

Sommaire

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

04 L'entretien avec Stewart Cole, directeur général

06 Regards sur l'année 2018

14 Palmarès 2018

16 RECHERCHER

18 Biologie cellulaire et infection

20 Biologie du développement et des cellules souches

22 Biologie structurale et chimie

24 Génome et génétique

26 Immunologie

28 Infection et épidémiologie

30 Microbiologie

32 Mycologie

34 Neurosciences

36 Parasites et insectes vecteurs

38 Virologie

40 Le Centre de santé globale (CGH)

42 La Direction de la technologie et des programmes scientifiques (DTPS)

45 Le Centre de bio-informatique, biostatistique et biologie intégrative (C3BI)

48 Les partenariats académiques nationaux

50 SOIGNER

52 Le Centre de recherche translationnelle (CRT)

54 Les Centres nationaux de référence (CNR)

56 Le Centre médical (CMIP)

58 INNOVER

60 Les applications de la recherche et le transfert de technologies

64 ENSEIGNER

66 Transmettre et partager les savoirs scientifiques

70 COOPÉRER

72 Les faits marquants internationaux 2018

76 SOUTENIR

78 Synthèse financière

80 Promouvoir le développement durable

82 L'équipe ressources humaines accompagne la communauté pasteurienne

84 Dons, mécénat et legs : votre confiance nous honore et nous oblige

88 Le conseil d'administration

89 Le conseil scientifique

90 Les instances de fonctionnement

91 La direction de l'Institut Pasteur

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

L'INSTITUT PASTEUR COMPTE AUJOURD'HUI :

PRIX NOBEL



1 lauréate du Prix Nobel
(10 lauréats depuis 1907)

MÉDAILLE CNRS



2 médailles d'or du CNRS
6 médailles d'argent du CNRS
6 médailles de bronze du CNRS

AUTRES DISTINCTIONS FRANÇAISES



3 grand prix de la recherche médicale de l'Inserm
5 prix de la recherche de la Fondation Allianz/ Fondation de l'Institut de France
1 grand prix Émile Jungfleisch
1 grand prix Inria
2 prix de cancérologie de la Fondation Simone et Cino del Duca de l'Institut de France
2 prix Mémain-Pelletier
11 prix de la Fondation Schlumberger pour l'Éducation et la Recherche (FSER)

DISTINCTIONS INTERNATIONALES



1 prix Gairdner
1 prix Kavli dans les neurosciences
1 prix Sjöberg de la Royal Swedish Academy
1 prix Balzan
1 Brain Prize
3 prix Robert Koch
3 prix L'Oréal-UNESCO pour les femmes et la science
4 prix Louis-Jeantet

BOURSES EUROPÉENNES



BOURSES OU GRANTS DU CONSEIL EUROPÉEN DE LA RECHERCHE (ERC)
23 ERC-Starting Grants
19 ERC-Advanced Grants
8 ERC-Consolidator Grants
2 ERC-Proof of Concept

NOMINATIONS



5 membres de la National Academy of Sciences, Washington (États-Unis)
4 membres de la British Royal Society
38 membres de l'EMBO (organisation européenne de biologie moléculaire)
20 membres de l'Académie des sciences



Christian Vigouroux

président du conseil d'administration



L'exemplarité fait partie de l'excellence : financière, éthique, biosécurité et informatique. La confiance se mérite.

Quels ont été les plus beaux moments de 2018, sur un plan humain et scientifique ?

2018 a été une année de consolidation et d'ambition. Ce fut aussi l'année des inaugurations : Titan Krios™, bâtiments Omics (voir p. 7 et 8, NDLR). Cela nous rappelle que la science est une compétition et qu'il est important d'avoir les meilleurs outils pour la mener. Comme Pasteur pensait à Duclaux qui pensait à Roux qui lui-même soutenait Yersin, l'Institut est une machine à transmettre et former, donc à repérer et stimuler les jeunes chercheurs. D'où la création d'unités à cinq ans, spécialement modulées pour leur donner leur chance. En 2019, nous continuerons à préparer les inaugurations de demain car, pour viser l'excellence, nous devons toujours avoir de l'avance.

2018 est aussi l'aboutissement d'un nouveau plan stratégique pour rester dans la course. Qu'en reprenez-vous ?

Le conseil d'administration a vécu avec enthousiasme sa mission autour du plan stratégique. Nous l'avons adopté

pour les chercheurs, qui sont notre être, mais aussi pour les patients, les populations, qui sont notre raison d'être. J'ajoute qu'un plan stratégique est une projection et un rassemblement. Une projection parce qu'il nous oblige à vouloir pour l'avenir – le plan oriente les cinq prochaines années. Mais, aussi, un rassemblement car nous avons tenu plusieurs réunions et séminaires sur cet exercice. Le projet de plan a été présenté à l'Assemblée de l'Institut Pasteur comme à nos partenaires. Ce plan est l'affaire de tous, dans la durée. Et je remercie notre directeur général, le Pr Stewart Cole – et son équipe, au premier rang de laquelle François Romaneix et Olivier Schwartz – qui, au terme de sa première année de mandat, a tenu les délais et le cap pour élaborer cette feuille de route en rassemblant.

Comment l'Institut Pasteur va-t-il mener à bien les priorités de ce plan ?

Nous les mènerons avec le prisme des ressources en tête, autant que celui des dépenses. Nous savons que l'échelle ne monte pas jusqu'au ciel, même si le ciel des donateurs et des mécènes est favorable et peut le rester. Je voudrais



Nous avons adopté le nouveau plan stratégique pour les chercheurs, qui sont notre être, mais aussi pour les patients, les populations, qui sont notre raison d'être.

souligner deux objectifs du plan qui guident nos pas. Notre signature « accroître l'impact de la recherche sur la santé » nous remet dans le cœur de la pensée et de la pratique pasteurienne. Et nos solidarités, à travers l'objectif de consolider les partenariats nationaux et internationaux pour dynamiser notre excellence scientifique, rappellent que Pasteur ne travaille pas seul.

Ce plan stratégique sera-t-il un outil de changement et de progrès ?

J'en suis convaincu. La marque d'une recherche d'excellence est d'oser et de changer, afin de découvrir de nouveaux producteurs d'avenir, comme le furent les Pasteuriens Roux ou Duclaux. Il faut oser voir ces changements de génération, de procédé (bio-informatique, intelligence artificielle...) ou de géographie (Amérique latine, Afrique de l'Est...). Oser est possible parce que l'Institut Pasteur possède la liberté et l'ambition. Il a su changer : il ne produit plus de médicaments ou de vaccins et n'a plus d'hôpital, mais il développe son réseau, ses recrutements et ses axes du futur. Il faut donc oser et investir, y compris hors des sentiers que nous avons nous-mêmes répertoriés, et saisir

les occasions de bond en avant, comme en créant en partenariat un institut de l'audition, par exemple.

Vous évoquiez déjà, en 2017, l'importance de la biosécurité ou des CNR dans la dynamique de l'Institut Pasteur. Le plan donne justement un élan à ces thèmes.

L'exemplarité fait partie de l'excellence : financière, éthique, biosécurité et informatique. La confiance se mérite. On doit s'attacher non seulement à garantir le respect des principes en matière d'éthique, d'intégrité scientifique et de déontologie, mais aussi réfléchir à comment améliorer la qualité de vie au travail, l'intérêt au travail, le sens accordé à celui-ci, et le sentiment d'être utile pour la santé humaine. La santé publique est une mission historique de l'Institut. La santé humaine, ce sont aussi, en 2018 et demain, nos 14 Centres nationaux de référence (CNR) et la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) qui ont participé, en appui aux autorités sanitaires, à des missions d'expertise en santé publique. Dans le cadre du plan stratégique, l'Institut souhaite augmenter son potentiel de recherche dans les thématiques des CNR.

La santé humaine est au cœur de nos actions, rappelle le plan stratégique.

C'est en effet l'itinéraire tracé. C'est le choix d'une politique anti-fléau, dans une optique *Global Health*, qui colle à l'actualité sanitaire, avec la modernisation de la loi française relative à la prévention des maladies vectorielles, comme celles dues au moustique *Aedes albopictus**. C'est le but que se fixe l'Institut Pasteur quand il réfléchit à conforter ses CNR, à renforcer l'implication des Pasteuriens dans le développement des applications de la recherche, ou encore à développer son soutien aux projets innovants et translationnels, en lien avec les LabEx. La santé publique est une mission historique de l'Institut.

Que souhaitez-vous à l'Institut Pasteur pour 2019 ?

N'est-ce pas plutôt à l'Institut de distribuer ses vœux à tous ceux qui le comprennent, l'apprécient et, pourquoi pas, l'admirent, le soutiennent, l'aident et le financent ? En tout cas, 2019 s'amorce avec ferveur pour le conseil d'administration, qui veillera à mettre en œuvre les bonnes résolutions du plan stratégique et à organiser une communauté de travail unie et volontaire. L'Institut Pasteur est une des maisons – elles ne sont pas si nombreuses – où des solutions peuvent être apportées à l'angoisse consubstantielle au chercheur. En effet, l'ambition et, oserai-je dire, le succès de Pasteur sont de faire absolument mentir Robert Walser, qui écrivait dans *Les enfants Tanner* (1907) : « Il me semble que tu pourrais trouver beaucoup plus de satisfaction dans la vie que n'en a même le savant qui connaît exactement les fils auxquels sont suspendues toute vie et toute création mais qui reste prisonnier du monde étroit de son bureau, où il arrive souvent, je t'en parle d'expérience, qu'il ne se sente pas très heureux ». À Pasteur, nous nous battons, à l'opposé de cette inquiétude, pour que le chercheur soit à la fois heureux et fier de concourir aux missions scientifiques et sanitaires de l'Institut.

* Un projet de décret, en 2019, devrait moderniser la lutte contre les moustiques en France, avec une visée sanitaire et non de confort (décret de 1964).

Stewart Cole

directeur général



2018 est votre première année de mandat en tant que directeur général de l'Institut Pasteur. Quel bilan faites-vous ?

Il y a un an, je partageais avec les collaborateurs de l'Institut mon sentiment d'être arrivé « *au bon endroit au bon moment* ». 2018 a été une année riche, avec plus de 1 100 publications scientifiques et de grands prix attribués à nos chercheurs. Dans le domaine de la santé publique, nos 14 Centres nationaux de référence (CNR) et

six Centres collaborateurs de l'OMS participent quotidiennement à la lutte et au contrôle des maladies transmissibles. Je tiens ici à saluer le travail accompli par le CNR *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*, lors de l'épidémie de salmonellose chez les nourrissons. Dans les temps forts de l'année, je retiens l'inauguration du bâtiment de nano-imagerie pour la microscopie électronique à très haute définition, qui abrite le microscope Titan Krios™. Et aussi l'ouverture officielle du bâtiment Omics, dédié à la génération et à l'analyse des données massives. Les deux ailes de ce bâtiment portent

le nom d'Alexandre Yersin, célèbre Pasteurien, et de Simone Veil, qui a sauvé l'Institut Pasteur de la faillite en 1975. C'est la première fois que nous honorons ainsi une femme et cette tendance continuera pendant mon mandat.

Ces deux inaugurations ont aussi marqué les 130 ans de l'Institut Pasteur. Que retenir de cet anniversaire ?

Cent trente ans après l'inauguration de l'Institut, nous avons organisé le 13 novembre 2018 un symposium sur la santé mondiale au cours duquel nous avons assisté à un très beau discours de la ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation. Madame Frédérique Vidal a rappelé que l'Institut Pasteur est un symbole de l'excellence de la recherche française en matière de lutte contre les maladies. Elle a souligné notre expertise en recherche fondamentale, dans les applications prophylactiques et thérapeutiques et en santé publique. Ce sont les piliers de notre histoire, dans lesquels s'inscrit parfaitement notre plan stratégique 2019-2023.

Le plan stratégique rappelle que la santé humaine est au cœur des actions de l'Institut Pasteur. Dans quels domaines l'institut va-t-il agir ?

Nous poursuivons nos recherches fondamentales pluridisciplinaires en sciences de la vie, qui sont le socle de nos activités scientifiques. Notre ambition est de dynamiser ces recherches et d'accroître leur impact sur les enjeux de santé. Nous avons également défini trois axes prioritaires scientifiques, qui correspondent à des enjeux de santé parmi les plus alarmants : les maladies infectieuses émergentes, la résistance aux agents antimicrobiens et les maladies de la connectivité cérébrale et neurodégénératives. Nous souhaitons consolider notre expertise et investir dans ces domaines. Bien entendu, nous ne lâchons pas nos autres activités structurantes. Nous allons par exemple créer une « action concertée sur le cancer » pour soutenir nos nombreux travaux de recherche contre ce fléau. Et aussi une « action concertée en vaccinologie » qui regroupera nos experts de la vaccination et s'appuiera notamment sur le centre de vaccinations internationales. Enfin, nous souhaitons traduire les connaissances scientifiques acquises à l'Institut Pasteur en applications pour la santé. Et, en matière de santé publique, nous développerons la dimension biomédicale de nos activités en renforçant nos partenariats avec les hôpitaux universitaires dont c'est le cœur de métier.

Comment soutenir ces ambitions ?

Il faut d'abord fédérer l'ensemble de nos équipes autour de ces projets partagés. D'ailleurs, je remercie tous ceux qui

ont contribué à l'élaboration de ce plan, notamment Olivier Schwartz, notre directeur scientifique, qui a animé un groupe de travail favorisant un très large processus collaboratif et consultatif sur le campus. Et, bien sûr, notre conseil d'administration, par l'intermédiaire de son président, qui nous a soutenus et a validé ce plan. Nous rassemblons nos forces pour atteindre ces objectifs, pour mener une politique active de partenariats internationaux en lien avec le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP), pour nous ouvrir vers la société, pour développer les ressources financières de l'Institut Pasteur, ou encore pour favoriser un environnement de travail attractif et collaboratif. J'attache en effet une importance particulière à la qualité de vie au travail, condition *sine qua non* des futurs succès de l'Institut Pasteur. Enfin, pour réussir, l'Institut doit continuer à entretenir des liens de confiance avec ses partenaires scientifiques publics et privés, en France et dans le monde. Le RIIP doit tirer pleinement parti des synergies possibles avec les institutions internationales et les ONG (*organisations non gouvernementales*, *NDLR*) acteurs de santé publique.

Quelles premières décisions ont déjà été prises pour mettre en œuvre le plan ?

À l'automne 2018, nous avons lancé un appel à manifestation d'intérêt pour la création d'unités à cinq ans, restreint aux chercheurs de l'Institut Pasteur, et les candidatures sont examinées en 2019 par le conseil scientifique. L'Institut Pasteur a aussi publié sur son site web son Index égalité femmes-hommes. Nous allons agir pour cette égalité, notamment par une meilleure représentation des femmes parmi



Dans les années à venir, nous allons agir pour l'égalité femmes-hommes et faire émerger de jeunes talents.

les cadres scientifiques. Il est en effet primordial que toute personne, sans distinction de sexe, puisse pleinement exprimer son talent. Nous allons par ailleurs faire émerger de jeunes talents : un prix annuel pour les meilleures publications des doctorants et post-doctorants de l'Institut Pasteur, créé en 2018, encourage nos jeunes chercheurs, pour nourrir les succès de leur équipe et notre rayonnement. Les applications de la recherche, une de nos missions historiques et source de revenus, doivent enfin être mieux intégrées dans la vie de l'Institut. La Direction en charge de cette mission a été renforcée, suite à une réorganisation que j'ai initiée peu après ma prise de fonction, et la synergie avec la Direction scientifique est déjà évidente. Nous avons aussi adopté des règles plus incitatives pour les dépôts de brevet et en faveur des inventeurs et nous allons redéfinir nos processus d'accompagnement des créateurs de *startups*.

Un message pour 2019 ?

Je dirais qu'hier, comme aujourd'hui et demain, l'Institut Pasteur doit son rayonnement à toutes celles et ceux qui, dans les pas de Louis Pasteur, sont à l'origine des découvertes majeures. Soyons fiers d'appartenir à cet Institut et, quel que soit notre rôle ou notre fonction, de contribuer à sa réussite.



Nous souhaitons traduire les connaissances scientifiques acquises à l'Institut Pasteur en applications pour la santé.

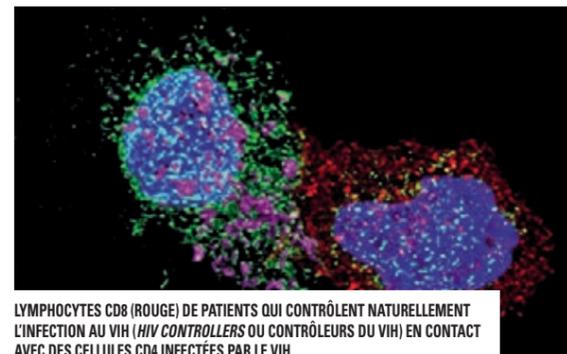
Regards sur l'année 2018



C'est l'excellent indice de réputation de l'Institut Pasteur, qui poursuit sa hausse en 2019 (+2 points par rapport à 2018 et +7 points par rapport à 2016). Ce score est le plus élevé de toutes les études comparables réalisées par TNS/Sofres.

SIDA : UNE PISTE VERS L'ÉLIMINATION DES RÉSERVOIRS DU VIH

Les traitements actuels contre le VIH sont à prendre à vie par les personnes infectées car les antirétroviraux ne parviennent pas à éliminer les réservoirs du virus logés dans les cellules immunitaires. Grâce à des inhibiteurs de l'activité métabolique, des chercheurs ont réussi à détruire ces cellules immunitaires infectées (lymphocytes T CD4), dites « réservoirs ».



LYMPHOCYTES CD8 (ROUGE) DE PATIENTS QUI CONTRÔLENT NATURELLEMENT L'INFECTION AU VIH (HIV CONTROLLERS OU CONTRÔLEURS DU VIH) EN CONTACT AVEC DES CELLULES CD4 INFECTÉES PAR LE VIH.



L'Institut Pasteur fête ses 130 ans

L'Institut Pasteur a commémoré les 130 ans de son inauguration (14 novembre 1888) en organisant, en novembre 2018, une conférence internationale de haut niveau sur la « santé mondiale » sous le haut patronage d'Emmanuel Macron, président de la République. La lutte contre les maladies infectieuses émergentes est d'ailleurs une des priorités du plan stratégique 2019-2023 de l'Institut. Cette cérémonie s'est tenue en présence d'invités comme Jérôme Salomon, directeur général de la santé, Elias Zerhouni, professeur émérite à la Johns Hopkins University, Soumya Swaminathan, directrice générale adjointe chargée des programmes à l'OMS, et Trevor Mundel, président santé mondiale, Fondation Bill and Melinda Gates.



