grand prix INRIA - Académie des sciences



Pierre LEGRAIN

Directeur du développement et du *Grant Office HUPO Award 2017 (Human Proteome Organization)*



Fabrizia STAVRU

Unité des Interactions bactéries-cellules
Prix Sanofi - Institut Pasteur Human Frontier Science Program Young Investigator Grant

PRIX DES INVENTEURS

L'Institut Pasteur a mis à l'honneur 14 scientifiques dont les travaux ont donné lieu à des brevets américains, à l'exploitation de licences, à la création de start-up... Ces inventeurs ont été nommés membres de la *National Academy of Inventors*.



Par ordre alphabétique :
Françoise Barré-Sinoussi, Luc Montagnier et Simon Wain-Hobson (HIV1)
Pierre Charneau (lentivirus)
André Choulika et Bernard Dujon (« ciseaux moléculaires »)
Marie Flamand (dengue)
Claude Leclerc et Christine Petit (surdité)
Catherine Rougeot (opiorphine)
Pierre Sonigo (HIV2)
Frédéric Tangy (plateforme rougeole)
Pierre Tiollais et Marie-Louise Michel (hépatite B)

5 LAURÉATES « LES FEMMES ET LA SCIENCE »

Prix/Bourses France L'Oréal - UNESCO pour les « Femmes et la science »



Juliette FÉDRY
Étudiante en thèse au sein de l'unité Virologie structurale



Fani KOUKOULI
Post-doctorante au sein de l'unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques



Ai Ing LIM
Étudiante en thèse au sein de l'unité Immunité innée



Blandine MONEL
Post-doctorante au sein de l'unité Virus et immunité



Pascale VONÄSCH
Chercheuse au sein de l'unité Pathogénie microbienne moléculaire

DANS LE RÉSEAU INTERNATIONAL



Richard NJOUOM
Chef du service Virologie au Centre Pasteur du Cameroun
Lauréat du prix Dedonder Clayton 2017

CRÉATION D'UNITÉS



Sylvain BRISSE
Biodiversité et épidémiologie des bactéries



Jean-Yves TINEVEZ
Hub d'analyse d'images



Thomas WOLLERT
Biochimie membranaire et transport

BOURSES ERC



Romain KOSZUL
Responsable de l'unité Régulation spatiale des génomes
Projet SynarchiC



Romain LEVAYER
Responsable du G5 Mort cellulaire et homéostasie des épithéliums
Projet CoSpaDD



Pablo NAVARRO-GIL
Responsable de l'unité Épigenétique des cellules souches
Projet Bin D



Nicolas REYES
Responsable de l'unité Immunité innée
Projet T Receptors

UNITÉS MIXTES INTERNATIONALES (UMI) CRÉÉES EN 2017

UMI sur l'évolution des virus



Benjamin R. TENOVER
Directeur du *Virus Engineering Center for Therapeutics and Research* à l'école de médecine Icahn du Mont Sinai (New York)



Marco VIGNUZZI
Responsable de l'unité Populations virales et pathogénèse à l'Institut Pasteur à Paris

CRÉATION DE GROUPES À CINQ ANS (G5)



Grégory BATT
InBio – Méthodes expérimentales et computationnelles pour la modélisation des processus cellulaires



Mathilde GENDRIN
Microbiote des insectes vecteurs (au sein de l'Institut Pasteur de la Guyane)



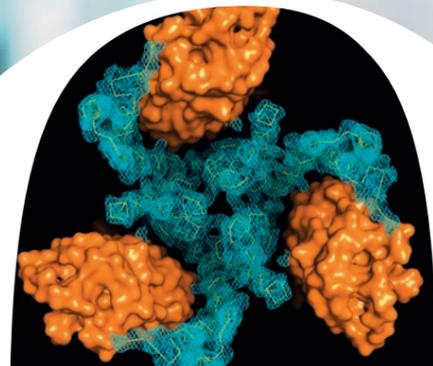
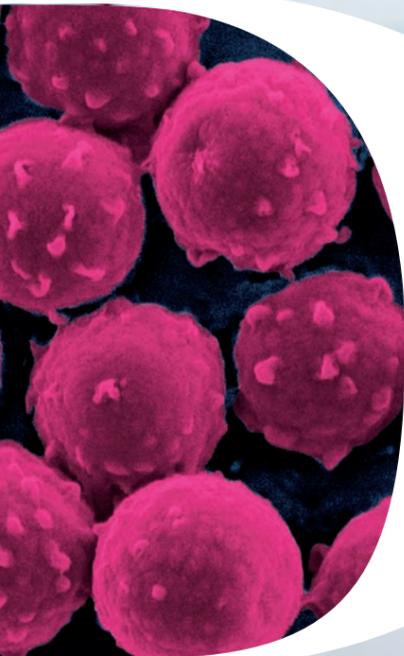
Eugène GLADYSHEV
Épigénomique fongique



Romain LEVAYER
Mort cellulaire et homéostasie des épithéliums



Jean-Baptiste MASSON
Décision et processus bayésiens



chercher

RECHERCHE

Observer, s'interroger, émettre des hypothèses, concevoir, tester, collaborer, expérimenter, analyser, discuter, puis recommencer. Chercher. Rechercher. L'Institut Pasteur s'engage à mener une recherche d'excellence pour l'amélioration de la santé dans le monde. Ses scientifiques ne baissent jamais les bras et persèverent sans relâche. Et, après chaque découverte, ils se lancent le défi d'entamer de nouvelles recherches.

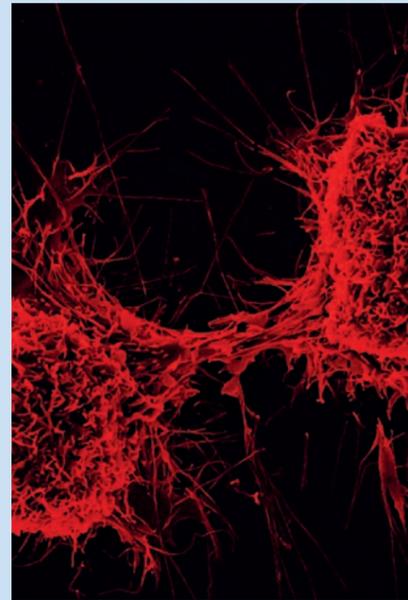
Le département Biologie cellulaire et infection



Le département Biologie cellulaire et infection (BCI) étudie le fonctionnement fondamental de la cellule à l'état sain et à l'état pathogène *in vivo* et *in vitro*. Seule une compréhension profonde de la structure et de la fonction des cellules individuelles permettra de comprendre ce qui se passe dans des conditions pathologiques, afin de fournir des moyens pour lutter contre les maladies.

Les bases cellulaires et tissulaires des interactions hôte-pathogène sont étudiées par certaines équipes du département BCI, d'autres se focalisant sur des pathologies différentes, dont le cancer et les maladies neurodégénératives au niveau moléculaire. Certaines équipes mettent en place des outils quantitatifs et des technologies innovantes, afin de comprendre la logique moléculaire de la cellule. Pour y parvenir, le département intègre un large éventail de disciplines

différentes : approches à haut débit, nouveaux systèmes de modèles et technologies hautement sensibles au niveau de la cellule *in vitro*. De nouveaux modèles cellulaires, tissulaires et animaux, qui présentent un intérêt médical accru pour les infections et autres pathologies, sont en cours de développement. Ils permettent de poser de nouvelles questions et de se rapprocher des pathologies et de la recherche clinique. Le département est dirigé par Chiara Zurzolo.

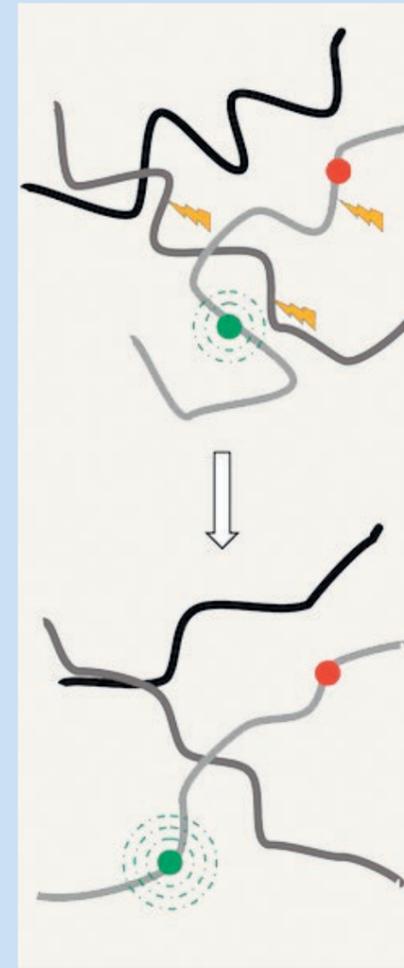


La cytokinèse conduit à la séparation des cellules filles.

Un premier lien entre l'oxydoréduction et la division cellulaire

La cytokinèse est la dernière étape de la division cellulaire et conduit à la séparation physique des cellules filles. La cytokinèse débute par la contraction de la cellule mère en son milieu et laisse les deux cellules filles connectées pendant plusieurs heures par un « pont intercellulaire ». La coupure finale (abscission) est complexe et nécessite le désassemblage local du cytosquelette d'actine (un réseau de polymères protéiques localisés sous la membrane plasmique des cellules). L'unité Trafic membranaire et division cellulaire, dirigée par Arnaud Echard, a découvert un rôle inattendu de l'oxydoréduction dans l'abscission. Son équipe a en effet identifié une enzyme, MICAL1, qui oxyde les filaments d'actine au site d'abscission et induit leur dépolymérisation locale. Cette étape est cruciale pour le recrutement de la machinerie ESCRT responsable de l'abscission. Cette machinerie est également impliquée dans la scission des virus HIV à partir des cellules infectées, un processus à maints égards similaire à la cytokinèse.

Source : Frémont et al., Nature Communications, février 2017.



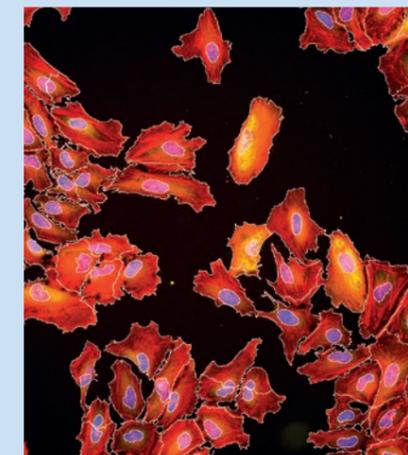
Les cassures double-brin de l'ADN rendent la chromatine plus rigide et plus mobile.

Comment les dommages à l'ADN perturbent les chromosomes ?

L'un des plus grands impératifs pour un organisme vivant, tel que la levure, est de maintenir son génome intact pour permettre une réplication correcte. Les cellules ont développé des processus pour réparer les dommages de l'ADN, dont les pires sont les cassures des deux brins de la double-hélice. Les processus de réparation cellulaire modifient la fibre de chromatine, le complexe de protéines et d'ADN qui organise le génome, et conduisent à une augmentation de la mobilité de la chromatine dans les noyaux de la levure. L'unité Imagerie

et modélisations, dirigée par Christophe Zimmer, a utilisé la microscopie de cellules vivantes pour analyser quantitativement la structure et les mouvements de la chromatine. À l'aide de simulations informatiques, ils ont étudié les mécanismes du mouvement de la chromatine provoqué par les cassures de l'ADN. Ils ont fourni des preuves que la fibre de chromatine devient plus rigide à la suite de ces dommages et des processus de réparation mis en œuvre par la cellule. Pour eux, ce raidissement est responsable de l'augmentation des mouvements de la chromatine. Leur étude souligne un rôle clé des modifications de la structure cellulaire aux dommages de l'ADN, et contribue à une meilleure compréhension des liens entre l'organisation et la fonction de la chromatine.

Source : Herbert et al., EMBO J., septembre 2017.



Immunofluorescence et analyse par segmentation de cellules infectées par *Listeria monocytogenes*.

Comment *Listeria* active un programme de résistance au stress et ses gènes de virulence

Listeria monocytogenes est responsable d'infections alimentaires graves, qui peuvent être mortelles. L'unité des Interactions

bactéries-cellules dirigée par Pascale Cossart étudie les multiples facettes de l'infection par cette bactérie. En utilisant une technique de pointe, la N-terminomique, les chercheurs se sont attachés à identifier tous les sites de démarrage de la traduction du génome de cette bactérie. Cette technique basée sur l'analyse de la séquence par la spectrométrie de masse des peptides N-terminaux a démontré que les sites de démarrage alternatif de la traduction à l'intérieur d'un gène bactérien sont plus courants que ce qui est généralement admis, et que le génome code pour une série de très petites protéines de fonction encore inconnue. L'étude de l'une d'elles, pRli42, présente dans un grand nombre de firmicutes, y compris *Bacillus subtilis*, a montré qu'elle est ancrée dans la membrane et agit comme le relais longtemps recherché entre un stress extérieur et le stressosome, une nanomachine intracellulaire qui active les gènes régulés par le facteur sigma B, et en particulier les gènes de virulence.

Source : Impens et al., Nature Microbiology, février 2017.

Des chercheurs récompensés

Pascale Cossart
Prix Ernst Jung Gold Medal for Medicine 2017

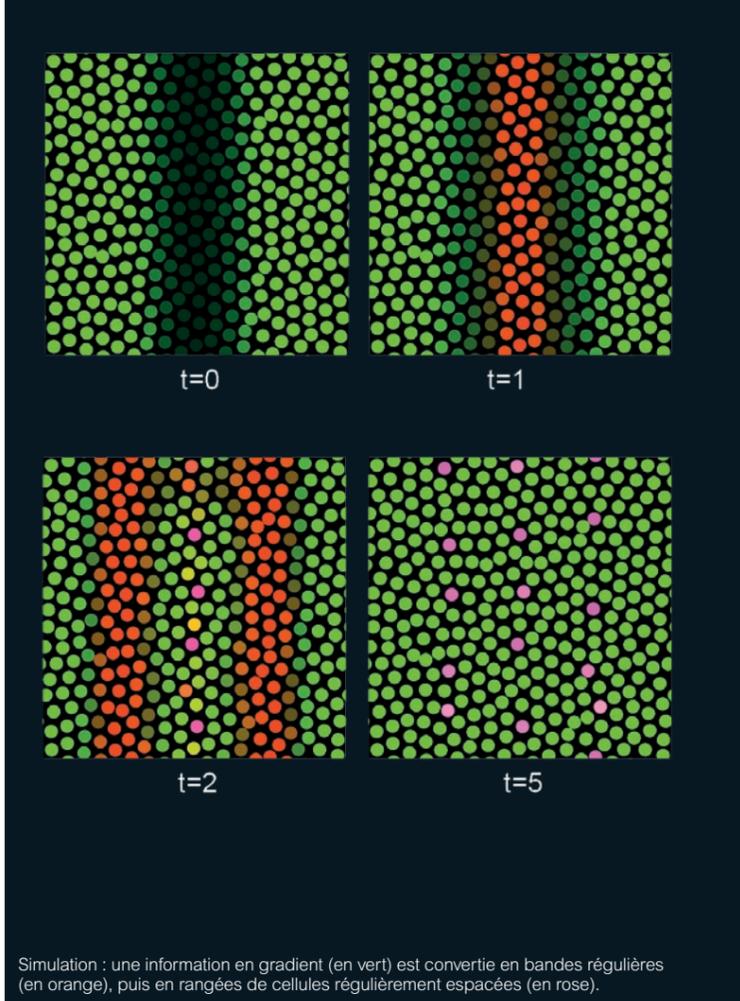
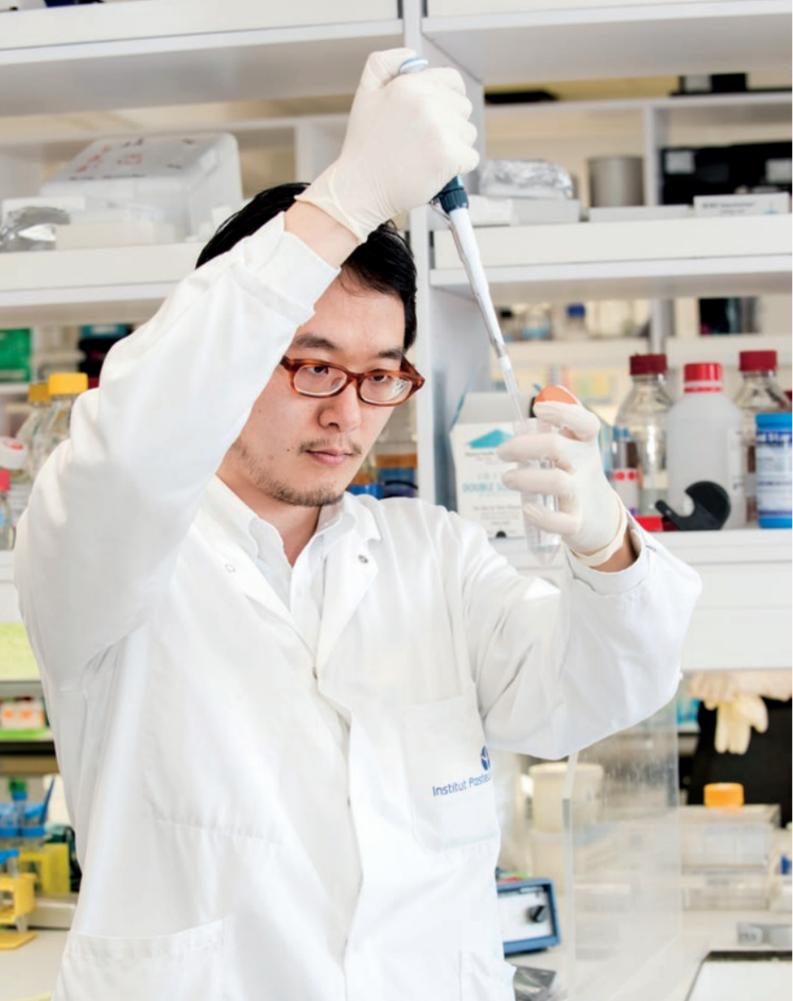
Mélie Duval
Prix Madeleine Lecoq 2017, Académie des sciences de Paris

Arnaud Echard
Prix Zermati 2017 de la Fondation de France

Marc Lecuit
Élu membre de EMBO et ECCMID fellow

Philippe Sansonetti
Rédacteur en chef de EMBO Molecular Medicine

Fabrizia Stavrú
Prix Sanofi Institut Pasteur 2017, thématique « Microbiologie et infection »



Simulation : une information en gradient (en vert) est convertie en bandes régulières (en orange), puis en rangées de cellules régulièrement espacées (en rose).

Le département Biologie du développement et des cellules souches

Comment une cellule acquiert son identité, comment un organe se forme ?... Les mécanismes de « construction » des animaux et de l'homme sont encore mal connus. Ce département de recherche tente de les comprendre, car ces mécanismes assurent un développement harmonieux de l'embryon et participent également au maintien des tissus chez l'adulte.

Au cours du développement de l'embryon, l'œuf fécondé donne naissance à de multiples cellules formant nos organes. L'étude des cellules embryonnaires, de la formation des organes et de leur régénération chez l'adulte contribue à découvrir les règles de construction, souvent communes à tous les êtres vivants, qui opèrent chez l'embryon et chez l'adulte. Comprendre comment les tissus se fabriquent, c'est aussi

comprendre comment ils se renouvellent et se réparent, une piste pour des approches thérapeutiques innovantes. Des travaux récents ont porté sur la répartition dans l'espace des organes sensoriels de la mouche, la topologie du génome et son rôle dans l'expression des gènes au cours du développement, ainsi que sur la torsion du tube cardiaque chez la souris. Le département est dirigé par François Schweisguth.

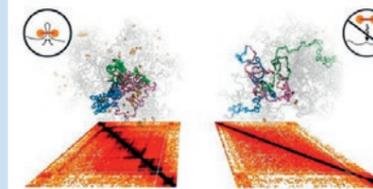
Une règle simple de répartition des cellules dans l'espace

Comment les cellules s'organisent-elles dans l'espace pour produire des structures complexes à intervalles réguliers ? Existe-t-il des règles simples, communes aux animaux supérieurs ? Les chercheurs du groupe Génétique du développement de la drosophile (Institut Pasteur/CNRS), en collaboration avec le laboratoire de Physique statistique (École normale supérieure/CNRS), ont voulu mieux comprendre comment les organes sensoriels sont répartis à intervalles réguliers selon une dizaine de rangées sur le dos de la mouche. En suivant par imagerie en temps réel le profil d'expression des gènes qui jouent un rôle critique dans ce processus et en étudiant un modèle mathématique inspiré du modèle de Turing, ces chercheurs ont proposé une règle de construction simple, impliquant un mécanisme d'auto-organisation. Reste à déterminer si changer les conditions initiales de mise en jeu de ce mécanisme de base suffit à produire des profils de répartition différents, et expliquer ainsi les variations évolutives de ces profils (voir illustration page 24).

Source : Corson et al., Science, mai 2017.

moléculaire (EMBL pour *European Molecular Biology Laboratory*) et du *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), qu'une machine moléculaire appelée « complexe cohésine » était essentielle à la formation de différents « domaines topologiques » le long des chromosomes. La suppression de ces domaines modifie l'expression des gènes, démontrant leur importance. Étonnamment, en l'absence de cohésine, de nouvelles structures plus petites apparaissent et ségrègent les intervalles génomiques actifs et inactifs en différents compartiments. Ce travail montre que deux processus distincts, parfois antagonistes, régissent l'emballage de la chromatine. Ces découvertes présentent des incidences majeures sur la compréhension de l'étiologie des nombreuses maladies humaines provoquées par des interactions anormales entre des régions génomiques éloignées.

Source : Schwarzer et al., Nature, novembre 2017.



Le repliement d'une zone chromosomique (à gauche), dans trois structures compactes en couleurs, est altéré (à droite) quand on bloque le chargement de la cohésine sur la chromatine.

L'organisation 3D du génome contribue à ses fonctions

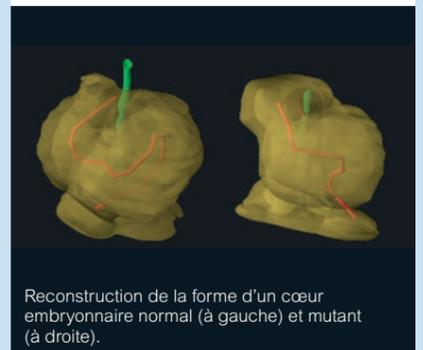
Mesurant 2 m de long, le génome humain doit être replié de manière ordonnée pour pouvoir tenir dans un noyau de 10 µm de diamètre et permettre à des séquences linéairement éloignées d'interagir efficacement et spécifiquement. Ces interactions longue distance sont essentielles au développement embryonnaire et à la formation des organes. Des chercheurs du groupe Génomique et épigénomique du développement des animaux (Institut Pasteur/CNRS) ont montré, en collaboration avec des groupes du laboratoire européen de biologie

La formation des compartiments gauche-droit du cœur

Le cœur possède un côté droit et un côté gauche assurant le double système de circulation du sang. Cette morphogenèse asymétrique gauche-droite s'établit lors du développement du cœur à l'intérieur de l'embryon, au moment où le tube cardiaque initial adopte une forme hélicoïdale (boucle) antihoraire, semblable à la coquille d'un escargot. Des chercheurs du groupe Coordination des cellules et morphogenèse (Institut Pasteur/Institut

Imagine/Inserm) se sont intéressés au processus de bouclage cardiaque chez les souris et ont quantifié les changements de forme à l'aide de reconstructions en 3D d'images de microscopie épiscopopique haute résolution. Parallèlement au marquage des cellules et à l'imagerie en temps réel du cœur en développement, ils ont identifié des asymétries gauche-droite séquentielles. Il a été mis au point un modèle informatique capable de prédire non seulement le sens, mais également la forme de la boucle cardiaque à partir d'asymétries initiales et des contraintes mécaniques au niveau des sites d'ancrage du cœur au corps.

Source : Le Garrec et al., eLife, novembre 2017.



Reconstruction de la forme d'un cœur embryonnaire normal (à gauche) et mutant (à droite).

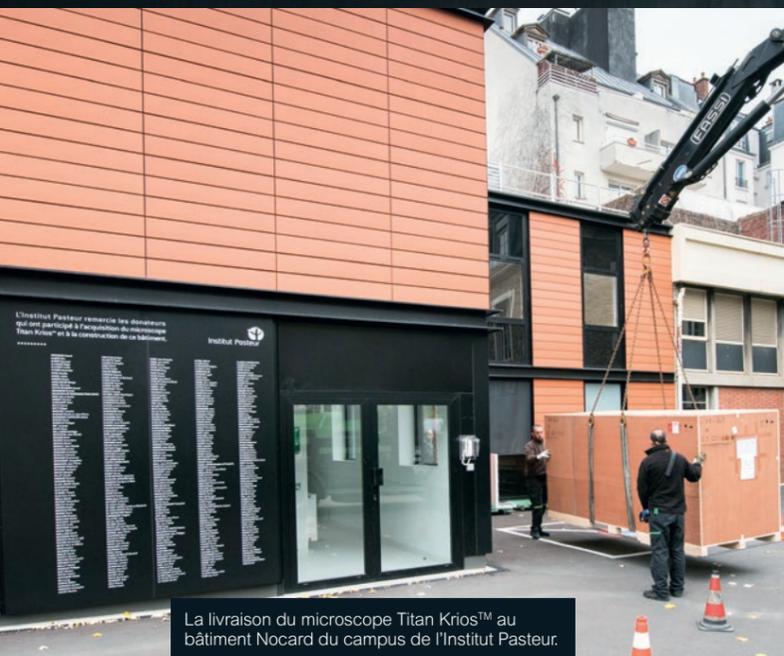
Des chercheurs récompensés

Laure Bally-Cuif
Médaille d'argent du CNRS pour son travail pionnier sur le rôle des cellules souches dans le développement du cerveau et l'homéostasie chez les vertébrés

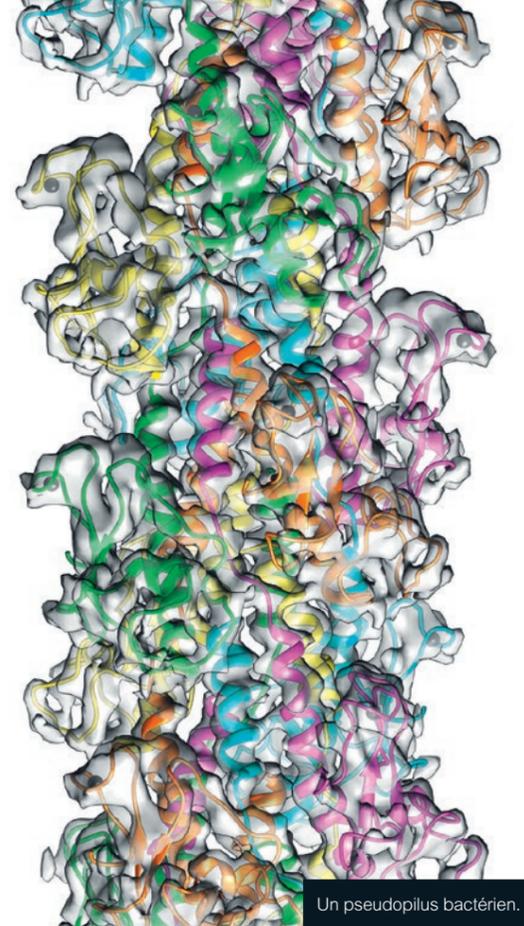
Romain Levayer
Starting Grant du Conseil européen de la recherche (ERC pour *European Research Council*) pour travailler sur la compétition cellulaire, la mort des cellules et l'homéostasie tissulaire

Pablo Navarro-Gil
Consolidator Grant de l'ERC pour ses recherches sur les cellules souches et la pluripotence

L'Institut Pasteur remercie les donateurs qui ont participé à l'acquisition du microscope Titan Krios™ et à la construction de ce bâtiment.



La livraison du microscope Titan Krios™ au bâtiment Nocard du campus de l'Institut Pasteur.



Un pseudopilus bactérien.

Le département Biologie structurale et chimie

Structure et fonction d'une macromolécule biologique sont intimement liées. Le département Biologie structurale et chimie se consacre à l'étude de la structure tridimensionnelle de ces molécules et de leurs interactions, afin de mieux comprendre leurs fonctions, en particulier celles jouant un rôle en pathologie humaine. Il utilise également la synthèse chimique pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques et vaccinales.