Michèle Boccoz
@MBoccoz - 13 nov.
130^e anniversaire de l'Institut Pasteur. Une action remarquable au service de la recherche, de la santé publique et de l'éducation, à Paris comme dans le Réseau international.
[#institutpasteur](#)
[#pasteurnetwork](#)



Frédérique Vidal
@VidalFrederique - 13 nov.
Heureuse de participer ce soir à la cérémonie des 130 ans de l'@institutpasteur. Un institut visionnaire à l'image de son fondateur, à la pointe des technologies, des démarches expérimentales et des enjeux de santé publique.
[#Pasteur130Ans](#)



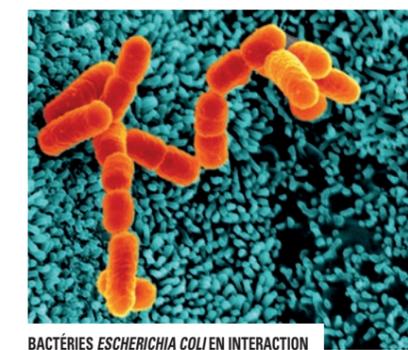
LE PRIX KAVLI POUR CHRISTINE PETIT



Christine Petit, professeur à l'Institut Pasteur et professeur au Collège de France, a reçu le Prix Kavli 2018 en neurosciences, de l'Académie norvégienne des sciences et des lettres, pour son travail pionnier sur les mécanismes moléculaires et neuronaux de l'audition. Elle a notamment initié le déchiffrement de la physiologie moléculaire du système auditif en s'appuyant sur l'identification des gènes responsables de surdité précoce chez l'homme.

LES CANCERS SOUS PRESSION

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm ont capté par vidéo *in vivo* l'action des cellules immunitaires lors de la prolifération de cellules cancéreuses, grâce à un marquage élaboré de coloration spécifique. Ces résultats éclairent la façon dont le système immunitaire agit en présence de cellules tumorales et dont il exerce une pression sur la diversité génétique des cellules cancéreuses.



BACTÉRIES *ESCHERICHIA COLI* EN INTERACTION AVEC DES CELLULES DE L'ÉPITHÉLIUM.



BÂTIMENT OMICS.

Omics : la biologie à l'heure du numérique à l'Institut Pasteur

L'Institut Pasteur a inauguré le 13 septembre 2018 un ensemble de bâtiments dits Omics, destinés à explorer les possibilités offertes par le développement de la biologie computationnelle. Ces bâtiments réunissent des chercheurs de toutes disciplines et des technologies de pointe (voir page 46).

UN PAS EN AVANT DANS LA COMPRÉHENSION DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE DES VIRUS ZIKA ET DE LA DENGUE

Il est connu que la réponse immunitaire innée est due à la reconnaissance des génomes viraux par des récepteurs protéiques. En étudiant des récepteurs protéiques, face aux virus de la dengue et Zika, des chercheurs de l'Institut Pasteur ont découvert qu'une région particulière des génomes viraux était reconnue par un récepteur appelé RIG-I. Cette découverte ouvre la voie au développement futur de vaccins contre ces maladies.

L'organisation multiéchelle du génome d'*Escherichia coli*

En utilisant une approche génomique, des chercheurs de l'Institut Pasteur ont analysé à différentes échelles l'organisation du génome d'*Escherichia coli*, une bactérie très étudiée en biologie. Ces découvertes sont essentielles à la compréhension du métabolisme du chromosome bactérien.

Regards sur l'année 2018



Une étude sur la malnutrition chronique chez l'enfant

La malnutrition chronique, le plus souvent associée à une inflammation de l'intestin grêle, touche un enfant sur quatre de moins de cinq ans. C'est la principale cause de mortalité infantile dans les pays à faible revenu. Le projet Afribiota cherche à mieux comprendre les mécanismes de la malnutrition chronique et à mieux la prendre en charge. Une première étude révèle l'existence d'une signature bactérienne intestinale, caractérisée par la présence massive de bactéries d'ordinaire inféodées au nez et à la bouche. Afribiota est mené par des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (Paris, Madagascar et Bangui), en collaboration avec l'université de la Colombie-Britannique (UBC), l'Inserm et le Collège de France.



Histoire démographique en Afrique et mutations délétères pour la santé

Comment les changements démographiques associés à la transition néolithique ont aussi influencé l'efficacité de la sélection naturelle ? En comparant la diversité du génome de plus de 300 individus, des chercheurs ont notamment découvert que si les Pygmées n'ont pas souffert d'un excès de mutations délétères pour leur santé, c'est grâce à leur diversité génétique et à leur « mélange » avec le peuple bantou.

Titan Krios™ : le plus puissant microscope du monde à l'Institut Pasteur

L'Institut Pasteur a inauguré, le 12 juillet 2018, l'installation d'un nouveau microscope électronique doté de capacités hors norme : Titan Krios™. Il est en particulier capable de visualiser virus, composants d'une cellule, ou encore complexes de protéines, dans leur environnement, avec un niveau de détail jusqu'ici inégalé.



Philippe Goujon
@Philippe_Goujon - 12 juil.

Une fierté d'avoir dans notre arrondissement un outil aussi performant, doté d'une puissance extraordinaire pour observer les cellules au plus près du vivant. Bravo à l'@institutpasteur, aux avant-postes de l'innovation pour la santé. #TitanPasteur #Paris15

Titan Krios™ QU'EST-CE QUE VOIR ?



Erik Orsenna Ambassadeur de l'Institut Pasteur



Puisqu'avec Titan, un nouvel œil nous arrive à l'Institut Pasteur – et quel œil ! –, l'un des plus puissants du monde, l'occasion est peut-être bonne de se demander : « Qu'est-ce que voir ? ». On peut présenter l'interrogation autrement : vous voyez ce que je veux dire ? Voir pour comprendre, impossible de comprendre sans voir. Je ne crois qu'à ce que je vois, répétait saint Thomas, oubliant les mystères sans lesquels il n'est pas de foi. Mieux voir pour mieux comprendre, mieux comprendre pour mieux soigner, mieux faire voir pour mieux enseigner : les trois missions que Louis Pasteur nous confia. Et les capacités vertigineuses de Titan vont nous aider à les remplir. Voir, par exemple, de ses yeux l'action d'un médicament ! Mais voir morcelle. On ne voit jamais qu'une miette du réel. C'est la raison pour laquelle il faut multiplier et croiser les regards. Première leçon de Pasteur : la vie ne livre ses secrets qu'à une équipe multidisciplinaire. Autre limite : voir fige. On perd le mouvement. La langue française l'exprime bien : c'est « l'arrêt sur l'image ». Si l'on veut élargir sa compréhension, il faut alors accepter de s'éloigner de la reposante évidence que donne le regard pour s'aventurer dans les vertiges de l'abstraction. Souvenez-vous de cette longue marche vers la Connaissance du ciel. Tycho Brahe observe comme jamais avant lui. De cette exploration, Kepler tire les premières règles régissant la circulation des planètes. Newton ordonne

l'ensemble avec sa gravitation universelle. On part des observations, une loi en est déduite. Mais certains faits aberrants demeurent, aberrants au sens où ils n'entrent pas dans le cadre de la loi. Rappelez-vous Le Verrier ! Il remarque qu'une certaine planète, Uranus pour ne pas la nommer, suit un parcours dont on ne comprend pas la logique. Une seule hypothèse permet d'expliquer ce chemin fantaisiste : l'existence d'une autre planète dont la masse viendra influencer le parcours d'Uranus. Et Le Verrier non seulement décide que cette planète, invisible, existe mais, en prime, il indique la place où elle doit se trouver dans le ciel. Peu de temps après, un astronome confirmera ces deux paris de la Raison. Et Arago aura cette phrase magnifique : « Vous avez vu l'astre nouveau (Neptune) à la pointe de votre plume, c'est-à-dire à la pointe de vos calculs ». Ainsi Pasteur ! Il nous débarrassera de la rage en luttant contre un virus invisible de lui. Seuls les microscopes électroniques nous permettront de le voir, 30 ans après l'élucidation de son rôle dans la terrible maladie. Et voyez l'art ! Il s'éloigne du vraisemblable pour révéler de nouvelles dimensions du Vrai. Aucun être au monde, même parmi les plus affamés, n'est aussi maigre que L'homme qui marche de Giacometti. Et pourtant, ce « faux » évident raconte comme jamais la condition humaine. Écoutons Valéry : « Que serions-nous sans le secours de ce qui n'existe pas ? ». Et relisons Aragon et sa définition

du roman : « *Le mentir vrai* ». Voir enchaîne, il faut que l'imagination prolonge, et libère ! Et n'oublions pas : l'œil n'est pas le seul organe de la vision. Le Petit Prince de Saint-Exupéry voit avec le cœur. Demandez aux savants du Muséum d'histoire naturelle. Pour s'y retrouver dans des eaux le plus souvent boueuses, les crocodiles voient avec... leur peau. Des capteurs y sont bien répartis. Écoutez Le Nôtre, le jardinier de Louis XIV : « *Si l'esprit crée la perspective, c'est la marche qui la fait vivre* ».

Mais le maître sera toujours Rimbaud – il a 17 ans quand il nous indique la voie – se faire voyant « *par un long, immense et raisonné dérèglement de tous les sens* ». Ce que je vous souhaite.

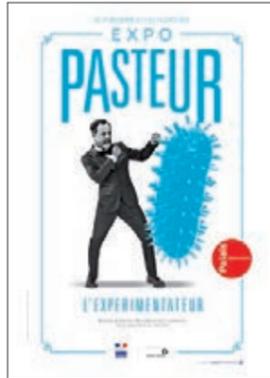


Les capacités vertigineuses de Titan vont nous aider à remplir les missions que Louis Pasteur nous confia.

Regards sur l'année 2018

180 000

C'est le nombre de visiteurs qui se sont rendus à l'exposition Pasteur l'expérimentateur au Palais de la découverte. Une forte fréquentation qui témoigne de l'intérêt que le public porte toujours à l'égard de Louis Pasteur et à l'Institut qu'il a fondé.



Emmanuel Macron
@EmmanuelMacron - 13 déc. 2017

C'est un des grands destins français, c'est une série de révolutions scientifiques, c'est un moment de l'histoire qui est écrit ici. L'exposition « Pasteur l'expérimentateur » est un formidable exemple sur ce que l'on peut faire pour donner un visage accessible à la science.



INSECTES VECTEURS : UN MOUSTIQUE CAPABLE DE LIMITER L'INFECTION VIRALE

Plus d'une centaine de maladies sont transmises par des moustiques, telles que la dengue, qui affecte plus de 50 millions de personnes chaque année, ou encore le chikungunya. Des chercheurs de l'Institut Pasteur ont développé un moustique capable de reconnaître les virus de la dengue et du chikungunya, afin de limiter l'infection virale. Il s'agit d'une méthode alternative de contrôle des arbovirus par modification génétique des moustiques vecteurs.



20

C'est le nombre d'entités de service et de recherche abritant des plateformes technologiques sur le campus parisien de l'Institut Pasteur.

SEVRAGE TABAGIQUE : UNE MUTATION GÉNÉTIQUE IMPLIQUÉE DANS LA RECHUTE

L'addiction au tabac est une maladie chronique à fort taux de rechute et représente la première cause de mortalité évitable dans les pays développés. Sept millions de personnes meurent à cause du tabagisme chaque année dans le monde. Une étude menée par des chercheurs de l'Institut Pasteur a évalué plus finement l'impact d'une mutation sur différentes phases de l'addiction à la nicotine.

Dengue : sur la piste des anticorps pour identifier les individus à risque

À travers une méthode d'analyse mathématique et statistique originale, une équipe de chercheurs de l'Institut Pasteur s'est associée avec des chercheurs américains et thaïlandais pour analyser une cohorte thaïlandaise et obtenir des informations inédites qui devraient aider à mieux cerner les individus à risque pour la maladie.



ZIKA : LES RISQUES NEUROLOGIQUES CHEZ LES ENFANTS À NAÎTRE

Grâce à une étude menée pendant l'épidémie de Zika dans les territoires français d'Amérique auprès de femmes enceintes et de leurs enfants à naître, les chercheurs, de l'Inserm, de l'Institut Pasteur et du CHU de la Guadeloupe ont pu estimer précisément le risque de complications neurologiques graves pour les bébés.



68

nationalités sur le campus parisien de l'Institut Pasteur

LE PRIX ALBERT-EINSTEIN POUR JEAN-PIERRE CHANGEUX



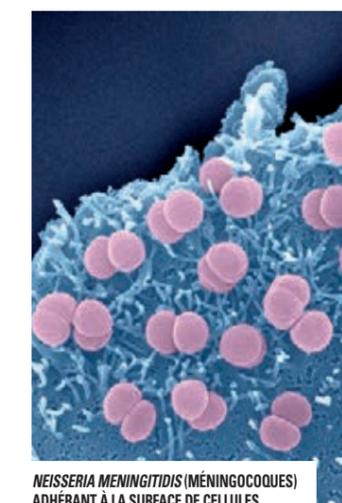
Le prix Albert-Einstein 2018 (*World Award of Science*) a été décerné au professeur Jean-Pierre Changeux, professeur émérite de neurosciences à l'Institut Pasteur. Ce prix récompense l'apport scientifique exceptionnel de Jean-Pierre Changeux dans le domaine des neurosciences, s'agissant notamment de ses contributions pionnières à la science et à la compréhension des neurorécepteurs ces 50 dernières années.

CANCER DU FOIE : L'ENVIRONNEMENT CELLULAIRE JOUE UN RÔLE DANS L'ÉVOLUTION DE LA TUMEUR

Le cancer du foie est le deuxième cancer le plus meurtrier à l'échelle mondiale. Une équipe de chercheurs de l'Institut Pasteur, de l'Inserm et du CNRS vient de démontrer que l'environnement cellulaire, avec ses cellules hépatiques moribondes, détermine la voie empruntée par les cellules tumorales.

Les gènes jouent un rôle dans l'empathie

Une nouvelle étude menée par des chercheurs de l'Institut Pasteur suggère que notre empathie n'est pas seulement le résultat de notre éducation et de notre expérience, mais qu'elle est aussi en partie influencée par les variations génétiques. Une découverte qui aide à comprendre, par exemple, les personnes atteintes d'autisme qui ont du mal à imaginer les sentiments et les émotions des autres.



NEISSERIA MENINGITIDIS (MÉNINGOCOQUES) ADHÉRANT À LA SURFACE DE CELLULES.

MÉNINGITE À MÉNINGOCOQUES : MAL DE VENTRE, UN SYMPTÔME QUI DOIT ALERTER

Les patients infectés par des méningocoques présentent de la fièvre, des vomissements, des raideurs dans la nuque... mais ils peuvent aussi avoir simplement mal au ventre. Tellement mal, qu'on les opère parfois, à tort, d'appendicite. 10 % des patients infectés présenteraient des douleurs abdominales : une forme atypique, de plus en plus fréquente, dont les médecins doivent prendre conscience.

Regards sur l'année 2018



MODÉLISATION DU VIRUS DE L'HÉPATITE C.

HÉPATITE C : UN NOUVEAU TEST DE DIAGNOSTIC !

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm, en collaboration avec la société Genedrive, ont développé un test de dépistage de l'hépatite C (HCV), transportable au chevet du patient, rapide et fiable.

Plus de 6 000 gènes de résistance aux antibiotiques découverts

Avec une méthode bio-informatique de prédiction de fonction des gènes, basée sur la structure tridimensionnelle des protéines qu'ils codent, des chercheurs européens ont analysé un catalogue de plusieurs millions de gènes du microbiote intestinal. Avec cette méthode tout à fait originale, plus de 6 000 gènes qui pourraient conférer une résistance aux antibiotiques ont été identifiés, avec une moyenne de plus de 1 000 gènes de résistance par individu.

La résurgence de la coqueluche

La résurgence de la coqueluche n'est pas causée par des évolutions récentes dans l'épidémiologie ou la biologie de la bactérie, mais par plusieurs facteurs inscrits dans la durée, selon une étude de l'Institut Pasteur.



OBSERVATION DE LA CROISSANCE DE *BORDETELLA PERTUSSIS*, RESPONSABLE DE LA COQUELUCHE.

L'EFFET DES MUTATIONS GÉNÉTIQUES DANS LES TROUBLES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Une récente étude, codirigée par des chercheurs canadiens et français (dont de l'Institut Pasteur), a présenté un modèle permettant de prédire l'effet d'un variant génétique sur les traits cognitifs d'une personne, et d'estimer ainsi l'impact d'une mutation génétique sur le quotient intellectuel.

PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 L'AMBITION DE L'INSTITUT PASTEUR

L'Institut Pasteur a adopté, le 21 décembre 2018, un plan d'action à la fois ambitieux et réaliste pour les cinq prochaines années. Les activités de recherche menées par les 134 unités de l'Institut Pasteur couvrent de nombreux domaines interconnectés, dont la microbiologie, l'immunologie, la génomique, la biologie structurale et cellulaire, la biologie du développement et des cellules souches, les neurosciences, la chimie, l'analyse des données biologiques massives et la recherche clinique. Les recherches dans ces domaines seront poursuivies, car elles constituent le socle des activités scientifiques de l'Institut sur : les molécules, les cellules et les organismes vivants ; les microbes et leurs hôtes ; le cancer ; la vision intégrative de la santé et des maladies (individus et populations).

Les efforts du plan stratégique 2019-2023 seront plus particulièrement concentrés sur **trois axes scientifiques prioritaires** qui incarnent la volonté de l'Institut Pasteur d'accroître son impact dans ces domaines et d'affirmer sa position d'excellence dans la recherche pour la santé de tous :

- les maladies infectieuses et émergentes ;
- la résistance aux agents antimicrobiens ;
- les maladies de la connectivité cérébrale et les maladies neurodégénératives.

En plus de ces trois axes prioritaires, l'Institut Pasteur va :

- lancer une **action concertée sur le cancer**, maladie contre laquelle l'Institut se mobilise déjà à travers une cinquantaine de projets de recherche ;
- lancer une **action concertée en vaccinologie**, pour regrouper ses forces dans ce domaine (voir p. 53 et 57).



LES MALADIES INFECTIEUSES ET ÉMERGENTES

Les maladies infectieuses sont responsables de dix millions de décès par an. L'Institut Pasteur souhaite poursuivre sa tradition historique en s'intéressant aux mécanismes pathologiques des virus pandémiques et (ré)émergents, des bactéries et des parasites. La recherche sur les insectes et autres vecteurs est aussi un des axes d'étude prioritaires. Des approches novatrices, comme la modélisation et l'intelligence artificielle, seront adoptées pour investiguer et prédire la structure et la fonction des agents pathogènes, poser des diagnostics, mettre en évidence des cibles thérapeutiques et immunologiques et anticiper l'issue des infections.

LA RÉSISTANCE AUX AGENTS ANTIMICROBIENS

La crainte d'une ère post-antibiotique où les infections courantes redeviendraient mortelles a éveillé les consciences. L'Institut Pasteur s'inscrit dans la volonté d'accroître les efforts d'études sur la résistance aux agents antimicrobiens. Ses travaux de recherche dans ce domaine, déjà importants, seront encore approfondis, notamment en intégrant des données cliniques et de terrain aux approches moléculaires, génétiques et physiologiques. Il s'agira de comprendre l'émergence de la résistance, d'étudier les mécanismes moléculaires de la croissance microbienne, et d'identifier de nouveaux médicaments et stratégies thérapeutiques en réponse à la résistance aux antimicrobiens.

LES MALADIES DE LA CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE ET LES MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

La complexité des fonctions cérébrales et le vieillissement de la population représentent un des défis majeurs pour la recherche biomédicale du XXI^e siècle. L'expertise de l'Institut Pasteur en recherche fondamentale en neurosciences, en génétique, en biologie des cellules et du développement, en immunologie, en microbiologie et en biologie des infections sera exploitée pour appréhender ces enjeux. Les projets porteront sur les déficits sensoriels (surdité), les troubles neurodéveloppementaux (autisme) et psychiatriques (troubles de l'humeur, addictions), les maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson) et autres atteintes neurologiques (sepsis, troubles neurovasculaires).

Palmarès 2018

PERSONNES NOMMÉES AU GRADE DE PROFESSEUR

1/ Anna-Bella FAILLOUX-MANUELLAN
Responsable de l'unité Arbovirus et insectes vecteurs

NOMINATIONS

2/ Laure BALLY-CUIF
Responsable de l'unité Neurogénétique du poisson-zèbre
Étue membre de l'*Academia Europaea*

3/ Margaret BUCKINGHAM
Professeur honoraire à l'Institut Pasteur
Décorée de la Légion d'honneur (élevée au grade de Commandeur)

4/ Arnaud FONTANET
Responsable de l'unité Épidémiologie des maladies émergentes
Chaire annuelle Santé publique du Collège de France

5/ Brigitte GICQUEL
Professeur honoraire à l'Institut Pasteur
Étue membre de l'*Academia Europaea*

6/ Isabelle MARTIN-VERSTRAETE
Laboratoire Pathogénèse des bactéries anaérobies
Étue membre de l'Institut universitaire de France

7/ Annick PERROT
Conservatrice honoraire du musée Pasteur
Décorée de la Légion d'honneur (élevée au grade de Chevalier)

8/ David PRANGISHVILI
Unité Biologie moléculaire du gène chez les extrémophiles
Élu membre de l'*Academia Europaea*

DISTINCTIONS ET RÉCOMPENSES

9/ Laure BALLY-CUIF
Responsable de l'unité Neurogénétique du poisson-zèbre
Prix François Jacob

10/ Anu BASHAMBOO
Unité Génétique du développement humain
Prix Jayle

11/ David BIKARD
Groupe à cinq ans Biologie de synthèse
EMBO Young Investigator Award

12/ Carmen BUCHRIESER
Responsable de l'unité Biologie des bactéries intracellulaires
Prix Mémain-Pelletier

13/ Simon CAUCHEMEZ
Responsable de l'unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses
Prix Thérèse Lebrasseur

14/ Jean-Pierre CHANGEUX
Professeur honoraire au Collège de France et à l'Institut Pasteur
Albert Einstein World Award of Science
Goldman-Rakic Prize

15/ Pierre-Jean CORRINGER
Responsable de l'unité Récepteurs-canaux
Médaille d'argent du CNRS

16/ Pascale COSSART
Professeur à l'Institut Pasteur, secrétaire perpétuel à l'Académie des sciences
Prix FEMS-Lwoff
Prix Heinrich Wieland
Prix René et Andrée Duquesne

17/ Camille DANNE
Unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif
Prix Jacques Monod

18/ Anne DEJEAN
Responsable de l'unité Organisation nucléaire et oncogénèse
Prix Sjöberg

19/ Jost ENNINGA
Responsable de l'unité Dynamique des interactions hôte-pathogène
Prix Pasteur Vallery-Radot

20/ Arnaud ÉCHARD
Responsable de l'unité Trafic membranaire et division cellulaire
Prix Gustave Roussy

21/ Pedro ESCOLL GUERRERO
Unité Biologie des bactéries intracellulaires
Prix Jacques Monod

22/ Louis LAMBRECHTS
Responsable de l'unité Interactions virus-insectes
Médaille de bronze du CNRS

23/ Jean-Paul LATGÉ
Professeur à l'Institut Pasteur
Prix Georges Zermati

24/ Romain LEVAYER
Responsable du G5 Mort cellulaire et homéostasie des épithéliums
Prix jeune chercheur SBCF

25/ Sigolène MEILHAC
Responsable du G5 Coordination des cellules et morphogénèse
Prix Pasteur Vallery-Radot

26/ Nadia NAFFAKH
Unité Génétique moléculaire des virus ARN
Prix Georges, Jacques et Elias Canetti

27/ Lucie PEDUTO
Responsable de l'unité Stroma, inflammation et réparation tissulaire
Prix François Jacob

28/ Christine PETIT
Responsable de l'unité Génétique et physiologie de l'audition
ARO Award of Merit (Association for Research in Otolaryngology)
Prix Kavli

29/ Hélène QUACH
Unité Génétique évolutive humaine
Médaille de cristal du CNRS

30/ Félix REY
Responsable de l'unité Virologie structurale
Prix Lucien Tardis de la FRM (Fondation pour la recherche médicale)

31/ Gerald SPAETH
Responsable de l'unité Parasitologie moléculaire et signalisation
Prix Georges Zermati

32/ Sven VAN TEEFFELN
Responsable du G5 Morphogénèse et croissance microbiennes
EMBO Young Investigator Award

33/ François-Xavier WEILL
Responsable de l'unité Bactéries pathogènes entériques
Prix Elói Collety de l'Académie nationale de médecine

34/ Chiara ZURZOLO
Responsable de l'unité Trafic membranaire et pathogénèse
Radcliffe Fellow, université de Harvard

BOURSES ERC

35/ Anne DEJEAN
Responsable de l'unité Organisation nucléaire et oncogénèse
ERC Advanced Grant; projet *SUMiDENTITY (Deconstructing the role of SUMO on chromatin in cell identity and tissue repair)*, porté par l'Inserm.

36/ Henrik SALJE
Unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses
ERC Starting Grant; projet *ARBODYNAMIC (Coupling dynamic population immunity profiles and host behaviours to arboviral spread)*

PRIX JEUNES CHERCHEURS IP 130 ANS

37/ Claire BERTHAULT
Unité Lymphopoïèse

38/ Gonzalo MORATORIO
Unité Populations virales et pathogénèse

CRÉATION D'UNITÉS

39/ Paola ARIMONDO
Chimie biologique épigénétique (département Biologie structurale et chimie)

40/ Frédéric BARRAS
Adaptation au stress et métabolisme chez les entérobactéries (département Microbiologie)

41/ Simonetta GRIBALDO
Biologie évolutive de la cellule microbienne (département Microbiologie)

CRÉATION DE GROUPES À Cinq ANS (G5)

42/ Étienne SIMON-LORIÈRE
Génomique évolutive des virus à ARN (département Virologie)

43/ Timothy WAI
Biologie des mitochondries (département Biologie cellulaire et infection)

CRÉATION DE PLATEFORMES TECHNOLOGIQUES

44/ Iñaki GUIJARRO
RMN biologique (C2RT, département Biologie structurale et chimie)

45/ Matthijn VOS
Nano-imagerie (C2RT, département Biologie structurale et chimie)





Rechercher

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



L'Institut Pasteur, avec ses 130 ans en novembre 2018, ses dix prix Nobel, sa reconnaissance mondiale, est tout simplement un symbole extrêmement fort de l'excellence de la recherche française. Le cœur de la mission de l'Institut Pasteur, c'est le combat contre les maladies, qui va des aspects les plus fondamentaux de la recherche jusqu'à leurs applications thérapeutiques et en santé publique. C'est l'ensemble de ces secteurs qui sont accélérés grâce à l'installation, en 2018, d'un équipement de pointe : le cryomicroscope Titan. La biologie est en train de vivre une nouvelle révolution. C'est en revenant aux racines de la connaissance, comme le fait l'Institut Pasteur, qu'arrivent les grandes avancées en santé humaine. Avec la tradition remarquable qui est la sienne, l'Institut Pasteur mettra à profit tous ces développements pour les traitements de demain. »

FRÉDÉRIQUE VIDAL,
ministre de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation
Inauguration du microscope Titan à l'Institut Pasteur, le 12 juillet 2018



Le département Biologie cellulaire et infection

Le département Biologie cellulaire et infection (BCI) a pour mission d'améliorer la compréhension intégrée de la cellule dans diverses conditions physiologiques, pendant l'infection et dans d'autres pathologies d'origine cellulaire comme le cancer et les maladies neurodégénératives. Ses recherches sont interdisciplinaires et utilisent et développent des outils quantitatifs et des techniques innovantes d'amélioration de la compréhension des mécanismes moléculaires internes aux cellules. Le département se rapproche donc de disciplines quantitatives, comme les mathématiques et la physique. Ses équipes mettent aussi au point de nouveaux modèles cellulaires, tissulaires et animaux pour l'étude des pathologies. Le département est dirigé par Chiara Zurzolo.

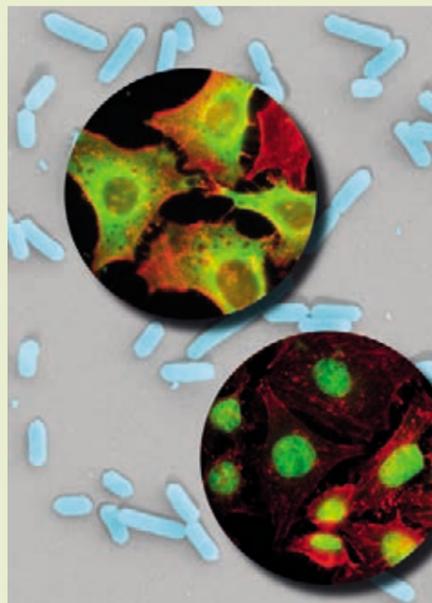


BACTÉRIES FILAMENTEUSES SEGMENTÉES (SFB) EN MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE.

COMPRÉHENSION MOLÉCULAIRE DE LA SUBVERSION DU CHROMOSOME HÔTE PAR *LISTERIA MONOCYTOGENES*

Au cours de l'infection, les bactéries pathogènes telles que *Listeria monocytogenes* peuvent détourner la signalisation de l'hôte pour stimuler leur croissance et leur virulence. L'unité Chromatine et infection dirigée par Mélanie Hamon étudie le déclenchement par les bactéries de modifications épigénétiques durables dans l'hôte pour changer leur réponse aux pathogènes envahissants. Avec des méthodes de protéomique et de biologie moléculaire, le groupe a découvert, en collaboration avec Pascale Cossart, la manière dont *Listeria* détourne une importante enzyme hôte appelée SIRT2. Il a démontré que l'infection modifiait un résidu de SIRT2, entraînant sa déphosphorylation. Cette modification affecte la biologie de SIRT2, ce qui lui permet d'interagir avec la chromatine hôte. SIRT2 transforme l'histone H3 au niveau de la lysine 18, provoquant la répression d'un gène hôte spécifique et favorisant l'infection par *Listeria*. En approfondissant la connaissance de ces mécanismes de prise de contrôle, nous pouvons identifier de nouveaux processus de signalisation cellulaire et mieux comprendre comment les pathogènes altèrent la biologie de leur hôte.

Source : Pereira et al., Cell Rep. 24 avril 2018 ; 23(4):1124-1137.

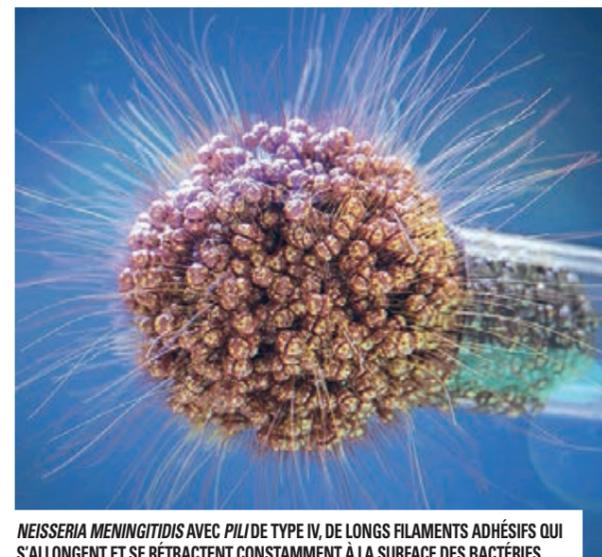


MONTAGE DE CELLULES IMMUNO-FLUORESCENTES MARQUÉES POUR SIRT2 ET MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE DE *L. MONOCYTOGENES*.

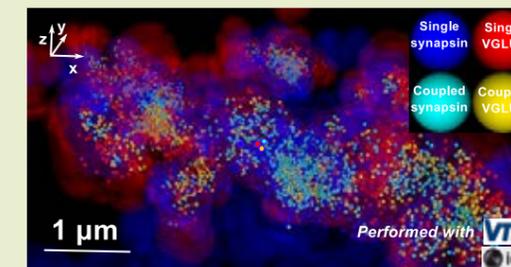
DES AGRÉGATS BACTÉRIENS DE *NEISSERIA MENINGITIDIS* À L'ORIGINE D'UN LIQUIDE MIELLEUX ÉPAIS COULANT DANS LES VAISSEaux SANGUINS

Lors des infections humaines à méningocoques, des bactéries s'accumulent dans les vaisseaux sanguins jusqu'à les saturer, provoquant des maladies graves telles que la septicémie et la méningite. Les mécanismes régissant la formation des agrégats bactériens et leur implication dans l'infection demeurent toutefois énigmatiques. Une étude pluridisciplinaire de Daria Bonazzi, de l'unité Pathogénèse des infections vasculaires dirigée par Guillaume Dumenil, a révélé que les agrégats de *Neisseria meningitidis* s'apparentaient à un liquide visqueux semblable au miel. Ce phénomène résulte des pili de type IV, de longs filaments adhésifs qui s'allongent et se rétractent constamment à la surface des bactéries grâce auxquels ces dernières se trouvent et établissent un contact transitoire. L'agrégation s'appuie, par conséquent, sur un processus intermittent d'attraction entre les bactéries et produit un nouveau type de matériel actif. Mais surtout, les propriétés physiques uniques des agrégats de méningocoques leur permettent de s'adapter progressivement à la géométrie complexe du réseau vasculaire. Elles sont donc essentielles à la progression de l'infection.

Source : Bonazzi et al., Cell., 28 juin 2018 ; 174(1):143-155.



NEISSERIA MENINGITIDIS AVEC PILI DE TYPE IV, DE LONGS FILAMENTS ADHÉSIFS QUI S'ALLONGENT ET SE RÉTRACTENT CONSTAMMENT À LA SURFACE DES BACTÉRIES.



CARTOGRAPHIE STATISTIQUE DE LA LOCALISATION DE SYNAPSES ISOLÉES (BLEU FONCÉ) ET COUPLÉES (BLEU CLAIR), AINSI QUE DE VGLUT ISOLÉS (ROUGE) ET COUPLÉS (JAUNE).

SODA, UN NOUVEL OUTIL D'ANALYSE STATISTIQUE POUR L'IMAGERIE À FLUORESCENCE

Développé dans l'unité Analyse d'images biologiques dirigée par Jean-Christophe Olivo-Marin, SODA (pour *Statistical Object Distance Analysis*) est une nouvelle méthode d'analyse statistique d'images, d'identification de molécules couplées statistiquement et de cartographie spatiale des molécules couplées ou isolées. Ce programme s'applique à toutes les images à fluorescence et peut être utilisé pour l'imagerie conventionnelle ou super-résolutive (SIM, STED ou STORM). Associé à la technologie STORM 3D, SODA a fourni des informations inédites sur l'organisation des protéines à la synapse de neurones de l'hippocampe et a déterminé les relations entre des milliers de localisations de molécules uniques au sein des boutons synaptiques. Afin de faciliter sa diffusion au sein de la communauté scientifique ainsi que la reproductibilité des résultats, SODA est disponible gratuitement sur la plateforme Icy (www.bioimageanalysis.org).

Source : Lagache et al., Nat Commun. 15 fév. 2018 ; 9(1):50698.

DES CHERCHEURS RÉCOMPENSÉS



Pascale Cossart
Prix FEMS-Lwoff,
Prix Heinrich Wieland,
Prix René et Andrée
Duquesne

Chiara Zurzolo
Radcliffe Fellow,
université de Harvard

Jost Enninga
Prix Pasteur
Vallery-Radot

Arnaud Échard
Prix Gustave Roussy

Le département Biologie du développement et des cellules souches



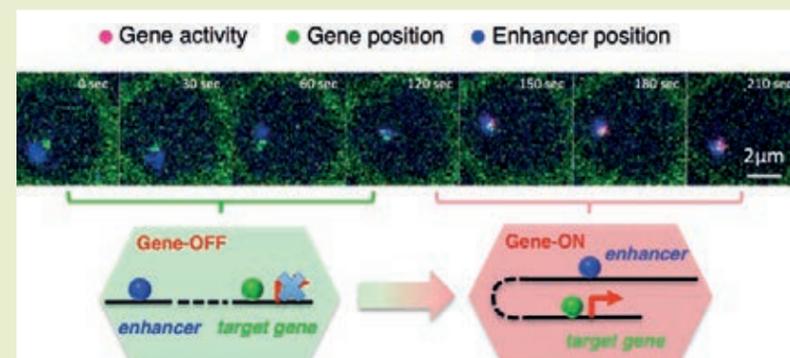
ÉLEVAGE DE POISSONS-ZÈBRES AU SEIN DU DÉPARTEMENT.

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

COMMENT DEUX FRAGMENTS D'ADN DISTANTS S'EMBRASSENT POUR ACTIVER UN GÈNE

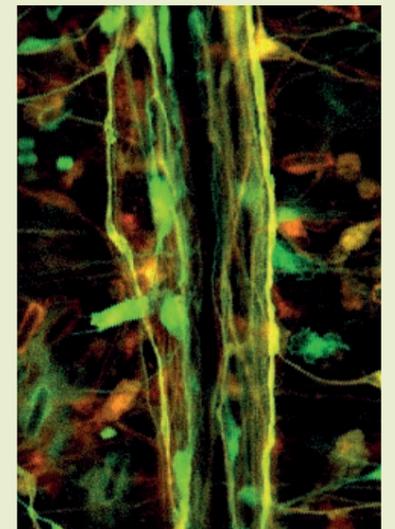
Une question récurrente dans la régulation des gènes chez les métazoaires est comment les amplificateurs distants communiquent avec leurs promoteurs cibles sur de longues distances. Avec la correction de séquence génomique et l'imagerie quantitative, des chercheurs de l'unité Physique des fonctions biologiques (Institut Pasteur/CNRS) et du département de physique de l'université de Princeton (États-Unis) ont visualisé simultanément, chez l'embryon de la drosophile, la communication physique et la transcription entre amplificateur et promoteur. Ils ont montré que les amplificateurs entraînent la transcription d'un gène à une distance de 150 kb, seulement après que l'un d'entre eux (l'amplificateur dit « activant ») se soit rapproché de sa cible régulatrice puis, dès la dissociation, la transcription cesse immédiatement. L'équipe a observé que le locus du gène possédait des architectures topologiques différentes selon l'identité spatiale de l'amplificateur activant, apportant de nouvelles informations sur le repli et l'organisation de l'ADN dans le noyau cellulaire. Au final, les travaux montrent qu'une proximité physique soutenue et un duo amplificateur/promoteur sont nécessaires à l'action de l'amplificateur. Voilà un moyen d'explorer la topologie de la chromatine et les implications de la régulation longue distance sur le destin cellulaire d'embryons vivants.

Source : Chen et al., Nature Genetics, August 2018.