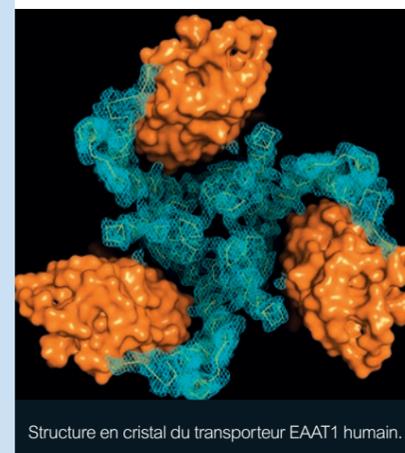
Le décryptage des mécanismes moléculaires impliqués dans l'assemblage de complexes protéiques, associés à des processus pathologiques ou infectieux, permet de concevoir des outils chimiques capables de les moduler. L'approche moléculaire de l'étude de ces interactions s'appuie sur plusieurs technologies de pointe, renseignant sur les structures 3D, les mouvements et les interactions des molécules, isolées ou dans de grands complexes, ou encore dans le contexte cellulaire. Parmi les technologies et expertises mises à profit figurent la cristallographie, la résonance magnétique nucléaire (RMN), la cryomicroscopie

électronique, la modélisation moléculaire, la spectrométrie de masse. Mais aussi la synthèse chimique et/ou chimio-enzymatique à visée thérapeutique, vaccinale et diagnostique, la conception d'outils moléculaires pour disséquer les interactions moléculaires/cellulaires et la reconnaissance hôtes-pathogènes. Dirigé par Michael Nilges, le département est parvenu à obtenir un financement compétitif, permettant notamment l'achat d'équipements de pointe pour l'Institut Pasteur, à l'instar d'un spectromètre RMN 800 MHz, inauguré en février 2017, et du microscope électronique Titan Krios™ 300 kV, livré en décembre 2017.

Détermination d'un transporteur de neurotransmetteur excitateur humain

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur dans le cerveau. Sa concentration extracellulaire doit être finement régulée pour permettre la neurotransmission et éviter la cytotoxicité observée dans certains troubles neurodégénératifs. Les transporteurs membranaires du glutamate (*Excitatory Amino Acid Transporter* ou *EAAT*) sont des acteurs clés de cette fonction régulatrice. Récemment, le G5 Mécanismes moléculaires de transport membranaire (dirigé par Nicolas Reyes) a déterminé les premières structures 3D d'un transporteur EAAT humain thermostable. Ces structures révèlent des caractéristiques architecturales inédites, et leur visualisation à l'échelle atomique fournit une mine d'informations fonctionnelles et permet d'expliquer certaines mutations humaines. De plus, ce G5, en collaboration avec l'unité Spectrométrie de masse pour la biologie (dirigée par Julia Chamot-Rooke), a donné un éclairage sur le premier mécanisme d'inhibition allostérique des transporteurs du glutamate, jetant les bases d'une conception rationnelle de nouveaux composés ciblant ces protéines.

Source : Juan C. Canul-Tec et al., Nature, avril 2017.



Structure en cristal du transporteur EAAT1 humain.

Structure d'une fibre nécessaire au transport des enzymes et des toxines

Les bactéries utilisent des nanomachines complexes pour sécréter des protéines essentielles à leur acquisition de nutriments, leur adaptation et leur virulence. Au sein du système de sécrétion de type 2, la polymérisation d'une fibre appelée « pseudopilus » est indispensable au transport des enzymes et des toxines. L'étude de la fonction et de l'assemblage moléculaires de cette fibre dynamique réclame une approche intégrative. Trois équipes du département, encadrées par Olivera Francetic, Nadia Izadi-Pruneyre et Michael Nilges, ont uni leur expertise complémentaire en biologie de sécrétion de type 2, RMN et modélisation moléculaire pour faire la lumière sur la structure sous-unitaire et la biogenèse de la fibre. La structure de la fibre a été déterminée grâce au cryomicroscope électronique Titan Krios™, en collaboration avec E. Egelman, de l'université de Virginie. Cette structure, observée avec une résolution jamais atteinte jusqu'ici pour ce type de polymère (5A), met en évidence des détails inattendus, de l'ordre de l'atome, et des changements conformationnels. Fait intéressant, les approches combinées révèlent un rôle régulateur clé de la dynamique de la fibre de calcium dans cette voie de sécrétion bactérienne.

Source : Lopez-Castilla et al., Nature Microbiology, septembre 2017.

Création de l'unité Études structurales de machines moléculaires *in cellulo*

Cette nouvelle unité sera dirigée par Dorit Hanein, dont les recherches visent notamment

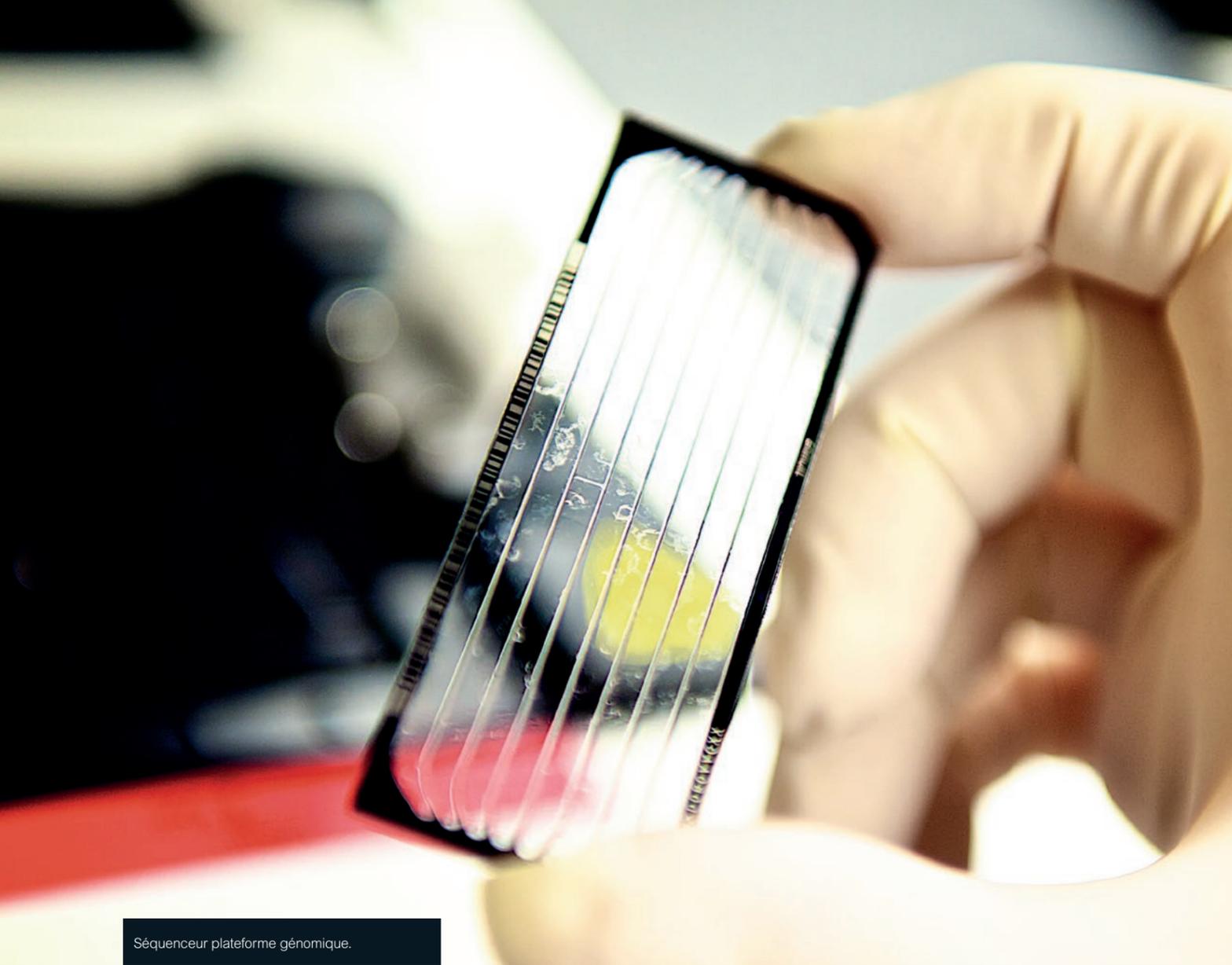
à élucider le mode d'utilisation, par les cellules, d'imposantes machines macromoléculaires dans les processus cellulaires : une problématique essentielle en biologie cellulaire. À cette fin, Dorit Hanein continuera à repousser les limites du développement et de l'emploi de puissants outils associant l'imagerie optique par microscopie électronique de pointe à l'ingénierie micromécanique, aux méthodes computationnelles, à la biologie cellulaire et à la biochimie des protéines. Les nouveaux équipements de cryomicroscopie électronique, notamment le Titan Krios™, lui permettront, ainsi qu'à d'autres chercheurs pasteuriens, d'étendre les méthodes microscopiques aux analyses quantitatives de machines moléculaires dans des cellules de mammifères non perturbées et intactes, à une résolution voisine du nanomètre. À titre d'exemple majeur, la résolution de filaments d'actine simples et de complexes macromoléculaires sera complétée d'études à l'échelle atomique de systèmes reconstitués. L'intégration quantitative d'échelles, entre le comportement cellulaire macroscopique et les modifications structurales à haute résolution qui en résultera, placera ces initiatives à l'avant-garde de la science, impactant fortement tant la médecine que la biologie fondamentale.

Des chercheurs récompensés

Laurence Mulard (unité Chimie des biomolécules)
Prix Thérèse Lebrasseur de la Fondation de France

Nicolas Reyes (G5 Mécanismes moléculaires de transport membranaire)
ERC Consolidator Grants

Michael Nilges (unité Bioinformatique structurale)
Chaire d'excellence à l'Institut Pasteur



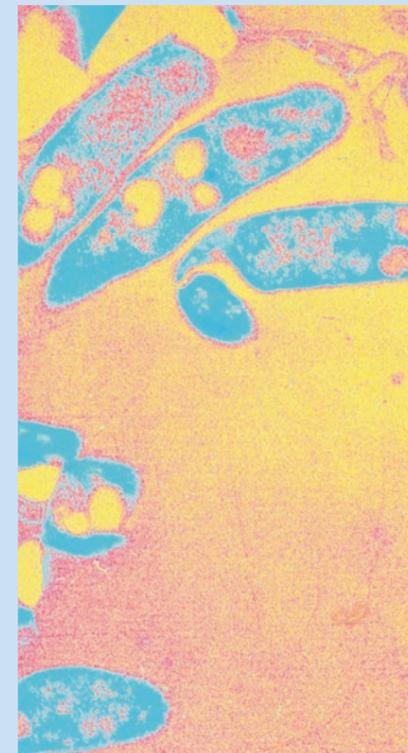
Séquenceur plateforme génomique.

Le département Génomes et génétique

Le décryptage de l'architecture et du contenu des génomes met en lumière de nouvelles fonctions biologiques et offre un vaste champ d'investigation pour les chercheurs du département Génomes et génétique.

Le département explore l'information génétique des micro-organismes, tels que les levures ou les bactéries, jusqu'à celle de l'homme. Le département se penche sur l'évolution des agents infectieux et les pressions sélectives qu'ils ont exercées sur les gènes humains au cours du

temps, mais aussi sur ceux des insectes vecteurs. L'avancée de ces programmes de recherche s'appuie pour une large part sur les nouvelles technologies de séquençage et de génotypage. Le département est dirigé par Didier Mazel.



Coupe de bacille de Calmette et Guérin.

Une meilleure souche vaccinale contre la tuberculose

Le bacille de Calmette et Guérin (BCG), souche vaccinale atténuée, est dépourvu du système de sécrétion ESX-1 qui, chez certaines autres mycobactéries, provoque la rupture du phagosome et l'induction d'une série de réponses immunitaires innées chez l'hôte. Pour améliorer le pouvoir immunogène et vaccinal du BCG, l'équipe de l'unité de Pathogénomique mycobactérienne intégrée dirigée par Roland Brosch a introduit le système ESX-1 d'une mycobactérie aquatique peu virulente (*M. marinum*) dans une souche BCG recombinante. Les réponses immunitaires innées et adaptatives que cette souche déclenche sont sensiblement améliorées et offrent une protection améliorée contre une infection ultérieure par *M. tuberculosis* dans des modèles murins.

Source : Matthias I. Gröschel et al., Cell Reports, mars 2017.

Reconstruction de l'histoire migratoire et adaptative des Bantous

Grâce à une vaste analyse génomique menée sur plus de 2 000 échantillons d'individus issus de 57 populations de toute l'Afrique subsaharienne, l'unité de Génétique évolutive humaine a pu retracer le chemin migratoire des populations bantoues, jusqu'alors soumis à controverse. Cette étude a révélé que le métissage né des rencontres successives avec les populations locales a permis aux Bantous d'acquérir des allèles ayant favorisé leur adaptation à leurs nouveaux environnements. Ainsi, de leur métissage avec les Pygmées, les populations bantoues ont acquis une forme du système HLA aidant à la mise en place de la réponse immunitaire en cas d'infection. Autre exemple de taille : en arrivant à l'est de l'Afrique subsaharienne, les Bantous ont hérité des populations locales d'une mutation leur permettant de continuer à digérer le lait à l'âge adulte.

Source : Étienne Patin et al., Science, mai 2017.

Génétique de la quiescence

La vie alterne entre périodes de croissance et périodes de quiescence. La grande majorité des études en génétique s'intéresse aux mutations et à leurs impacts sur l'évolution au cours des périodes de croissance, et peu d'études portent sur ce qui se passe lors des périodes de quiescence des cellules. L'unité de la Dynamique du génome a montré que, contrairement aux cellules en croissance qui accumulent des mutations en fonction des divisions, les cellules en quiescence accumulent des mutations de façon linéaire en fonction du temps. L'alternance entre deux modes mutateurs permet de mieux exploiter le potentiel des génomes, indispensable à l'évolution des

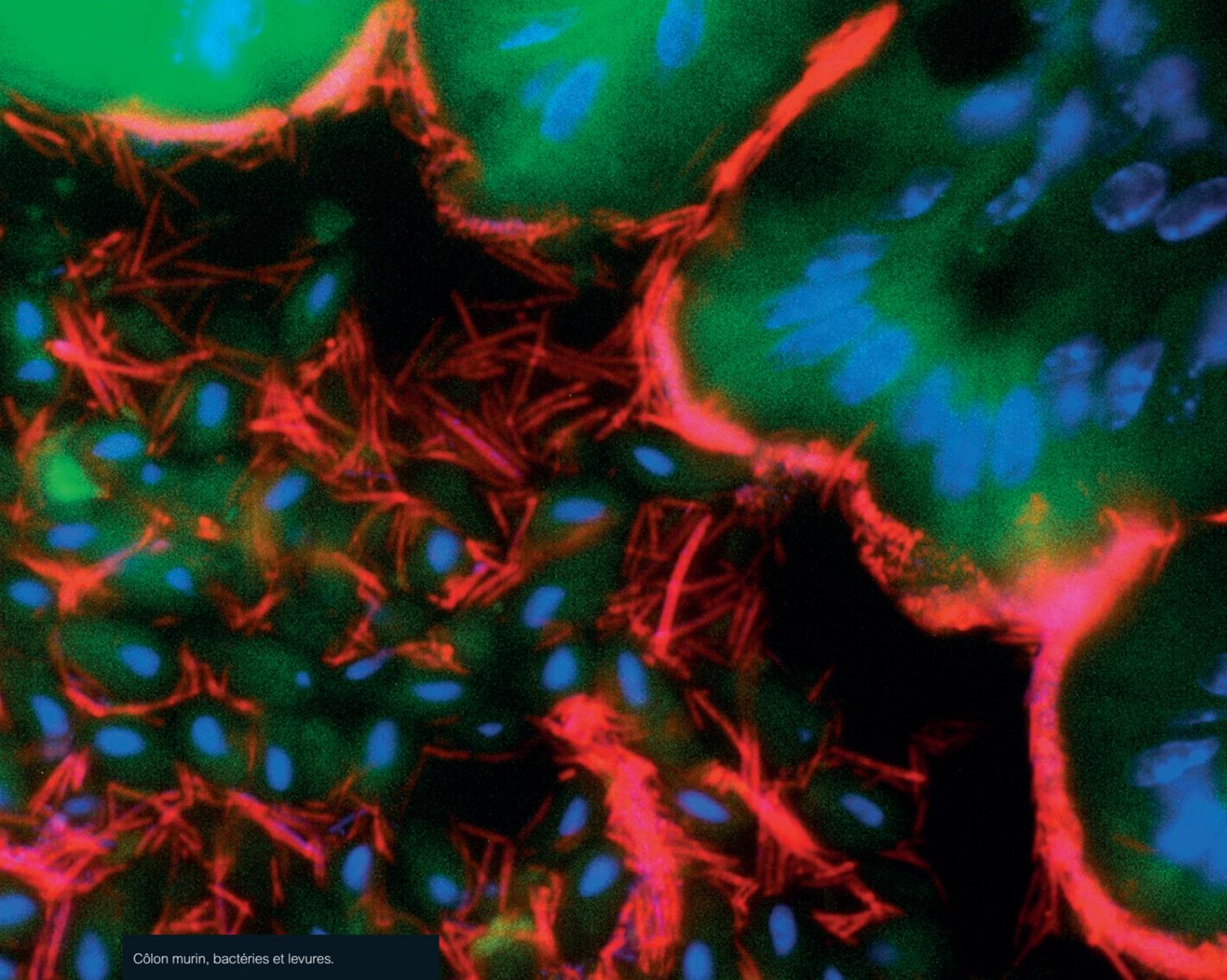
espèces. Ce modèle introduit directement la notion de temps dans le processus d'apparition des mutations (horloge moléculaire) et apporte un atout au modèle du dimorphisme sexuel (anisogamie).

Source : Serge Gangloff et al., eLife, décembre 2017.

Une nouvelle unité en microfluidique

L'unité Microfluidique physique et bioingénierie, dirigée par Charles Baroud, développe des outils de biologie quantitative, basés sur une approche microfluidique originale, pour l'analyse « cellule unique ». Les travaux sont appliqués à la manipulation de micro-organismes ou aux cellules mammifères en culture 3D. Les collaborations avec les équipes du département permettent déjà d'aborder de façon originale la résistance aux antibiotiques, en combinant méthodes microbiologiques, expériences quantitatives et modélisation mathématique.





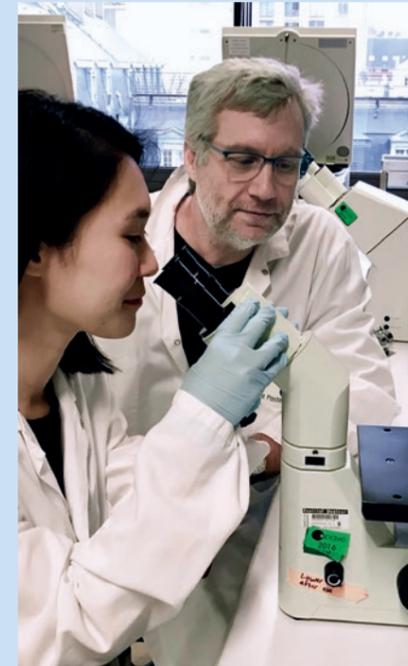
Côlon murin, bactéries et levures.

Le département Immunologie

Le département d'Immunologie étudie le développement du système immunitaire, les réponses immunitaires protectrices et pathologiques, et ses applications médicales.

Afin de comprendre le fonctionnement du système immunitaire, et d'utiliser nos connaissances pour la mise au point d'immunothérapies préventives et thérapeutiques, le département explore son développement, ses réactions innées et adaptatives, ainsi que ses dérégulations pathologiques. Ces recherches révèlent la nature des cellules et molécules impliquées dans les réponses immunitaires contre les agents infectieux

et les tumeurs, celles qui sont nécessaires pour le maintien de notre bien-être et celui des milliards de microbes qui nous habitent, ou encore celles qui provoquent l'autoimmunité et l'allergie. L'objectif est de renforcer notre équilibre immunitaire et nos défenses, de générer de nouveaux vaccins et traitements à base de cellules ou molécules, ainsi que de combattre les maladies inflammatoires. Le département est dirigé par Gérard Eberl.



Scientifiques de l'unité Immunité innée.

Créer des cellules lymphoïdes innées humaines « à la demande »

Le mécanisme de défense immunitaire comprend une phase précoce « innée », impliquant les cellules lymphoïdes innées (ILC), et une phase « adaptative » tardive, mettant en jeu des lymphocytes B producteurs d'anticorps et des cellules T. Les ILC maintiennent l'homéostasie tissulaire et contribuent à la formation d'une barrière au niveau des sites muqueux, garantissant ainsi une protection contre l'infection et l'inflammation. L'analyse des ILC à partir de tissus était jusqu'à aujourd'hui fastidieuse, et les études sur les ILC humaines étaient rares en raison de l'accès limité aux échantillons tissulaires. Des scientifiques de l'unité Immunité innée ont identifié des précurseurs d'ILC (ILCP) humains dans le sang et les tissus. Ils se sont appuyés sur des ILCP circulantes pour développer des techniques de laboratoire en mesure de générer de grandes

quantités d'ILC matures spécifiques. Cette capacité de génération d'ILC « à la demande » peut ouvrir la voie à des applications futures, notamment des thérapies cellulaires de lutte contre les infections, le cancer, les pathologies métaboliques (obésité, diabète) ou les allergies.

Source : Ai Ing Lim et al., Cell, mars 2017.

Un lien entre microbiote et gravité de la tuberculose

L'infection latente par *Mycobacterium tuberculosis* touche 30 % de l'humanité. Le plus souvent, les personnes ayant contracté la bactérie ne développent pas la maladie active. Chez les souris, l'infection par *M. tuberculosis* est généralement bien contrôlée. Des chercheurs de l'unité Régulation immunitaire et vaccinologie ont démontré que la colonisation de l'intestin des souris par *Helicobacter hepaticus* induisait d'importantes modifications du microbiote intestinal, une inflammation incontrôlée et, par conséquent, une prolifération accrue de mycobactéries entraînant la destruction du tissu pulmonaire. Ces résultats suggèrent que la colonisation microbienne chronique par des espèces d'*Helicobacter*, comme *H. pylori*, qui touche plus de la moitié de la population mondiale, pourrait fortement influencer le développement d'une tuberculose active chez les individus infectés.

Source : Majlessi L. et al., Mucosal Immunology, février 2017.



Mycobacterium tuberculosis.

Réparer l'intestin grâce aux cellules stromales

Les cellules souches intestinales se trouvent dans des « cryptes », depuis lesquelles elles renouvellent l'ensemble de l'épithélium intestinal tous les cinq jours et réparent cette barrière indispensable après une inflammation ou une blessure. Des scientifiques de l'unité Stroma, inflammation et réparation tissulaire, en collaboration avec l'unité Pathogénie microbienne moléculaire, ont identifié des cellules stromales, ou fibroblastes, en partie responsables de la préservation et de l'activité des cellules souches intestinales. Ces cellules organisent également, l'inflammation. Cette découverte améliore la compréhension du mode de réaction des cellules souches à l'inflammation et aux blessures et de leur mode de contrôle pour éviter le développement de cancers. Ce travail ouvre la voie à de nouveaux types d'approches thérapeutiques ciblant les cellules stromales dans la lutte contre les maladies inflammatoires de l'intestin et le cancer du côlon.

Source : Szepouroginski I. et al., PNAS, janvier 2017.

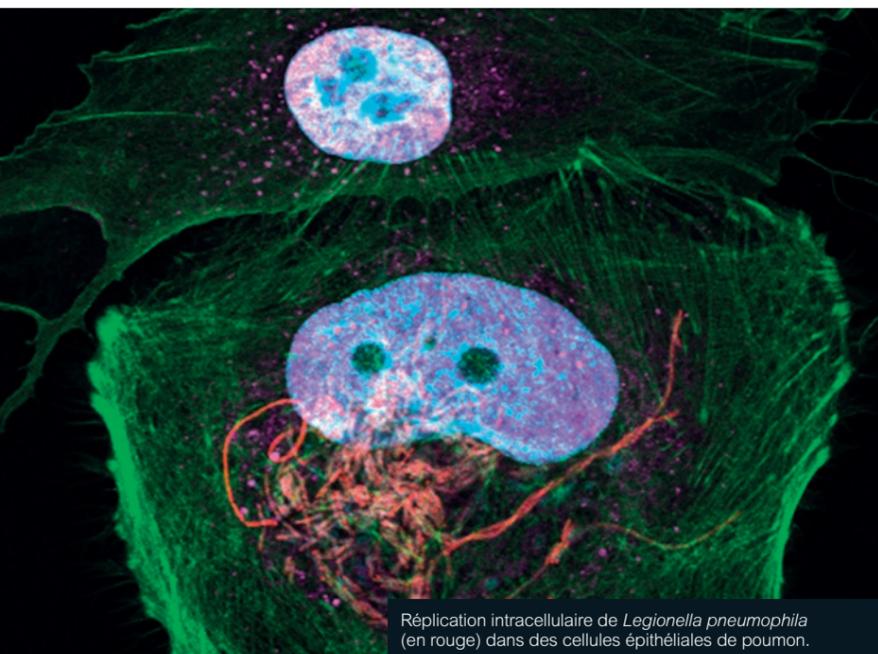
Des chercheurs récompensés

Philippe Bousso
Advanced Grant du Conseil européen de la recherche (ERC) pour son projet *Enlighten*, qui explore les signaux immunologiques de propagation et d'intégration lors d'un cancer ou d'une infection, et grand prix Robert Debré de l'Association Robert Debré pour la recherche médicale

Ludovic Deriano
Prix de cancérologie de la Fondation Simone et Cino del Duca, Institut de France

Claude Leclerc
Membre de la *National Academy of Inventors* américaine et membre associé de l'Académie nationale de pharmacie

Le département Infection et épidémiologie



Réplication intracellulaire de *Legionella pneumophila* (en rouge) dans des cellules épithéliales de poumon.

Le département Infection et épidémiologie développe des activités de recherche dans le domaine des maladies infectieuses émergentes et réémergentes, tout en étant très investi dans les enjeux de santé publique.

Le département Infection et épidémiologie étudie les maladies infectieuses dans leur globalité : réservoirs et mécanismes de transmission des agents pathogènes, facteurs de virulence, réponse immunitaire de l'hôte, processus physiopathologiques, stratégies thérapeutiques et impact de la vaccination. Des approches transversales et des outils multidisciplinaires sont utilisés pour relever ces défis. Par ailleurs, le département est très investi dans des missions de santé publique, en particulier

au travers des activités des six Centres nationaux de référence (CNR), des deux Centres collaborateurs de l'OMS et de la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU). Ces activités requièrent des relations étroites avec le Réseau international des instituts Pasteur. Le département est dirigé par le Pr Marie-Lise Gougeon.



Elizabethkingia anophelis, microscopie électronique.

Une bactérie mutante à l'origine d'une épidémie hors norme

En novembre 2015 s'est déclarée dans le Wisconsin (USA) une épidémie causée par la bactérie *Elizabethkingia anophelis*, décrite pour la première fois en 2011, qui a touché 66 personnes. Malgré la mise en place d'un protocole de traitement antibiotique, 21 patients sont décédés. Afin de comprendre cette épidémie hors norme, une étude de caractérisation génomique et évolutive complète de la souche de bactérie – qui a été menée par des chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS et qui était coordonnée par Sylvain Brisse, en collaboration avec des équipes américaines et australiennes – a révélé que cette bactérie était fortement mutante : elle a en effet accumulé près de 300 mutations en un an, dix fois plus qu'une bactérie classique. Cette mutabilité aurait donc pu conférer un avantage sélectif à la bactérie pour sa survie dans le réservoir environnemental, ou augmenté son pouvoir pathogène chez l'homme. Cette étude a aussi permis de dater l'apparition de l'ancêtre commun de ces mutants à un an avant le premier cas d'infection confirmé. Enfin, elle a aussi été l'occasion pour les chercheurs de mettre en avant l'intérêt de l'échange de données en temps réel pendant les épidémies, en accord avec le mouvement de l'Open Data, pour mieux faire face aux urgences de santé publique.

Source : Perrin A. et al., Nature Communications, mai 2017.

Leishmaniose viscérale : quand le parasite infecte le cerveau

Les leishmanioses, dues à des parasites du genre *Leishmania*, transmises par piqûre d'insecte, provoquent des affections cutanées ou viscérales très invalidantes, voire mortelles en absence de traitement. Grâce à l'infection expérimentale de souris par *Leishmania donovani*, qui provoque une atteinte viscérale touchant les organes lymphoïdes, les chercheurs du laboratoire des Processus infectieux à trypanosomatidés, dirigé par Paola Minoprio, se sont interrogés sur les causes des lésions neurologiques associées à l'infection. Grâce à ce modèle dynamique d'infection in vivo, et à l'utilisation d'un parasite bioluminescent, ils ont montré que *L. donovani* infecte le cerveau, induit une inflammation avec infiltrat monocytaire et relargage de médiateurs proinflammatoires. Le processus inflammatoire comporte une phase précoce déclenchée par l'infection du cerveau, suivie d'une phase tardive, plusieurs mois plus tard, lors de la réapparition de la parasitémie dans la moelle osseuse. Cette étude pionnière révèle le tropisme cérébral de *L. donovani* et ouvre la voie à la compréhension des mécanismes responsables des lésions neurologiques associées à la leishmaniose.

Source : Melo GD et al., Sci Rep, août 2017.

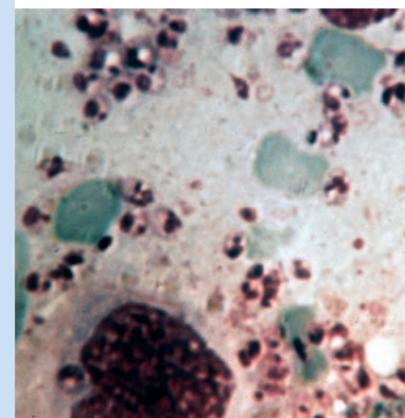


Image d'un organe parasité par *Leishmania donovani*.



Vibron cholérique, responsable du choléra, découvert par Koch en 1883. Image colorisée.

Le choléra : vers une meilleure compréhension des pandémies

Considéré comme une maladie séculaire, le choléra est une infection intestinale aiguë, due à la bactérie *Vibrio cholerae*, qui affectait, en 2016, 38 pays dans le monde. Afin de retracer l'histoire des épidémies de choléra ayant touché l'Afrique, l'Amérique latine et les Caraïbes ces 60 dernières années, les chercheurs de l'unité des Bactéries pathogènes entériques dirigée par François-Xavier Weill, en collaboration avec le Réseau international des Instituts Pasteur et du Wellcome Trust Sanger Institute (Cambridge, Royaume-Uni), ont analysé les génomes de plus de 1 200 souches de *V. cholerae* collectées dans le monde entier au cours de la pandémie actuelle, qui a démarré en 1961. Leurs travaux montrent que l'agent du choléra est introduit régulièrement en Afrique à partir d'un foyer asiatique (au moins 11 fois en 44 ans) et que l'être humain est le principal disséminateur de la maladie. Grâce aux outils génomiques développés, nous comprenons maintenant comment le choléra se répand mondialement et pouvons prédire le risque épidémique en fonction des populations de *V. cholerae* identifiées, et donc adapter la riposte sanitaire.

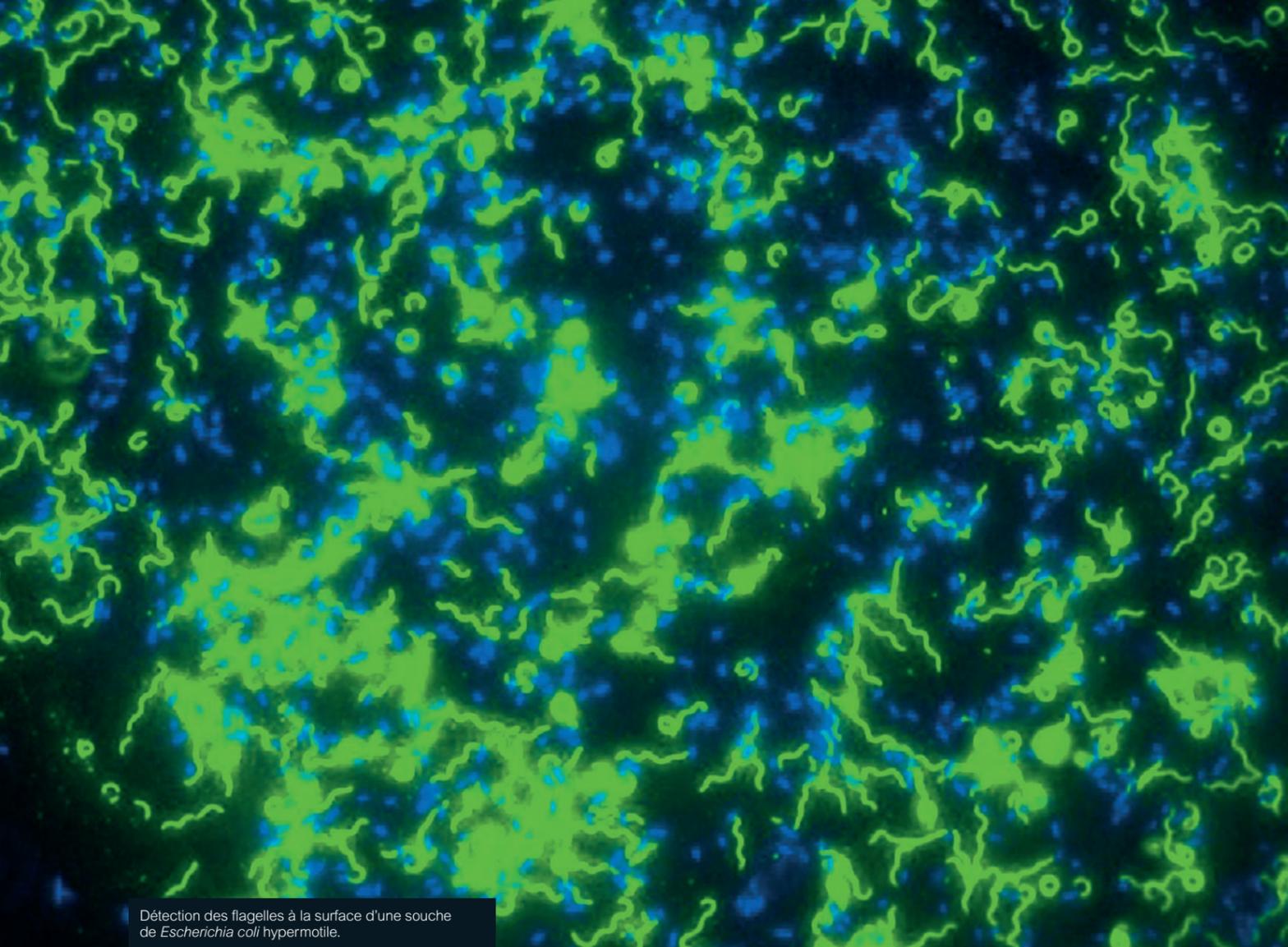
Source : Weill FX et al., Science, novembre 2017.

Mobilisés contre la peste à Madagascar

De septembre à novembre 2017, Madagascar a affronté la plus sévère épidémie de peste pulmonaire du monde depuis l'avènement des antibiotiques. L'Institut Pasteur de Madagascar a joué un rôle majeur dans la réponse à l'épidémie en assurant la confirmation diagnostique de l'ensemble des cas suspects. Plusieurs unités de notre département, celles de Jean-Claude Manuguerra (CIBU), Arnaud Fontanet et Simon Cauchemez, ont apporté leur renfort sur les aspects diagnostiques et épidémiologiques.



Kit de diagnostic rapide de la peste produit à l'Institut Pasteur de Madagascar.



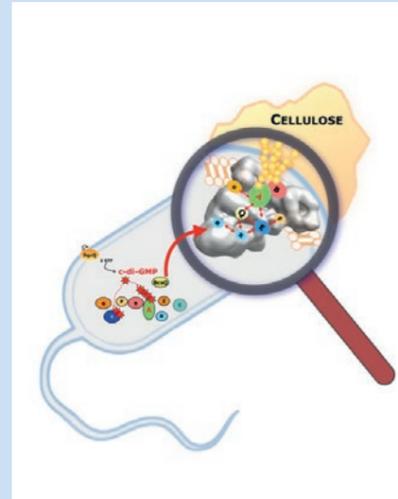
Détection des flagelles à la surface d'une souche de *Escherichia coli* hypermotile.

Le département Microbiologie

À l'origine de maladies infectieuses, les bactéries servent aussi de modèle pour étudier des mécanismes biologiques fondamentaux. Les études menées dans le département de Microbiologie portent sur la caractérisation moléculaire des fonctions permettant aux bactéries d'interagir avec leur environnement, et parfois de provoquer des maladies.

Les scientifiques du département de Microbiologie étudient, au niveau cellulaire et moléculaire, divers micro-organismes (bactéries, archées et leurs virus) en tant que systèmes modèles pour des analyses fondamentales en génomique, génétique, métabolisme, etc. Ils s'intéressent également aux mécanismes qui permettent à certains d'entre eux d'être pathogènes et d'échapper au système immunitaire de l'hôte, ou de résister aux

antibiotiques. Ces travaux apportent non seulement une meilleure compréhension du mode de vie de ces micro-organismes, mais ils sont également un préalable indispensable au développement de nouvelles thérapies, ou de nouveaux outils diagnostiques potentiellement utilisables pour le traitement des infections bactériennes. Le département de Microbiologie est dirigé par Hilde de Reuse.



Représentation schématique de l'assemblage des protéines Bcs d'*Escherichia coli* et de leur interaction au sein d'un macrocomplexe produisant la cellulose extracellulaire.

Biofilms : une nanomachine bactérienne impliquée dans la sécrétion de cellulose

Les biofilms bactériens sont des communautés microbiennes dont la cohésion résulte souvent de la production de polysaccharides extracellulaires, tels que la cellulose, un polymère riche en glucose contribuant à la survie et la virulence bactérienne. Bien que la structure du duo catalytique synthétisant la cellulose bactérienne, et constitué des protéines membranaires BcsA et BcsB, ait été étudiée en détail, son interaction avec les sous-unités Bcs supplémentaires était mal comprise. En combinant microscopie électronique, étude structure-fonction et analyse des interactions protéiques, l'équipe de Jean-Marc Ghigo (Génétique des biofilms), Petya Krasteva (CNRS) et Rémi Fronzes (CNRS) ont montré, chez *Escherichia coli*, que la cellulose est libérée par un complexe de sécrétion formé de BcsA, B, Q, R, E, F et G présentant une nouvelle architecture asymétrique. Cette étude ajoute une nanomachine sophistiquée à l'arsenal sécrétoire impliqué dans l'adaptation des bactéries à leur environnement.

Source : Krasteva PV, Bernal-Bayard J, et al., Nature Communications, décembre 2017.

Synthétiser de l'ADN sans amorce

La réplication de l'ADN est un processus moléculaire fondamental, assurant la continuité de la vie sur Terre. Les enzymes clés pour ce processus sont les ADN polymérases. Il était admis depuis 60 ans que les ADN polymérases ne pouvaient démarrer sans une amorce formée par un ou plusieurs nucléotides déjà appariés à la matrice d'ADN à recopier. Ce dogme a été récemment renversé par la découverte d'un nouveau groupe d'ADN polymérases par Mart Krupovic (dans l'unité Biologie moléculaire du gène chez les extrémophiles dirigée par Patrick Forterre) et Modesto Redrejo-Rodríguez, de l'université autonome de Madrid. Ces ADN polymérases sont codées par un nouveau groupe d'éléments génétiques mobiles, appelés « pipolins ». Contrairement à toutes les ADN polymérases connues jusque-là, ces enzymes peuvent directement ajouter un premier nucléotide pour démarrer la synthèse d'ADN. La possibilité de copier l'ADN sans avoir besoin d'amorce permettra d'optimiser l'amplification d'ADN pour diverses applications biotechnologiques.

Source : Redrejo-Rodríguez M, et al., Cell Reports, novembre 2017.



Bactéries *Escherichia coli* exprimant un nouveau groupe d'ADN polymérase.

Détruire *Helicobacter pylori* en perturbant la synthèse de sa paroi

Comment les bactéries synthétisent-elles leur paroi ? L'unité Biologie et génétique de la paroi bactérienne dirigée par Ivo Gomperts Boneca utilise comme modèle d'étude la bactérie *Helicobacter pylori*. Cet organisme infecte la muqueuse gastrique de la moitié de la population humaine mondiale, et y provoque des ulcères et des cancers de l'estomac. La communauté scientifique savait que la synthèse de la paroi bactérienne impliquait une machinerie composée de plusieurs protéines. L'unité a identifié un complexe constitué de deux protéines, PBP2 et MreC, dont l'assemblage est vital pour la bactérie. Des techniques de cristallographie ont permis de connaître précisément la structure du complexe PBP2:MreC et d'observer ce qui se passait si l'association des deux protéines était perturbée. Dans ces conditions, *H. pylori* ne peut plus s'allonger et finit par mourir. Ces résultats ouvrent des perspectives intéressantes pour la recherche de molécules anti-*H. pylori* qui cibleraient ce complexe.

Source : Contreras-Martel C, et al., Nat. Communications, octobre 2017.

Des chercheurs récompensés

Hilde de Reuse

Lauréate du prix Christoffel Plantin 2017
Ce prix récompense un citoyen de nationalité belge résidant à l'étranger, dont les activités scientifiques contribuent au rayonnement de la Belgique

Patrick Forterre

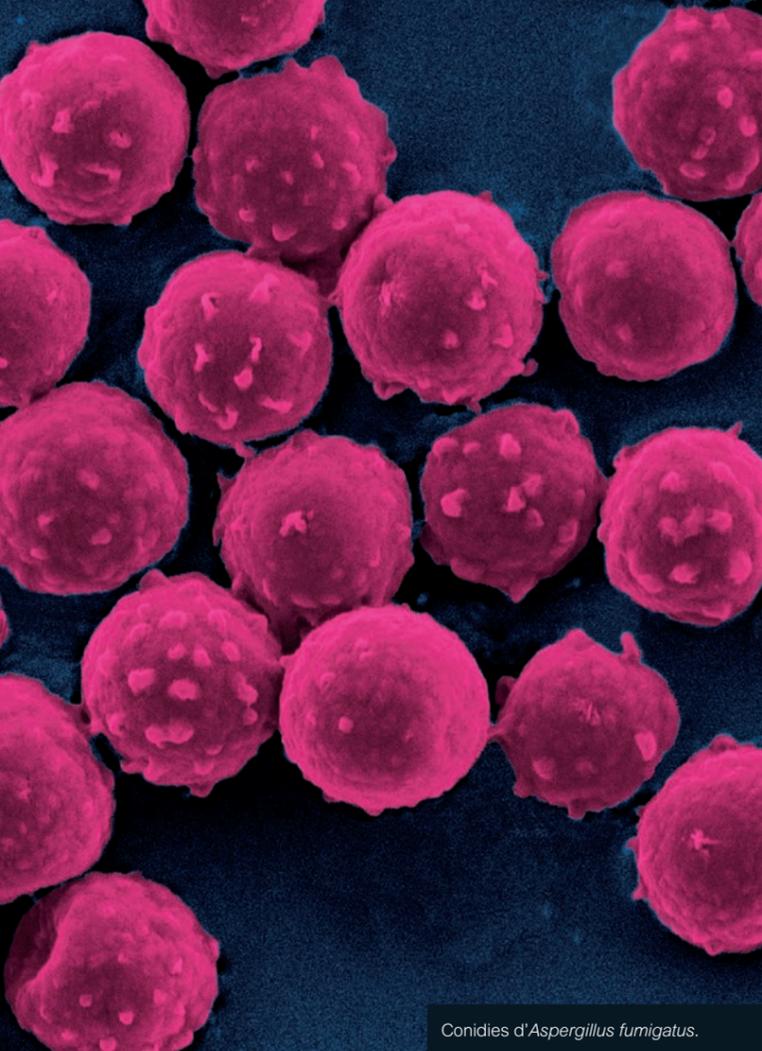
Élu membre de l'*Academia Europaea*

Jean-Marc Ghigo

Élu membre de l'*European Academy of Microbiology*

Anne Chevallereau

Prix de thèse de la Société française de microbiologie (SFM)



Conidies d'*Aspergillus fumigatus*.

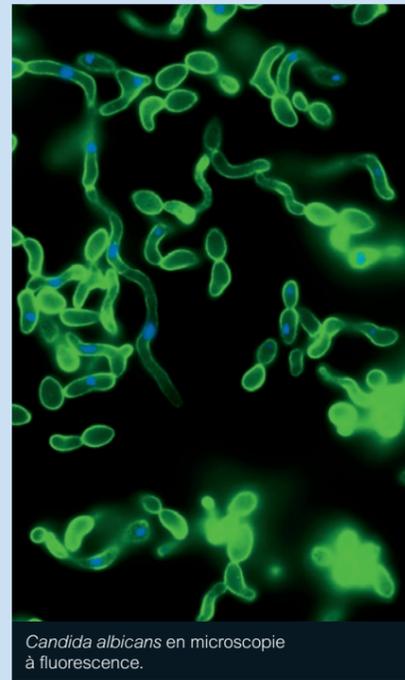


Le département Mycologie

Les infections fongiques sont devenues un enjeu majeur de santé publique depuis le début des années 80. Les recherches menées dans le département Mycologie portent sur l'étude de la biologie des champignons pathogènes de l'homme et des mécanismes de leur virulence, dans le but de développer de nouvelles stratégies de diagnostic, de prévention et de traitement des infections fongiques.

Le département Mycologie étudie les trois principaux champignons responsables d'infections fongiques invasives chez l'homme : *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* et *Cryptococcus neoformans*, ainsi que des champignons modèles, tel *Neurospora crassa*. Les équipes de recherche du département Mycologie s'intéressent à la diversité génétique de ces espèces et à son lien avec la virulence et la résistance aux molécules antifongiques. L'utilisation de la génomique fonctionnelle permet de mettre au jour les facteurs de virulence employés dans différents contextes – formation

de biofilms, infection – dus à ces champignons, et de comprendre comment ces mécanismes sont régulés. L'étude des interactions hôte-pathogène, au niveau cellulaire et à celui de l'organisme, révèle comment, chez l'hôte, les champignons pathogènes contournent ses défenses ou comment se met en place une réponse immunitaire qui le protège. Le département fournit aussi une expertise en direction de partenaires institutionnels et hospitaliers, grâce au Centre national de référence des mycoses invasives et antifongiques. Le département est dirigé par Christophe d'Enfert.



Candida albicans en microscopie à fluorescence.

La régulation de la morphogenèse au cœur de la virulence de *C. albicans*

La levure *C. albicans* se caractérise par sa capacité à adopter différentes morphologies, dont la forme filamenteuse qui joue un rôle central dans la virulence, en lui permettant d'envahir les tissus. Les chercheurs de l'unité Biologie et pathogénicité fongiques ont étudié les mécanismes par lesquels un facteur de transcription – la protéine Skn7 – régule la transition entre formes levures et filamenteuses. Leurs travaux montrent que Skn7 agit de façon concertée avec un ensemble d'autres facteurs de transcription nécessaires à cette transition morphologique. De façon inattendue, Skn7 s'avère aussi importante pour limiter l'accumulation intracellulaire de formes réactives de l'oxygène lors de la transition levure-filament, suggérant que *C. albicans* utilise ce facteur de transcription dans un mécanisme d'autodéfense contre ces molécules toxiques.

Source : Basso et al., Molecular Microbiology, août 2017.

La phagocytose contrôle l'activation des monocytes humains par les champignons

Au cours d'une infection par le champignon pathogène *C. albicans*, la reconnaissance du β -glucane (polysaccharide pariétal commun à tous les champignons) par le récepteur Dectin-1 permet aux phagocytes d'ingérer et de tuer le pathogène. Les chercheurs du groupe Immunologie des infections fongiques ont observé que la phagocytose du β -glucane ne déclenche pas une réponse inflammatoire dans les monocytes humains. En revanche, l'inhibition de la phagocytose du β -glucane entraîne une forte signature inflammatoire. Leurs résultats mettent en évidence un mécanisme par lequel la phagocytose contrôle strictement l'activation des phagocytes par les champignons, et suggère que la dynamique du cytosquelette d'actine est un déterminant essentiel dans la susceptibilité de l'hôte aux infections fongiques invasives.

Source : Camilli et al., European Journal of Immunology, janvier 2018.

Le branchement des β -glucanes, dans la paroi fongique, aide à la survie des champignons

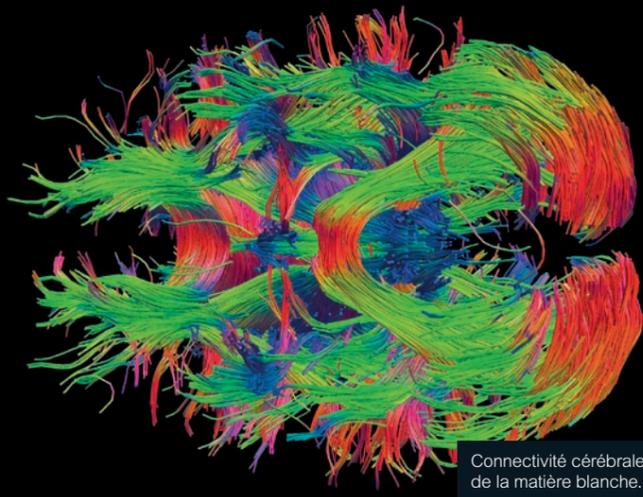
Les cellules fongiques sont protégées par une paroi cellulaire composée de plusieurs polysaccharides. La fragilisation de cette paroi entraîne la mort de la cellule, qui ne peut plus résister à la différence de pression osmotique. Le cœur structural de cette paroi est constitué de chaînes de β -(1,3)-glucanes branchées. Ces branchements permettent la réticulation avec d'autres polymères pariétaux et la formation d'un

complexe tridimensionnel qui recouvre la cellule. Les chercheurs de l'unité des *Aspergillus* ont identifié des enzymes, classées dans la famille des glycosyl hydrolases GEL/GAS, responsables du branchement des β -glucanes. L'absence de ces activités enzymatiques conduit à des défauts importants de croissance des mutants, voire à leur inviabilité. Ces données montrent que les β -(1,3)-glucanes jouent un rôle essentiel au sein de la paroi et que ces activités constituent une nouvelle cible antifongique chez les champignons pathogènes.

Source : Amanianda., MBio, juin 2017.



Le département Neuroscience



Connectivité cérébrale de la matière blanche.

Le département Neuroscience vise à comprendre le fonctionnement du cerveau humain normal ou pathologique. Le dénominateur commun des recherches portées par les équipes concerne la communication entre les neurones et la plasticité cérébrale. Pour cela, des approches moléculaires, cellulaires et comportementales sont combinées, à partir d'expertises couvrant divers domaines comme la génétique, les mathématiques, la biologie du neurone et l'imagerie fonctionnelle sur modèles animaux.

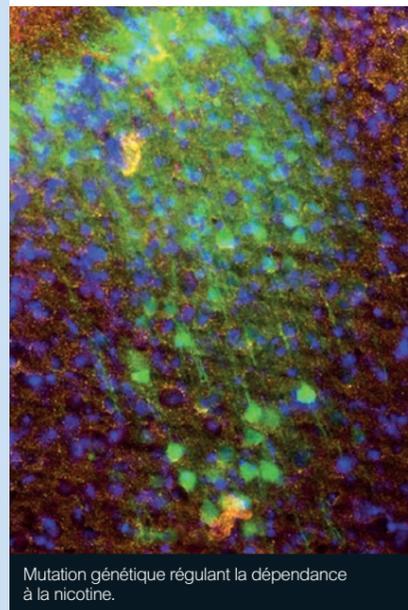
Le département Neuroscience comprend neuf unités de recherche. Son activité est centrée sur l'élucidation des mécanismes génétiques, moléculaires et cellulaires, qui sous-tendent le développement, la plasticité et la pathogénie des circuits sensoriels cérébraux, mais aussi les fonctions cognitives. Les objectifs convergent pour décrypter des maladies comme l'autisme, la schizophrénie, la dépression... L'approche retenue est résolument multiéchelle : de la structure et fonction des protéines synaptiques au traitement des informations intra- et inter-neuronales, en incluant l'identification de facteurs génétiques et épigénétiques qui sous-tendent les fonctions cérébrales (apprentissage, mémoire, perception sensorielle) et leurs dysfonctionnements (troubles neurologiques ou psychiatriques).

Les chercheurs visent à développer de nouveaux outils pharmacologiques et génétiques pour la prévention, l'atténuation et le traitement des dysfonctionnements cérébraux chez l'enfant et l'adulte. Les neurosciences computationnelles permettent une analyse du traitement de l'information sous un angle mathématique, complémentaire aux études expérimentales. Le département s'implique aussi dans la compréhension des règles qui régissent les interactions complexes entre le microbiote, le système immunitaire et le fonctionnement du système nerveux. Le département s'attache enfin au développement d'essais cliniques et organise également des programmes de formation académique. Le département est dirigé par le Pr Pierre-Marie Lledo.

Comment la nicotine agit sur le cerveau des schizophrènes ?

Le cortex préfrontal (CPF) est une région du cerveau associée aux processus cognitifs, comme la prise de décision et la mémoire. Il est modulé en grande partie par les récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et présente une activité neuronale spontanée, qui est modifiée dans les troubles psychiatriques, comme la schizophrénie. Entre 80 et 95 % des patients schizophrènes sont de gros fumeurs, et ce phénomène implique un lien entre le tabagisme et la maladie. Les chercheurs ont introduit chez la souris le gène humain *CHRNA5* ($\alpha 5$ SNP), qui augmente les risques de tabagisme et de schizophrénie, afin de reproduire les troubles comportementaux caractéristiques de cette psychose. En analysant les souris porteuses de la mutation *CHRNA5*, ils ont enregistré une activité diminuée des cellules du CPF et identifié le type de neurone dont l'activité est altérée. L'administration répétée de la nicotine a rétabli une activité normale du CPF en identifiant ainsi une cible thérapeutique nouvelle pour le traitement de la schizophrénie.

Source : Fani Koukoulis et al., Nature Medicine, janvier 2017.



Mutation génétique régulant la dépendance à la nicotine.



Gîtes larvaires de moustiques en Martinique.

Des recherches cliniques sur l'infection à virus Zika

Suite à la flambée épidémique à virus Zika qui a touché la moitié des populations des Antilles françaises cours du printemps et de l'été 2016, l'unité Perception et mémoire a lancé des recherches cliniques* sur les aspects neurologiques, neurosensoriels et neurocognitifs de l'infection à virus Zika, en collaboration avec les centres hospitaliers de Guadeloupe et de Martinique. Le virus Zika est un arbovirus de la famille des *Flaviviridae* transmis par les moustiques du genre *Aedes*, qui a récemment émergé en Amérique centrale et du Sud ainsi que dans les Caraïbes. L'infection Zika reste en général bénigne et dure jusqu'à une semaine. Cependant, dans de rares cas, elle est à l'origine de troubles neurologiques, psychomoteurs et neurosensoriels à long terme. Il est donc important de suivre cliniquement l'évolution de l'infection, afin de prédire le diagnostic. En se basant sur des résultats récents ayant fait l'objet d'une demande de brevet publiée en novembre 2017, l'unité Perception et mémoire

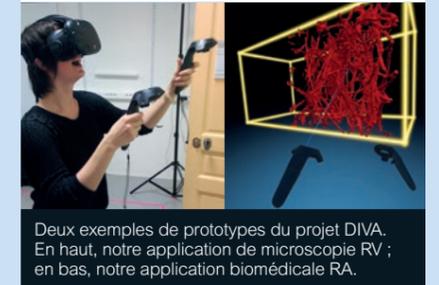
collabore maintenant avec des équipes de neurologues et d'infectiologues des hôpitaux de Pointe-à-Pitre, Fort-de-France et Bichat, ainsi qu'avec des épidémiologistes de l'Institut Pasteur, pour évaluer les déficits précoces olfactifs et psychométriques chez des sujets infectés par Zika. Ces équipes appliquent ainsi des tests olfactifs simples et indolores dans le cadre de diagnostic précoce pour les personnes à risque de complication neurologique après une infection à virus Zika. Ce diagnostic précoce permet la prise en charge adaptée et la prévention d'une détérioration irréversible des états neurologiques des patients.