LE PREMIER ATLAS TRANSCRIPTOMIQUE CELLULE UNIQUE POUR L'ANÉMONE DE MER

Le développement est le processus par lequel tout le potentiel génomique d'un organisme est divisé en différents programmes génétiques qui donnent finalement lieu à des phénotypes et fonctions cellulaires distincts. Historiquement, notre capacité à cataloguer les types de cellules et à construire les programmes génétiques sous-jacents qui définissent ces types de cellules a été limitée, en particulier chez les organismes non modèles, par manque de résolution. Récemment, un effort a été dirigé par Heather Marlow dans l'unité de François Spitz (Génomique et épigénomique du développement des animaux) et le Centre de ressources et recherches technologiques de l'Institut Pasteur, en collaboration avec le laboratoire d'Amos Tanay, à l'Institut Weizmann de Rehovot, en Israël. Ils ont mis en place un pipeline de séquençage cellule unique à l'Institut Pasteur. En utilisant cette technologie, les chercheurs ont généré le premier atlas transcriptomique cellule unique pour l'anémone de mer *Nematostella vectensis*, un modèle émergent de biologie des systèmes pour la régulation des gènes. Ce travail a identifié plus de 100 états cellulaires distincts dans l'anémone de mer et les a liés à leur programme génétique par le biais d'une analyse ouverte de la chromatine. Les chercheurs ont notamment découvert une diversité étonnante de types de cellules neurales dans l'anémone, chacune possédant une signature transcriptomique très spécifique. Les chercheurs ont pu utiliser ces informations pour générer de nouvelles lignées avec un transgène rapporteur, dans le but de faire progresser rapidement la capacité du champ à caractériser fonctionnellement ces types de cellules neurales nouvellement décrites. L'approche utilisée dans cette étude améliorera rapidement les techniques de phénotypage chez l'anémone de mer et d'autres modèles de laboratoire, tout en augmentant notre capacité à caractériser efficacement les échantillons environnementaux.



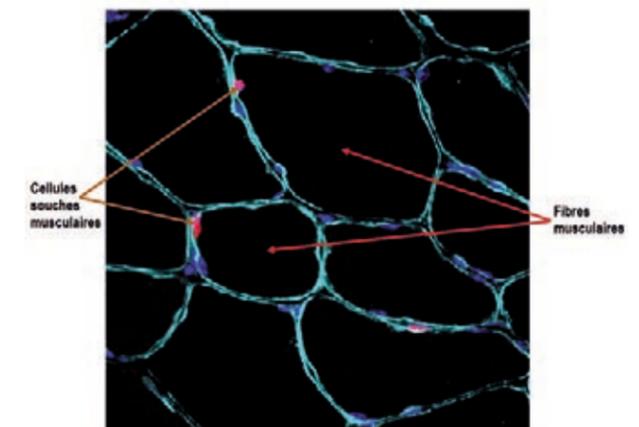
UN PILOTE SPÉCIFIQUE PHOTOCONVERTIBLE ET CELLULE-TYPE, DANS LES NEURONES D'ANÉMONES DE MER, GÉNÉRÉ À PARTIR DE CETTE ÉTUDE.

Source : Sebé-Pedrós A. et al., Cell, 31 mai 2018.

RÉGULATION DES CELLULES SOUCHES MUSCULAIRES DANS LEUR NICHE

Les cellules souches jouent un rôle critique pendant la croissance, la régénération et le vieillissement. Bien qu'elles puissent s'auto-renouveler et donner naissance à des cellules filles différenciées, la manière dont ces propriétés se mettent en place reste largement inexplorée. Le microenvironnement local (niche) est un régulateur essentiel du comportement des cellules souches et il peut être de nature cellulaire et non cellulaire. La voie de signalisation Notch agit comme un puissant régulateur de la quiescence des cellules souches musculaires où la perturbation de cette voie entraîne une déplétion des cellules souches musculaires. Dans une étude collaborative, le laboratoire de Shahrugim Tajbakhsh montre que la voie de signalisation Notch induit la production de collagènes extracellulaires dans les cellules souches musculaires (MuSCs). En particulier, le collagène de type V a agi comme un ligand de substitution et s'est lié au récepteur de la calcitonine (CALCR), qui est un récepteur couplé à la protéine G important pour le maintien des MuSCs. Ce travail montre qu'une protéine de la matrice extracellulaire, sécrétée par les cellules souches, joue le rôle inhabituel de molécule de signalisation pour éviter l'épuisement de la population de cellules souches.

Source : Baghdadi MB et al., Nature, 23 mai 2018.



DES CHERCHEURS RÉCOMPENSÉS



Laure Bally-Cuif
Prix François Jacob 2018 et élue
membre de l'Academia Europaea

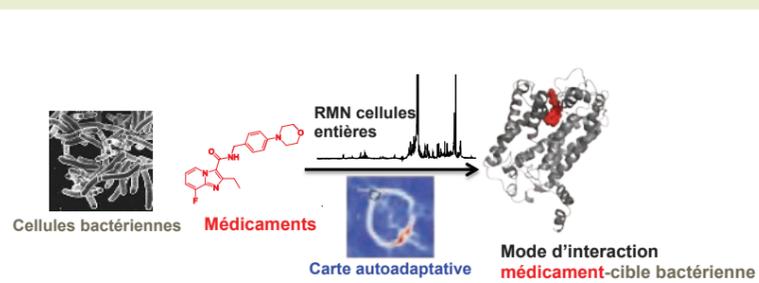
Romain Levayer
Prix jeune chercheur SBCF

Sigolène Meilhac
Prix Pasteur Vallery-Radot

Le département Biologie structurale et chimie

BORDETELLA PERTUSSIS, EN CULTURE.

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



INFORMATIONS DÉTAILLÉES SUR LES INTERACTIONS MÉDICAMENT-CIBLE DANS LA CELLULE ENTIÈRE

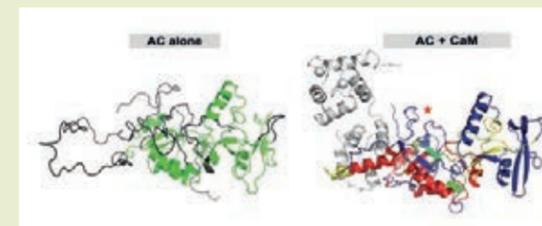
Avoir des informations structurales détaillées sur les interactions entre une molécule et sa cible est crucial pour découvrir un médicament et optimiser de façon rationnelle son efficacité. Les chercheurs ont développé une nouvelle approche combinant la RMN dans les cellules entières (*in-cell NMR*) et l'accostage *in silico* pour caractériser ces interactions à l'échelle atomique. Ils ont utilisé cette méthode pour décrypter le mode de liaison d'antituberculeux prometteurs avec leur cible (cytochrome bc1). L'Institut Pasteur de Corée avait identifié ces médicaments par criblage phénotypique, et leur molécule la plus avancée (Q203) est en cours d'essai clinique. Avec la RMN cellulaire, ils ont étudié les interactions entre cette molécule et des cellules bactériennes vivantes, et caractérisé les atomes impliqués dans ces interactions, servant de base à la poursuite du développement du médicament. Cette étude est la première au monde à appliquer la RMN cellulaire dans le cadre de la mise au point de médicaments. Leur approche offre un moyen d'obtenir des informations atomiques sur les interactions médicament-cible dans le contexte cellulaire.

Source : Bouvier G, et al. 12 fév. 2019 ; 58(6):526-533.

MÉCANISME D'ACTIVATION D'UNE TOXINE MAJEURE IMPLIQUÉE DANS LA COQUELUCHE

La toxine CyaA contribue aux étapes précoces de colonisation bactérienne des poumons des personnes infectées par la bactérie *B. pertussis*, responsable de la coqueluche. Cette maladie se révèle particulièrement grave, voire mortelle, pour les nourrissons et les personnes fragiles. CyaA est activée par la liaison de la calmoduline dans les cellules cibles et produit de l'AMPc, qui altère la physiologie des cellules du système immunitaire et laisse aux bactéries « le champ libre » pour coloniser les poumons. Une approche de biologie structurale intégrative a permis de proposer un mécanisme d'activation de CyaA. Une région désordonnée de 75 acides aminés dans le domaine catalytique a été identifiée et sert d'appât pour la capture de la calmoduline : un acte de piraterie moléculaire. La liaison de la calmoduline induit un repliement dans cette région, prérequis pour l'activation de CyaA. Ce mécanisme, qui couple repliement structural et activation enzymatique de CyaA, est essentiel à la fois pour prévenir sa toxicité au sein des bactéries qui la produisent, mais aussi pour activer la toxine lorsqu'elle atteint le cytosol des cellules cibles.

Source : O'Brien DP, et al., PLOS Biology, 29 décembre 2017.

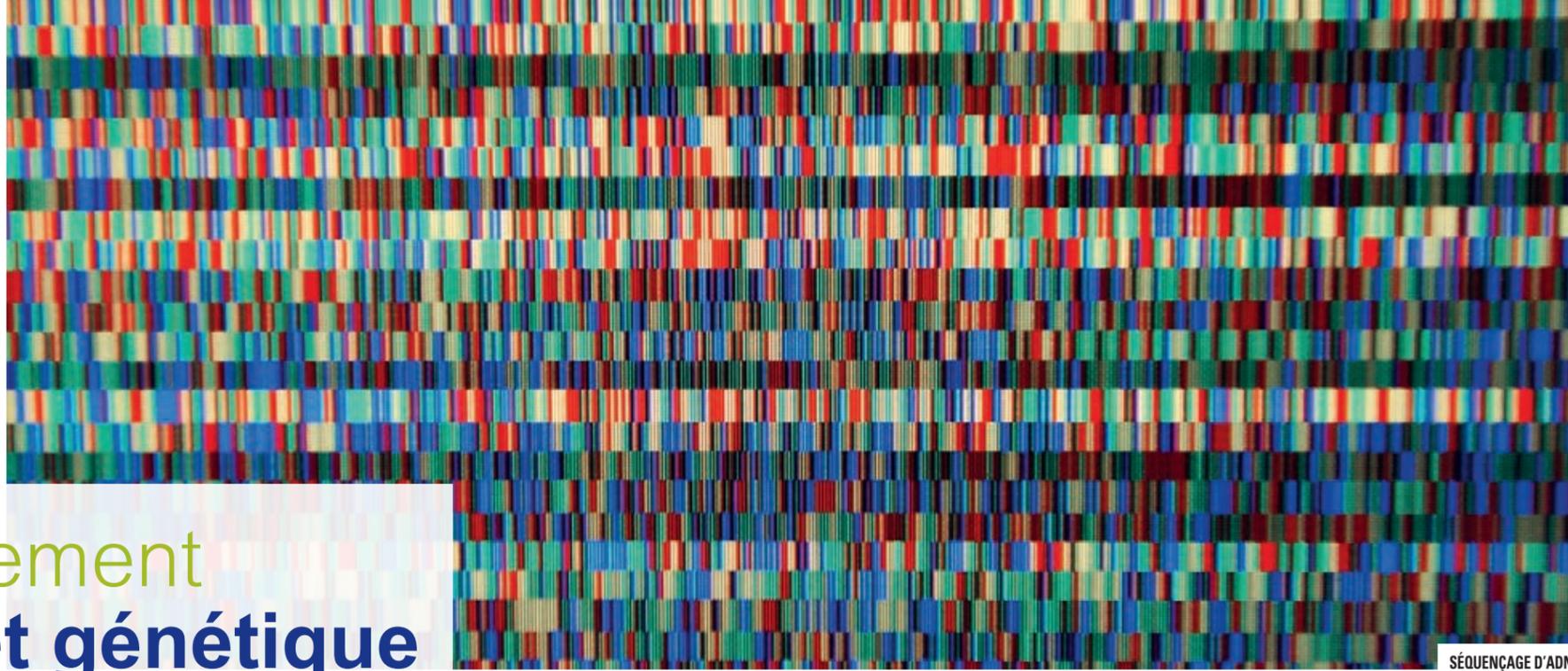


NOUVELLE STRUCTURE D'UN CANAL IONIQUE PENTAMÉRIQUE BACTÉRIEN, PRÉSENTANT DES SIMILITUDES AVEC LE RÉCEPTEUR HUMAIN DE LA SÉROTONINE

Les canaux ioniques pentamériques ligands-dépendants (pLGIC) forment une catégorie répandue de canaux ioniques, présents dans les archées, les bactéries et les eucaryotes et impliqués dans les communications intercellulaires. Lors de la liaison de leur agoniste dans le domaine extracellulaire, le pore transmembranaire s'ouvre, laissant passer les ions *via* un mécanisme de perméation modulable à l'aide de différents médicaments. Notre étude décrit un pLGIC gammaprotéobactérien d'un endosymbiote de *Tevnia jerichonana* (sTeLIC) et sa structure cristalline à 2,3 Å dans une conformation active, où le pore se trouve plus largement ouvert. Par ailleurs, deux anneaux de restriction chargés sont présents dans le vestibule. La caractérisation fonctionnelle montre que sTeLIC est un canal cationique activé au pH alcalin. De plus, nous avons découvert que sTeLIC était potentialisé allostériquement par des dérivés d'acides aminés aromatiques tels que Phe et Trp, ainsi que du 4-bromo-cinnamate, dont la structure de cocrystal révèle un site de liaison vestibulaire. Ce site est semblable à celui déjà décrit pour les benzodiazépines dans le pLGIC d'*Erwinia chrysanthemi* et apparaît également dans le récepteur 5HT3 de la sérotonine (avec une pharmacopotentialité).

Source : Hu H, et al., Proc Natl Acad Sci, États-Unis. 24 avril 2018 ; 115(17):E3959-E3968.

Le département Génome et génétique



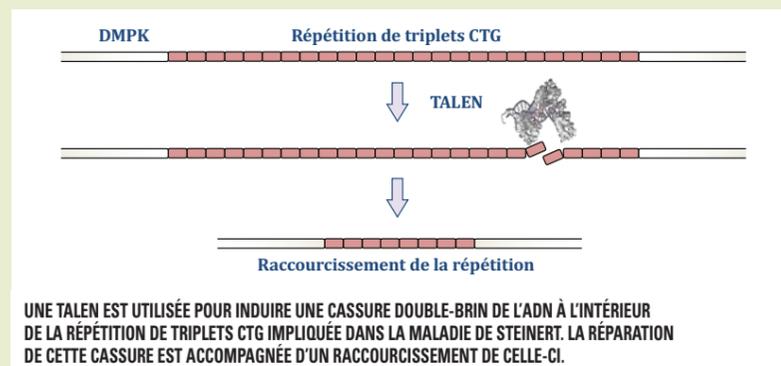
SÉQUENÇAGE D'ADN.

Les chercheurs du département Génome et génétique explorent, par des approches expérimentales et informatiques, la nature de l'information génétique chez des organismes à complexité croissante, allant des bactéries à l'homme, en passant par les levures. Ils se penchent aussi sur l'évolution des microbes infectieux et les pressions sélectives qu'ils ont exercées sur les gènes humains au cours du temps. Le département est dirigé par Didier Mazel.

MALADIE DE STEINERT : RACCOURCISSEMENT D'UNE RÉPÉTITION DE TRIPLETS CTG PAR UNE NUCLÉASE TALEN

La dystrophie myotonique de type 1 (ou maladie de Steinert) est un syndrome neurodégénératif provoqué par l'expansion d'une séquence des trois bases C, T et G, répétées à la fin du gène DMPK. Les malades montrent un accroissement du nombre de triplets CTG dans leur ADN. Il n'existe aucun remède et tous les traitements médicamenteux ont à ce jour échoué. L'équipe de Guy-Franck Richard essaie de mettre au point une approche originale de thérapie génique qui ciblerait directement la répétition, afin de la raccourcir en deçà de la taille pathologique chez l'homme. Une paire de « ciseaux à ADN » (appelés « TALEN ») est utilisée pour aller couper la répétition de triplets CTG afin de la raccourcir. La séquence venant d'un individu atteint par la maladie de Steinert a été introduite dans le génome de la levure de boulangerie. Lorsque la TALEN est introduite dans cette levure transgénique, la répétition est efficacement raccourcie. L'équipe de Guy-Franck Richard a pu montrer que le raccourcissement se faisait par un processus itératif, au cours duquel les deux extrémités de la répétition se raboutent tout en se raccourcissant. Des expériences similaires sont maintenant en cours dans des cellules humaines.

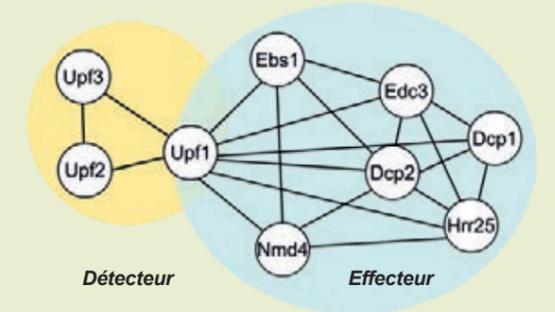
Source : Mosbach V, et al., Cell Rep., 2018 Feb 20;22(8):2146-2159.



COMPRENDRE L'ÉVOLUTION DES BACTÉRIES DEPUIS UN LABORATOIRE

Dans la nature, il faut souvent des millions d'années pour que des espèces développent une relation symbiotique aboutie les amenant à se rendre des services mutuels. En collaboration avec des chercheurs de l'Inra, l'unité Génomique évolutive des microbes s'est penchée sur le cas des *rhizobia*, des bactéries capables d'établir une symbiose fixatrice d'azote avec des plantes de la famille des légumineuses. Ces bactéries sont responsables pour une partie importante de la fixation d'azote dans la planète, qu'elles partagent avec les plantes symbiotiques. En laboratoire et en quelques années, les scientifiques sont parvenus à ce qu'une bactérie du sol ait la capacité à réaliser les premières étapes de la symbiose. Ils ont montré que cette évolution en laboratoire présentait de fortes similitudes avec celle qui a eu lieu dans la nature il y a des millions d'années, mettant en lumière l'intérêt des approches expérimentales pour comprendre les processus naturels d'évolution de fonctions complexes. Ces approches peuvent maintenant être mises en valeur pour produire des symbiotes d'espèces de plantes qui n'en ont pas naturellement. Cela augmenterait la productivité agricole sans avoir à consommer des fertilisants et aiderait à mieux comprendre les symbioses entre les bactéries et les plantes.

Source : Clerissi C, et al., Nat Commun., 2018 June 11;9(1):2264.



LIENS IDENTIFIÉS ENTRE PROTÉINES DE LEVURE QUI PARTICIPENT À LA DÉGRADATION DE L'ARN.

UNE MACHINERIE MOLÉCULAIRE POUR SURVEILLER L'ARN

La levure de boulanger, *Saccharomyces cerevisiae*, est un organisme modèle de choix pour étudier les machines moléculaires agissant sur des ARN messagers car elle facilite des stratégies expérimentales à grande échelle. Grâce à la distance évolutive importante qui sépare les levures et l'homme, les études sur la levure mettent en lumière les éléments essentiels des processus les plus conservés chez les êtres vivants. L'un de ces processus est la traduction des ARN messagers en protéines. Pour être traduits, les ARN doivent être suffisamment stables dans le temps et, paradoxalement, c'est souvent leur traduction qui mène à leur dégradation.

Pour identifier les machines moléculaires impliquées dans les étapes allant de la traduction à la dégradation d'ARN messagers, l'unité de Génétique des interactions macromoléculaires a combiné l'analyse par la spectrométrie de masse de complexes protéiques purifiés avec des méthodes innovantes d'analyse des données. À partir des résultats obtenus, les « briques » de base de ces mécanismes ont été définies et de nouvelles hypothèses sur la dégradation de l'ARN, chez la levure et chez l'homme, ont été lancées.