* Accord donné par le Comité de protection des personnes, le 12 juin 2017.

Nouveau logiciel de microscopie et biomédecine

Le projet DIVA, fruit d'une collaboration avec l'Institut Curie, vise à créer une plateforme logicielle universelle qui génère des représentations automatiques utiles d'images scientifiques, grâce à de nouvelles modalités de visualisation, dont la réalité virtuelle (RV), la réalité mixte (RM) et la réalité augmentée (RA). Ceci permet de développer des solutions applicatives destinées tant à la microscopie qu'à la biomédecine. L'application de biomédecine est axée sur les besoins du chirurgien. La plateforme logicielle produit des représentations stéréoscopiques automatiques des données d'imagerie des patients (c'est-à-dire IRM et scanners), via des casques (Microsoft HoloLens) et tablettes RA et RM. Cette première application est un outil facilitant la prise de décisions en chirurgie du cancer du sein. La solution de microscopie génère, quant à elle, des représentations automatiques détaillées de tout type d'images

de microscopie (par exemple, grand champ, confocale, à feuille de lumière, électronique), en utilisant la technologie RV. Ceci permet de mettre au point des méthodes de visualisation inédites et innovantes, qui simplifient sensiblement l'exploration, la quantification et la compréhension spatio-temporelle des données d'imagerie des utilisateurs.



Deux exemples de prototypes du projet DIVA. En haut, notre application de microscopie RV ; en bas, notre application biomédicale RA.



Des chercheurs récompensés

Aziz El Amraoui
Chaire d'excellence Charles Nicolle de l'Institut Pasteur (2017-2019)

Thomas Bourgeron
Chaire d'excellence de la Fondation Bettencourt-Schueller pour la recherche sur l'autisme et le cerveau social (2018-2022)

Jean-Pierre Corringier
Chaire d'excellence Louis Pasteur de l'Institut Pasteur (2018-2021)

David Digregorio
Chaire d'excellence Elie Metchnikoff de l'Institut Pasteur (2018-2021)

Pierre-Marie Lledo
Chaire d'excellence Elie Metchnikoff de l'Institut Pasteur (2018-2021)

Le département Parasites et insectes vecteurs



Moustique *Anopheles darlingi* femelle.

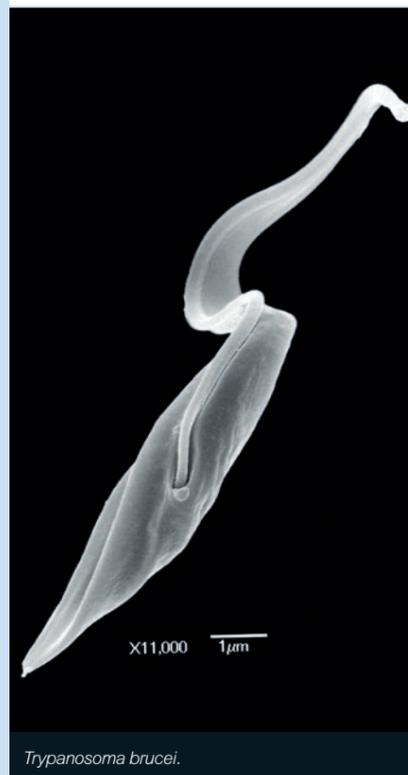
Le département Parasites et insectes vecteurs sonde le mode de vie des parasites et leurs vecteurs. Son programme de recherche répond aux enjeux mondiaux de santé publique en termes de prévention, contrôle et traitement antiparasitaire.

Avec sept entités de recherche et le Centre de production et d'infection des anophèles (CEPIA), le département étudie trois parasites eucaryotes majeurs, responsables de maladies graves, aux répercussions sanitaires et économiques importantes, et touchant la plus grande partie du monde : *Plasmodium*, agent du paludisme, *Leishmania*, agent des leishmanioses, et *Trypanosoma*, responsable de la maladie du sommeil. Le moustique *Anopheles*, vecteur des *Plasmodium* et de nombreux arbovirus, est étudié, comme la mouche tsé-tsé, vecteur des trypanosomes africains. Les travaux du département associent recherche fondamentale (*in vitro* et *in vivo*) – avec une importante

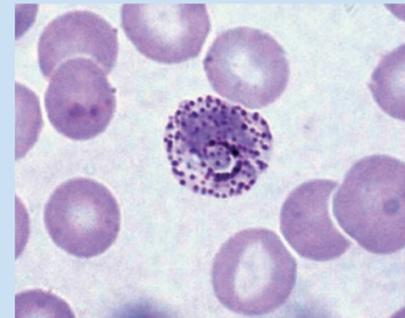
implication sur le terrain, surtout en Afrique et en Asie – et recherche appliquée (résistance aux antipaludéens, nouveaux médicaments antiparasitaires). Des modèles originaux et de nouveaux outils expérimentaux sont développés pour mieux comprendre les interactions dynamiques que ces micro-organismes établissent avec leur hôte, pour décoder les bases fondamentales du parasitisme et de la transmission par les vecteurs, pour élucider les mécanismes d'invasion de l'hôte, ainsi que pour déterminer les facteurs de virulence, la pathologie et les stratégies de survie de ces divers organismes. Le département est dirigé par Gérald Spaeth.

Colloque sur l'avenir de la parasitologie

Organisé par le département, un colloque international sur l'avenir de la parasitologie s'est tenu les 2 et 3 octobre 2017 sur le campus de l'Institut Pasteur. Le comité organisateur avait revisité le format habituel, en conviant à la fois des scientifiques de renom et des jeunes chercheurs (doctorants, post-doctorants, nouvelles recrues). Cette nouvelle formule a abouti à des échanges passionnants entre trois générations de scientifiques et a révélé l'incroyable évolution de la parasitologie, ces dernières décennies. Elle a également souligné les défis complexes qu'impose la transposition des découvertes à la réalité du terrain. Les débats y ont été animés à la croisée des frontières disciplinaires de la parasitologie. Une attention particulière a été portée à la mutualisation des sciences fondamentales et appliquées, notamment dans les remarquables discours d'introduction sur la découverte de vaccins et de médicaments.



Trypanosoma brucei.



Frottis de sang humain infecté par *P. vivax*.

Étude de l'immunité anti-*P. vivax* : la voie vers un vaccin multicomposant

La découverte d'un vaccin contre l'agent du paludisme *Plasmodium vivax* contribuerait fortement à l'éradication de la maladie. Cependant, à ce jour, il existe très peu d'antigènes candidats bien caractérisés. Pour identifier et prioriser les antigènes à des fins de caractérisation fonctionnelle approfondie, nous avons mené l'étude la plus vaste jamais réalisée sur des cibles antigéniques de l'immunité anti-*P. vivax* naturellement acquise. Des anticorps IgG dirigés contre 38 antigènes de *P. vivax* ont été mesurés au sein d'une cohorte d'enfants de Papouasie - Nouvelle-Guinée âgés de 1 à 3 ans. Nous nous sommes également intéressés au facteur de risque prospectif de paludisme de ces enfants et, pour la première fois, à l'efficacité protectrice potentielle des anticorps contre plusieurs combinaisons d'antigènes, ainsi qu'aux seuils d'anticorps

associés à la protection. Ainsi, une protection de 26 à 56 % a été obtenue avec des niveaux élevés d'anticorps dirigés contre plusieurs protéines connues et nouvellement identifiées. Parmi les combinaisons de cinq antigènes présentant l'effet protecteur le plus élevé (> 90 %), les plus fréquemment identifiés sont : EBP, DBP11, RBP1a, CyRPA et PVX_081550. Certaines n'avaient besoin que de très faibles niveaux d'anticorps pour apporter la protection associée. Les antigènes correspondants doivent donc être priorités dans le cadre de la réalisation d'autres tests fonctionnels, visant à définir une voie de développement claire d'un vaccin multicomposant contre *P. vivax*.

Source : França C.T. et al., eLife, septembre 2017.

Comment le parasite *Leishmania* s'adapte aux changements environnementaux

La leishmaniose est une maladie humaine et animale causée par les parasites *Leishmania*. Elle touche 12 millions de personnes et est endémique dans une centaine de pays. Elle émerge à présent en Europe, en raison des changements climatiques et des déplacements massifs de population. Le parasite *Leishmania* est connu pour s'adapter rapidement à de nouveaux environnements, avec des conséquences importantes sur l'évolution de la maladie. Une équipe du département a apporté la preuve que l'adaptation des leishmanies résulte d'amplifications chromosomiques fréquentes et réversibles. Ces variations, appelées « aneuploïdies », sont semblables à celles constatées dans de nombreux types de cancer. Ces découvertes représentent une avancée considérable dans la compréhension de l'infection humaine à *Leishmania*, notamment en termes de pharmacorésistance des parasites, de pathogénicité et de tropisme

tissulaire. Dans le cadre du projet récemment financé Leishield-MATI (www.leishield.org) d'Horizon 2020, cette perspective inédite de l'instabilité génomique chez les leishmanies ouvrira la voie à l'identification de biomarqueurs de ces parasites ayant une valeur diagnostique et pronostique.

Source : Prieto et Pescher et al., Nature Ecology & Evolution, septembre 2017.

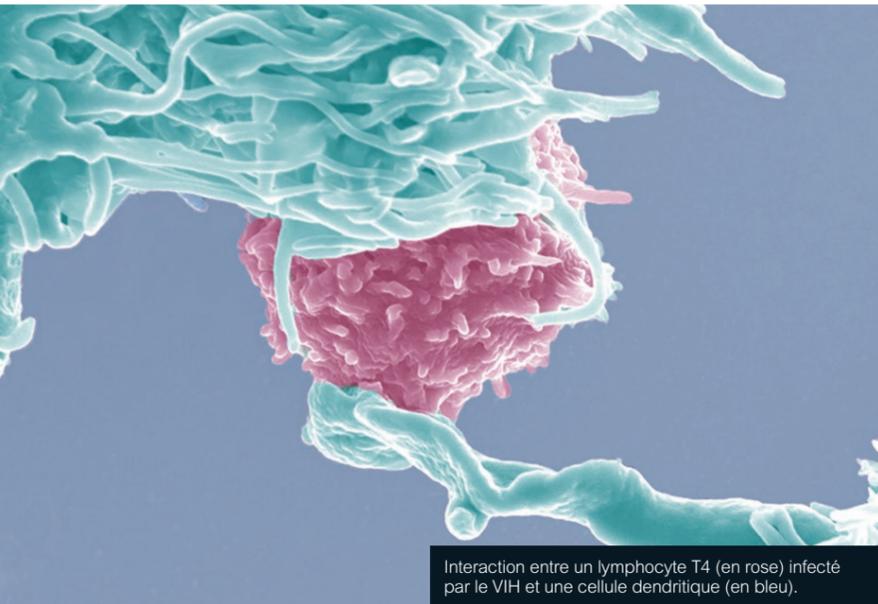


Parasites *Leishmania* de stade promastigote.

Chercheur récompensé

Brice Rotureau (responsable du groupe Transmission des trypanosomes) : Prix Deschiens 2017 de l'Académie nationale de médecine pour ses travaux sur les trypanosomes cutanés et leur importance dans le contexte de l'éradication de la maladie du sommeil. Les trypanosomes africains, transmis par piqûre de la mouche tsé-tsé, sont responsables de la maladie du sommeil. On pensait jusqu'à récemment que ces parasites unicellulaires proliféraient uniquement dans le sang des patients. Cependant, il a été démontré, il y a peu, que la peau constituait pour les trypanosomes un réservoir anatomique négligé, susceptible de contribuer significativement à leur transmission.

Le département Virologie

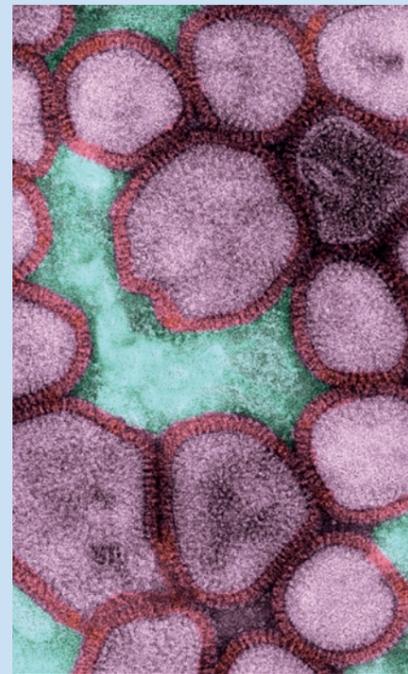


Interaction entre un lymphocyte T4 (en rose) infecté par le VIH et une cellule dendritique (en bleu).

Responsables d'infections aiguës ou chroniques souvent mortelles, les virus pathogènes pour l'homme sont légion. Le département Virologie s'attache à les étudier sous tous leurs aspects pour mieux les combattre.

Les chercheurs des 17 entités de ce département explorent les mécanismes utilisés par les virus pour prendre le contrôle des cellules et s'y multiplier. Ils étudient comment ils se propagent, se transmettent d'individu à individu ou d'une espèce à une autre, et comment ils déjouent les mécanismes de défense de l'hôte. Les thèmes de recherche consistent également à identifier les mécanismes impliqués dans l'évolution des virus et les bases moléculaires de leur pathogénicité. Les virus étudiés sont les virus respiratoires (grippe...), entériques (polio, Coxsackie...), ceux qui sont à l'origine de cancers (papillomavirus, virus des hépatites B et C), les rétrovirus (VIH ou HTLV), les virus transmis par les insectes et responsables de maladies sévères (dengue,

chikungunya, Zika, fièvre jaune, fièvre de la vallée du Rift) et les virus responsables de fièvres hémorragiques (fièvre de Lassa). Ces chercheurs nouent de fructueuses collaborations sur le campus parisien et avec les membres du Réseau international des instituts Pasteur (RIIP). Avec la mise au point de candidats vaccins, le criblage de nouvelles cibles thérapeutiques et le développement d'outils de diagnostic, le département de Virologie développe des projets de recherche translationnelle. En abritant plusieurs Centres nationaux de référence et Centres collaborateurs de l'OMS, il joue un rôle prépondérant dans la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses d'origine virale. Le département est dirigé par Monique Lafon.



Virus Influenza A.

Une nouvelle méthode pour produire des vaccins vivants atténués

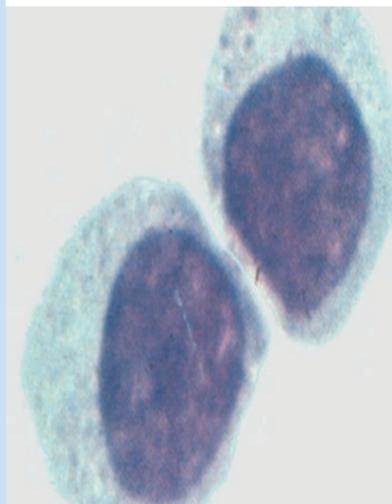
Les vaccins obtenus à partir de souches virales atténuées sont des vaccins très efficaces, induisant de fortes réponses immunitaires. Les stratégies employées pour la sélection des souches atténuées suivaient jusqu'à présent des protocoles longs et empiriques, comme celle qui consistait à multiplier une souche virale sur différents types cellulaires jusqu'à ce qu'elle perde sa virulence. Une nouvelle stratégie pour atténuer les virus à ARN en modifiant leur potentiel évolutif a été mise au point. En prenant comme modèle les infections par le virus Coxsackie B3 et par le virus *Influenza A*, les chercheurs ont introduit des erreurs dans le génome viral qui ont eu pour conséquence de diminuer la multiplication des virus et de réduire leur virulence. Le pouvoir protecteur des souches virales obtenues par cette méthode a été établi *in vivo*.

Source : Moratorio G. et al., Nature Microbiology, juin 2017.

La cellule *Natural Killer*, un acteur négligé dans la lutte contre l'infection par le VIH

Le rôle des cellules *Natural Killer*, l'un des bras armés de la première ligne de défense que l'hôte utilise pour combattre une tumeur ou une infection, est bien documenté pour certaines infections virales. En revanche, le rôle des cellules NK dans le contrôle des infections causées par le VIH n'avait pas encore été établi. Des études menées dans un modèle d'infection non létale par le virus de l'immunodéficience simienne (SIVagm) ont permis d'établir que les cellules NK étaient bien stimulées lors de l'infection par ce virus, qu'elles migraient dans les ganglions lymphatiques – l'un des réservoirs des virus de l'immunodéficience humaine et simienne (SIVmac) – où elles jouent un rôle prépondérant dans la protection. Ce travail réalisé dans un modèle d'immunodéficience virale simienne pourrait inciter à mettre au point des thérapies activatrices de la réponse des cellules NK, afin de détruire les réservoirs de l'infection par le VIH.

Source : Huot N. et al., Nature Medicine, 2017.



Cellules tueuses naturelles (NK, *Natural Killers*).

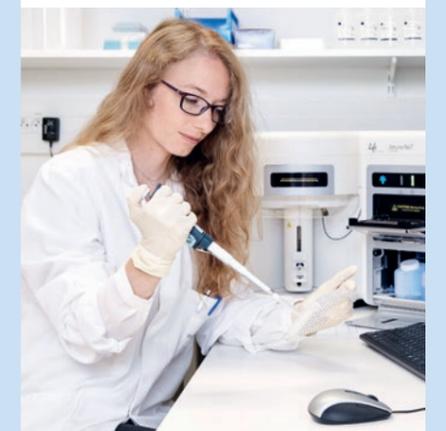


Un MOOC consacré à l'entomologie médicale

Le cours en ligne d'entomologie médicale (Insectes vecteurs et pathogènes) a été organisé en partenariat avec le CNAM par Anna-Bella Failloux de l'unité des Arbovirus et insectes vecteurs (Institut Pasteur) et par Vincent Robert de l'Institut de recherche pour le développement (IRD). Ce MOOC traite de la biologie des arthropodes vecteurs (moustiques et autres insectes hématophages, ou tiques) qui transmettent des maladies comme la dengue, la malaria, ou encore les infections par les virus Zika ou chikungunya, et présente les moyens de lutte dont on dispose pour limiter la propagation des épidémies.

Des chercheuses récompensées

Blandine Monel. Bourse France L'Oréal-UNESCO « Pour les femmes et la Science » pour ses travaux de thèse portant sur l'étude de la multiplication du virus de Zika dans les cellules d'origine humaine, et sur la capacité de l'IFITM3, une protéine cellulaire à activité antivirale, à limiter l'infection et la destruction des cellules infectées. EMBO J, 2017



Juliette Fédry. Bourse France L'Oréal-UNESCO « Pour les femmes et la science », pour ses travaux de thèse portant sur l'analyse structurale et fonctionnelle d'une protéine exprimée à la surface des cellules, utilisée aussi bien pour la fusion des gamètes que pour l'entrée des virus ou des parasites dans les cellules. Ces travaux permettraient la mise au point de nouveaux outils thérapeutiques contre les infections dues à ces agents pathogènes. Cell, 2017



Le Centre de bioinformatique, biostatistique, et biologie intégrative (C3BI)

Créé en 2015, avec un fort soutien de l'Institut, le C3BI affiche de nouveaux succès en 2017, avec le développement de recherches interdisciplinaires autour du projet INCEPTION, et de nombreux recrutements qui en font l'un des plus grands centres de bioinformatique en France.

La biologie connaît une évolution profonde et irréversible avec l'arrivée des données *omics* (génomomes, transcriptomes, protéomes...), dont les applications sont multiples, notamment en santé. Pour analyser et exploiter ces données à grande échelle, la biologie devient une science computationnelle utilisant la modélisation mathématique, les statistiques et l'informatique. Basé à l'Institut Pasteur, le C3BI est une unité mixte de service et de recherche avec le CNRS (USR 3756), rattachée à la biologie et l'informatique. Ses activités sont pluridisciplinaires et transversales : recherche fondamentale, services auprès des unités expérimentales et des plateformes, formation (pour élever les compétences de l'Institut Pasteur dans ces domaines, en particulier celles des jeunes chercheurs). Son ambition : devenir un centre de référence national et international en bioinformatique, en disciplines connexes et en applications en biologie-santé. En 2017, une nouvelle unité de modélisation des processus cellulaires a été créée, en partenariat avec l'Institut national de recherche dédié au numérique (INRIA).

Les deux grandes activités du C3BI

→ **L'espace recherche** regroupe les unités de recherche affiliées (neuf unités et deux G5*) : des unités préexistantes à la création du C3BI, restant principalement affiliées à leur département, et de nouvelles généralement affiliées au C3BI. Leurs compétences vont de la modélisation mathématique à l'algorithmique, en passant par la statistique et l'apprentissage machine :

- Bioinformatique structurale ;
- Modélisation mathématique des maladies infectieuses ;
- Imagerie et modélisation ;
- Génétique évolutive humaine ;



INCEPTION

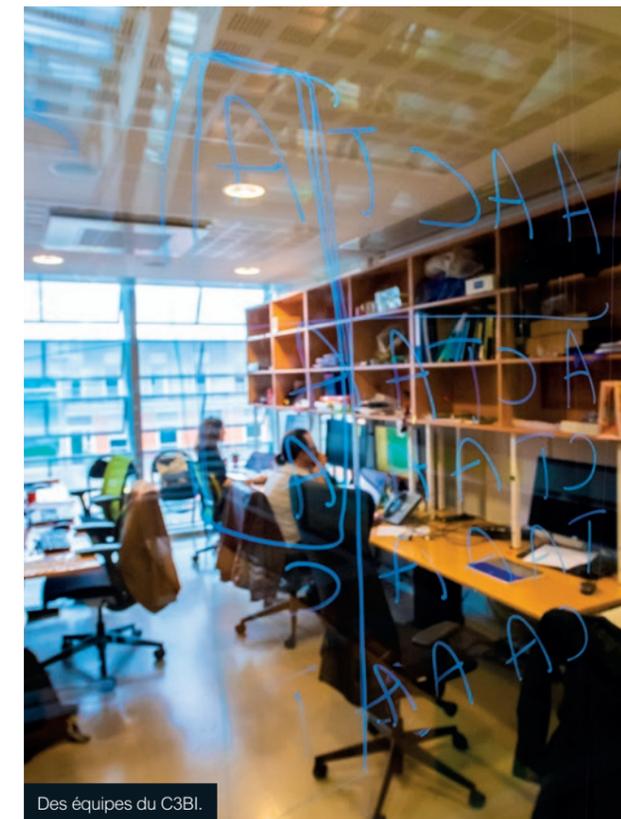
DÉMARRAGE DU PROJET INCEPTION

INCEPTION, appel à projets Instituts Convergences (investissements d'avenir), vise à étudier l'émergence des maladies au sein de la population et des individus grâce à des approches intégratives et pluridisciplinaires. Les équipes du C3BI se sont impliquées dans le démarrage du projet, doté de 12 M€ sur dix ans, qui vise toutes les unités de l'Institut Pasteur en synergie avec ses partenaires*.

Voici quelques actions menées en 2017 sur ce projet :

- recrutement de doctorants pluridisciplinaires en épidémiologie et génétique humaine ;
- projets intégratifs sur les zoonoses en Afrique et la résurgence de la coqueluche en Europe ;
- formations sur l'analyse des données biologiques (pour les doctorants) ;
- cellule d'intervention pour réagir au plus vite en cas d'émergence de pandémies majeures (dont la peste à Madagascar).

* CNRS, Inserm, INRA, CEA, APHP, PSL, pour les principaux.



Des équipes du C3BI.

- Génétique humaine et fonctions cognitives ;
- Génomique évolutive des microbes ;
- Régulation spatiale des génomes ;
- Bioinformatique évolutive ;
- Modélisation des processus cellulaires (créée en mars 2017) ;
- G5 Génétique statistique ;
- G5 Décision et calcul bayésiens (créé en janvier 2017).

→ **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 (RIIP).

Les réussites du C3BI en 2017

Cette année, le C3BI a recruté, parmi 190 candidats, 11 ingénieurs de recherche de haut niveau (40 embauches depuis 2015). L'objectif du plan stratégique 2014-2018 est donc atteint, dans un domaine où le recrutement est notoirement difficile. Ces ingénieurs sont rattachés au hub et mis à disposition des unités et des plateformes, où ils travaillent sur des projets déposés au fil l'eau. Une nouvelle unité a été créée avec INRIA : Méthodes expérimentales et computationnelles pour la modélisation des processus cellulaires. Avec quatre créations d'unités ou G5, en trois ans, le C3BI est devenu l'un des premiers centres de bioinformatique en France. Les unités du C3BI sont reconnues et publiées dans des revues scientifiques internationales de premier rang. En 2017 : *Science*, *PNAS*, *Genetics*, *Nature Communications*, *Nature Genetics*, *Nucleic Acids Research*, *EMBO Journal*, *eLife*, *Genome Research*, *Genome Biology*, *Molecular Biology and Evolution*, *Structure*, *PLOS Computational Biology* et *Bioinformatics*. Ces travaux concernent l'épidémiologie, la

phylodynamique des maladies infectieuses (VIH, dengue, Zika...), la génétique humaine, le contrôle temps réel de processus cellulaires, ou encore la réalisation de méthodes et de logiciels performants et novateurs pour l'analyse de données dans de nombreux domaines.

En 2017, plus de 90 nouveaux projets ont été pris en charge par le hub (250 en trois ans). Celui-ci a été impliqué dans 12 projets de longue durée, validés par le comité de pilotage du C3BI, dont le projet PIBnet, qui propose les outils nécessaires à l'analyse des génomes microbiens pour : la surveillance des maladies et de leurs émergences ; la découverte de nouveaux pathogènes ou d'associations nouvelles de pathogènes dans des réservoirs animaux et dans des épidémies d'étiologie inconnue. Autre exemple : la refonte de l'interface ARIAweb, un projet soutenu par l'Institut français de bioinformatique, permettant la détermination de structures protéiques à partir de données de RMN.

11 ingénieurs de recherche en bioinformatique et biostatistique ont été recrutés au C3BI, en 2017

90 projets ont été traités en 2017 par le hub, qui a participé à plus de 50 publications

Le C3BI est enfin très actif en matière de formation et d'animation scientifique, sur le campus comme à l'international. Un séminaire bimensuel réunit une quarantaine de participants, issus de l'Institut et au-delà. Des cours ont été organisés avec le RIIP à Hong Kong, Hanoi, Montevideo, Bogota, Copenhague et Paris. D'autres ont été dispensés sur le campus, représentant près de 300 heures de formation en 2017. Par exemple : la programmation Python, la *machine learning*, l'initiation à l'analyse de données, la métagénomique, le traitement de données NGS, l'analyse des liens gènes-fonctions, les interactions protéine-protéine, et la phylogénie moléculaire.

* G5 ou groupe à cinq ans : équipe de recherche destinée à de jeunes scientifiques à fort potentiel.

Le Centre de santé globale

Le Centre de santé globale (*Center for Global Health* ou CGH) vise à renforcer les actions menées en santé globale par les équipes pasteuriennes à travers le monde. Ses missions s'organisent autour de trois axes stratégiques : l'investigation des épidémies, la recherche pour l'amélioration de la santé humaine et la formation des chercheurs de demain. Il a été créé en septembre 2014 et est dirigé par le Pr Arnaud Fontanet.

Mobilisation de la Task Force OITF

Plus de 50 chercheurs issus de dix instituts du Réseau international des instituts Pasteur (RIIP) ont rejoint la force d'intervention d'urgence sur les épidémies (*Outbreak Investigation Task Force* ou OITF).

De nombreuses disciplines sont représentées dans la *Task Force*, avec notamment l'épidémiologie, la microbiologie, l'entomologie, les sciences sociales et la médecine vétérinaire.

En 2017, les membres de l'OITF sont intervenus sur plusieurs foyers épidémiques dans le monde. La menace la plus sévère a été occasionnée par une épidémie de peste pulmonaire à Madagascar entre le mois de septembre et celui de novembre 2017 (*voir encadré*).

D'autres interventions ont eu lieu :

- détachement d'une épidémiologiste et d'une anthropologue en soutien aux équipes du *National Institute of Hygiene and Epidemiology* à Hanoi (membre du RIIP), lors d'épidémies d'encéphalopathie pédiatrique au nord Vietnam liées à des toxines (hypoglycine A) présentes dans les litchis ;
- détachement d'un clinicien infectiologue lors d'une épidémie de fasciite nécrosante à São Tomé-et-Principe, aux côtés des microbiologistes du Centre Pasteur du Cameroun, à Yaoundé (membre du RIIP) ;
- mise en place d'une surveillance des microcéphalies en Afrique subsaharienne et en Asie pour estimer l'impact de la circulation du virus Zika sur les grossesses dans ces régions du monde.