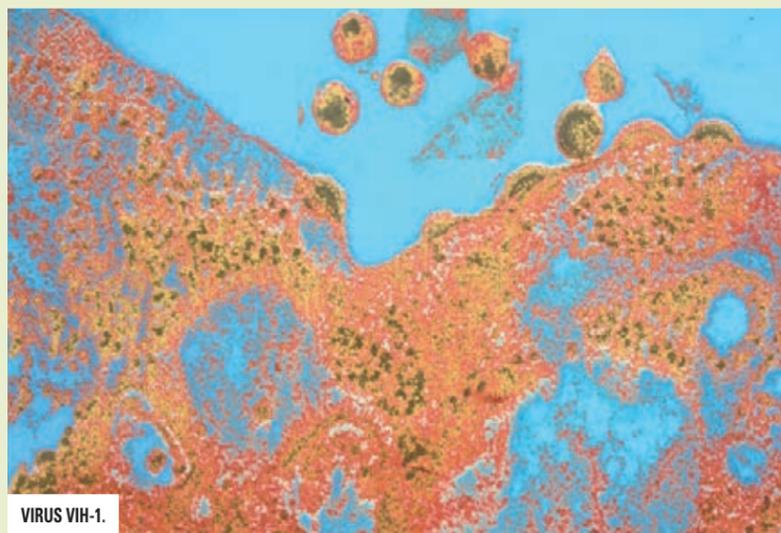
Source : Dehecq M, et al., EMBO J., 2018 Nov 2;37(21).

Le département Immunologie



À DROITE, F. JÖNSSON (VOIR CI-DESSOUS).

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



DES ANTICORPS POLYRÉACTIFS POUR BLOQUER LES PATHOGÈNES

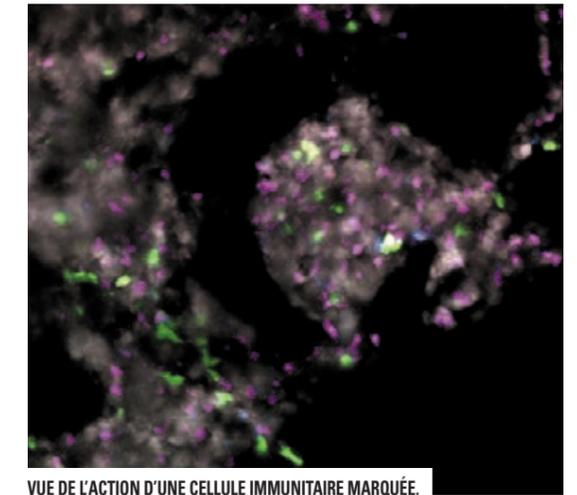
Les anticorps humains antipathogènes reconnaissent souvent des molécules sans lien avec les pathogènes. L'origine moléculaire et le rôle de cette liaison non sélective, appelée « polyréactivité », sont inconnus. Dans cette étude, l'unité Immunité humorale dirigée par Hugo Mouquet montre que les anticorps neutralisants à large spectre (bNAbs) contre le virus VIH-1 sont fréquemment polyréactifs, réagissant de manière croisée avec des molécules non-VIH-1 et des antigènes du soi. Par ailleurs, les bNAbs polyréactifs présentent une meilleure capacité de liaison et de neutralisation du VIH-1 que leurs variants non-polyréactifs en raison de leur flexibilité conformationnelle supérieure. Ils repèrent, par conséquent, une plus grande diversité de variants viraux. Ces découvertes suggèrent que la polyréactivité peut être un trait d'anticorps adaptables affichant une reconnaissance optimale des pathogènes.

Source : Pringent et al., Cell Reports, mai 2018.

LE RÔLE CRITIQUE DES PLAQUETTES DANS LES RÉACTIONS ALLERGIQUES SÉVÈRES

Les plaquettes sont principalement connues pour leur capacité à former rapidement des caillots aux points de lésion de vaisseaux sanguins, limitant le saignement et favorisant la cicatrisation. Mais elles ont récemment suscité une attention particulière pour leur rôle de cellules immunitaires contribuant à l'inflammation et à la défense de l'hôte. Friederike Jönsson, de l'unité Anticorps en thérapie et pathologie dirigée par Pierre Bruhns, en collaboration avec l'Établissement français du sang – Grand Est, a, en effet, démontré que les plaquettes pouvaient également intervenir dans l'anaphylaxie, une forme très sévère de réaction allergique. En présence d'agrégats d'anticorps (IgG), les plaquettes qui expriment les récepteurs IgG humains sont activées et libèrent de grandes quantités d'une substance vasoactive : la sérotonine. Or, la sérotonine seule peut induire des symptômes d'anaphylaxie. Ces observations suggèrent que les plaquettes pourraient aussi être à l'origine d'une anaphylaxie chez l'homme.

Source : Beutier et al., Science Immunology, avril 2018.



VUE DE L'ACTION D'UNE CELLULE IMMUNITAIRE MARQUÉE.

LE CANCER SOUS PRESSION : OBSERVATION DE LA RÉPONSE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE AU DÉVELOPPEMENT TUMORAL

En se développant, les tumeurs évoluent génétiquement. Par ce processus, les cellules tumorales échappent à l'immunité, ce qui complique le traitement. Mais comment le système immunitaire réagit-il ? Quel mode de pression exerce-t-il sur la diversité génétique des cellules cancéreuses ? L'unité Dynamique des réponses immunes dirigée par Philippe Bousso, en collaboration avec l'unité Intégrité du génome, immunité et cancer emmenée par Ludovic Deriano, a exploité un système innovant d'imagerie et de marquage multicolore pour visualiser la réaction de cellules immunitaires à la prolifération de cellules cancéreuses. Ses observations démontrent que les réponses immunitaires spontanées et les immunothérapies peuvent sensiblement limiter la diversité tumorale et favoriser l'émergence de cellules tumorales plus homogènes sur le plan génétique. Ces recherches laissent penser qu'une prise en compte des interactions entre les immunothérapies et l'hétérogénéité tumorale pourrait contribuer à optimiser les stratégies thérapeutiques.

Source : Milo et al., Science Immunology, novembre 2018.



KIT MINIATURISÉ DE PCR PERMETTANT, GRÂCE À UN VENTILATEUR, LA SUCCESSION DES 40 CYCLES NÉCESSAIRES AU DÉPISTAGE.

UN NOUVEAU TEST DE DÉPISTAGE DU VIRUS DE L'HÉPATITE C AU CHEVET DU PATIENT

Au sein de l'unité Immunobiologie des cellules dendritiques dirigée par Stanislas Pol, le groupe de Darragh Duffy a développé un test de dépistage du virus de l'hépatite C rapide, fiable et réalisable au chevet du patient. Avec ce nouveau test, accessible aux populations des pays aux ressources limitées, un diagnostic du patient sous une heure est possible avec mise en place immédiate d'un traitement. L'hépatite C chronique touche environ 1% de la population mondiale (71 millions de personnes) et est responsable de 400 000 décès par an dus à l'évolution sévère de la maladie vers la cirrhose ou le cancer du foie. La plupart des malades ignorent qu'ils sont infectés. Or, grâce à un dépistage précoce de l'hépatite C, 95% des cas pourraient être guéris grâce aux antiviraux les plus récents.

Source : Llibre et al., Gut, avril 2018.

Le département Infection et épidémiologie



EN ASIE DU SUD-EST, LE MOUSTIQUE VECTEUR DE LA DENGUE PIQUE LA JOURNÉE, QUAND LES ENFANTS SONT À L'ÉCOLE.

Le département Infection et épidémiologie étudie les maladies infectieuses émergentes et réémergentes dans leur globalité : réservoirs et mécanismes de transmission des agents pathogènes, facteurs de virulence, processus physiopathologiques de l'hôte, réponse immunitaire innée et place des vaccins. Ces activités s'appuient notamment sur les Centres nationaux de référence (CNR), en collaboration avec le Réseau International des Instituts Pasteur, et s'étendent de la science fondamentale à la recherche clinique. Le département est dirigé par le Pr Marie-Lise Gougeon.

RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : UNE CHRONOLOGIE INATTENDUE

Des chercheurs de l'unité des Bactéries pathogènes entériques, dirigée par François-Xavier Weill, ont identifié rétrospectivement les premières salmonelles résistantes à l'ampicilline, un antibiotique à large spectre encore très utilisé aujourd'hui. Grâce à l'analyse du génome de centaines de souches historiques de *Salmonella* conservées dans la collection du Centre national de référence, ils ont montré qu'environ 4% de ces souches possédaient des gènes codant la résistance à l'ampicilline. Les plus anciennes souches dataient de 1959 et 1960, soit plusieurs années avant la commercialisation de cet antibiotique chez l'homme. Les chercheurs ont ensuite démontré que les gènes de résistance à l'ampicilline pouvaient être transférés entre des souches sauvages de *Salmonella* lorsque ces souches sont exposées à des niveaux relativement faibles de pénicilline G, semblables aux doses résiduelles retrouvées dans les élevages il y a plusieurs décennies. Leurs travaux suggèrent que les faibles doses de pénicilline G, administrées au bétail comme promoteur de croissance dans les années 1950 en Amérique du Nord et en Europe, ont pu favoriser l'évolution et la propagation à l'homme de bactéries résistantes à ce nouvel antibiotique quelques années plus tard.

Source : Tran-Dien A et coll., Lancet Infect Dis., 2018 Feb;18(2):207-214.

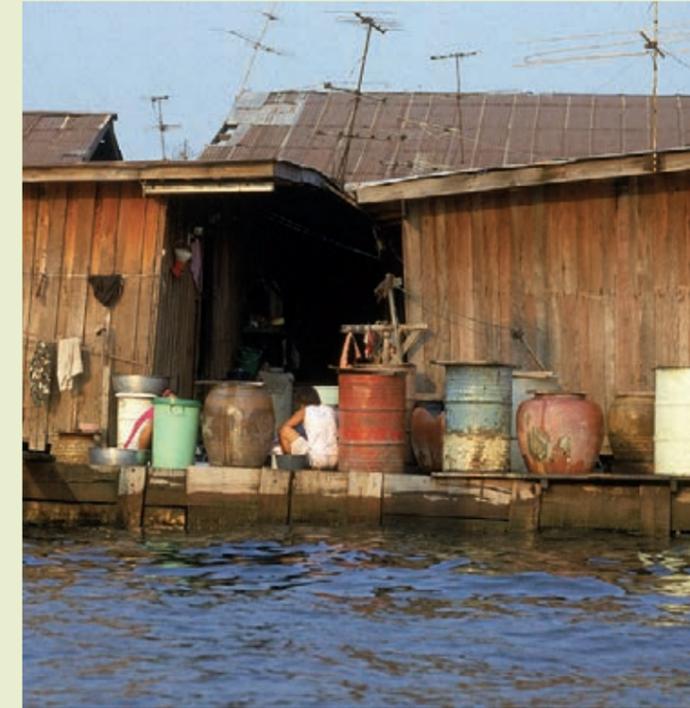


SALMONELLA SPP.

DENGUE : IDENTIFICATION DES SUJETS À RISQUE DE MALADIE GRAVE

Les quatre sérotypes du virus de la dengue co-circulent de manière endémique dans les régions tropicales. L'infection peut être asymptomatique, ou dans les formes les plus sévères être responsable d'hémorragies parfois mortelles. La présence d'anticorps provenant d'infections passées par un des sérotypes semble influencer la gravité des infections ultérieures par un autre sérotype, mais il n'avait pas été possible de quantifier ce risque jusqu'à présent. Henrik Salje, de l'unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses, a analysé une large cohorte d'enfants thaïlandais exposés à la dengue. Cette étude a identifié une « fenêtre de risque » dans laquelle les personnes ayant des concentrations sériques d'anticorps inférieures à 1:80, le seuil de détection, avaient au moins sept fois plus de risque de faire une forme grave de la dengue en cas de ré-infection, comparés aux enfants séronégatifs, ou à ceux ayant des titres d'anticorps plus élevés. Le seul vaccin contre la dengue actuellement homologué place les personnes auparavant naïves dans cette fenêtre de risque, soulignant la nécessité de connaître le statut sérologique d'une personne avant de décider de la vacciner.

Source : Salje H et coll., Nature., Mai 2018, May;557(7707):719-723.



ANOMALIES NEUROLOGIQUES CONGÉNITALES LIÉES AU VIRUS ZIKA

Les travaux en Polynésie française des équipes d'Arnaud Fontanet et de Simon Cauchemez avaient suggéré que les enfants nés de mères infectées par le virus Zika pendant la grossesse pouvaient souffrir d'anomalies neurologiques, et notamment de microcéphalie (tête de petite taille liée à un retard de développement du cerveau). Dans la suite de ces travaux, l'équipe d'Arnaud Fontanet, en collaboration avec Bruno Hoen, chercheur Inserm basé en Guadeloupe, a participé au recrutement d'une cohorte de 546 femmes enceintes infectées par le virus Zika lors de l'épidémie de 2016 aux Antilles et en Guyane et estimé le risque d'atteintes neurologiques chez les fœtus/bébés selon le trimestre d'infection par le virus Zika. Ce risque, globalement de 7,0%, atteignait 12,7% lorsque l'infection avait eu lieu pendant les trois premiers mois de grossesse. Les atteintes les plus graves (microcéphalies sévères) étaient également liées à des infections lors du premier trimestre de grossesse.

Source : Hoen et coll., New Eng J Med, 2018, Mar; 15;378(11):985-994.



FEMELLE D'AEDES AEGYPTI, ÉLEVÉE AU VECTOPÔLE DE L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUYANE.

DES CHERCHEURS RÉCOMPENSÉS



François-Xavier Weill
Prix Eloi Colley
de l'Académie nationale
de médecine

Henrik Salje
ERC Starting Grant

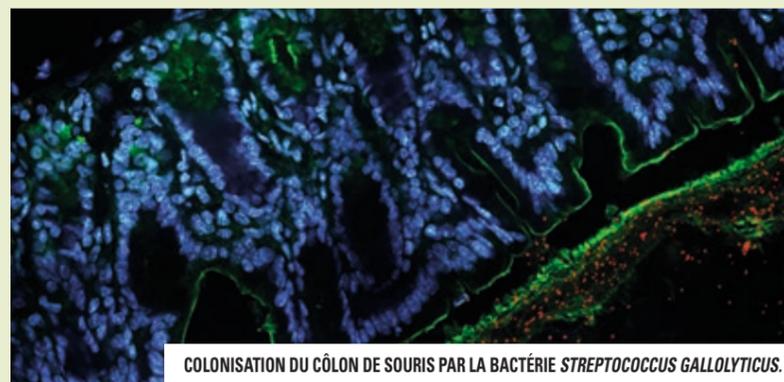
Arnaud Fontanet
Chaire annuelle de
Santé publique au
Collège de France

Le département Microbiologie



REPORTAGE DANS L'UNITÉ PATHOGÈNE D' *HELICOBACTER*.

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



COLONISATION DU CÔLON DE SOURIS PAR LA BACTÉRIE *STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS*.

LA BACTÉRIE *STREPTOCOCCUS GALLOLYTICUS* TIRE PROFIT DE L'ENVIRONNEMENT TUMORAL POUR ÉLIMINER *ENTEROCOCCUS FAECALIS* DU MICROBIOTE INTESTINAL MURIN

Le colon héberge environ 10^{13} bactéries formant le microbiote intestinal, dont la composition varie et influence le développement du cancer colorectal (CCR). Chez l'homme, en présence de tumeurs, la détection de certaines bactéries comme *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* (*Sgg*) augmente. Shaynoor Dramsi (unité Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif), en collaboration avec l'équipe de Philippe Sansonetti (unité Pathogénie microbienne moléculaire), a démontré que la quantité de bactéries *Sgg* retrouvées dans le côlon des souris avec des tumeurs était 1000 fois plus élevée comparée à celle de souris saines témoins. *Sgg* est capable de sécréter une bactériocine, appelée « gallocine », dont l'activité était accrue en conditions tumorales, lui conférant la capacité de tuer certaines bactéries du microbiote murin comme les entérocoques. *Sgg* tire donc profit des conditions tumorales pour éliminer et se substituer à des bactéries cousines dans le colon. *Sgg* constitue donc un marqueur de diagnostic potentiel pour le CCR.

Source : Aymeric L., et al., Proc Natl Acad Sci USA, 2018 Jan 9;115(2):E283-E291.

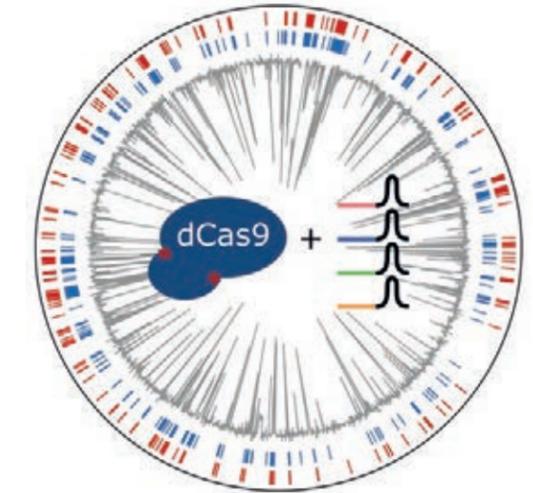
ÉPISSAGE DES PROTÉINES CHEZ LES BACTÉRIES

Les acides aminés sont les éléments fondamentaux des protéines et des peptides. L'élargissement du code génétique au-delà de la vingtaine d'acides aminés communs est essentiel en sciences de la vie. En effet, de nombreux produits naturels et antibiotiques dérivés de bactéries contiennent des acides aminés inhabituels. Utilisant une approche innovante combinant microbiologie, omics et chimie, un travail collaboratif entre Muriel Gugger (collection de cyanobactéries) et Jörn Piel (ETH Zurich, Suisse) a révélé une nouvelle stratégie bactérienne caractérisée par une modification post-traductionnelle de l'épissage des protéines qui génère ces acides aminés inhabituels dans un squelette protéique. Cette transformation a été découverte par l'étude de cyanobactéries provenant de la collection de l'Institut Pasteur (PCC) et s'est révélée être largement distribuée dans des génomes bactériens. Ces travaux ouvrent de multiples voies d'application en chimie et en biologie.

Source : Morinaka BI, et al., Science, 2018 Feb 16;359(6377):779-782.



CYANOBACTÉRIES DE LA COLLECTION DE CYANOBACTÉRIES DE L'INSTITUT PASTEUR (PCC).



DÉTECTION DES GÈNES ESSENTIELS DANS LE GÉNOME D' *ESCHERICHIA COLI* PAR CRIPLAGE CRISPR-dCas9.

COMPRENDRE LES GÉNOMES BACTÉRIENS AVEC CRISPR-dCas9

Au cours des dernières années, le système immunitaire bactérien connu sous le nom de « CRISPR-Cas9 » a été détourné pour concevoir des outils de modification génétique puissants. Un variant de la protéine Cas9, connu sous le nom de « dCas9 », peut être reprogrammé pour s'attacher à une séquence d'ADN de manière spécifique sans y introduire de modification. Cet attachement empêche l'expression des gènes, et il est ainsi possible d'éteindre n'importe quel gène dans une cellule de manière simple et efficace. Dans cette étude, nous avons programmé dCas9 pour éteindre un à un tous les gènes de la bactérie *Escherichia coli*, afin d'étudier la génétique de cette bactérie de manière systématique et mieux comprendre le rôle de certains gènes essentiels pour la croissance de la bactérie. Cette nouvelle technique pourrait se révéler extrêmement utile, notamment pour mieux comprendre la résistance des bactéries aux antibiotiques et trouver de nouvelles stratégies pour la combattre.