Kit de diagnostic rapide de la peste produit à l'Institut Pasteur de Madagascar.

UNE ÉPIDÉMIE DE PESTE PULMONAIRE À MADAGASCAR

La peste pulmonaire, transmise de personne à personne par voie respiratoire, est une maladie redoutable, systématiquement fatale en moins de trois jours en absence de traitement antibiotique. Sur une période de trois mois, plus de 2 000 cas suspects ont été signalés à Madagascar, faisant craindre le démarrage d'une pandémie mondiale. L'Institut Pasteur de Madagascar a été un partenaire clé de la réponse à cette épidémie, en fournissant les tests diagnostiques aux hôpitaux accueillant les patients et en confirmant tous les résultats dans ses laboratoires. Neuf chercheurs de l'IP Paris sont intervenus en soutien aux collègues de Madagascar, apportant leurs compétences en microbiologie (Centre national de référence de la peste et Cellule d'intervention biologique d'urgence) et épidémiologie (modélisation mathématique et épidémiologie analytique). L'épidémie a finalement pu être maîtrisée, grâce à l'isolement et au traitement précoce des cas, et à l'administration d'une chimioprophylaxie antibiotique pour les personnes en contact avec les malades. Nos équipes sont maintenant engagées aux côtés des collègues de l'Institut Pasteur de Madagascar dans des projets de recherche destinés à améliorer les tests diagnostiques, pour les formes pulmonaires de la maladie, et à étudier la réponse immunitaire chez les patients guéris en relation avec le développement d'un vaccin. Ces projets de recherche ont été financés à hauteur de 450 000 € par la communauté internationale.

La stratégie scientifique en santé globale du RIIP

En collaboration avec la Direction internationale de l'Institut Pasteur et le Réseau international pour l'analyse des données (*International Network for Data Analysis* ou INDA), le CGH a conduit une enquête en ligne auprès des chercheurs du RIIP (dont l'Institut Pasteur à Paris) pour identifier les priorités de recherche en santé globale. La thématique de recherche la plus plébiscitée a été la résistance aux antimicrobiens, en rapport avec l'importance croissante de cette problématique sur la scène internationale. En concertation avec les chercheurs du RIIP, deux protocoles de recherche sur cette thématique ont été développés :

- l'un sur la circulation d'une bactérie, *Escherichia coli*, véhicule de nombreux plasmides de résistance, entre homme, animal et environnement ;
- l'autre sur la mortalité attribuable à l'antibiorésistance chez les patients atteints de sepsis.

Par ailleurs, l'enquête a révélé le besoin croissant des instituts du RIIP en compétences, moyens en bioinformatique et en analyses statistiques de données massives.

Open Medical Institute – Institut Pasteur : séminaire sur les épidémies

En partenariat avec l'*Open Medical Institute*, le CGH a organisé un séminaire d'une semaine sur les épidémies à Salzbourg, Autriche, en août 2017. Ce séminaire a été suivi par 30 médecins et professionnels de santé publique d'Europe de l'Est, d'Afrique et d'Amérique latine. Les cours étaient donnés par des experts de l'Institut Pasteur, l'université Weill Cornell, l'hôpital universitaire de Genève et l'Organisation mondiale de la santé.

La Coalition panafricaine pour la formation et la recherche en santé publique (PACT*)

En étroite collaboration avec la Direction internationale, la direction déléguée à l'enseignement et la MAASC, le CGH a apporté son soutien au développement de la PACT*.

L'accent a porté sur le renforcement des relations entre les groupes de recherche africains anglophones et francophones :

- les collègues africains du RIIP ont été invités aux réunions organisées autour des programmes DELTA (*Wellcome Trust*) et H3Africa (*Wellcome Trust* et NIH) ;
- un programme intitulé « *Science, Language and Culture Initiative* » (Initiative science, langue et culture), ayant pour objectif de renforcer la mobilité des chercheurs en Afrique, a été initié avec la participation du *Wellcome Trust*, de l'AESA, du programme DELTA, de la *British Council*, de l'Agence universitaire de la francophonie, de la chambre de commerce et d'industrie de Paris, de l'Institut français et de la Fondation Gulbenkian.

La Global Health e-Academy

Afin de garantir un accès à la formation au plus grand nombre, le CGH met au service du programme PACT son réseau et son expérience en conception et animation de *Massive Online Open Courses* (MOOCs), afin de renforcer l'offre de cours en santé publique de haut niveau. En 2017, le CGH a lancé avec le Centre Virchow-Villermé les bases de la *Global Health e-Academy*, qui vise à réunir plusieurs universités africaines, européennes et américaines au sein d'un programme de renforcement de l'enseignement supérieur en Afrique via les MOOCs.

* Pan-African Coalition for Training in Research and Public Health.

Le Centre d'innovation et recherche technologique (Citech)

Le Citech a pour mission de faire progresser l'innovation et la recherche technologique, en répondant rapidement aux besoins et exigences des projets biologiques de l'Institut Pasteur. Le Citech favorise la mise en place de projets de recherche technologiques impliquant les équipes, les Départements et/ou des partenaires externes (académiques ou industriels), ainsi que la dissémination de leurs résultats via les plateformes.

Le Citech rassemble les plateformes technologiques et l'animalerie centrale (environ 150 personnes). Il pilote quatre unités de technologie et de service (UTechS) créées en 2017 : Bioimagerie photonique (PBI) ; Bioimagerie ultrastructurale (UBI) ; Spectrométrie de masse pour la biologie (MSBio) ; Cytométrie et biomarqueurs (CB), coaffiliée au CRT (voir p. 46). Depuis novembre 2017, le hub d'Analyse d'images assiste les chercheurs pour l'interprétation quantitative des images de microscopie.

Nouvelles méthodes et technologies

De nouvelles méthodes et technologies ont été mises en œuvre au sein des UTechS et plateformes suivantes :

- des systèmes d'imagerie photonique haute résolution : microscope à feuillet de lumière (UTechS PBI) et microscope Stellar-Vision (plateforme de Criblage chémogénomique et biologique) ;
- un protocole robuste basé sur la cryomicroscopie et la cryotomographie, incluant le traitement d'images (UTechS UBI) ;
- une infrastructure de fabrication de puces microfluidiques (plateforme Biomatériaux et microfluidique) ;
- un robot de pipetage pour l'automatisation et le test à plus haut débit de processus de culture cellulaire (plateforme de Protéines recombinantes) ;
- les technologies Simoa pour la détection ultrasensible de biomolécules, Chromium et Polaris pour les études sur cellules uniques (UTechS CB) ;
- la vitrification d'embryons et l'imagerie *in vivo* intracrânienne (microscopie biphotonique) et un système innovant d'hébergement pour souris axéniques et à flore intestinale contrôlée, à l'animalerie centrale ;
- l'électroporation de zygotes pour l'intégration de nouveaux systèmes CRISPR/Cas9 par transgénèse ciblée (Centre d'ingénierie génétique murine) ;

- une infrastructure nécessaire pour produire en masse et en continu des anophèles, et les infecter par *P. falciparum* (Centre de production et d'infection des anophèles) ;
- des imprimantes 3D et des outils de fabrication au Fab Lab (une trentaine de projets en 2017).

L'action concertée de l'UTechS CB, du pôle Biomics et de l'unité de Génomique et épigénomique du développement des vertébrés a par ailleurs permis l'import du pipeline innovant MARS-seq (séquençage de cellules uniques), développé au Weizmann Institute.

Au cœur des réseaux européens de Core facilities

Le Citech a été nommé membre associé de l'association de plateformes technologiques *Core for Life*, un réseau d'excellence comprenant les structures équivalentes de sept instituts européens. Les équipes participent aux différents groupes de travail pour échanger leur expertise sur des sujets de pointe. Le Citech soutient par ailleurs l'association *Core Technologies for Life Sciences* (CTLS), cofondée par les Pasteuriens Spencer Shorte et Patrick England, qui fédère à l'échelle européenne la communauté des plateformes pour les sciences de la vie.

Enseigner et former aux nouvelles technologies

Le Citech dispense de nombreux cours et formations en France et à l'étranger, notamment au sein du RIIP. Durant les cours Pasteur, les équipes du Citech enseignent les méthodes de caractérisation des protéines, de microscopie de fluorescence et de cytométrie. Au sein du RIIP, un cours de transgénèse a été coorganisé par les trois plateformes de transgénèse du RIIP à Athènes, et un autre sur la cytométrie à Hong Kong. Un atelier sur le criblage de biomolécules a été organisé en partenariat avec l'université de Cape Town. La formation réglementaire en expérimentation animale des scientifiques du campus est assurée par les équipes de l'animalerie



La plateforme Biomatériaux et microfluidique.

centrale, incluant depuis 2017 des sessions de formation continue (biostatistiques, gestion de la douleur et des médicaments). Le Citech innove aussi en termes de formation, avec la mise en place d'un *Small Private Training Online Course* (SPOC) pour la technologie *Bioanalyzer* de contrôle qualité de l'ADN/ARN.

homologue japonais, le NEDO, l'UTechS Bioimagerie photonique a développé avec la société japonaise Konica Minolta de nouvelles nanoparticules pour l'imagerie cellulaire et *in vivo*, utilisables pour le diagnostic médical.

* Nature Biotechnology, volume 35, pages 977-982 (2017) doi:10.1038/nbt.3964.

Promouvoir la recherche technologique en interne et en externe

Le Citech soutient le développement de nouvelles technologies qui permettent la génération de résultats biologiques inédits. Ceci passe par le soutien et la dissémination des innovations réalisées par ses équipes et au sein des départements, et par la mise en place de collaborations stratégiques avec des partenaires académiques et industriels. Après un appel à projets internes, les premiers projets ont démarré en 2017 au sein du Tech Lab, un espace dédié sur le campus.

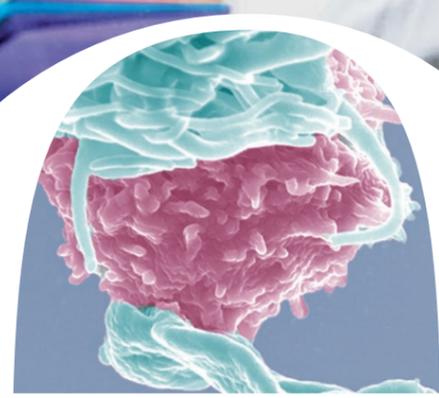
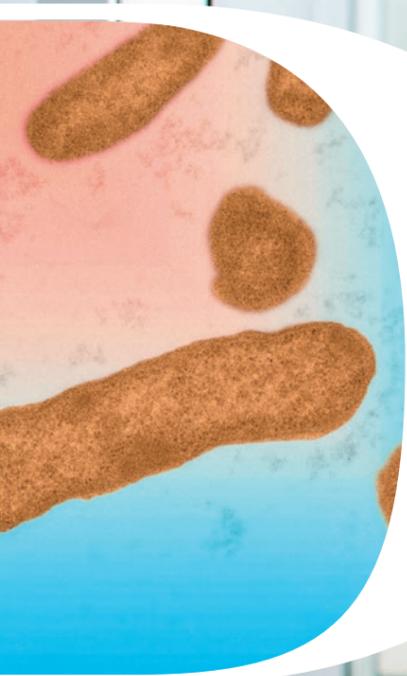
L'accord-cadre, conclu en 2015 avec l'École supérieure de physique chimie industrielle de la ville de Paris (ESPCI), commence à porter ses fruits. Une méthode microfluidique, qui permet d'analyser rapidement des dizaines de milliers de cellules immunitaires uniques, a été mise au point et publiée dans *Nature Biotechnology**. Ces travaux, fruit d'une collaboration des unités Chimie, biologie, innovation (ESPCI/CNRS), Anticorps en thérapie et pathologie (Institut Pasteur/Inserm) et du Citech, pourraient être appliqués pour l'amélioration de vaccins ou pour identifier des anticorps thérapeutiques.

Jean-Christophe Olivo-Marin et Elodie Briant-Litzler (Citech), ainsi que Patrick Tabeling (Institut Pierre-Gilles-de-Gennes pour la microfluidique) dirigent depuis 2016 un réseau DIM ELICIT, financé par la Région Île-de-France (doté de 2 à 3 M€/an) et dédié au développement de technologies innovantes pour les sciences de la vie. En 2017, le DIM ELICIT a lancé son premier appel à projets et cinq équipes de l'Institut Pasteur ont été lauréates. Enfin, des partenariats avec les sociétés Lumicks et Emulate ont été mis en place pour développer de nouvelles applications de la spectroscopie de force acoustique et des organes sur puces. Au sein d'un projet financé par BPI France et son



PREMIÈRES PORTES OUVERTES DES CORE FACILITIES

Le 19 octobre dernier, le Citech a organisé sa première journée portes ouvertes pour faire connaître ses activités aux nouveaux arrivants sur le campus. Environ 70 personnes ont pu rencontrer les équipes et visiter les locaux du Citech pour obtenir des informations sur les services et compétences accessibles.



agir

MÉDECINE, SANTÉ PUBLIQUE ET RECHERCHE CLINIQUE

L'Institut Pasteur apporte des solutions aux problèmes de santé d'aujourd'hui et cherche à anticiper ceux de demain. Flexibles, toujours vigilants, nos chercheurs répondent aux enjeux de santé publique en constante évolution. Ils mettent leurs compétences et le fruit de leurs recherches au service des populations et des individus. Le lien entre le laboratoire et l'établissement de soins, entre le scientifique, le médecin et le patient, n'a jamais été aussi fort.

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 son objectif est d'améliorer la compréhension des pathologies et la prise en charge des patients.

Renforcer les collaborations entre cliniciens et chercheurs

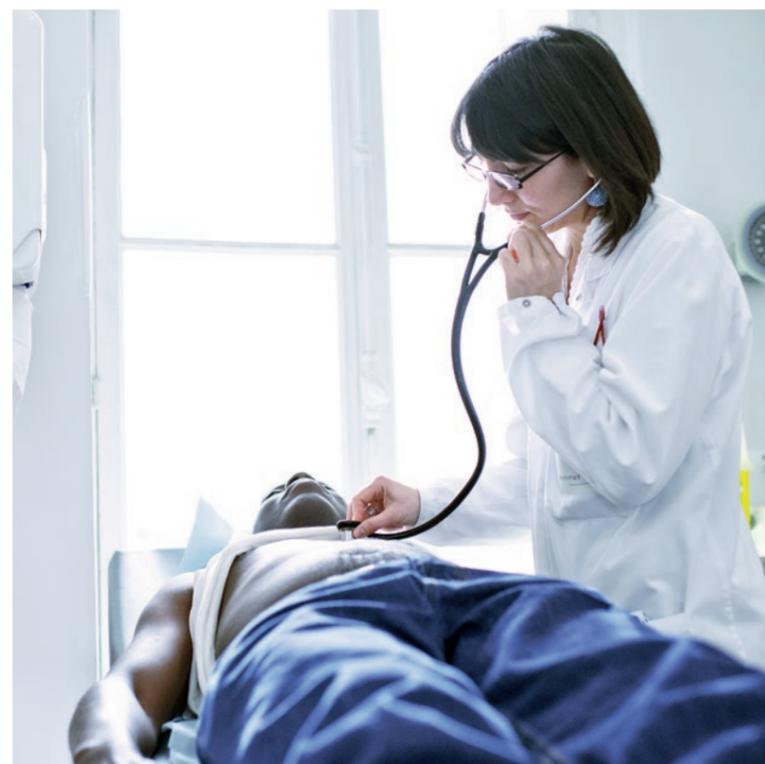
Le CRT se mobilise pour attirer à l'Institut Pasteur de nouveaux collaborateurs parmi les cliniciens, en finançant des contrats d'interface, des postes d'accueil, des unités mixtes et des stages de master 2. En 2017, les projets de recherche transversaux soutenus par le CRT étaient associés aux grandes thématiques suivantes : bactériologie, hématologie, hépatologie, rhumatologie, psychiatrie, mycologie, maladies héréditaires, surdité, spondylarthrite, bipolarité, dépression, greffes, cryptococcose, etc. Le CRT est également initiateur de partenariats avec des structures de soins, telles que l'hôpital universitaire Necker-Enfants malades,

avec lequel la volonté commune de poursuivre la structuration des interactions a été reconduite en 2017.

Apporter un support intégré grâce à un panel d'expertises complémentaires

Le CRT est fortement engagé dans une politique d'écoute et d'amélioration de ses services. Cette démarche s'est concrétisée en 2017 par :

- l'obtention de la certification qualité ISO 9001 (v. 2015) permettant d'augmenter sa visibilité auprès des industriels et du Réseau international des Instituts Pasteur ;
- la création de l'*Open Desk* (voir encadré).



L'OPEN DESK, OU L'ANTICIPATION DES PROJETS TRANSVERSAUX DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE

L'*Open Desk* du CRT accompagne les chercheurs dans la mise en place de projets de recherche impliquant la personne humaine en anticipant les démarches éthico-réglementaires ou administratives avec son comité d'experts et ses diverses composantes : éthique, juridique, technologie, ressources biologiques, méthodologie, réglementation. Après une simple présentation, le chercheur a ainsi la vision des démarches à accomplir, des interlocuteurs et des services compétents qui l'accompagneront pour le montage, le démarrage et la mise en œuvre du projet.

Pendant l'année 2017, le CRT a auditionné 37 porteurs de projets et les a accompagnés lors d'un suivi régulier. À ce jour, les démarches administratives et réglementaires conseillées par l'*Open Desk* ont déjà été initiées pour 55 % des projets traités de janvier à décembre 2017. Dans cette dynamique, le CRT a été très attentif à l'évaluation de son *Open Desk*, et a amélioré ses outils et sa méthode de suivi d'après les résultats de deux enquêtes de satisfaction et d'un suivi systématique des projets à court terme.

Avis de chercheurs sur l'Open Desk

“ L'*Open Desk* s'est très bien passé et les personnes présentes ont pu répondre à la majorité des questions que je me posais. L'accompagnement par la suite a été très efficace.

Martial Marbouti, auditionné en janvier 2017

“ Réactivité et multidisciplinarité, voilà comment je qualifierais l'accompagnement proposé par le CRT.

Marie Flamand, auditionné en septembre 2017

Le CRT promeut la recherche médicale en accompagnant les chercheurs et cliniciens de diverses manières, grâce à son panel d'expertises complémentaires.

→ **La coordination technologique** possède une double affiliation, la première au CRT, et la seconde au Centre d'innovation et recherche technologique (UTechS *Cell and Biomarkers* créée en 2017). Elle propose un catalogue unique de technologies de pointe adaptées à la recherche translationnelle.

Ces technologies sont continuellement améliorées et renouvelées pour garantir aux 270 utilisateurs un accès aux meilleures technologies. Le CRT a obtenu de nouveaux financements et s'est équipé de nouvelles technologies. Pour compléter son activité, il s'est également impliqué dans l'enseignement, en créant un module de travaux pratiques de formation continue en cytométrie en flux et un module de TP à l'Institut Pasteur de Hong Kong.

→ **La coordination clinique** propose un accompagnement des projets de recherche transversaux en France et à l'international, afin de les traiter dans des délais optimaux et en accord avec la réglementation en vigueur. En 2017, le CRT a traité des projets de recherche sur le microbiome humain, les arboviroses, les maladies émergentes ou négligées, les dispositifs médicaux, les nouvelles technologies... Il a vu la concrétisation de l'essai clinique de phase 1 – qu'il a accompagné pour la première administration chez l'homme – d'un candidat vaccin issu de la recherche pasteurienne, dirigé contre une dysenterie bacillaire.

→ **L'initiative INCREASE** vise à promouvoir activement la recherche clinique dans le Réseau international des instituts Pasteur (RIIP) et a mis en ligne en 2017 son site collaboratif www.together.pasteur.fr/increase, développe de nouvelles thématiques, comme l'étude des venins et les maladies à prévention vaccinale. Pour plusieurs de ces projets, le CRT a également obtenu des financements d'organismes publics et privés.

Il participe par exemple à un projet européen structurant pour la recherche clinique dans le RIIP, de type EDCTP, pour lequel environ 2 M€ sont dédiés aux Instituts du RIIP.

→ **La plateforme ICAREB**, biobanque de ressources biologiques, gère et anime en permanence deux cohortes ouvertes prospectives de volontaires sains et de patients. En 2017, la plateforme a également contribué au démarrage du projet Oh! Ticks, visant à identifier les agents pathogènes transmis par les tiques.

→ **Les animations scientifiques**
En continuité avec les années précédentes, le CRT organise et finance également de nombreux événements et animations scientifiques autour de la recherche biomédicale. Dans cet objectif, le CRT a organisé en 2017 la première édition de la Journée patients/chercheurs afin d'avoir une vision des initiatives innovantes en France sur la question de la participation des patients dans la recherche. Le CRT joue également un rôle fédérateur et anime de nombreux groupes de travail (vieillesse, vaccination, cancers hépatiques).

Les objectifs et priorités

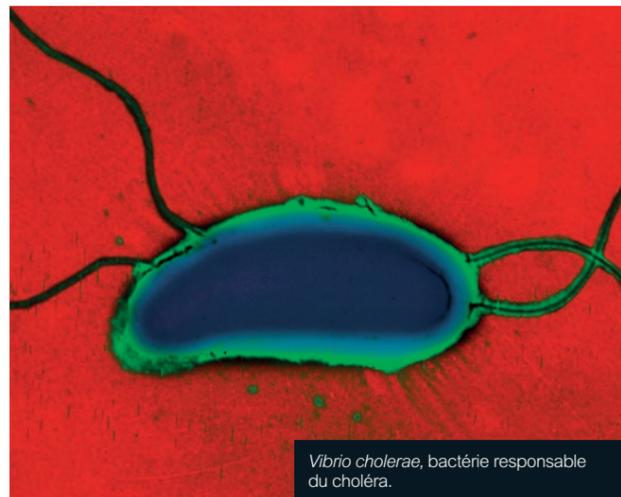
Fort de ces réussites en 2017, le CRT se fixe quatre grands objectifs pour 2018 :

- participer à l'élaboration du nouveau plan stratégique, en renforçant les réflexions et les actions du CRT en partenariat avec l'AP-HP ;
- poursuivre la structuration de l'*Open Desk* en mettant l'accent sur la formation des chercheurs et le suivi des projets ;
- faciliter la finalisation du financement des projets auditionnés en *Open Desk* en proposant aux porteurs un microfinancement via son partenariat avec la plateforme de *crowdfunding* Thellie ;
- déployer une stratégie médécine ambassadeurs pour le recrutement de volontaires dans les cohortes prospectives de ressources biologiques de l'Institut Pasteur.

Les Centres nationaux de référence (CNR)

En 2017, l'Institut Pasteur a été désigné par l'agence nationale de santé publique, Santé publique France (SpF), pour héberger 14 CNR en France métropolitaine (12 à Paris et deux à Lyon) et quatre CNR-laboratoires associés en Guyane. Le nouveau mandat des CNR a débuté le 1^{er} avril 2017 pour une durée de cinq ans.

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 : l'expertise microbiologique ; le conseil aux professionnels et aux autorités de santé ; la surveillance épidémiologique ; l'alerte sanitaire. L'accès à la plateforme de microbiologie mutualisée (P2M) qui permet aux CNR de séquencer leurs pathogènes (bactéries, virus, champignons) pour caractériser leurs génomes offre une plus-value indéniable : identification rapide et précise de l'agent pathogène en cause et capacité à déterminer s'il s'agit ou non de cas groupés. Augmenter le degré d'expertise grâce au séquençage a permis d'identifier rapidement l'agent pathogène responsable de la contamination de lait en poudre qui a fait la une de l'actualité fin 2017. Au cours de cette année, 18 000 souches ont été séquencées par la plateforme P2M, tant pour les CNR que pour les Centres collaborateurs de l'Organisation mondiale de la santé (CCOMS).



Listériose : vers une meilleure compréhension et une meilleure prise en charge

Listeria monocytogenes, agent de la listériose, serait responsable de 400 cas par an en France. Le CNR des *Listeria* reçoit les souches isolées de patients et les souches d'origine alimentaire isolées par les laboratoires d'hygiène et de contrôle des aliments. Depuis 1998, 98 % des cas signalés en France lui ont été soumis. Dans ce contexte, la cohorte *Multicentric Observational National Analysis on Listeriosis and Listeria* (MONALISA) a été mise en place, conduite par Caroline Charlier, de l'équipe de Marc Lecuit (Institut Pasteur/CHU Necker-Enfants malades). Ses résultats, publiés en janvier 2017 dans le *Lancet Infectious Diseases*, ont mis au jour plusieurs facteurs de première importance concernant la pathologie. En cas d'infection chez les femmes enceintes, seules 5 % des grossesses se déroulent normalement. Chez les personnes âgées (+ 65 ans) et/ou présentant une ou plusieurs comorbidités, l'infection peut entraîner une septicémie ou une forme neurologique appelée « neurolistériose ». L'étude a démontré que deux tiers de ces patients décèdent ou conservent des séquelles, mais qu'il y a aussi un intérêt thérapeutique évident à l'utilisation d'un antibiotique particulier, l'aminoglycoside (ou aminoside), alors que l'utilisation des corticoïdes a un effet délétère. Autre perspective de premier ordre de l'étude : l'identification des risques génétiques de la maladie.

Choléra : compréhension du lien entre les grandes épidémies mondiales

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et du *Wellcome Sanger Institute* (Royaume-Uni), en collaboration avec plusieurs institutions internationales, ont publié en novembre 2017, dans la revue *Science*, deux études retraçant l'histoire des épidémies de choléra ayant touché l'Afrique, l'Amérique latine et les Caraïbes, ces 60 dernières années. S'appuyant sur le séquençage du génome entier des souches de *V. cholerae* pour la surveillance, la prévention et le contrôle du choléra, elles illustrent l'intérêt d'associer données épidémiologiques et données de laboratoire collectées dans le cadre des activités des CNR et du Centre collaborateur de l'OMS lors des investigations d'épidémies. Les chercheurs ont analysé les génomes de plus de 1 200 souches actuelles et historiques de *V. cholerae* collectées dans le monde entier depuis 1961. Les résultats révèlent que l'agent du choléra a été introduit au moins 11 fois en Afrique en 44 ans, toujours à partir de l'Asie, et que l'être humain était le principal disséminateur de la maladie sur le continent africain. De plus, la multirésistance des bactéries, apparue au cours du temps, était dans la grande majorité des cas acquise en Asie du Sud avant l'introduction de la bactérie en Afrique. En Amérique latine, où le choléra épidémique est réapparu en 1991, les chercheurs ont prouvé que le risque d'épidémie à grande échelle variait selon la souche de *V. cholerae*. Ces deux études permettent



de mieux comprendre la circulation de l'agent du choléra, d'anticiper le risque d'apparition de nouvelles épidémies et d'adapter les stratégies de lutte.

Par ailleurs, l'Institut Pasteur a apporté son soutien en 2017 à la *Global Task Force on Cholera Control*, en signant la déclaration *Ending Cholera*.

Salmonelles : l'Institut Pasteur a lancé l'alerte

Le CNR des *Escherichia coli*, shigelles et salmonelles (CNR ESS) reçoit chaque année entre 8 000 et 10 000 souches de salmonelles pour expertise, dont 400 à 600 proviennent d'enfants de moins de 1 an. Fin novembre 2017, après avoir constaté un excès de cas de salmonellose chez les nourrissons, le CNR ESS a alerté les autorités de santé. Santé publique France a ainsi pu débiter les investigations épidémiologiques dès le 1^{er} décembre auprès des parents des bébés concernés, ce qui a rapidement conduit à identifier une poudre de lait infantile comme étant à l'origine de la contamination. Identifier une épidémie à son tout début (cas regroupés dans le temps, causés par un même type de bactérie), permet aux épidémiologistes – qui prennent le relais pour en déterminer l'origine – de se mobiliser rapidement, et aux autorités, de retirer de la vente, le plus tôt possible, l'aliment contaminé. La performance du dispositif d'alerte s'appuie sur un réseau de laboratoires publics et privés qui adressent les souches de salmonelles qu'ils ont identifiées au CNR pour une expertise approfondie. De nouvelles technologies existent à l'Institut Pasteur depuis 2016 : la plateforme PIBnet-P2M permet le séquençage complet de l'ADN et des outils bioinformatiques

– développés par le CNR – analysent les résultats. Les scientifiques ont ainsi pu séquencer la souche de 2005 *a posteriori* pour vérifier sa similitude avec la souche de *Salmonella Agona* à l'origine de l'épidémie 2017. Confirmer cette hypothèse apporte des informations clés pour l'enquête déclenchée par les autorités de l'État, afin de déterminer où, quand et comment a pu avoir eu lieu la contamination du lait infantile.

Peste : le CNR soutient Madagascar contre l'épidémie de peste pulmonaire

En octobre 2017, une aide importante a pu être apportée à l'Institut Pasteur de Madagascar face l'épidémie de peste pulmonaire qui sévissait en milieu urbain. Grâce à la forte implication du CNR Peste et autres yersinioses, de l'unité de recherche *Yersinia*, et de nombreuses autres structures de l'Institut Pasteur à Paris (unités d'Épidémiologie des maladies émergentes, de Modélisation mathématique des maladies infectieuses, Cellule d'intervention biologique d'urgence – CIBU –, et autres CNR ayant été mis à disposition du personnel, mobilisation du service de la Coordination des CNR), l'Institut Pasteur de Madagascar a pu jouer un rôle clé dans la riposte, la réalisation du diagnostic biologique de tous les cas notifiés (plus de 2 300 cas), et la transmission d'informations épidémiologiques capitales pour l'organisation de la réponse par les autorités de santé locales et l'OMS.

Cette mobilisation démontre une nouvelle fois les liens étroits dans le domaine de la santé publique entre l'Institut Pasteur à Paris et les établissements dans le Réseau international des instituts Pasteur.

Le Centre médical

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.

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

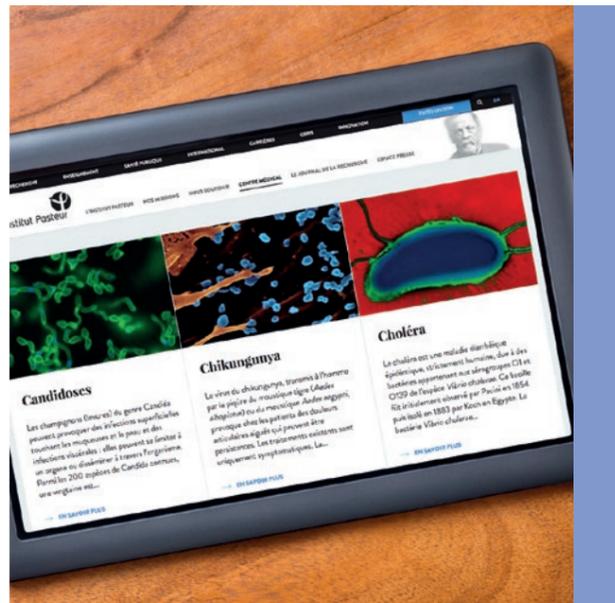
Le CVI et la consultation de médecine des voyages voient passer deux catégories de voyageurs, ceux qui viennent pour des raisons personnelles (voyages familiaux ou de loisirs), et ceux qui viennent pour des raisons professionnelles. Pour cette dernière catégorie, il est intéressant de noter que des institutions publiques, des entreprises, et en particulier des ONG, également concernées, adressent leurs personnels au CMIP, dans le cadre de contrats établis avec l'Institut Pasteur.

Ces voyageurs sont ainsi vus avant leur départ, mais peuvent l'être également 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 unanimement reconnue.

Les consultations médicales

Outre les vaccinations et les conseils aux voyageurs, pour enfants, adultes, patients fragiles (VIH, transplantés d'organe, autres déficits immunitaires) et voyageurs humanitaires, une part importante de l'activité du CMIP reste consacrée à la prise en charge de maladies importées au retour de voyage (paludisme, arboviroses – dont la dengue –, rickettsioses, parasitoses digestives, leishmaniose, *Iarva migrans*...), à l'infection par le VIH et aux maladies infectieuses cosmopolites comme la maladie de Lyme.

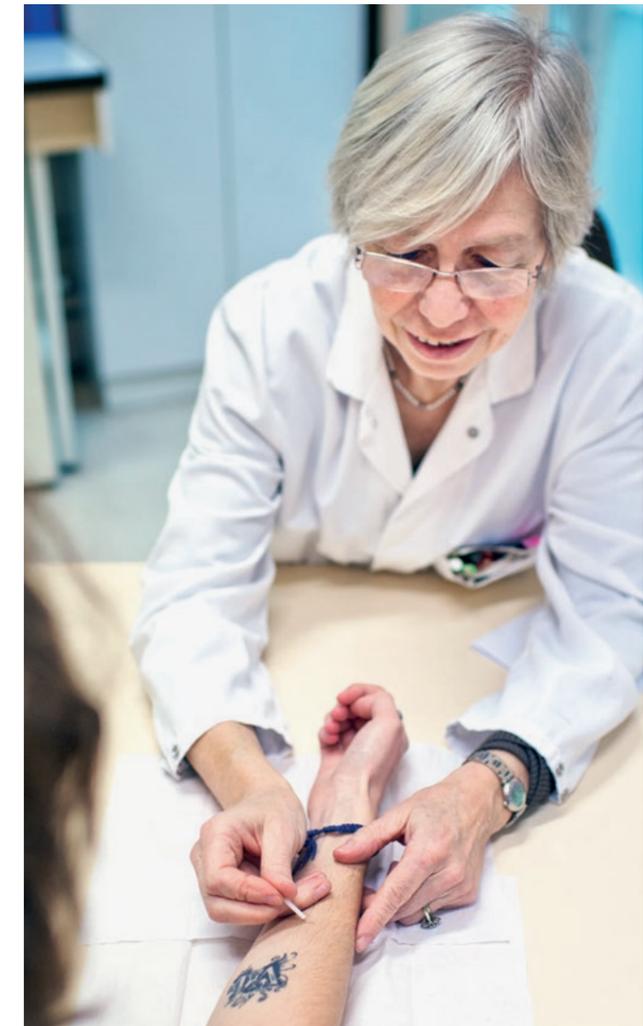
Certaines de ces pathologies sont suivies en collaboration avec le CHU Necker-Enfants malades, au travers du Centre d'infectiologie Necker-Pasteur (CINP). Dans ce cadre, la plupart des médecins du service des Maladies infectieuses et tropicales de l'hôpital Necker exercent leur activité de consultation au CMIP,



LE CENTRE MÉDICAL SUR PASTEUR.FR

La rubrique la plus consultée du site pasteur.fr est celle consacrée au CMIP. C'est un outil essentiel pour informer le grand public avec des recommandations sanitaires à destination des voyageurs, le calendrier vaccinal et des fiches maladies.

aux côtés des médecins pasteuriens. Ensemble, ils assurent, entre autres, le suivi de patients infectés par le VIH ou les virus des hépatites. Ces consultations génèrent une activité de recherche clinique significative, le plus souvent en lien avec l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS). Dans les activités de consultation, on peut citer également la dermatologie, avec notamment la prise en charge de patients atteints



de maladie de Verneuil. Le CMIP assure le suivi d'une file active très importante de patients, et est sollicité très régulièrement pour des avis, y compris venant de l'étranger.

71 000
vaccins
administrés
(hors CAR)

53 000
passages
au Centre de
vaccinations
internationales

11 700
consultations
de pathologies
infectieuses,
tropicales et
de médecine
des voyages

Le Centre de traitement antirabique assure la prise en charge et le traitement de patients dans les suites d'une exposition au virus de la rage (par morsure, griffure, léchage sur plaie ou muqueuse). Même si aucun cas de contamination en métropole n'a été enregistré depuis de très nombreuses années, on recense encore exceptionnellement des décès chez des personnes contaminées à l'étranger. Deux types de risque avérés existent : avoir été exposé lors d'un séjour à l'étranger, ou avoir été mordu par un animal importé.

Le traitement antirabique doit être débuté le plus tôt possible après une exposition. Il consiste en plusieurs injections de vaccin, souvent associées à une sérothérapie. Les vaccins utilisés actuellement sont à la fois très efficaces et bien tolérés.

La consultation d'allergologie assure quant à elle la prise en charge de tous les types d'allergie avec son équipe pluridisciplinaire : rhinite, asthme, conjonctivite, dermatose allergique.

La recherche clinique

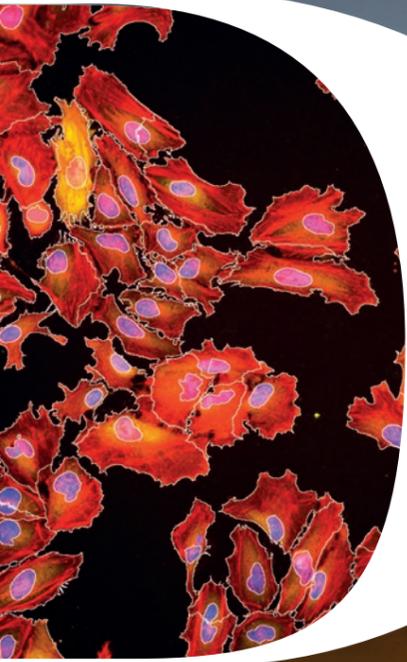
Le CMIP participe également à la recherche clinique, en lien direct avec ses orientations médicales : cohortes dans le domaine de l'infection à VIH, physiopathologie de la maladie de Verneuil (génétique et immunologie, en collaboration avec la plateforme ICAReB, des unités du campus de l'Institut Pasteur et l'hôpital Necker), vaccinologie (interaction des vaccins fièvre jaune et rougeole chez l'enfant, immunogénicité du vaccin fièvre jaune chez les patients allogreffés de moelle), sociologie (étude des perceptions et pratiques des voyageurs sur la vaccination, pour mieux comprendre ce qui les motive ou les inquiète), allergologie (étude des phénotypes immunitaires de patients présentant une allergie au venin de guêpe ou à la pénicilline, en lien avec une unité du campus de l'Institut Pasteur).

3 300
consultations
au Centre
antirabique (CAR)

2 300
consultations
d'allergologie

L'année 2017 a vu la publication de l'étude Chronovac, une étude vaccinale chez les enfants de moins de 2 ans qui a pu confirmer la possibilité de vacciner avec deux vaccins vivants atténués (rougeole puis fièvre jaune) à moins d'un mois d'intervalle, sans impact majeur sur la réponse immunitaire vaccinale, même si cette dernière semble d'autant meilleure que l'intervalle entre les vaccins est important.

Les connaissances nouvelles générées par ces projets justifient pleinement la place du CMIP au sein du Centre de recherche translationnelle.



inventer

INNOVATION

L'innovation et le transfert de technologies relèvent d'une incessante invention et réinvention. L'approche multidisciplinaire de l'Institut Pasteur permet d'envisager les découvertes scientifiques sous l'angle du progrès médical qu'elles peuvent engendrer, qu'il s'agisse d'un vaccin ou d'un test diagnostique. À chaque nouveau développement, comme à chaque nouvelle coopération scientifique ou nouveau partenariat industriel, l'Institut se réatelle à inventer pour ne pas négliger le potentiel de ses acquis.

Accompagner la recherche sur le campus et soutenir les demandes de financement

En 2017, la Direction du développement – *Grants Office* (DD-GO) a mis à la disposition des scientifiques de nouveaux outils d'accompagnement pour financer leur recherche. La DD-GO a également poursuivi sa mission de recherche partenariale scientifique en ouvrant l'Institut Pasteur à de nouveaux partenariats stratégiques.

Les résultats obtenus par la DD-GO sont le fruit d'un travail transversal avec les directions support (administratif et technique) et l'ensemble de la communauté scientifique en s'organisant en mode projet avec :

- le Centre de recherche translationnelle pour la dimension médicale et clinique des projets ;
- la Direction des applications de la recherche et des relations industrielles (DARRI) pour les partenariats industriels ;
- la Direction internationale (DI) pour des programmes associant étroitement des équipes du Réseau international des instituts Pasteur (RIIP).

Une vision intégrée au sein de la communauté scientifique mondiale

Les activités de près de 150 entités de recherche ont été suivies afin d'avoir une vision globale (cartographie) des travaux scientifiques de l'Institut Pasteur à court et moyen terme. La couverture des activités scientifiques du RIIP, commencée en 2016, a été poursuivie par l'organisation de nouvelles visites de la DD-GO dans des instituts du réseau (Cambodge, Italie et Tunisie). Cette cartographie scientifique a été définie en étroite collaboration avec la Direction scientifique, la Direction de la communication et du mécénat et la DARRI, pour rechercher de nouveaux partenaires scientifiques et stratégiques, notamment pour financer de nouveaux programmes de recherche ambitieux.

Programmes incitatifs et recherche de partenaires stratégiques

En 2017, la DD-GO a renforcé sa mission d'accompagnement pour le financement de la recherche pasteurienne dans une

vision long terme. Les programmes incitatifs ont été poursuivis, en particulier pour soutenir les collaborations au sein du RIIP (projets transversaux de recherche – PTR – et actions concertées interpasteuriennes – ACIP), et un nouveau Grand programme fédérateur (GPF) a démarré sur la thématique du lien entre infections, nutrition, métabolisme et cancer. L'Institut Pasteur a également été à l'initiative, avec la Fondation Bill et Melinda Gates et l'Académie africaine des sciences, du nouveau programme *Grand Challenge Africa* qui a vu la sélection, parmi près de 400 propositions, de huit lauréats, dont trois issus d'instituts africains membres du RIIP. Dans ce contexte, la DD-GO a organisé, conjointement avec la DI, au sein de l'Institut Pasteur de Dakar, un atelier de rédaction de projets de recherche (*Grant Writing Bootcamp*).

La DD-GO a poursuivi sa recherche de nouveaux partenaires clés dans une logique de pérennisation des programmes de recherche engagés. Ainsi, avec l'aide des directions support, une collaboration a démarré avec la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), émanation de l'OMS ; sur des projets vaccinaux, une journée thématique *One Health* a été organisée avec le Syndicat des industries du médicament vétérinaire (SIMV) ; un partenaire japonais (TRI Kobé) a été identifié pour promouvoir des études cliniques au Japon. Des discussions avancées sont en cours avec l'association américaine pour la guérison du diabète (*Juvenile Diabetes Research Foundation*, JDRF) en vue d'un programme de recherche partenariale.

La DD-GO a pris des initiatives pour maintenir la place de l'Institut Pasteur dans l'espace européen de la recherche. Au-delà de la participation excellente de ses chercheurs aux programmes de financement européen, l'Institut Pasteur se classe parmi les cinq institutions européennes récipiendaires du *European Research Council* (ERC). Un dialogue institutionnel structuré a été initié avec de grandes organisations de recherche européennes pour faire émerger des thématiques



La DD-GO accompagne les ambitions scientifiques de l'Institut Pasteur.

à fort impact sociétal. Une participation commune aux programmes de recherche européens et la mobilité des chercheurs ont été au cœur des premiers échanges qui vont contribuer à l'élaboration du prochain programme-cadre (FP9) qui déterminera le financement européen à l'horizon 2030.

Accompagner les scientifiques dans leurs demandes de financement sur appels à projets

Afin d'accompagner au mieux les ambitions scientifiques de nos chercheurs, la DD-GO a mis en place une veille active sur les différents bailleurs susceptibles de subventionner leur recherche, qui se traduit par une diffusion ciblée et hebdomadaire des offres de financement vers les scientifiques potentiellement concernés par les thématiques. L'année 2017 a vu également la réalisation d'un nouvel outil informatique (*Grant Manager*, GM) qui permet aux chercheurs d'informer les directions support de leur intention de déposer un dossier en réponse à un appel à projets d'un bailleur externe. Cette application Web couvre l'ensemble des étapes de gestion des réponses aux appels à projets (dépôt de dossier, mise en place et suivi des contrats). Cet outil, déployé début 2018, permet de réduire le temps passé pour la préparation des dossiers et d'augmenter la qualité des dossiers, ainsi que les chances de succès dans les appels hautement compétitifs. Il fournit aussi aux scientifiques un guichet unique et un contact personnalisé pour chaque demande de financement.

L'accompagnement de la DD-GO couvre, par exemple, la programmation Python, la *machine learning*, l'initiation à l'analyse de données, la métagénomique, le traitement de données NGS, l'analyse des liens gènes-fonctions, les interactions protéine-protéine et la phylogénie moléculaire.



Leishmania major, en microscopie à balayage.

LE PROJET EUROPÉEN LEISHIELD-MATI

Une équipe pasteurienne travaillant depuis quelques années dans le cadre du réseau *The Institut Pasteur Leishmania Network* a pu être identifiée pour devenir coordinatrice d'un consortium du programme MSCA-RISE, visant à favoriser l'échange de scientifiques entre équipes.

Ce consortium accompagne les recherches menées sur la leishmaniose dans différentes institutions membres du RIIP. Il regroupe aujourd'hui neuf instituts et un total de seize laboratoires.

Les applications de la recherche et le transfert de technologie

La Direction des applications de la recherche et des relations industrielles (DARRI) détecte, promeut, accompagne, puis protège et valorise économiquement les activités inventives de l'Institut Pasteur auprès de partenaires industriels français ou étrangers.

Le développement, la maturation et le transfert des innovations vers les industriels permettent de répondre aux enjeux de santé publique mondiale et d'assurer une partie du financement de la recherche pasteurienne. À l'ère de la théranostique et de la médecine de précision, le développement d'outils performants et de technologies de rupture est devenu une nécessité (défi de la multirésistance, nouvelles approches vaccinales ou thérapeutiques...). Avec ses équipes de recherche de haut niveau, des partenariats industriels stratégiques et la création de start-up, l'Institut Pasteur est un acteur de premier plan.

La DARRI continue d'optimiser sa stratégie et son fonctionnement pour faire face à ces enjeux. Elle renforce ainsi la professionnalisation des équipes qui accompagnent la totalité du processus d'innovation, de la découverte à la maturation de l'invention jusqu'à la mise sur le marché des solutions et produits médicaux.

Les partenariats industriels sont la source de revenus financiers à court terme pour l'Institut Pasteur, et pourront devenir des revenus durables issus des résultats des collaborations R&D et de l'exploitation des licences.

Une propriété intellectuelle en constante évolution

En 2017, l'innovation s'est maintenue à un niveau élevé avec 63 déclarations d'invention (DI) enregistrées, stable par rapport à la moyenne des trois années précédentes, générant le dépôt de 21 nouveaux brevets prioritaires et de 20 dépôts probatoires (logiciel, savoir-faire, matériel biologique). Quelques exemples : un brevet sur une méthode de traitement d'image de microscopie superrésolutive utilisant l'intelligence artificielle ; de nouvelles applications des vecteurs lentiviraux comme plateforme technologique pour le criblage et la sélection des meilleurs épitopes (avec le développement d'un nouveau candidat vaccin



L'INSTITUT CARNOT - PASTEUR MICROBES ET SANTÉ (PASTEUR MS)

En 2017, en collaboration avec la DARRI, Pasteur MS a lancé un appel à projets qui vise à soutenir la création de start-up et l'entrepreneuriat, a soutenu financièrement des programmes de maturation Carnot et mis à la disposition deux chargés de mission. Un appel inter-Carnot a été lancé avec l'institut France Futur Élevage. L'application des connaissances au transfert de technologies et le lien avec les partenaires industriels sont au cœur de la stratégie de Pasteur MS, dont les thèmes de recherche sont : microbiote et maladies non transmissibles ; développement de diagnostics précoces, rapides et sensibles ; émergences et réémergences ; infections nosocomiales et résistance aux antibiotiques ; stratégie thérapeutique ciblant l'hôte et médecine personnalisée.



LES AVANCÉES DE BIOASTER

Bioaster est un institut de recherche technologique, spécialisé dans l'innovation technologique en microbiologie, qui s'appuie sur des partenaires académiques et industriels de haut niveau. Depuis sa création en 2012 par l'Institut Pasteur et le pôle de compétitivité santé Lyonbiopôle, à l'initiative de l'État français, il a opéré plus de 53 projets de recherche avec 25 partenaires académiques et 26 partenaires industriels (source : Bioaster). Deux exemples de projet en 2017 :

- évaluation des performances d'un prototype de test diagnostique à partir d'échantillons humains infectés par le virus Ebola au laboratoire P4 (Lyon), en collaboration avec l'unité Biologie des infections virales émergentes de l'Institut Pasteur, dans le cadre d'un projet avec Fujifilm ;
- suivi de l'impact des anticoagulants et du temps sur les marqueurs phénotypiques en cytométrie de masse, ainsi que sur les analyses métabolomiques en RMN, en lien avec la plateforme ICAReB de l'Institut Pasteur.

contre la malaria...) ; un brevet sur des aptamères pouvant être incorporés dans des molécules d'ADN pour mimer le marquage polyhistidine utilisé pour les protéines.

La sélectivité et la qualité des demandes de brevets et de leurs contenus continuent d'être au cœur de la stratégie de propriété industrielle de l'Institut Pasteur.

De nouveaux partenariats se développent

Avec la contribution du pôle *Business Development* aux conventions d'affaires nationales et internationales, de nouvelles sociétés ont été contactées, dont 50 % qualifiées et sélectionnées pour établir des synergies potentielles avec nos chercheurs sur des sujets d'intérêt commun. En plus des collaborations R&D avec nos partenaires historiques (Sanofi, Sanofi Pasteur, bioMérieux et Bio-Rad), l'année 2017 a été marquée par la concrétisation d'accords majeurs :

- un accord-cadre avec Hoffman - La Roche facilitant les interactions avec les sociétés du groupe (GENENTECH, Roche Pharma, Institut Roche). Un partenariat a été signé avec une équipe de GENENTECH, d'autres sont en discussion avec des sociétés du groupe ;
- dans le contexte d'un accord-cadre avec la société Moderna, pionnière dans l'utilisation d'ARN messagers comme outil vaccinal, un premier partenariat a donné des résultats très encourageants et un second vient de démarrer. Ils s'inscrivent dans la recherche de solutions vaccinales face à des maladies infectieuses touchant les populations défavorisées des pays en voie de développement ;
- la concession de sous-licences par Bluebird bio, partenaire stratégique de l'Institut Pasteur, aux sociétés Novartis, Celgene et GSK dans le domaine de la thérapie génique. Ces sous-licences donnent accès à des outils issus de la recherche pasteurienne pour le développement de médicaments innovants en oncologie. Des revenus à court et moyen terme pourront être générés

pour l'Institut à chaque étape de développement réussi, ainsi que des revenus d'exploitation, à long terme, des médicaments mis sur le marché. Novartis, sous licence de Bluebird bio, a ainsi mis sur le marché un médicament de thérapie génique ;

- la signature d'une licence avec Kurma Diagnostics pour l'industrialisation et le marquage CE d'un kit innovant de diagnostic de la pneumocystose, permettant la distinction entre portage sain et infection active... ;
- la signature d'un accord de copropriété et de licence avec la société Humabs pour le développement et la caractérisation d'anticorps dirigés contre le virus de la rage, en lien avec le CNR de la rage en France.

63
déclarations
d'invention (DI)

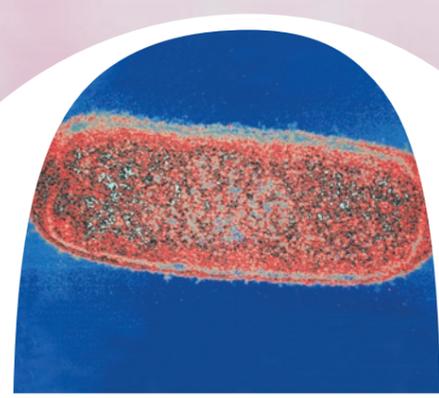
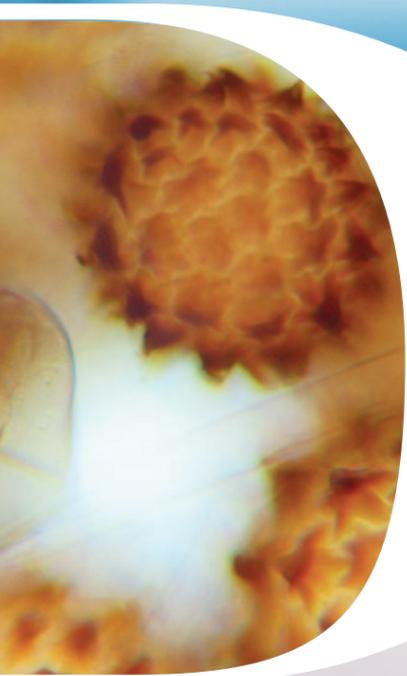
21
nouveaux
brevets prioritaires
et 20 dépôts
probatoires

229
contrats
industriels signés
en 2017 (+ 30 %
de R&D/expertise ;
+ 100 % de licences)

255
contrats
industriels
en gestion

Renforcer la maturation des inventions

Au-delà du dépôt d'un brevet, la maturation des inventions aux standards industriels est un prérequis à la signature d'accords avec les partenaires. L'Institut Pasteur bénéficie des programmes Pasteur Innov et ValoExpress, dont l'objectif est d'accélérer la maturité des projets en vue de leur transfert vers les industriels. Des investissements financiers seront nécessaires en 2018 pour accélérer et renforcer cette maturation des innovations à fort potentiel sur le campus. Les objectifs sont, à court terme, de développer des projets innovants, favorisant les collaborations de R&D, à moyen terme, d'assurer le renouvellement du portefeuille des brevets et, à long terme, de fournir des solutions de santé publique en exploitant nos brevets au travers des contrats de licence.



généraler

ENSEIGNEMENT

En formant les chercheurs de demain, l'Institut Pasteur se revitalise, se régénère. La transmission des connaissances et l'échange permanent avec les étudiants, au regard neuf et à la curiosité sans bornes, rajeunissent le champ de ses disciplines. Ils font envisager l'avenir de la science et de la médecine avec optimisme. Veiller à l'enseignement de la prochaine génération et collaborer avec elle, c'est contribuer à la société.

Transmettre et partager les savoirs

L'enseignement et la formation sont au cœur des missions de l'Institut Pasteur, héritage de son fondateur, Louis Pasteur. Depuis presque 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.

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 33 instituts du Réseau international des instituts Pasteur. 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 français et étrangers, 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 de très haut niveau, de niveau master ou doctorat, ainsi que des cours professionnalisant en sciences, reconnus par des diplômes d'université. Les cours à Paris sont organisés par des chercheurs du campus, avec la participation considérable d'enseignants issus d'organismes partenaires en France (tels que les universités Paris-Descartes, Sorbonne Université, Paris-Diderot, Paris-Saclay, PSL, l'Institut Curie, le CNRS et l'Inserm) comme à l'étranger. L'implication quotidienne, 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. 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 sa force et sa spécificité. L'enseignement a également été profondément influencé par le développement du Réseau international des instituts Pasteur, 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 et SPOCs), 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.

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 les instituts du Réseau international des instituts Pasteur. En 2017, deux ans seulement après le lancement des premiers MOOCs, 12 formations en ligne ont été réalisées 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 1 500 à 4 500 inscrits par session) et de visibilité internationale (de 95 à 124 pays). Afin de faciliter la diffusion des MOOCs de l'Institut Pasteur en Chine, un contrat est en cours, via la plateforme France Université numérique (FUN), avec une plateforme chinoise de diffusion XuetaoX. La réalisation des MOOCs sur le campus de l'Institut Pasteur est devenue prioritaire par rapport à leur réalisation au CNAM, qui était jusqu'à présent le mode d'enregistrement privilégié.

Quatre nouveaux MOOCs développés en 2017 vont faire l'objet d'une diffusion en 2018 : « *Tuberculosis* » (plus de 4 000 inscrits), *Malaria* (en cours d'inscription), « *Resistance to Antibacterial Agents* » (début des inscriptions fin février 2018), et « *Advance in Stem Cells Biology* ». Deux de ces MOOCs ont été effectués en collaboration avec le Nanshan CCDC de Shenzhen (« *Tuberculosis* ») et avec l'université Paris-Diderot (« *Resistance to Antibacterial Agents* »).

À ce jour, l'Institut Pasteur représente près de 24 % des MOOCs en sciences de la vie et 20 % des MOOCs en santé, disponibles sur la plateforme FUN (France Université Numérique).



Travaux pratiques pendant le cours Insectes vecteurs et transmission d'agents pathogènes.



L'équipe du bureau des doctorants avec, au centre, sa responsable, Oumaima Ibrahim-Granet.