Source : Roussel F, et al., PLoS Genet. 2018 Nov 7;14(11):e1007749.

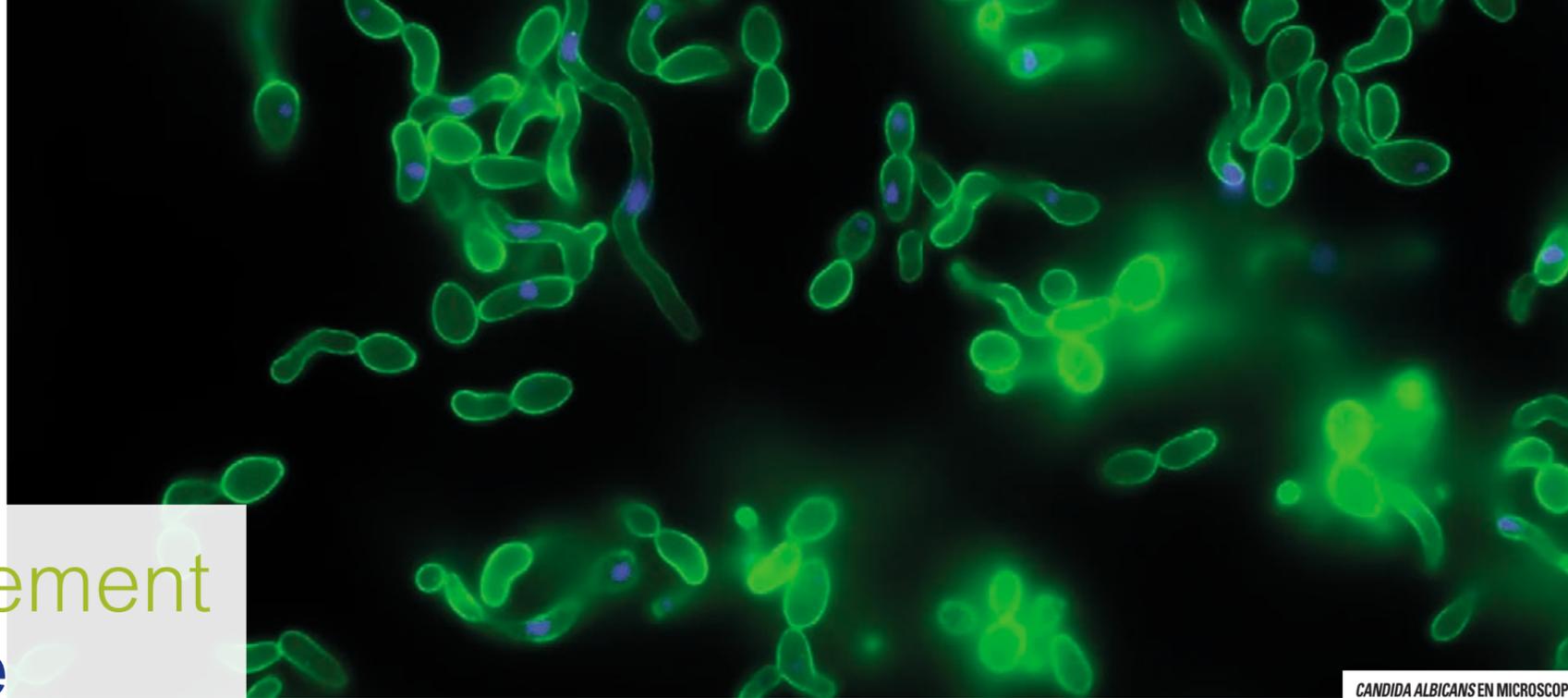
DES CHERCHEURS RÉCOMPENSÉS

Sven van Teeffelen et David Bikard
EMBO Young Investigator Award

Simonetta Gribaldo
Élue membre de l'American Academy of Microbiology

Isabelle Martin-Verstraete
Élue membre de l'Institut universitaire de France

Le département Mycologie



CANDIDA ALBICANS EN MICROSCOPIE.

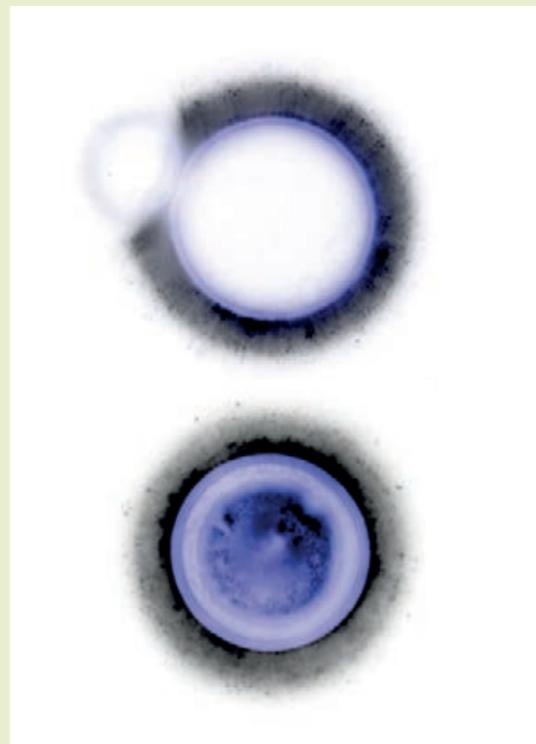
Au cours des 30 dernières années, les infections fongiques sont devenues une préoccupation majeure de santé publique.

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

LA FORMATION DES CELLULES TITAN DE *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* DÉCHIFFRÉE

Cryptococcus neoformans est une levure responsable de méningoencéphalite chez les patients ayant des déficits immunitaires. Les cellules Titan de *C. neoformans* sont des cellules géantes >100 µm, polyploïdes et dont la paroi est très épaisse. Elles sont retrouvées au cours de l'infection en quantité limitée, ce qui rend difficile leur étude. Pour comprendre le rôle des cellules Titan dans la pathobiologie de la cryptococcose, les chercheurs de l'unité de Mycologie moléculaire ont mis au point et standardisé des conditions expérimentales destinées à générer *in vitro* ces cellules. Ils ont pu montrer que les cellules Titan générées *in vitro* avaient les mêmes caractéristiques que celles obtenues *in vivo*. Ce travail a été réalisé en collaboration avec quatre équipes américaines intéressées par la biologie de *C. neoformans*. Par des approches différentes incluant l'analyse génétique de souches de référence, l'analyse des génomes de différentes souches cliniques, et l'utilisation de séries de mutants *Knock out* pour un gène d'intérêt, les chercheurs ont découvert que la voie métabolique, impliquant l'AMP cyclique, la protéine kinase A et ses régulateurs, était impliquée dans la formation de ces cellules. Ce travail ouvre des perspectives importantes pour l'étude de la genèse de ces cellules et de leur rôle au cours de l'infection.

Source : Hommel B et al., PLoS Pathog., 18 mai 2018.

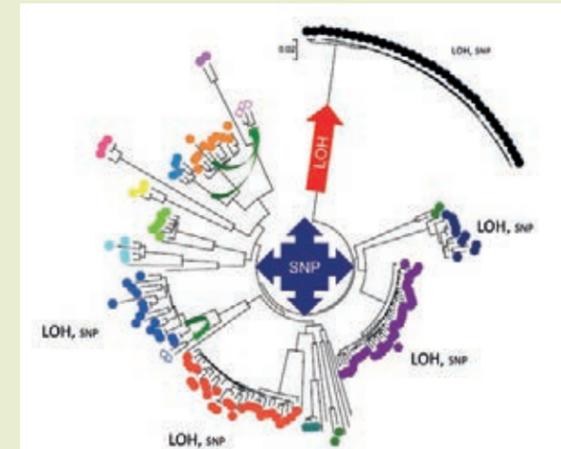


MARQUAGE DE LA CAPSULE ET DE LA PAROI DE CELLULES TITAN BOURGEONNANTE OU NON DE *CRYPTOCOCCUS NEOFORMANS* PAR IMMUNOFLOUORESCENCE ANTICAPSULAIRE (GRIS) ET MARQUAGE DE LA PAROI (BLEU).

APPARIEMENT HOMOLOGUE ADNDB-ADNDB, NOUVELLE SOURCE DE SURENROULEMENT DE L'ADN DANS LA CELLULE

L'ADN répétitif joue un rôle important dans le fonctionnement du génome chez de nombreux eucaryotes, dont l'homme. Par le passé, les chercheurs ont exploité un phénomène fongique spécifique appelé « mutation ponctuelle induite par des répétitions » (RIP) pour révéler l'existence d'un tout nouveau type de processus de reconnaissance de l'homologie de l'ADN par lequel des segments d'ADN chromosomique (répétitif) sont appariés en réseaux de triplets de paires de bases intercalées. La reconnaissance des triplets homologues pour le RIP n'était efficace qu'avec une périodicité de 11 ou 12 paires de bases, correspondant à des doubles hélices d'ADN modérément déroulées (surenroulées de façon négative). Dans cette nouvelle étude, les chercheurs ont adopté une approche plus formelle de la quantification du RIP, destinée à estimer la propension d'une paire de bases donnée à la mutation. En appliquant cette approche à une série de constructions de test caractérisées par des paires répétées rapprochées, ils démontrent désormais que la propension de l'ADN intercalaire (situé entre les deux répétitions) à muter dépend grandement de l'orientation (directe ou inversée) des répétitions. Ces chercheurs pensent que cette disparité profonde dans la propension au RIP pourrait s'expliquer par la répartition différentielle du surenroulement de l'ADN découlant de l'appariement physique des répétitions rapprochées. Cette idée fait émerger la possibilité fascinante que l'appariement ADNdb-ADNdb homologue constitue un moyen inédit de moduler les niveaux de surenroulement dans les régions riches en répétitions des génomes eucaryotes.

Source : Mazur AK et Gladyshev E., Biophys J., 21 août 2018.



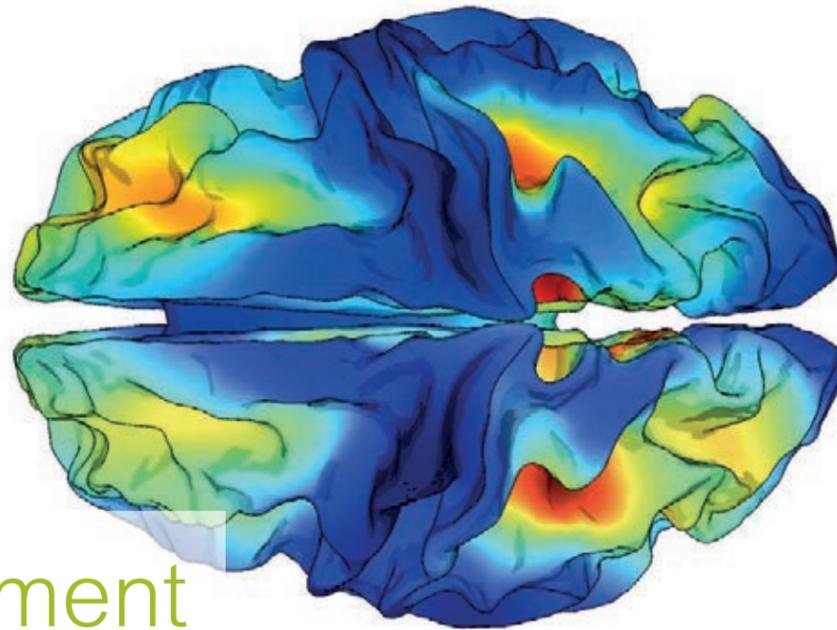
ARBRE GÉNÉTIQUE REPRÉSENTANT LA DIVERSITÉ DES SOUCHES DE *CANDIDA ALBICANS* ANALYSÉES.

DIFFÉRENTS MÉCANISMES DE REPRODUCTION MIS AU JOUR DANS LES POPULATIONS DE *CANDIDA ALBICANS*

Pour comprendre comment les pathogènes émergent et se propagent, il est important d'étudier la structure de leurs populations. Les chercheurs de l'unité Biologie et pathogénicité fongiques, en collaboration avec 12 autres équipes, ont séquencé et analysé les génomes de 182 souches de *C. albicans* isolées du monde entier, commensales ou responsables d'infections plus ou moins graves. Ce travail constitue la plus grande étude de génomique des populations à ce jour sur ce pathogène. Il confirme la reproduction majoritairement clonale de ce pathogène humain. Toutefois, il montre aussi des traces d'introgession dans le génome de certaines souches, indiquant la possibilité d'échanges génétiques entre souches dans la nature, reflet d'une reproduction parasexuée, indépendante de la méiose, qui n'avait été jusque-là observée qu'au laboratoire, ou d'une reproduction sexuée, jusqu'alors inconnue pour *C. albicans*. Le recours de *C. albicans* à la reproduction parasexuée lui est sans doute indispensable pour générer la diversité génétique et s'adapter rapidement à de nouveaux environnements, mais aussi pour se débarrasser des mutations délétères qui s'accumulent au cours de la reproduction clonale, et qui, si elles n'étaient éliminées, mèneraient à l'extinction de cette espèce.

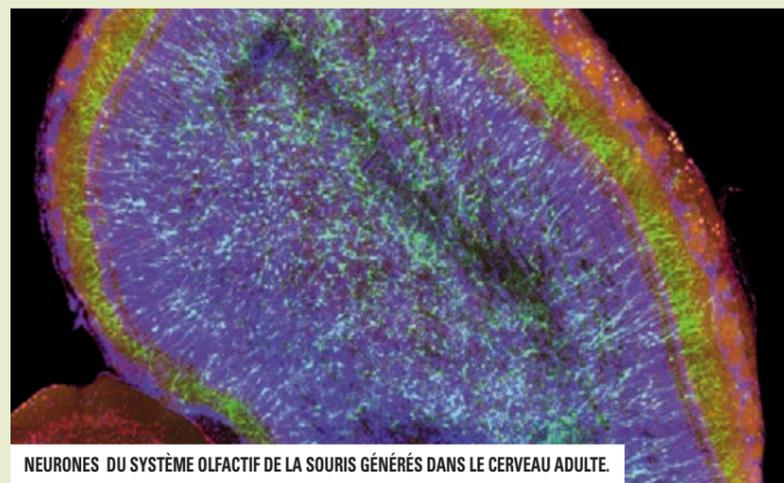
Source : Ropars J, et al., Nat Commun., 8 juin 2018.

Le département Neuroscience



CARTE DE SURFACE DU CHANGEMENT D'ÉPAISSEUR CORTICALE AVEC L'ÂGE, PENDANT L'ADOLESCENCE.

Le département Neuroscience centre ses recherches sur l'organisation et le fonctionnement du système nerveux central à différentes échelles, de la molécule au comportement. Ces connaissances sur le système nerveux sont indissociables de l'étude d'états pathologiques tels que les maladies neurologiques, les troubles comportementaux et les déficits sensoriels (surdité, autisme, addiction, neurod g n rence, troubles de l'humeur), autant de défis médicaux relevés par les chercheurs du département. Le département est dirigé par David Digregorio.



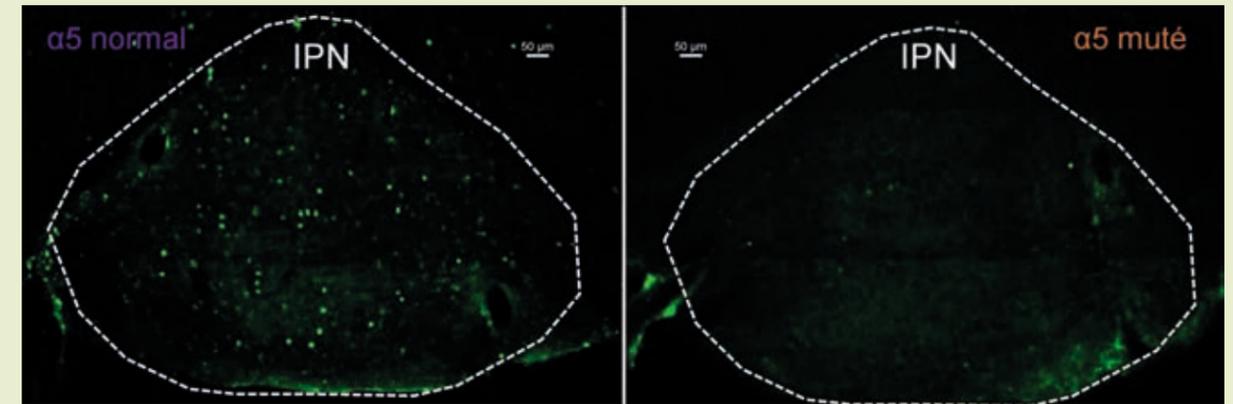
NEURONES DU SYSTÈME OLFACTIF DE LA SOURIS GÉNÉRÉS DANS LE CERVEAU ADULTE.

LES NOUVEAUX NEURONES PARTICIPENT à ÉVALUER LA PERTINENCE DE NOS EXPÉRIENCES SENSORIELLES

S'il était établi depuis plusieurs années que le cerveau adulte pouvait produire de nouveaux neurones, il restait encore à préciser les propriétés fournies par ces neurones formés tardivement. Quels avantages pouvaient-ils apporter que leurs semblables, générés peu après la naissance, ne pouvaient garantir ? Les chercheurs de l'unité Perception et mémoire se sont intéressés à la production de nouveaux neurones dans la région du cerveau responsable de l'analyse des odeurs, le bulbe olfactif. Ainsi, ils ont montré que les nouveaux neurones produits chez l'adulte réagissaient préférentiellement aux stimuli sensoriels associés à la récompense, et accéléraient l'association entre l'information sensorielle et cette récompense. Selon cette étude, les neurones générés chez l'adulte sont aussi importants pour identifier le stimulus sensoriel que la valeur positive à laquelle cette expérience sensorielle est associée. Fait marquant, les neurones générés peu après la naissance sont incapables d'assurer cette même fonction.

Source : Anne Grelat et al., PNAS, 19 février 2018.

SEVRAGE TABAGIQUE : UNE MUTATION GÉNÉTIQUE IMPLIQUÉE DANS LA RECHUTE



Maladie chronique présentant un taux élevé de rechute, le tabagisme est la première cause de mortalité évitable dans le monde. Sept millions de personnes en meurent chaque année. Principal composé psychoactif du tabac, la nicotine est responsable de cette dépendance en se fixant sur les récepteurs nicotiques présents dans le cerveau, ce qui active le circuit de la récompense et crée une sensation de bien-être. La consommation de tabac d'un individu est, par conséquent, étroitement liée à la sensibilité de ces récepteurs nicotiques, constitués de cinq sous-unités. Plusieurs études de génétique humaine à grande échelle ont récemment démontré qu'une mutation du gène CHRNA5 codant pour la sous-unité $\alpha 5$ des récepteurs nicotiques était associée à une augmentation significative du risque de tabagisme. Or, cette mutation est très présente parmi la population générale ; 35% des Européens, environ, en sont porteurs. Les

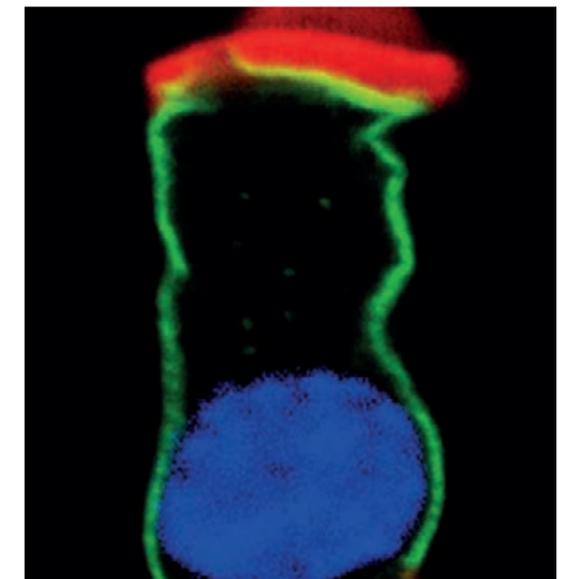
chercheurs ont introduit cette mutation chez le rat en utilisant une technique récente de génétique moléculaire et évalué son effet sur divers comportements associés à la dépendance à la nicotine. Ils ont constaté une consommation accrue de nicotine à des doses supérieures, ainsi qu'un taux plus élevé de rechute après sevrage, l'animal adoptant un comportement de recherche de nicotine. Fait intéressant, ces recherches ont révélé que cet effet sur la rechute était lié à une activation des neurones réduite dans le noyau interpédonculaire, une structure cérébrale concentrant le plus grand nombre de sous-unités $\alpha 5$ des récepteurs nicotiques. Ces résultats suggèrent qu'un médicament capable d'augmenter l'activité des récepteurs nicotiques contenant la sous-unité $\alpha 5$ pourrait réduire la consommation de tabac et le risque de rechute après sevrage.

Source : Forget B et al., Curr Biol, 26 septembre 2018.

QUAND LA THÉRAPIE GÉNIQUE AIDE   PRÉSERVER LA TRANSMISSION SYNAPTIQUE AUX NEURONES AUDITIFS

La surdité est le déficit sensoriel le plus fréquent chez l'homme. Chez un modèle reproduisant la perte d'audition post-linguale et progressive du syndrome d'Usher de type III (USH3A), il a été montré qu'au-delà de son implication dans le fonctionnement de la touffe ciliaire, la structure qui convertit le son en signal électrique, la clarine-1 (gène USH3A), est aussi essentielle pour les synapses entre la cellule sensorielle et les neurones auditifs. De manière intéressante, le transfert dans l'oreille du gène codant la clarine-1 préserve durablement l'audition, en maintenant une organisation subcellulaire et moléculaire normale des synapses auditives. Ces résultats confirment que des approches de thérapie génique pourraient traiter efficacement les pathologies des synapses auditives, pour préserver les neurones auditifs et améliorer la transmission des signaux vers le cerveau.

Source : Dulon D et al., J. Clin. Invest., 1  août 2018.



CELLULE SENSORIELLE AUDITIVE MONTRANT LA TOUFFE CILIAIRE RICHE EN FILAMENTS D'ACTINE (ROUGE) ET UNE SPECTRINE EN VERT.

Le département Parasites et insectes vecteurs

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



CYTOSQUELETTE DE *TRYPANOSOMA BRUCEI*.

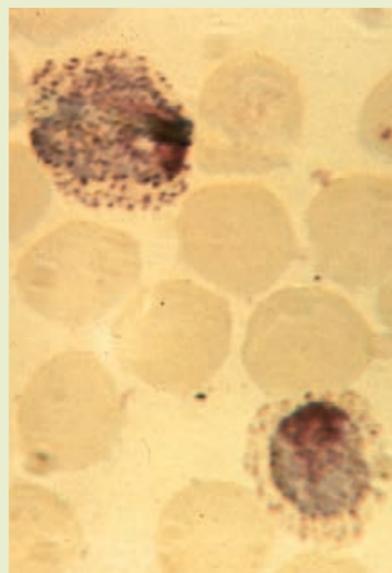
MODÉLISATION MATHÉMATIQUE DU CONTRÔLE DE *PLASMODIUM VIVAX* EN PAPOUASIE-NOUVELLE-GUINÉE

L'accès facilité aux ressources de calcul intensif et le développement de modèles d'inférence statistique aident à prédire l'impact de mesures de santé publique dans les zones impaludées. Nous avons d'abord calibré des modèles mathématiques en utilisant des données de Papouasie-Nouvelle-Guinée (PNG). Nous pouvons ainsi évaluer l'impact de la distribution de moustiquaires imprégnées d'insecticide et du traitement des cas symptomatiques sur la transmission de *P. vivax*. Dans les régions à forte prévalence comme la Nouvelle-Irlande, ces interventions ne suffisent pas à réduire assez cette transmission pour envisager son éradication.

Toutefois, dans d'autres régions comme les Highlands, la distribution soutenue de moustiquaires permettrait seule d'atteindre la phase de prééradication.

Ces prédictions sont cependant limitées par la réalité du terrain : la PNG a connu une recrudescence de cas de paludisme en 2017-2018 due à plusieurs facteurs non pris en compte par nos modèles. Parmi eux, un défaut d'approvisionnement en médicaments antipaludéens, les changements de comportements des moustiques, leur résistance croissante aux insecticides et la baisse des financements pour les campagnes de prévention. Les modèles mathématiques ne pourront à eux seuls surmonter les obstacles liés à l'éradication de *P. vivax*, mais ils apportent aux épidémiologistes et acteurs de la lutte antipaludique des informations cruciales pour y parvenir.

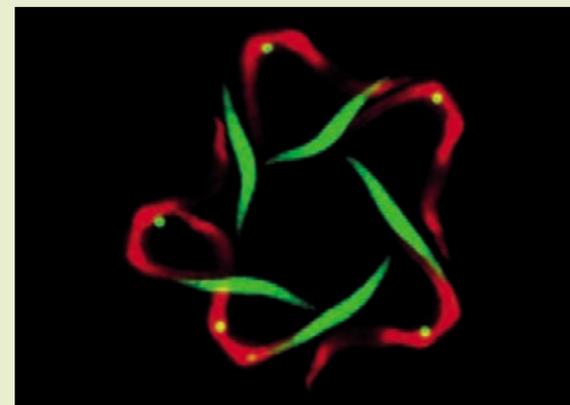
Source : White MT, et al., Nature Commun., 2018; 9(3300) ; 17 août 2018.



DÉPOUILLER LES PARASITES DU PALUDISME ET LES TUER DANS LA PEAU DE L'HÔTE

Le paludisme est une maladie causée par les parasites *Plasmodium spp* qui tue encore plus de 400 000 personnes chaque année. Chez les vertébrés, l'infection commence par l'inoculation de quelques sporozoïtes (SPZ) dans la peau de l'hôte par la piqûre d'un moustique infecté. Le principal candidat vaccin antipaludéen, RTS,S/AS01, cible la protéine majeure de surface des SPZ, à savoir la protéine circumsporozoïte (CSP), dont les mécanismes précis de protection sont peu connus. S'appuyant sur un modèle de paludisme de rongeurs, Eduardo Aliprandini et ses collaborateurs ont montré que la protection stérile conférée par les anticorps anti-CSP reposait sur l'inoculation de parasites dans la peau de l'hôte. Les SPZ y subissent une perte de vitesse et, étonnamment, meurent, leur phénotype se caractérisant par des points. La cytotoxicité des anticorps exige la translocation dépendante de la motilité et le retrait de la couche superficielle protectrice de la CSP afin de rendre la membrane parasitaire vulnérable au passage de la protéine de type perforine sécrétée par les SPZ à travers les membranes des cellules hôtes. La neutralisation des SPZ par l'anticorps anti-CSP est, par conséquent, un processus dynamique initié à l'intérieur de la peau, où les SPZ s'immobilisent ou migrent et franchissent les cellules pour progresser à travers les tissus de l'hôte au risque d'y perdre la vie.

Source : Aliprandini et al, Nature Microbiology, octobre 2018.



SYMPOSIUM CRISPR IN PARASITOLOGY

Le département PIV a tenu un symposium international intitulé *CRISPR in Parasitology* à l'Institut Pasteur de Paris, les 19 et 20 novembre 2018. Ce colloque avait pour objectif d'ouvrir le débat et de favoriser le partage d'informations/conseils sur les différentes techniques CRISPR, de l'édition génomique à l'interférence CRISPR en passant par d'autres technologies basées sur dCas9, dans le domaine de la parasitologie (*Leishmania*, *Plasmodium*, *Trypanosoma* et *Anopheles*). Des experts de chaque discipline étaient invités à présenter leurs avancées et découvertes en la matière à un public international divers. Ce rendez-vous a soutenu l'effort en faveur d'une amélioration/normalisation de la méthodologie CRISPR au sein de la communauté des chercheurs en parasitologie.



LA BONNE LONGUEUR DE FLAGELLE

Les trypanosomes sont des parasites flagellés extracellulaires responsables de la maladie du sommeil chez l'homme et de la nagana chez le bétail. Ils se développent dans la peau et le sang de leurs hôtes mammifères et sont transmis par la piqûre de la mouche tsé-tsé où ils suivent un cycle de développement complexe pour passer de l'intestin aux glandes salivaires. Après plusieurs étapes de différenciation spécifiques, caractérisées par des modifications spectaculaires de la longueur du flagelle, les trypanosomes s'adaptent à ces différents environnements. Pour expliquer comment les trypanosomes contrôlent ce processus, Éloïse Bertiaux et ses collaborateurs proposent un nouveau modèle appelé *grow-and-lock*. Ils avancent que l'organe s'allonge à une cadence linéaire jusqu'à ce qu'un événement opportun fige sa croissance. Ils montrent que la modification du rythme de croissance et/ou du moment de son interruption conduit à la formation de flagelles de différentes longueurs. Ce modèle simple pourrait également être applicable au contrôle de la longueur du flagelle d'autres eucaryotes, notamment des humains chez lesquels le dysfonctionnement de ces organelles provoque de graves maladies génétiques.

Source : Bertiaux, Morga et al., Current Biology, octobre 2018.

ET AUSSI



Gerald Spaeth

Lauréat du prix Georges Zermati 2018 pour ses travaux sur l'évolutivité de *Leishmania* et ses efforts dans l'identification de nouvelles options thérapeutiques plus réfractaires à la pharmacorésistance des parasites.



Consortium Leishield-MATI
(voir p. 73 – International)

Le département Virologie



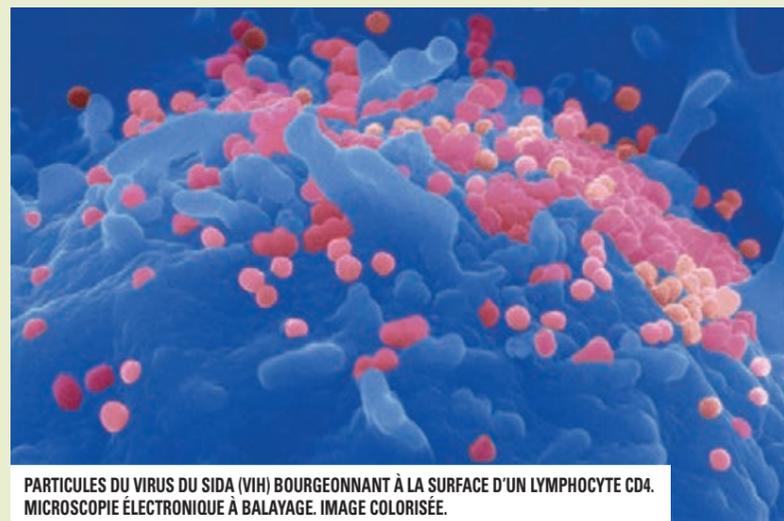
VIRUS EBOLA.

Le département Virologie se consacre à l'étude de l'organisation moléculaire et des déterminants de pathogénicité des virus, de leur multiplication et de leurs interactions avec les mécanismes de défense de l'hôte. Les virus étudiés sont les virus respiratoires comme celui de la grippe, les virus à l'origine de cancers (papillomavirus, HTLV ou les virus des hépatites B et C), les rétrovirus tels que le VIH, les virus transmis par les insectes et responsables de maladies sévères (dengue, chikungunya, fièvre jaune, microcéphalie causée par le virus Zika, fièvre de la vallée du Rift) ou encore les virus responsables de fièvres hémorragiques (virus de la fièvre de Lassa, virus Ebola). Le département est dirigé par Monique Lafon.

AFFAMER LES CELLULES INFECTÉES PAR LE VIH : UNE NOUVELLE STRATÉGIE ANTIVIRALE

Les antirétroviraux utilisés aujourd'hui sont capables de bloquer l'infection par le VIH, mais pas d'éliminer le virus de l'organisme. Le traitement doit donc être pris tout au long de la vie du patient. Le virus reste toujours présent dans les cellules réservoirs de l'hôte infecté, en particulier les lymphocytes CD4. Les chercheurs de l'unité HIV, inflammation et persistance et leurs collaborateurs ont découvert que ces cellules étaient préférentiellement ciblées par le VIH car elles avaient une forte demande énergétique et étaient de grandes consommatrices de glucose. Il devenait donc possible d'éliminer les lymphocytes infectés par le VIH en les privant de glucose. Ainsi, les scientifiques sont parvenus *ex vivo* à bloquer l'infection des lymphocytes CD4 en les traitant avec des inhibiteurs de l'activité métabolique déjà explorés en cancérologie.

Source : Valle-Casuso JC et al, Cell Metabolism, 2018.



PARTICULES DU VIRUS DU SIDA (VIH) BOURGEONNANT À LA SURFACE D'UN LYMPHOCYTE CD4. MICROSCOPIE ÉLECTRONIQUE À BALAYAGE. IMAGE COLORISÉE.

ET SI ON PARVENAIT À RENDRE MALADES LES INSECTES QUI NOUS CONTAMINENT ?

Les moustiques sont d'efficaces vecteurs de maladies comme la dengue ou Zika, car ils sont eux-mêmes insensibles à ces infections virales. Les chercheurs de l'unité Virus et ARN Interférants se sont demandé comment les moustiques résistaient à ces infections. En prenant comme modèle expérimental la mouche du vinaigre, ils ont découvert qu'après contamination, l'infection virale devenait persistante. Ils ont établi que la persistance provenait de la capacité de ces virus à produire des molécules d'ADN circulaires qui déclenchaient chez l'insecte des mécanismes de défense et qu'il suffisait d'inoculer cet ADN à une mouche non infectée pour induire une immunité protectrice. Ces travaux laissent envisager que les infections persistantes chez l'insecte pourraient être bloquées en diminuant la production des ADN viraux. Il serait alors possible de limiter la propagation des infections virales transmises par les insectes.

Source : Poirier E et al, Cell Host and Microbes, 2018.



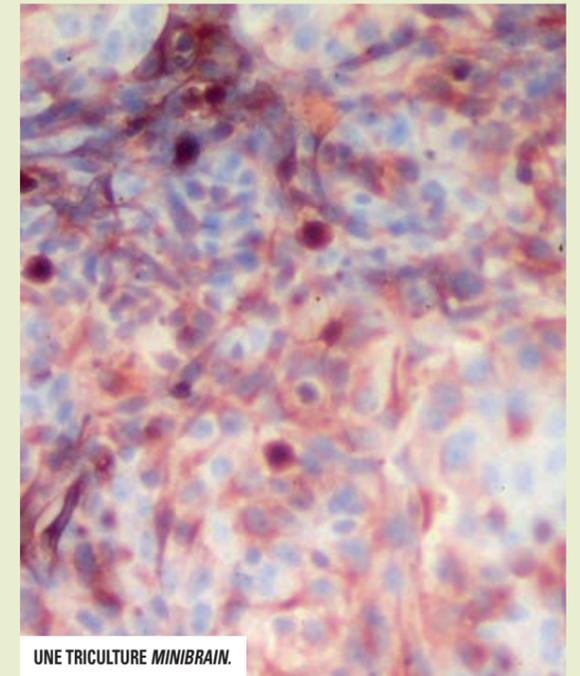
MOUCHE DU VINAIGRE, *DROSOPHILA MELANOGASTER*.

CHERCHEUR RÉCOMPENSÉ



Nadia Naffakh

Virologue moléculaire, directeur de recherche au CNRS travaillant au sein du département Virologie, dans l'unité Génétique moléculaire des virus à ARN Nadia Naffakh a reçu le prix Georges, Jacques et Elias Canetti pour ses travaux sur le virus *influenza* visant à élucider les mécanismes moléculaires utilisés par le virus pour favoriser sa multiplication. Ces recherches pourraient aboutir à l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques et à la construction d'antiviraux innovants.



UNE TRICULTURE *MINIBRAIN*.

UN MODÈLE DE CULTURE 3D MIMANT L'INTERFACE SANG-CERVEAU DE L'HOMME, LE *BBB-MINIBRAIN* ; UN NOUVEL OUTIL POUR ÉTUDIER L'ENTRÉE DES VIRUS DANS LE CERVEAU

La modélisation *in vitro* de tissus ou d'organes présente un grand intérêt pour la recherche, non seulement parce que ces modèles simplifient l'étude d'interactions complexes, mais aussi car ils limiteront, à terme le recours à l'expérimentation animale. Un modèle mimant l'interaction entre les vaisseaux sanguins cérébraux et le parenchyme nerveux de l'homme, appelé *BBB-Minibrain*, a été mis au point dans l'unité Neuro-immunologie virale. Une étude pilote utilisant une souche de vaccin vivant de fièvre jaune dont l'usage a été suspendu dans les années 80 à cause du trop grand nombre d'accidents neurologiques a établi que le *BBB-Minibrain* pouvait isoler à partir de cette souche les rares mutants qui avaient acquis la propriété d'entrer dans le système nerveux et de s'y propager. Avec le *BBB-Minibrain* les tests d'innocuité de vaccins vivants pourraient être effectués sans avoir recours à l'expérimentation animale.

Source : Da Costa A et al, Biologicals 2018.

Le Centre de santé globale

(CGH)

Le Centre de santé globale (Center for Global Health, ou CGH) vise à renforcer les actions médicales menées 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.

OUTBREAK INVESTIGATION TASK FORCE (OITF) DE PASTEUR

Créée en 2015, l'OITF de Pasteur se compose de membres du personnel du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) dont l'objectif est de participer aux ripostes en cas d'épidémie, par l'intermédiaire du réseau mondial d'alerte et d'action (GOARN) de l'Organisation mondiale de la santé, ou de répondre aux demandes d'assistance d'autres instituts du RIIP. Elle a pour mission de renforcer les capacités d'intervention en cas d'épidémie à l'échelle locale et internationale en dispensant des formations, en partageant son expérience pratique du terrain, en encourageant la collaboration au sein du RIIP et entre les partenaires afin d'enrichir les connaissances sur les maladies infectieuses à potentiel épidémique et en contribuant au dépistage, à la réponse et au contrôle des menaces de santé publique à travers le monde.

■ **Déploiements de l'OITF de Pasteur.** Constituée à l'origine d'une cohorte de 50 chercheurs issus de dix instituts du Réseau International des Instituts Pasteur, l'OITF de Pasteur, désormais dirigée par le Dr Eileen Farnon, comptait plus de 90 volontaires de 18 instituts en 2018. Cette même année, l'OITF de Pasteur a déployé six personnes via le réseau mondial d'alerte et d'action en cas d'épidémie (GOARN) de l'OMS sur les lieux de quatre ripostes (listériose en Afrique du Sud, Ebola dans la province de l'Équateur, en République démocratique du Congo (RDC), crise des réfugiés rohingyas de Cox's Bazar, au Bangladesh, et préparation à Ebola au Rwanda et au Burundi).