CRÉATION DU BUREAU DES DOCTORANTS

L'année 2017 a été caractérisée par la création du premier bureau des doctorants de l'Institut Pasteur. Ce bureau a pour objectifs de créer une communauté étudiante soudée, de faire connaître les engagements académiques et sociaux de l'Institut vis-à-vis des doctorants et d'offrir aux doctorants un soutien personnel lors de leur formation en recherche. Il offre une permanence hebdomadaire aux doctorants du campus, est joignable en permanence pour toute question et a été déjà à l'origine de nombreuses initiatives, comme la première journée d'accueil (WD) spécifiquement dédiée aux doctorants de la première année universitaire 2017-2018. Il édite une lettre d'information hebdomadaire pour tous les doctorants du campus parisien, les informant des événements majeurs pour leur vie académique ou sociale. Le Doct-Office anime, en collaboration avec l'Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur (AAEIP), l'AUF (Agence universitaire de la francophonie) et le RIIP, une série de visioconférences de scientifiques de renom. Ces visioconférences sont suivies par des débats internationaux qui connaissent un très grand succès.

Les programmes dédiés aux étudiants du niveau licence ou master

L'Institut Pasteur souhaite renforcer sa présence dans des phases plus précoces de la formation des étudiants. À cette fin sont développés plusieurs programmes pré-doctoraux s'adressant à des étudiants du niveau licence ou master du monde entier. Ainsi, le programme Amgen Scholars permet à une vingtaine d'étudiants des universités et grandes écoles européennes de venir 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. Dans le cadre d'un programme mené par la Pasteur Foundation, cinq à six stagiaires de niveau licence, originaires des États-Unis, réalisent des stages de formation par la recherche.

Afin de diversifier ses formations pré-doctorales 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). Depuis la création en 2004 du concours iGEM par le MIT, des équipes du monde entier s'affrontent afin de proposer un projet innovant en biologie synthétique. En 2017, l'équipe de l'Institut Pasteur a rassemblé une vingtaine d'étudiants de niveau licence ou master, issus de disciplines différentes (biologie, physique et chimie, mathématiques, sciences politiques, droit, et dessin industriel). En parallèle du partenariat avec les universités Sorbonne Université et Paris-Diderot, le programme s'est enrichi de nouveaux partenariats avec

900
élèves par an

300
doctorants
sur le campus de
l'Institut Pasteur

l'École supérieure de physique et de chimie industrielle (ESPCI), l'École supérieure de création industrielle (ENSCI), la faculté de droit de l'université Paris-Sud et CentralSupélec.

La formation des doctorants par la recherche

Avec 130 unités de recherche à Paris et un réseau de 33 instituts dans le monde, l'Institut Pasteur est un creuset de formations pour de nombreux jeunes scientifiques. Environ 80 doctorants par an réalisent leur doctorat dans les laboratoires du campus parisien. Différents types de financement sont accessibles – via l'université, via des crédits propres aux laboratoires, obtenus dans le cadre de programmes thématiques régionaux, nationaux, européens, via des organisations non gouvernementales, ou via le doctorat international de l'Institut Pasteur (voir ci-après). L'Institut Pasteur assure par ailleurs un suivi scientifique du doctorat avec les comités de thèse, mais également un suivi personnel avec un programme de tutorat et de développement des carrières post-doctorat.

L'Institut Pasteur de Paris dispose de programmes doctoraux spécifiques, comme le doctorat international Pasteur-Paris Université (PPU). Il est ouvert aux étudiants titulaires d'un diplôme de master (ou équivalent) d'une université étrangère, souhaitant réaliser leur travail de thèse dans un laboratoire de l'Institut Pasteur. Lancé en 2008, ce programme d'excellence est conduit en étroite partenariat avec les universités franciliennes Paris-Descartes, Sorbonne Université, Paris-Diderot et, depuis 2015, Paris-Saclay. Dirigé depuis novembre 2015 par Susanna Celli, ce programme comporte une formation de trois ans menant à une thèse de doctorat d'université française.

Afin d'améliorer la mobilité dans la santé et l'environnement entre les pays d'Amérique latine, les Caraïbes et l'Europe, l'Institut Pasteur a poursuivi en 2017 le programme de doctorat PPU-Enhancing Mobility in Health and Environment (EMHE). Ce programme est conduit en partenariat avec les organismes institutionnels finançant la recherche en Argentine, au Mexique, Costa Rica, Pérou et en Uruguay. En 2017, deux doctorants PPU-EHME ont rejoint la promotion Charles Nicolle du PPU.

La Direction internationale de l'Institut Pasteur propose également, chaque année, des financements doctoraux pour la réalisation de thèses au sein de l'un des établissements du Réseau international des instituts Pasteur (hors France métropolitaine). Le sujet de la thèse peut porter sur toutes les thématiques développées dans les instituts du 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, il offre un double cursus médical et scientifique de haut niveau. Ce programme inclut une initiation précoce à la recherche, afin de former un noyau de professionnels possédant les compétences à la fois médicales et scientifiques. Ce cursus, ouvert sur concours aux étudiants au terme de la deuxième année de médecine ou pharmacie (DFGSM2), offre une formation interdisciplinaire et intégrée, permettant une diversité et une qualité exceptionnelle d'enseignements, de conférences et de stages. Avantages : un financement des études garanti pendant les trois premières années ; un tutorat



PPU, PROMOTION CHARLES NICOLLE

La promotion 2017 du programme Paris Pasteur Université (PPU), nommée « Charles Nicolle », a accueilli 19 étudiants d'Europe (Allemagne, Espagne, France, Italie, Portugal, Russie, Royaume-Uni et Suisse), d'Amérique (Brésil, Canada, Colombie, États-Unis, Pérou et Uruguay) et d'Asie (Chine). À noter qu'en 2017 la proportion des doctorants européens sélectionnés a augmenté par rapport aux promotions précédentes. Chaque promotion intègre des étudiants de disciplines très différentes qui interagissent lors d'activités communes, encadrées par le comité d'organisation du PPU, lors de séminaires bibliographiques ou de la retraite annuelle du programme doctoral international. En mai 2017, cette retraite a eu lieu à Pornichet. Les doctorants de toutes les promotions en cours ont participé à un colloque où l'état d'avancement de leurs recherches a été discuté, dans une ambiance à la fois sérieuse et décontractée, afin d'enrichir les projets de façon constructive.



Travaux pratiques.

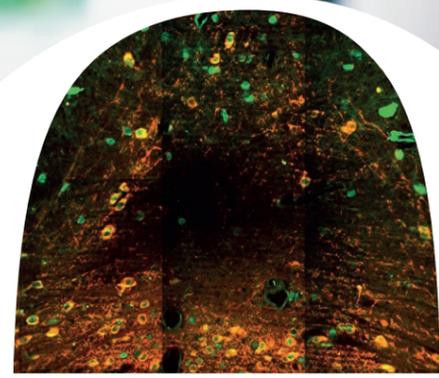
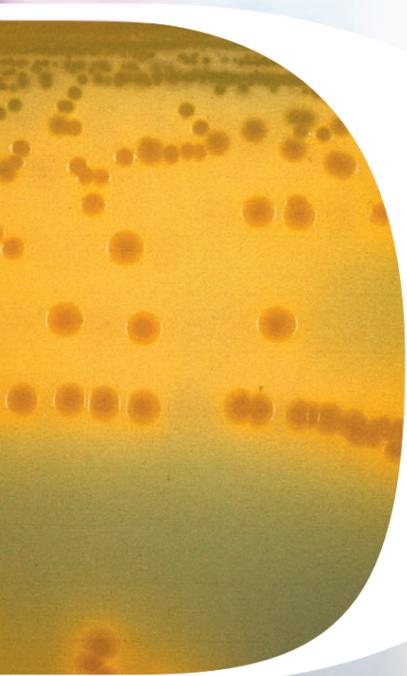
rapproché, scientifique et médical ; et un diplôme de l'ENS, en plus d'un doctorat scientifique. Le programme M/S ouvre des perspectives de carrières de haut niveau, dans le domaine académique ou les industries de santé, en France comme à l'étranger.

Formations en valorisation et 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 2017, plusieurs initiatives ont été entreprises en ce sens, notamment l'organisation de rencontres informelles mensuelles entre un grand témoin, entrepreneur à succès dans le domaine des biotechnologies, et les chercheurs de l'Institut Pasteur intéressés par la valorisation (opération « Dessine-moi mon entreprise ») et l'organisation en juillet 2017 d'une université d'été en partenariat avec Medicen.

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 permet d'attirer des jeunes scientifiques d'excellence du monde entier et contribue à l'établissement d'un réseau international de chercheurs.

Pour plus d'information : www.pasteur.fr/enseignement



affirmer

INTERNATIONAL

L'Institut Pasteur réaffirme sa place au travers des liens qu'il tisse avec les scientifiques du monde entier. Les systèmes complexes qui affectent la santé humaine ne se cantonnent pas à un pays. Les collaborations scientifiques et les développements médicaux se doivent d'être donc internationaux pour être efficaces. Rapprochant le « local » et le « mondial », tous les projets coopératifs du Réseau international des instituts Pasteur soulignent le bien-fondé, sinon l'urgence, de cette vision.

Les faits marquants internationaux 2017



JANVIER

ÉVÉNEMENT

Un insectarium mobile contre le paludisme

Au Cambodge ①, les parasites les plus résistants à la dernière génération de médicaments antipaludiques sont largement répandus. Soutenu par le Rotary Club, l'Institut Pasteur du Cambodge s'est doté d'un insectarium mobile pour mener, au plus près des populations, des activités de recherche et de formation entomologiques.

MAI

DÉCOUVERTE

Des résistances aux insecticides identifiés chez les moustiques vecteurs du paludisme à Bangui

Des travaux – menés en République centrafricaine ③ par des chercheurs du groupe de recherche à quatre ans de l'Institut Pasteur de Bangui, de l'université de Denver (États-Unis), et d'Abomey-Calavi au Bénin – montrent que les *Anopheles gambiae* vecteurs du paludisme sont résistants au DDT et aux pyréthrinoides. Ces résistances mettent en péril la lutte antivectorielle.

MARS

INSTITUTIONNEL

Santé et environnement : démarrage du projet ECOMORE 2

Financé à hauteur de 4 M€ pour trois ans par l'Agence française de développement (AFD), ce projet étudie dans cinq pays d'Asie du Sud-Est (Cambodge, Laos, Vietnam, Birmanie, Philippines) l'impact des modifications des écosystèmes sur la santé des populations, sous l'effet de l'activité humaine et des changements climatiques.



INSTITUTIONNEL

Le pôle de recherche Institut Pasteur – Université de Hong Kong est renouvelé pour dix ans

Ce centre de recherche et de formation, rattaché à l'École de santé publique de la faculté de médecine Li Ka-Shing (université de Hong Kong) ②, se concentre sur les interactions hôte-pathogène, notamment les virus respiratoires.



JUIN

SANTÉ PUBLIQUE

MosKeyTool : un outil interactif gratuit d'identification des moustiques

L'identification des moustiques est une étape indispensable pour la surveillance et le contrôle des maladies dont ils sont vecteurs. Dans le cadre projet MediLabSecure, un logiciel gratuit a été développé, permettant la reconnaissance des 128 espèces de moustiques des pays d'Europe et du pourtour méditerranéen. Financé par la Commission européenne, MediLabSecure a pour objectif de renforcer les capacités, sur les virus émergents, d'un réseau de 55 laboratoires dans 19 pays de la région méditerranéenne ⑥ et du pourtour la mer Noire ⑦.

AOÛT

DÉCOUVERTE

Dengue : comprendre les mécanismes permettant de ne pas développer des symptômes

Des chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris et de l'Institut Pasteur du Cambodge ④, en collaboration avec des équipes du CNRS et de l'INRIA, ont démontré que l'infection par la dengue chez des enfants asymptomatiques est associée à une activation du système immunitaire, utilisant des mécanismes de contrôle qui permettent d'éliminer l'infection virale sans activation excessive de l'immunité. Cette étude est importante pour développer de nouvelles stratégies vaccinales.

SANTÉ PUBLIQUE

Mobilisés contre la peste à Madagascar

Une épidémie de peste exceptionnelle a sévi sur la Grande Île, d'août à fin novembre 2017, faisant plus de 200 morts. Aux côtés des autorités de santé, et de l'Organisation mondiale de la santé, l'Institut Pasteur de Madagascar ⑤, soutenu par l'Institut Pasteur, a été en première ligne de la riposte.

SEPTEMBRE

INSTITUTIONNEL

Le 49^e conseil des directeurs du Réseau international des instituts Pasteur à Abidjan

Le conseil annuel des directeurs du Réseau international des instituts Pasteur (RIIP) s'est tenu du 20 au 22 septembre 2017 à Abidjan ①. Les représentants des 33 instituts membres ont pu faire le point sur les principaux axes de développement du RIIP. L'importance de la gestion et du suivi des carrières des chercheurs du réseau y a été soulignée, tout comme la nécessité de renforcer les collaborations scientifiques entre les instituts.



VIE SCIENTIFIQUE

Le Réseau international des instituts Pasteur se dote d'une stratégie scientifique

Fruit d'un travail collaboratif, cette stratégie vise à promouvoir la visibilité internationale du réseau au travers de programmes fédérateurs transversaux de recherche sur des défis sanitaires mondiaux. Elle s'articule autour de quatre axes majeurs : la mise en œuvre d'une approche *One Health* pour explorer les principales zoonoses endémiques ou émergentes ; l'investigation des maladies infectieuses à transmission vectorielle ; l'étude de la santé mère-enfant et autres défis sanitaires chez l'enfant ; l'impact du vieillissement et de la longévité sur la santé incluant les maladies chroniques.

PRIX/NOMINATION

Les prix *Pasteur International Talent*

Le Dr Anubis Vega Rua (entomologie) de l'Institut Pasteur de la Guadeloupe ② et Felipe Trajtenberg de l'Institut Pasteur de Montevideo ③ (microbiologie moléculaire et structurale) ont été les premiers lauréats de ce prix, qui vise à reconnaître et à accompagner le développement de carrière pour les chercheurs à fort potentiel au sein du Réseau international.



OCTOBRE

VIE SCIENTIFIQUE

Trois projets sélectionnés pour être financés par les *Grand Challenges Africa* de l'AESA

Deux équipes de l'Institut Pasteur de Dakar ④ et une de l'Institut Pasteur de Madagascar ⑤ font partie des huit projets innovants sélectionnés par l'Académie africaine des sciences et l'Alliance pour l'accélération de l'excellence scientifique en Afrique. Le but est d'améliorer la santé maternelle, néonatale et infantile sur le continent africain.

VIE SCIENTIFIQUE

Une unité mixte internationale pour étudier l'évolution des virus

Codirigée par le Pr Marco Vignuzzi, chef de l'unité Populations virales et pathogénèse à l'Institut Pasteur, et le Pr Ben tenOever, directeur du *Virus Engineering Center for Therapeutics and Research* à l'école de médecine Icahn du Mont Sinai (New York) ⑥, cette unité mixte internationale Pasteur combine l'étude de l'évolution naturelle des virus avec la biologie synthétique, pour mieux combattre les infections émergentes.



NOVEMBRE

DÉCOUVERTE

Le virome de deux espèces de chauves-souris décrypté

Des chercheurs de l'Institut Pasteur de la Guyane ⑦, en collaboration avec l'Institut Pasteur et l'INRA, ont démontré la présence importante de virus chez deux espèces de chauves-souris en contact avec l'homme en Guyane. Cette découverte est fondamentale, car les chauves-souris sont des réservoirs de nombreux virus, notamment responsables de maladies sévères (rage, SRAS, Ebola, etc.).



Programmes de mobilité et d'échanges entre scientifiques du réseau (chiffres 2017)

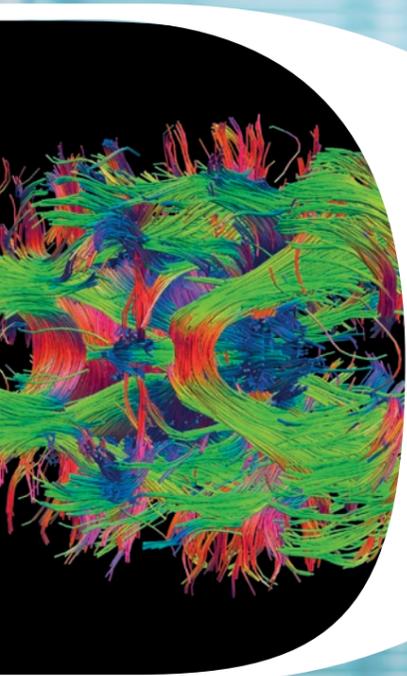
57 scientifiques du réseau ont pu se former grâce au programme Calmette & Yersin.

6 chercheurs du RIIP bénéficient du programme RIIP-Affiliate, leur permettant pendant deux ans de développer un projet scientifique commun avec une unité à l'Institut Pasteur.

6 stages de jeunes chercheurs français dans le Réseau sont financés par la Fondation Pierre Ledoux – Jeunesse internationale.

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





donner

NOS MOYENS

Sans cesse, la Fondation cherche à se donner un souffle nouveau, en renouvelant sa gouvernance, en faisant évoluer les moyens offerts à ses chercheurs pour remplir leurs missions et en créant pour le public des axes inédits d'engagement et de soutien dans la recherche pasteurienne. L'Institut Pasteur redouble constamment d'efforts en faveur d'une gestion financière irréprochable pour garantir la poursuite de ses missions.

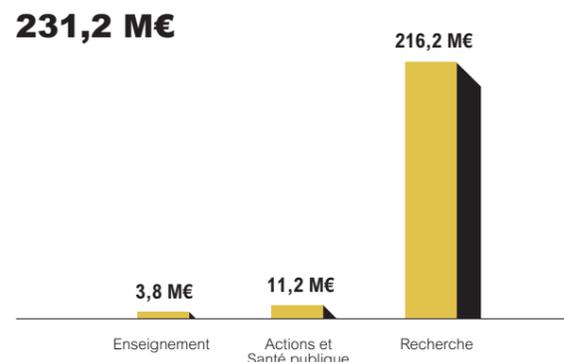
Synthèse financière 2017

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, et des actions de santé publique.

LES MISSIONS SOCIALES ET LE FINANCEMENT

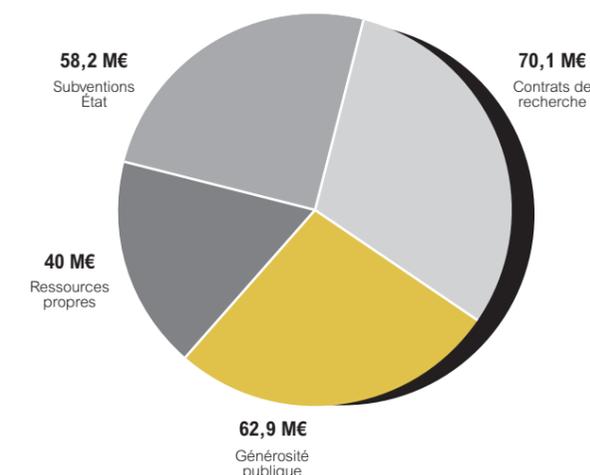
Comme l'indique le Compte d'emploi des ressources 2017 de l'Institut Pasteur, détaillé dans le rapport financier, 231,2 M€ ont été consacrés à la réalisation des missions sociales réparties et financées de la façon suivante.

Répartition des emplois par missions sociales (en M€)



Financement (en M€)

231,2 M€

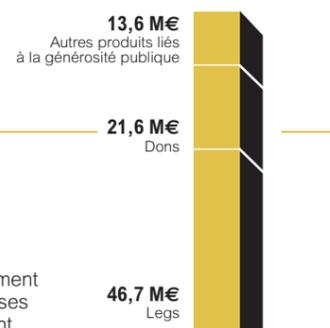


Subventions de l'État et contrats de recherche

Les subventions de l'État sont constituées d'une subvention du Ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation ainsi que de la contribution de Santé Publique France au financement des 14 Centres nationaux de référence gérés par l'Institut Pasteur. Les contrats de recherche rassemblent l'ensemble des financements obtenus sur appels à projets par les scientifiques pasteuriens. Ils sont à 74 % de source publique, française ou internationale.

La générosité du public

La contribution de la générosité publique au sein des sources de financement de l'Institut Pasteur est croissante. 81,8 M€ ont été collectés en 2017 (voir diagramme ci-contre, et compte emploi des ressources 2017 de l'Institut Pasteur, dans le rapport financier). Au-delà des missions sociales, la générosité publique collectée en 2017 a financé les charges de collecte de fonds et de fonctionnement de l'Institut Pasteur. Ainsi, pour 100 € collectés, l'Institut Pasteur a consacré 78 € à la réalisation de ses missions sociales, 11 € à ses charges de collecte de fonds et 11 € à ses charges de fonctionnement.



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 dégageant annuellement les ressources permettant d'assurer ses missions d'intérêt général ; la bonne gestion de ce patrimoine garantit ainsi 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.

	2017	
	M€	%
Total	857	100 %
Immobilier	166	19 %
Valeurs mobilières	649	76 %
Capital-investissement	0,3	0 %
Trésorerie	42	5 %

Le patrimoine productif représente l'équivalent de 2,6 fois les charges d'exploitation annuelles de l'Institut Pasteur (ratio établi à fin 2017). Ce patrimoine a généré 37,2 M€ au cours de l'exercice 2017, inscrits au compte de résultat de l'exercice. Il est en progression de + 1 M€ par rapport à 2016.

LES REVENUS DU PATRIMOINE

	2017
	M€
Total	37,2
Immobilier	6,4
Valeurs mobilières	27,6
Trésorerie	3,2

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 inscrits au bilan, mais valorisés 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 » à Paris, et les instituts de la Guadeloupe et la Guyane.

	2017
Données en M€	Réalisé
Produits d'exploitation Institut Pasteur	290,2
Charges d'exploitation Institut Pasteur	327,2
Contribution IP Guadeloupe et IP Guyane	- 1,4
Résultat d'exploitation	- 38,3
Résultat financier Institut Pasteur	29,5
Contribution IP Guadeloupe et IP Guyane	- 0,0
Résultat financier	29,5
Résultat courant	- 8,8
Résultat exceptionnel Institut Pasteur	8,9
Contribution IP Guadeloupe et IP Guyane	0,1
Résultat exceptionnel	8,9
Intéressement des salariés	0,0
RÉSULTAT NET	0,1

Le résultat courant, à l'équilibre en 2016, affiche en 2017 un déficit de 8,8 M€. Ce déficit est imputable, à hauteur de 1,4 M€, aux établissements hors métropole et, à hauteur de 7,4 M€, au campus parisien de l'Institut Pasteur. Ce déficit courant résulte d'une décorrélacion entre les charges croissantes dues à la mise en œuvre du plan stratégique 2014-2018, que ni les produits d'exploitation ni les produits financiers, issus des placements à court et long terme, ne permettent de financer sur l'exercice. Néanmoins, les produits issus de la générosité publique inscrits, conformément aux dispositions de l'article 19 des statuts, en ressources exceptionnelles permettent d'équilibrer le résultat net de l'exercice de l'Institut Pasteur.

Promouvoir un développement durable

L'Institut Pasteur a renforcé les moments d'échanges sur les thématiques et les projets en cours en lien avec le développement durable, les Pasteuriens et les réseaux externes auxquels il appartient.

Accueil de la journée annuelle de Campus responsables

Depuis 2016, l'Institut Pasteur adhère à Campus responsables, premier réseau français des grandes écoles et universités françaises engagées sur le développement durable. Dans ce cadre, l'Institut Pasteur a accueilli, en juin 2017, la journée annuelle des membres du réseau. Cette journée avait plusieurs objectifs :

- faire le bilan des activités du réseau pour l'année passée ;
- présenter les projets et perspectives de l'année à venir ;
- exposer des initiatives étrangères en matière de développement durable ;
- mener un atelier constructif autour des 17 objectifs du développement durable.

Ces temps forts ont été ponctués de moments d'échanges pour permettre aux participants de partager leur quotidien et de visites des installations de stockage des déchets de l'Institut Pasteur.

Labellisation des animations de la Semaine européenne de la réduction des déchets

Le service Qualité, environnement et développement durable (QEDD) a organisé, les jeudi 23 et vendredi 24 novembre 2017, des animations dans le cadre de la Semaine européenne de la réduction des déchets. Ces animations ont été labellisées, pour la première fois, par l'Agence de l'environnement et de la maîtrise de l'énergie (ADEME).

Les deux focus 2017 de cette édition ont été le « re-emploi » et le « ré-emploi ».

- **Le « re-emploi » consiste en la réutilisation de matériel pour le même usage que celui pour lequel il est conçu.** Afin de concrétiser ce concept, une « ressourcerie éphémère » a été mise en place afin de déposer mais aussi de repartir avec du matériel scientifique ou administratif.
- **Le « ré-emploi » se définit par la transformation d'un objet en vue d'une utilisation différente de ce pour quoi il est initialement conçu.** Afin de donner des idées aux Pasteuriens, une animation montrait comment du bois de palettes peut être transformé en mobiliers de jardin ou d'intérieur.

Promotion de la valorisation matière

En décembre 2017, et en continuité avec les animations réalisées lors de la Semaine européenne de la réduction des déchets, le service QEDD a travaillé en collaboration avec Terracycle et Bic® sur le lancement d'une filière de recyclage volontaire des instruments d'écriture. Ainsi, les stylos à bille, feutres, surligneurs, marqueurs, correcteurs, cartouches et stylos-plumes sont recyclés et transformés en nouveaux équipements.

Plusieurs collecteurs dédiés à la récupération des instruments d'écriture ont été mis à disposition sur le site, dont un à proximité d'une table de pique-nique fabriquée en stylos recyclés. Ce programme de recyclage, basé sur une démarche volontaire, a pour objectif de promouvoir la valorisation dite « matière » (ou *upcycling*) plutôt que la valorisation énergétique par incinération.



Signalétique des animations dans le cadre de la Semaine européenne de la réduction des déchets.

138,26 tonnes

de matières gérées en 2017



RECYCLAGE



0,58 t

de canettes en aluminium



61,47 t

de papiers et cartons



3,71 t

de verre



12,88 t

de boîtes de cônes* en polypropylène



0,26 t

de bouteilles en plastique et de polystyrènes



26,61 t

de déchets d'équipements électriques et électroniques (DEEE)



0,115 t

de piles et batteries

* Les boîtes de cônes font l'objet d'un projet pilote sur une quarantaine d'entités avant son déploiement sur l'ensemble du site.

RÉUTILISATION



43,29 t

de palettes

AUTRE VALORISATION



2,6 t

de biodéchets déshydratés

Au plus près des besoins du campus :

accompagner, moderniser et simplifier

Engagée aux côtés des femmes et des hommes qui font l'Institut Pasteur et investie dans l'accompagnement de leur carrière, la Direction des ressources humaines a poursuivi et consolidé en 2017 ses actions visant à faire évoluer, moderniser et simplifier ses pratiques.

Pour les ressources humaines, accompagner la stratégie de l'Institut Pasteur passe par la mise en œuvre d'une politique RH adaptée à un centre de recherche d'excellence et – cela va de pair – par la modernisation de ses pratiques RH. L'année 2017 a été marquée par l'offre de nouveaux services à la communauté pasteurienne, dans la continuité des démarches d'optimisation et de digitalisation initiées depuis quelques années.

Une évolution au service du campus

Demandes de promotion, suivi du plan de formation ou expression des besoins de recrutement, sans omettre les évaluations annuelles dès 2016... les principales demandes RH se font depuis 2017 de façon digitalisée. Le déploiement de ces modules sur le portail carrière, solution en ligne via Talent soft, permet désormais aux Pasteuriens – managers, collaborateur(trice)s ou assistant(e)s – d'accéder à de nouveaux services et d'avoir des réponses suivies, adaptées à leur besoin.

Par ailleurs, depuis juin 2017, un espace Web permet aux candidats et aux futurs recrutés de consulter les offres et de postuler en ligne. Via cette plateforme individualisée, ils peuvent aussi accéder à des informations, des documents et des liens utiles pour que leur arrivée et leur accueil soient facilités sur le campus, renforçant ainsi la marque employeur et les actions d'intégration à l'Institut Pasteur.

Un engagement centré sur l'humain et les carrières

Avec un accompagnement des talents au cœur de sa politique RH, l'Institut Pasteur entend consacrer des efforts importants à la

formation, en soutenant une science transversale, interdisciplinaire et innovante, et en développant les parcours métiers. 2017 marque aussi la création d'un tout nouveau cycle de formation destiné aux collaborateur(trice)s des fonctions support et aux assistant(e)s des entités de recherche. Ces sessions « Biologie pour les non-biologistes » visent à une meilleure compréhension de l'environnement de travail des scientifiques. Au programme : découverte des bases de la biologie, des grandes thématiques de l'Institut Pasteur, ou bien encore apprentissage du mode de fonctionnement des laboratoires.

En 2017, la Mission d'accueil, d'accompagnement et de suivi des carrières des chercheurs (MAASCC) a conforté son dispositif adapté aux scientifiques : 279 collaborateur(trice)s ont bénéficié d'entretiens personnalisés ; 130 chercheur(se)s et ingénieur(e)s ont été reçu(e)s dans le cadre du comité carrière ; et plus de 30 événements ou ateliers ont été organisés sur le campus. Enfin, l'Institut Pasteur porte un regard attentif au volet international des carrières, puisque 21 scientifiques du Réseau international ont été accompagnés par la MAASCC cette année.

Forte de 1 250 membres, la communauté Pasteuriens & Alumni de l'Institut Pasteur poursuit sa dynamique pour fédérer et développer un réseau de *networking*. Les tout nouveaux cafés Alumni Pasteur ont notamment permis aux membres d'échanger lors de débats conviviaux autour de thématiques variées : oser rêver sa carrière ; l'esprit pasteurien.

Enfin, l'Institut a confirmé en 2017 son engagement en matière de préservation de la santé au travail : cette année, la Journée de prévention des troubles musculo-squelettiques (TMS), animée par une kinésithérapeute et le service de Santé au travail, a permis d'informer et de sensibiliser les Pasteuriens aux problématiques d'ergonomie et de travail sur écran.

LE CAMPUS

2 680
COLLABORATEURS
au 31/12/2017



2 139
salariés IP,
71,7 % en CDI

500
collaborateurs
extérieurs (OREX)*

41
stagiaires



Parmi
les **2 639**
salariés
(hors stagiaires)

58,3 %
de cadres
de recherche
et de santé

29,4 %
de personnels
non cadres

12,3 %
de cadres
administratifs
et techniques

* Organismes de recherche extérieurs.

DIVERSITÉ DE NOTRE CAMPUS

42,9 ans
Âge moyen des salarié(e)s

59 %
de femmes
parmi les salariés

66
Nombre de nationalités
présentes sur le campus

FOCUS RECRUTEMENT

399
embauches en 2017



58,9 %
de femmes recrutées

47,4 %
de chercheur(se)s recruté(e)s
[hors ingénieur(e)s]

16,5 %
de salarié(e)s de - 25 ans
recruté(e)s

LES FAMILLES PROFESSIONNELLES PASTEURIENNES

Sur les 2 139 salariés de
l'Institut Pasteur (au sens
du référentiel emplois et
compétences)



65,6 %
Recherche

2,6 %
Santé

31,8 %
Administratif et technique

DÉVELOPPEMENT DES COMPÉTENCES (FORMATION)

4 200

formations, dont 900 pour des
collaborateur(trice)s OREX
ou des stagiaires

3 468 k€

d'investissement au titre de
la formation professionnelle
(dépenses, y compris temps
passé en formation et contri-
butions obligatoires)

37 000

heures de formation
(dont 5 500 dispensées
aux membres d'organismes
extérieurs et stagiaires)



ACCOMPAGNEMENT DE CARRIÈRE DES SCIENTIFIQUES

130
chercheur(se)s et ingénieur(e)s
statutaires reçu(e)s dans le cadre
du comité carrière

149
scientifiques ont suivi le
parcours d'accompagnement
de carrière à la MAASCC*,
dont 69 post-doctorant(e)s,
34 doctorant(e)s, 23 ingénieur(e)s

10
événements carrière
(tables rondes, rencontres...)
réalisés et 24 ateliers
compétences réalisés

* Mission accueil, accompagnement
et suivi des carrières des chercheur(se)s.

Source : Bilan social 2017.

Dons, mécénat et legs

Votre confiance renouvelée

En 2017, près d'un tiers des ressources de l'Institut Pasteur provient directement des dons privés de particuliers et d'entreprises, ainsi que des legs. Un moyen d'action indispensable et efficace pour notre Institut !

En 2017, près de 230 000 donateurs individuels ont apporté leur soutien financier à l'Institut Pasteur. Grâce aux fonds recueillis auprès d'eux, mais également auprès de nos entreprises et fondations partenaires, les chercheurs de l'Institut Pasteur peuvent continuer leurs travaux, en assurant l'efficacité et mener de nouvelles recherches. Cette collecte représente 32,7 M€.

Plus de 60 000 nouveaux donateurs ont renforcé le rang des donateurs fidèles de l'Institut Pasteur. Et parmi ces derniers, ce sont près de 25 000 personnes qui ont opté pour le prélèvement automatique, un moyen permettant de répartir leurs dons tout au long de l'année.

Pour la onzième année consécutive, les donateurs ont fait preuve de générosité pour soutenir les recherches de l'Institut lors du Pasteurdon, qui a eu lieu du 12 au 15 octobre 2017. La marraine de l'opération, Alexandra Lamy, toujours fidèle et investie, s'est mobilisée auprès des chercheurs et de leurs projets. Grande première cette année, l'Institut Pasteur a eu l'honneur de bénéficier de la collaboration exceptionnelle du réalisateur Claude Lelouch, qui a accepté de mettre son talent au service de la science en réalisant un clip publicitaire pour le Pasteurdon.

Publicité pour le Pasteurdon 2017. Le visuel présente un bébé assis sur un fond blanc, portant un t-shirt avec le portrait de Louis Pasteur. Le logo de l'Institut Pasteur est en haut à gauche. Le slogan principal est : "DEMAIN NOUS SERONS MOINS MALADES ET NOUS L'AURONS BIEN CHERCHÉ". En bas, il y a le slogan "DONNONS TROUVONS Pasteurdon.fr" et le numéro "3620".

Le mécénat d'entreprises et de fondations

2017 a été marquée par la sixième édition des prix Sanofi-Institut Pasteur qui récompensent des chercheurs pour leurs travaux innovants dans les sciences du vivant et la recherche biomédicale. Sanofi a également renouvelé son soutien au programme de biologie intégrative INCEPTION*, qui étudie l'émergence des maladies à l'échelle des populations et des individus.

Comme l'an passé, l'opération Vivons Vélo pour l'Institut Pasteur s'est achevée par un grand rassemblement cycliste, ayant pour point d'arrivée l'Institut Pasteur. Cet événement, organisé tout au long de l'année par AG2R La Mondiale, a permis de collecter près de 90 000 € au profit de l'Institut Pasteur.

* Instituts Convergences de l'émergence des pathologies à travers les individus et les populations.

Témoignage

“ *Reflète des valeurs de performance et de solidarité qui guident depuis toujours AG2R La Mondiale, l'opération Vivons Vélo pour l'Institut Pasteur invite le public à pédaler au profit de recherches sur les maladies neurodégénératives. Nous sommes heureux d'être associés au Pasteurdon, qui offre une belle visibilité à notre opération, à la fois sportive et solidaire.* ”

Yvon Breton, AG2R LA MONDIALE, conseiller auprès de la direction générale



Mobilisation lors des 20 km de Paris qui se sont tenus juste avant le Pasteurdon 2017.

Fidèle partenaire de l'Institut Pasteur, la Fondation Le Roch-les Mousquetaires est fortement engagée aux côtés des chercheurs de l'Institut Pasteur. Sa générosité se traduit par le financement de deux programmes de recherche liés à la sécurité alimentaire et par l'organisation, avec le groupement des Mousquetaires (enseignes Intermarché et Bricomarché), d'une vaste opération de produits-partage durant le Pasteurdon.

Autre fait marquant de l'année 2017, de nouveaux mécènes figurent parmi les soutiens de l'Institut Pasteur : la Fondation Bettencourt Schueller a décidé de contribuer aux recherches sur l'autisme ; la mutuelle MTRL participe, quant à elle, aux avancées dans les neurosciences.

Par ailleurs, Odyssey Reinsurance Company, la mutuelle Air France et la Caisse de retraite des employés et Clercs de notaires (CRPCEN) nous ont renouvelé leur confiance.

Au total, le mécénat des entreprises et des fondations a apporté une collecte de plus de 9 M€.

Enfin, en dépit d'un contexte plus difficile en 2017, la mobilisation à l'international est restée forte et a permis de collecter près de 2 M€ en provenance de l'Europe et des États-Unis.

L'Institut Pasteur tient à exprimer toute sa gratitude à ses mécènes et ses donateurs pour leur générosité et leur fidélité. Ces soutiens sont son meilleur atout pour progresser dans les connaissances et obtenir des avancées importantes dans la recherche biomédicale.

Des legs plus souvent partagés

En 2017, le nombre de nouveaux dossiers de legs soumis au conseil d'administration est de 107, pour un montant cumulé de 32,9 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 2017 avec une collecte de 9,2 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 de l'Institut Pasteur pour l'année 2017.

Les actions de communication

En 2017, pour la troisième année consécutive, la grande campagne annuelle de promotion des legs et donations a été lancée à la radio, à la télévision, 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'information sur les legs, l'assurance-vie ou les donations, ainsi que les notifications de libéralité, a 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 spécialement 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 6 a été envoyé à la fin de l'année 2017. 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.

Les témoignages

“ *Chaque année pour le Pasteurdon, les enseignes Intermarché et Bricomarché du Groupement des Mousquetaires s'impliquent dans une vaste opération de produit-partage afin de financer deux programmes de recherche liés à la sécurité alimentaire. Cet événement médiatique est pour nous l'occasion de sensibiliser nos clients en les mobilisant pour une cause solidaire qui nous concerne tous.* ”

Marie-Thérèse Le Roch, présidente de la Fondation Le Roch-Les Mousquetaires

“ *J'ai eu la chance de pouvoir assister à l'une de vos conférences sur le vieillissement, très instructive et rassurante pour notre avenir. Vos chercheurs sont passionnants. Et je continuerai à donner tant que je peux.* ”

FM, donateur



Scénographie de l'ouverture du Pasteurdon 2017.

GRANDS MÉCÈNES



MÉCÈNES

AG2R LA MONDIALE
ASSU 2000
CONNYS-MAEVA CHARITABLE FOUNDATION
CRPCEN
DENNIS AND MIREILLE GILLINGS FOUNDATION
FLORENCE GOULD FOUNDATION
FONDATION AIR LIQUIDE
FONDATION BETTENCOURT SCHUELLER
FONDATION BNP PARIBAS
FONDATION COGNACQ-JAY
FONDATION D'ENTREPRISE BRISTOL-MYERS SQUIBB
FONDATION D'ENTREPRISE MICHELIN
FONDATION LE ROCH-LES MOUSQUETAIRES

FONDATION ORANGE
FONDATION RAOUL FOLLEREAU
FONDS AXA POUR LA RECHERCHE
LHW STIFTUNG
MGEN
MUTUELLE AIR FRANCE
MUTUELLE MTRL
NOUVELLE CASSIUS FONDATION
ODYSSEY REINSURANCE COMPANY
ONET
PASTEUR FOUNDATION US
SANOFI PASTEUR
TARIFOLD
VON DUHN STIFTUNG

PARTENAIRES

AXA ATOUT CŒUR
BANQUE PRIVÉE EUROPÉENNE
BNP PARIBAS
L'ORÉAL PRODUITS PROFESSIONNELS
SOCIÉTÉ GÉNÉRALE

Conseil d'administration

Avril 2018

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

Président

CHRISTIAN VIGOUROUX

Président de section au Conseil d'État

Vice-président

HUBERT DU MESNIL

Ingénieur général des Ponts et Chaussées,
Président de la société du Tunnel Euralpin Lyon-Turin

Vice-président

ARTUR SCHERF

Responsable de l'unité de Biologie des interactions
hôte/parasite

Secrétaire

FABRICE CHRÉTIEU

Responsable de l'unité d'Histopathologie humaine
et modèles animaux à l'Institut Pasteur et chef
du service de Neuropathologie à l'hôpital Sainte-Anne

Trésorière

AMÉLIE VERDIER

Directrice du budget au sein du ministère
de l'Économie et des Finances

Invité permanent du bureau

ANTOINE TRILLER

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

AUTRES MEMBRES

GENEVIÈVE ALMOUZI

Directrice du Centre de recherche de l'Institut Curie, Paris

ALAIN BERETZ

Directeur général de la recherche et de l'innovation, ministère de
l'Éducation nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche

GÉRARD BERRY

Professeur au Collège de France, chaire Algorithmes,
machines et langages

MICHÈLE BOCCOZ

Sous-directrice générale chargée du groupe relations extérieures,
Organisation mondiale de la santé (OMS)

PIERRE-MARIE GIRARD

Chef du service des Maladies infectieuses
et tropicales, hôpital Saint-Antoine, Paris

MURIEL HILAIRE-SOULE

Conservateur du musée Pasteur

ISABELLE LAMOTHE

Directrice générale de ManpowerGroup Solutions

YVES LÉVY

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

SUSAN LIAUTAUD

Administrateur indépendant (Susan Liautaud & Associates Limited)

JEAN-CLAUDE MANUGUERRA

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

INÈS-CLAIRE MERCEREAU

Conseiller référendaire, Cour des comptes

ANTOINE PETIT

Président du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)

FÉLIX REY

Responsable de l'unité de Virologie structurale, Institut Pasteur

JÉRÔME SALOMON

Directeur général de la santé, ministère des Affaires sociales et de la Santé

MARIE-NOËLLE UNGEHEUER

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

Conseil scientifique

Avril 2018

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

ANDRÉS ALCOVER

Responsable de l'unité Biologie cellulaire
des lymphocytes

AZIZ EL AMRAOUI

Chef de laboratoire dans l'unité Génétique
et physiologie de l'audition

Secrétaire

JEAN-MARC GHIGO

Responsable de l'unité Génétique des biofilms

Vice-présidente

MICHAELA MÜLLER-TRUTWIN

Responsable de l'unité Aspergillus

MEMBRES PASTEURIENS NOMMÉS

Présidente

CARMEN BUCHRIESER

Responsable de l'unité Biologie des bactéries
intracellulaires

PHILIPPE BASTIN

Responsable de l'unité de Biologie cellulaire
des trypanosomes

JAMES DI SANTO

Responsable de l'unité Immunité innée

CARLA SALEH

Responsable de l'unité Virus et interférence ARN

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, Switzerland

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

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, Edimbourg,
Royaume-Uni

JULIAN PARKHILL

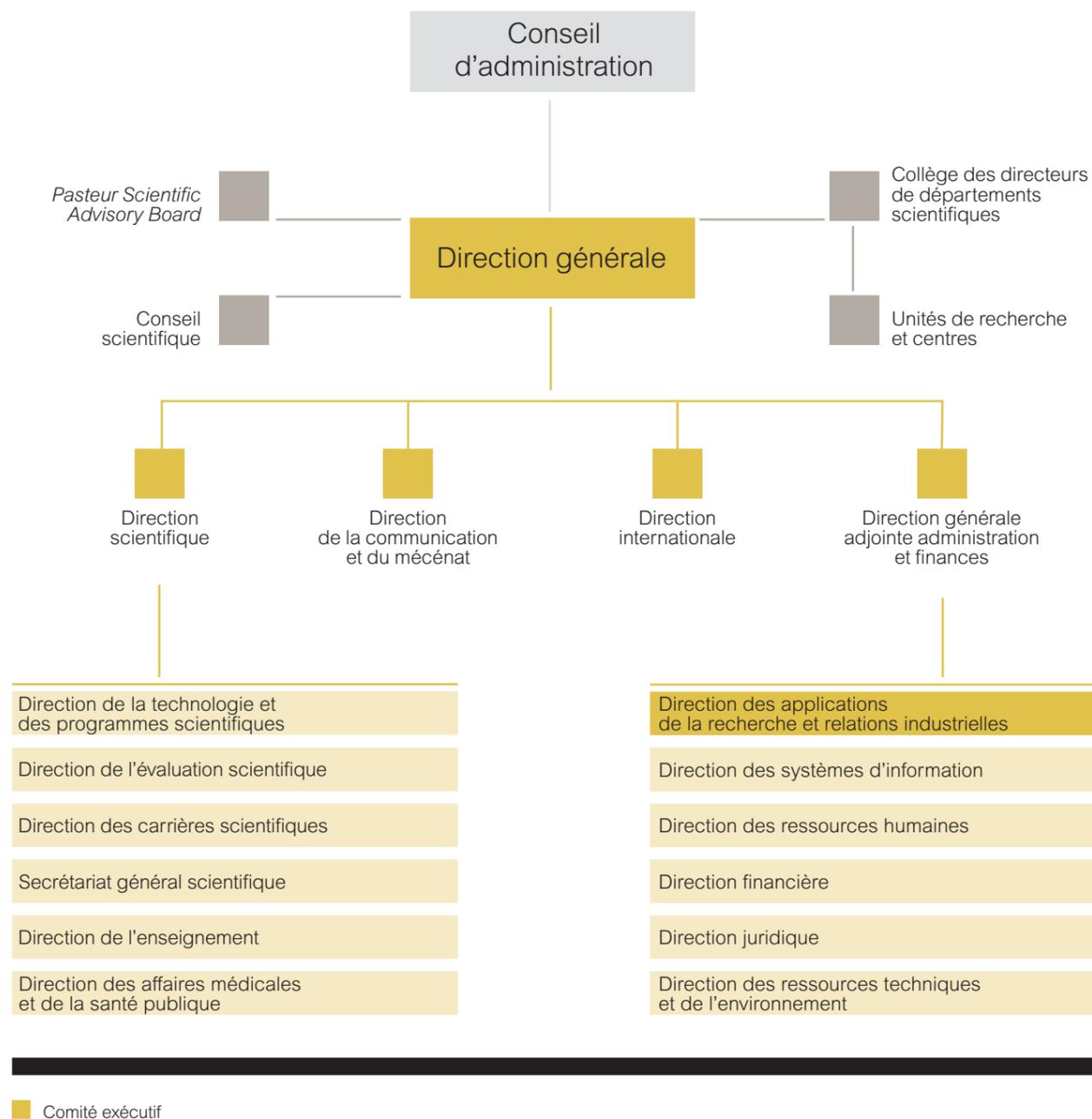
Prof. Genomics of Bacterial Pathogens, Sanger Institute,
Cambridge, Royaume-Uni

CLAUDIO D. STERN

Prof. Department of Cell & Developmental Biology, University College
of London, Londres, Royaume-Uni

Les instances de fonctionnement

Avril 2018



Direction de l'Institut Pasteur

Avril 2018

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 des directeurs.

		
		STEWART COLE Directeur général
		
FRANÇOIS ROMANEIX Directeur général adjoint administration et finances		OLIVIER SCHWARTZ Directeur scientifique
		
ISABELLE BUCKLE Directrice des applications de la recherche et relations industrielles	JEAN-FRANÇOIS CHAMBON Directeur de la communication et du mécénat	MARC JOUAN Directeur international - Réseau international des instituts Pasteur
		
NATHALIE DENOYÉS Directrice des ressources techniques et de l'environnement	CHRISTOPHE D'ENFERT Directeur de la technologie et des programmes scientifiques	CORINNE FORTIN Directrice financière
		
ALAIN ISRAËL Directeur de l'évaluation scientifique	SAMUEL VALCKE Directeur juridique	NATHALIE DE PARSEVAL Secrétaire générale scientifique
		
MICHAËL PRESSIGOUT Directeur des systèmes d'information	MONICA SALA Directrice de l'enseignement	PATRICK TRIEU-CUOT Directeur des carrières scientifiques

La persévérance, stabilité perpétuelle dans des résolutions mûrement réfléchies



Ambassadeur de l'Institut Pasteur
Erik Orsenna

De toutes les définitions de la persévérance, il est possible de préférer celle de Jean-François Marmontel, romancier, philosophe, essayiste, actif collaborateur de l'Encyclopédie de Diderot, élu en 1763 au fauteuil 17 de l'Académie française, celui que plus tard occupera... Louis Pasteur. Persévérance : stabilité perpétuelle dans des résolutions mûrement réfléchies.

Et la construction du mot lui-même n'est pas sans intérêt. Le préfixe « per » apporte une nuance d'achèvement (pernicieux, perversité) tandis que Severus veut dire sérieux, et bien sûr sévère. Un persévérant est rarement un rigolo.

Et voici comment par un double historique, étymologique et académique, on peut dresser le portrait de tout chercheur. À commencer par l'un des tout premiers.

Exemple.

Lorsque le 5 juin 1865, Pasteur prend le train pour le Midi, il ignore tout des petites bêtes qu'il est censé guérir. Arrivé dans la bonne ville d'Avignon, il sonne à la porte du plus grand entomologiste du temps, Jean-Henri Fabre. Lequel, en guise de bienvenue, lui tend un cocon. Pasteur l'agite à son oreille.

- Cela sonne. Il y a quelqu'un ?

- Mais enfin, la chrysalide !

On imagine la stupéfaction de Fabre devant tant d'ignorance. C'est compter sans l'acharnement du savant. Bientôt, à force d'innombrables voyages et puis de longs séjours, il saura tout des vers à soie, de leurs modes de vie, de la manière dont on les élève, des maladies qui les ravagent. Cette enquête digne des policiers les plus méticuleux l'occupera trois années de sa vie. Il ne se lancera dans une autre bataille qu'une fois sauvée la sériciculture.

“ La persévérance ne s'enferme pas dans une idée, ne s'isole pas dans la certitude d'avoir raison. La persévérance continue, mais en doutant. Et la meilleure manière de sortir du doute, c'est vérifier. ”

L'existence de Pasteur est une suite de ces persévérances. Une fois l'énigme posée, il déclare la mobilisation générale. Celle de ses forces à lui (et de toute sa famille, ses enfants compris). Mais aussi celle de son équipe, constituée de telle sorte qu'elle rassemble toutes les compétences nécessaires. Ce chimiste n'est pas médecin, rappelons-le, ni vétérinaire. On peut créer seul (en prolongeant des héritages). Mais comprendre seul la diversité du monde, mouvante et infinie, il n'y faut pas songer.

Alors paraît l'autre dimension de la persévérance, la collective. Comment tenir assez longtemps ensemble un groupe de chercheurs de qualité, donc de personnalités fortes et volontiers sourcilleuses. Cela tient de la conduite d'un attelage ? Comment faire que ces chevaux fougueux d'abord se supportent et, si possible, s'unissent pour avancer, au plus vite, dans la direction choisie ? Comment jour après jour relancer l'énergie commune ? Comment dépasser les échecs, comment surmonter les doutes, comment retrouver de l'ambition au lendemain des victoires, comment changer les jalousies en carburant de l'aventure suivante ?

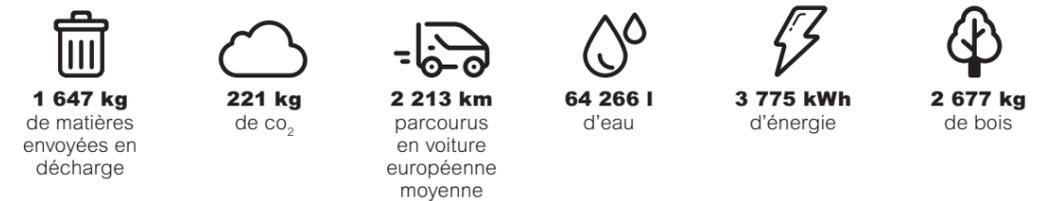
La persévérance, c'est l'inverse de l'« après moi le déluge ». C'est la guerre de celui qui sait que jamais ne s'achèvera la lutte pour la Connaissance. La persévérance, c'est pactiser avec le Temps, le quel, en matière de ruses, vaut bien le diable. Respect aux bâtisseurs de Fondations. Ils savent que rien n'est plus éphémère qu'une vie, même la plus glorieuse. Alors ils fondent, pour l'avenir.

Que resterait-il de Pasteur sans l'Institut par lui voulu ? Un homme, au firmament de la Science. Des appellations d'avenues. Et deux, trois dates, souvenirs d'avancées décisives. La persévérance de Pasteur ne s'est pas arrêtée le 27 septembre 1895. Ses derniers mots m'ont toujours bouleversé : « Je n'en puis plus. » Il se trompait. Il pouvait encore. Sa persévérance allait continuer de porter ses fruits, au-delà de sa mort. Car l'Institut est là, et travaille, ô combien ! Avec ses 14 nouvelles entités de recherche, créées à Paris en 2017, et ses équipes du Réseau international réparties dans 33 pays sur tous les continents.

La persévérance, enfin, n'est pas l'entêtement. La persévérance ne s'enferme pas dans une idée, ne s'isole pas dans la certitude d'avoir raison. La persévérance continue, mais en doutant. Et la meilleure manière de sortir du doute, c'est vérifier. En d'autres termes demander son avis au Réel. Quand un ignorant de ma sorte découvre la vie de Pasteur, il est fasciné par le nombre d'objets inventés par lui pour tester ses hypothèses, dont le génial ballon à col-de-cygne : il ne permettra rien moins que de tordre le cou à la génération spontanée.

En juillet 2018, notre Institut inaugurera Titan, l'un des plus puissants microscopes du monde. Voir, toujours mieux voir pour mieux comprendre. Et mieux comprendre pour mieux soigner. Vous avez dit persévérance ?

En utilisant Cocoon Silk plutôt qu'un papier non recyclé, l'impact environnemental est réduit de :



Sources : Données Labelia Conseil pour l'empreinte carbone. Données European BREF pour le papier à fibres vierges.

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, CNRMA, W. Beaucardet (couverture et ouvertures), F. Gardy, Institut Pasteur du Cambodge, T. LANG 2017, Institut Pasteur de la Guyane/R. Carinci, H. Di Rosa/Galerie Keza, N. Zorkot, CERMES/M. A. Oumarou, F. Rodhain, R. J. Toro Olmedo, K. Raharison, Institut Pasteur de la Guyane, A. Ryter, J.-P. Dedet, U. Maskos, N. Reyes, J.-F. Charles, C. Dauguet, G. Eberl, Institut Pasteur de la Guyane/P. Gaborit, A. Ryter, F. Breuil, Institut Pasteur de Bangui/J.-M.M Zokoué, Fondation L'Oréal | Carl, C. Soubert, M.-A. Rouffaud, Maxyma/GettyImages/Elke Van de Velde/Institut Pasteur, EFS/Marc Melki, DR. **Conception et réalisation** : **VAT** - wearetogether.fr - 15095. ISSN : 1632-0115.

L'Institut Pasteur remercie tous les Pasteuriens qui ont accepté d'être pris en photo pour ce rapport annuel. Photo de couverture : Elodie Brient-Litzler, Gilberte Clodion, Arnaud Fontanet, Eliza Jones, Armelle Phalipon, Virginie Ponsin, Fabien Taieb et Nhàn Pham Thi. Photos intérieures : Eduardo Antequera Lopez de Brinas, Bruno Charbit, Baptiste Cordier, Verena Hehle, Albane Imbert, Nizar Joher, Anand Kumar, Alba Llibre Serradell, Valérie Lorin, Mariette Matondo, Cyril Planchas.

Ce document est réalisé dans le respect des normes environnementales, avec un papier 100 % recyclé certifié FSC® Recycled et une impression à base d'encre végétale.



**Nhàn
Phạm Thi**

Médecin-allergologue,
chercheur, Centre médical
de l'Institut Pasteur (CMIP)



**Armelle
Phalipon**

Chercheuse, directrice
de recherches, au sein
de l'unité Pathogénie
microbienne moléculaire



**Gilberte
Clodion**

Assistante, Direction
générale adjointe
administration et finances



**Virginie
Ponsin**

Coordinatrice MTA
académiques, service
de transfert de technologie
et entrepreneuriat



**Arnaud
Fontanet**

Chercheur, directeur du
Centre de santé globale
et responsable de l'unité
Épidémiologie des
maladies émergentes



**Eliza
Jones**

Chargée de mission,
service éditorial,
pôle communication,
direction de la
communication
et du mécénat



**Fabien
Taieb**

Médecin spécialiste
des maladies infectieuses
et tropicales, et
épidémiologiste, Centre
de recherche translationnelle
(CRT), unité Épidémiologie
des maladies émergentes



**Elodie
Brient-Litzler**

Directrice adjointe,
Centre d'innovation
et recherche
technologique (Citech)

Rejoignez-nous.

Faites un don pour la recherche
contre les maladies sur www.pasteur.fr



Institut Pasteur