■ **Financement Inception octroyé à l'OITF.** L'OITF de Pasteur a reçu sa première subvention relevant du programme Inception, d'un montant de 83 500 € par an sur trois ans (2018-2020). Cette somme finance la préparation des équipes et le renforcement des capacités, ainsi que les actions en cas d'épidémie, notamment la recherche appliquée en santé publique. En 2018, elle a permis à l'OITF d'accorder quatre enveloppes de 10 000 € chacune à des scientifiques de l'Institut Pasteur et des collaborateurs du RIIP pour qu'ils mènent des études sur les maladies infectieuses émergentes à potentiel épidémique. Elle a également contribué à la prise en charge du salaire d'un spécialiste des sciences sociales engagé dans la lutte contre Ebola dans la province de l'Équateur, en RDC, dans le cadre du prolongement de son contrat; participé à l'envoi d'échantillons de l'épidémie de *monkeypox* (variole du singe) du Centre Pasteur du Cameroun à l'Institut Pasteur à des fins de séquençage, ainsi que de réactifs de

l'Institut Pasteur au Rwanda pour soutenir les activités de préparation à Ebola du ministère de la Santé en réponse à l'épidémie sévissant dans les provinces du Nord-Kivu et de l'Ituri de la RDC; et financé le déplacement de chercheurs du RIIP en Afrique pour assister à la première Conférence internationale sur les maladies infectieuses (ré)émergentes, la conférence annuelle du CDC Afrique.

DEVELOPPEMENT D'UNE PLATEFORME PANAFRICAINNE DE RENFORCEMENT DES CAPACITÉS

La plateforme panafricaine de renforcement des capacités reposera sur l'adéquation optimale entre les forces de Pasteur et les besoins réels en recherche et formation des établissements d'enseignement supérieur africains. À cette fin, trois domaines prioritaires ont été retenus :

- émergences et réémergences ;
- résistance aux antimicrobiens ;
- paludisme.

En 2018, le Dr Hans Hagen, directeur adjoint du CGH, a consulté un large panel de parties prenantes, dont des instituts du RIIP sur le continent, des universités et instituts de recherche de plusieurs pays francophones et anglophones et des organisations et auteurs d'initiatives *ad hoc*. À l'issue de leurs échanges ont été définis les deux axes d'activité suivants pour le programme.

■ **Réseaux de recherche panafricains :** intensifier les collaborations de recherche intra-africaines en mettant l'accent sur le rapprochement entre les scientifiques francophones (en particulier ceux des dix membres du Réseau International des Instituts Pasteur du continent africain) et leurs pairs non francophones.

■ **Au-delà de l'excellence scientifique :** élaborer des stratégies pratiques de conversion des recherches en développement (précoce) dans les domaines du diagnostic, de la découverte de médicaments et de la mise au point de vaccins, à l'image de la plateforme de développement de médicaments H3D mise en place par le Pr Kelly Chibale à l'université du Cap : <http://www.h3d.uct.ac.za/>.

Tout programme de renforcement des capacités vise l'acquisition de compétences, notamment de la part des jeunes chercheurs. Outre les activités pédagogiques propres à chaque consortium de recherche, un programme de formation complémentaire sera mis en place sur les thèmes importants des sciences des données, des compétences professionnelles et entrepreneuriales et de la politique scientifique. Ces plateformes



de formation complexes ne peuvent être gérées que dans le cadre de partenariats, par exemple pour la bio-informatique, avec l'Institut africain des sciences mathématiques et le réseau panafricain pour la bio-informatique H3ABionet. L'exécution de l'ensemble du programme se ferait en collaboration avec l'Académie africaine des sciences.

PROGRAMME DE MOBILITÉ « SCIENCE ET LANGUE » EN AFRIQUE

Le premier cycle de candidatures au programme de mobilité Science et langue, visant à encourager la mobilité des chercheurs en Afrique, a été clôturé. Le Dr Soanandrasana Rahelirina, de l'Institut Pasteur de Madagascar, figure parmi les six lauréats de la bourse associée. L'Institut Pasteur de Dakar accueille le Dr Kevin Ochieng Opondo de l'unité Gambie du Conseil de la recherche médicale (MRC) de l'école d'hygiène et de médecine tropicale de Londres (*London School of Hygiene and Tropical Medicine*). Ce programme est le fruit d'une collaboration entre l'Institut Pasteur, le *Wellcome Trust* et l'Académie africaine des sciences.

GLOBAL HEALTH E-ACADEMY

En 2017, le CGH a jeté les bases, avec le Centre Virchow-Villermé, de la *Global Health e-Academy*, un consortium de plusieurs universités africaines, européennes et américaines visant à soutenir l'enseignement supérieur en Afrique via des MOOCs. Dans le cadre du projet de développement de la plateforme de la *Global Health e-Academy*, le CGH a mené, en 2018, une enquête afin d'évaluer le rôle des MOOCs et la perception qu'en avaient des enseignants et étudiants de quatre établissements d'enseignement supérieur africains : l'université Cheikh-Anta-Diop de Dakar, au Sénégal, l'université du Ghana, dans la capitale ghanéenne d'Accra, la *Muhimbili University of Health and Allied Sciences*, à Dar es Salaam, en Tanzanie, et l'université d'Antananarivo, à Madagascar.

PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 : VERS UNE SANTÉ GLOBALE INTÉGRÉE

Le périmètre des départements et centres de l'Institut Pasteur – comme le CGH – évoluera, afin de mieux refléter la réalité scientifique d'aujourd'hui et d'accompagner les priorités stratégiques.



La Direction de la technologie et des programmes scientifiques

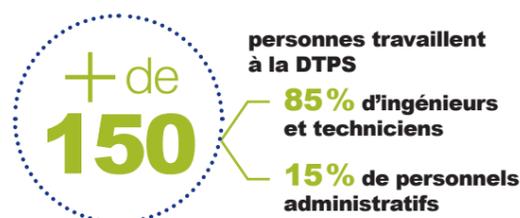
(DTPS)

Créée le 1^{er} juin 2018, la Direction de la technologie et des programmes scientifiques (DTPS) a pour ambition de dynamiser la recherche pasteurienne à travers un environnement technologique de pointe.

La Direction de la technologie et des programmes scientifiques (DTPS) répond à différents besoins clés des équipes de recherche de l'Institut Pasteur : d'une part, l'accès à des ressources et expertises de pointe dans les domaines de la technologie et de l'expérimentation animale, une des priorités du plan stratégique 2019-2023 ; d'autre part, l'obtention de financements incitatifs en phase avec la stratégie scientifique de l'Institut. Par ailleurs, la DTPS pilote une politique d'investissements technologiques et, en collaboration avec la Direction des systèmes d'information, le déploiement de technologies numériques au service du campus.

structurale, l'imagerie, le tri et phénotypage cellulaire, le criblage phénotypique, la microfluidique et la culture cellulaire 3D sont couverts. 2018 a vu la création de trois nouvelles plateformes : la plateforme Microfluidique et biomatériaux (voir encadré « Lancement de l'Organ-on-Chip Center en partenariat avec la société Emulate » p.44), la plateforme RMN Biologique et la plateforme de Nano-imagerie (voir encadré « Création de la plateforme technologique de Nano-imagerie »).

- **Le Centre de ressources et recherches animales (C2RA)** répond aux besoins en expérimentation animale des équipes de recherche et regroupe l'Animalerie centrale (AC), le Centre d'ingénierie génétique murine (CIGM) et le Centre de production et d'infection des anophèles (CEPIA).
- **Le Service des programmes incitatifs scientifiques (SPIS)** assure notamment le pilotage des programmes incitatifs à travers la mise en place d'appels à projets dont les Programmes transversaux de recherche (PTR), les Actions concertées interpasteuriennes (ACIP) et les Actions incitatives ciblées (AIC) (voir encadré « Lancement d'une nouvelle session de programmes incitatifs : PTR et ACIP – session 2019 » ci-dessous).



UNE ORGANISATION AUTOUR DE TROIS PÔLES D'EXPERTISE

■ **Le Centre de ressources et recherches technologiques (C2RT)** est constitué de quatre unités de technologie et de service (UTechS) et de 12 plateformes technologiques (PFs). Grâce à l'expertise des personnels présents au sein de ces entités, les équipes de recherche accèdent à des technologies de pointe, se forment à leur utilisation et se voient proposer des développements technologiques et méthodologiques. Des domaines aussi variés que les omiques (en particulier à l'échelle cellule unique), la conception et production de biomolécules et leur analyse

LANCEMENT D'UNE NOUVELLE SESSION DE PROGRAMMES INCITATIFS : PTR ET ACIP — SESSION 2019

Afin de faire émerger des sujets et des talents au sein de l'Institut Pasteur et du Réseau international, la DTPS a lancé, fin 2018 :

- un appel à projets PTR 2019 qui vise à soutenir des projets de recherche collaboratifs, interdisciplinaires et ambitieux dans les axes prioritaires scientifiques du plan stratégique 2019-2023 ;
- un appel à projets ACIP 2019 conjointement avec la Direction internationale ; il vise à soutenir des projets collaboratifs interpasteuriens dans le domaine de la santé publique.

CRÉATION DE LA PLATEFORME TECHNOLOGIQUE NANO-IMAGERIE

La plateforme Nano-imagerie a été créée fin 2018 suite à l'installation à l'Institut Pasteur d'un microscope électronique d'une puissance inégalée, le Titan Krios™. Dirigée par Matthijn Vos, et supervisée scientifiquement par Dorit Hanein, cette plateforme apportera à la communauté scientifique une aide technologique et méthodologique pour l'imagerie haute résolution d'échantillons biologiques (imagerie de particules uniques et cryotomographie cellulaire).

La DTPS doit relever des défis et des enjeux importants :

- **assurer le maintien d'un parc d'équipements** à l'état de l'art dans un contexte d'évolution rapide des technologies ;
- **développer et proposer de nouveaux services** aux unités de recherche adossés à des technologies de pointe ;
- **augmenter les contributions du C2RT et du C2RA** dans les projets de recherche des unités du campus ;
- **identifier les besoins stratégiques en équipements** avec les départements scientifiques en privilégiant une politique de mutualisation et de partenariat.

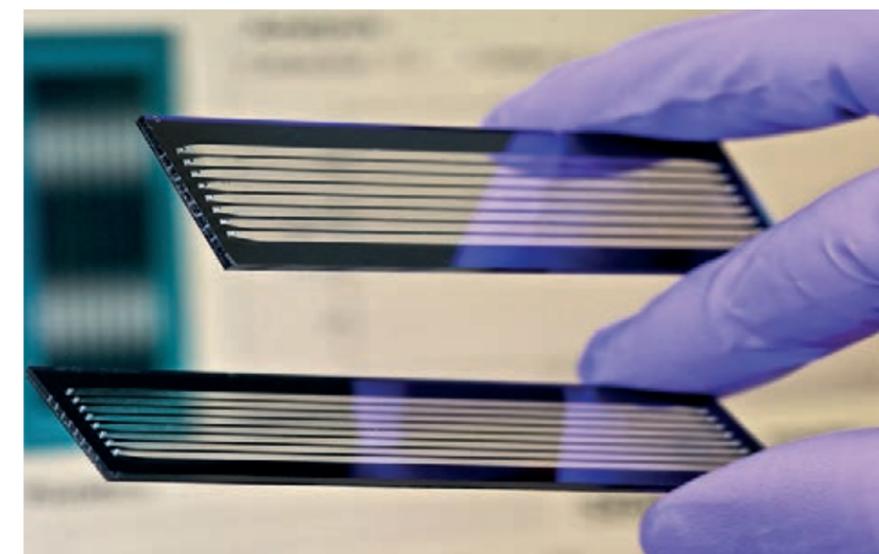
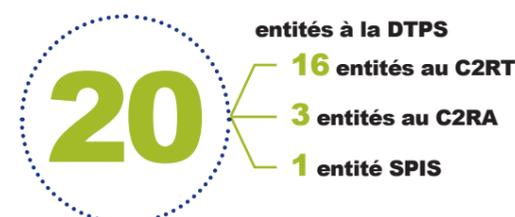
DE NOUVEAUX OUTILS ET MÉTHODES

Au cours de l'année 2018, les entités du C2RT et du C2RA ont implémenté plusieurs nouveaux outils et méthodes. Ainsi, l'AC a établi différentes lignées de souris, au patrimoine génétique très diversifié, constituant de nouveaux modèles d'étude des maladies pour réaliser des études d'association génotype-phénotype (Zhang et al., *BMC Genomics*).

Le CIGM, en collaboration avec l'unité Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques, a développé son premier modèle de rat transgénique d'addiction à la nicotine (Forget et al., *Current Biology*).

L'UTechS Cytométrie et biomarqueurs a participé au déploiement d'un *pipeline* transcriptomique à l'échelle de la cellule unique en collaboration avec l'unité Génomique et épigénomique du développement des vertébrés (Sebé-Pedrós et al, *Cell* 2018).

Enfin, le hub d'Analyse d'images a créé un logiciel d'analyse d'images multivues très volumineuses, MaMuT (Wolff et al, *E-Life*).



LANCEMENT DE L'ORGAN-ON-CHIP CENTER EN PARTENARIAT AVEC LA SOCIÉTÉ EMULATE

Ce partenariat, porté par la plateforme Biomatériaux et microfluidique dirigée par Samy Gobaa, offre aux scientifiques un accès privilégié à la technologie *Organ-on-Chip* pour développer de nouveaux types d'essais cellulaires mimant la physiologie d'un organe humain, au travers des projets propres de l'Institut Pasteur ou en collaboration entre l'Institut Pasteur et Emulate.

DE NOUVELLES RESSOURCES TECHNOLOGIQUES ET EXPÉRIMENTALES

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

L'UTechS Bio-imagerie photonique a étendu la palette de ses équipements de microscopie optique avec deux microscopes à feuillet de lumière, procurant une imagerie précise d'échantillons épais avec une moindre phototoxicité.

L'UTechS Bio-imagerie ultrastructurale s'est dotée d'un microscope électronique « cryo-CLEM » qui combine microscopie de fluorescence et microscopie électronique en cryogénie et fournit ainsi une visualisation ultrastructurale de la dynamique et des interactions protéiques.

La plateforme Production et purification de protéines recombinantes a automatisé la sélection de couples hôte/vecteur d'expression et des paramètres de culture, accélérant ainsi l'identification des conditions optimales de production et de purification d'une protéine d'intérêt.

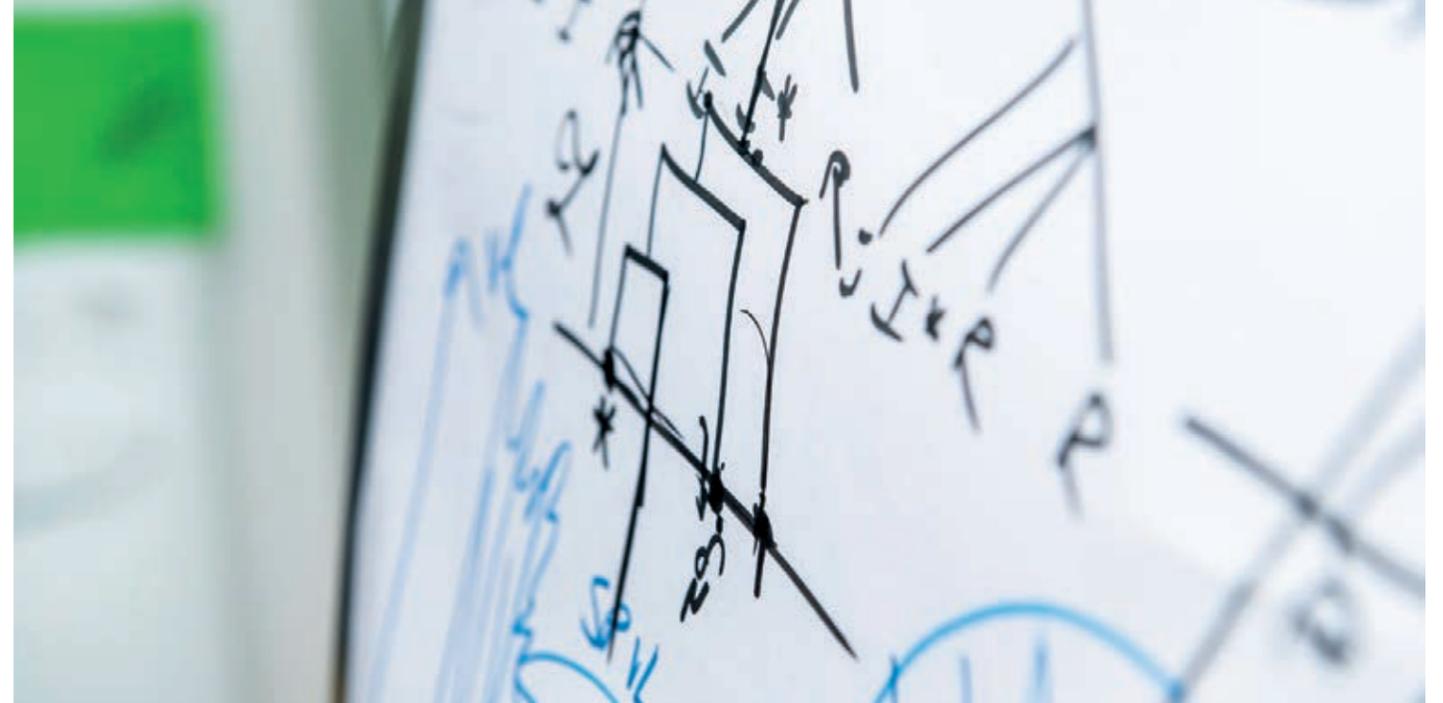
La plateforme technologique Biomix a ouvert une pièce en accès libre contenant tous le matériel utile pour réaliser les étapes d'un séquençage à haut débit en autonomie, dont des séquenceurs de type Illumina ISeq100 et NextSeq500.

L'AC a mis en place de nouveaux équipements d'anesthésie afin de faciliter la formation des utilisateurs.

Les entités du C2RT et du C2RA sont intégrées dans un environnement international. En 2018, l'UTechS Spectrométrie de masse pour la biologie est devenue le seul laboratoire français à faire partie de l'infrastructure de recherche européenne en protéomique EPIC-XS.

PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 : LES OBJECTIFS TECHNOLOGIQUES DE LA DTPS

- Étendre notre initiative de nano-imagerie en nous équipant de microscopes électroniques supplémentaires pour optimiser l'utilisation du Titan Krios™.
- Développer des méthodes d'imagerie optique pour l'étude multiéchelle des interactions hôte-pathogène.
- Renforcer nos ressources en biologie structurale via l'optimisation de nos installations.
- Offrir des ressources partagées en métabolomique pour la préparation et l'analyse d'échantillons.
- Renforcer notre capacité d'identification de nouvelles solutions diagnostiques et thérapeutiques.
- Développer des approches à haut débit pour l'identification et la production d'anticorps.
- Instaurer la collecte et l'analyse partagées des données informatisées (ELN, LIMS).



(C3BI)

Le Centre de bio-informatique, biostatistique et biologie intégrative

Après bientôt quatre ans d'activité et de succès, le C3BI, l'un des plus grands centres de bio-informatique en France, a rejoint ses nouveaux locaux en 2018 sur le campus parisien de l'Institut Pasteur. Il a produit cette année près d'une centaine de publications scientifiques.

La biologie est désormais une science computationnelle utilisant la modélisation, les statistiques et l'informatique pour analyser et exploiter à grande échelle les données *omics* (génomiques, transcriptomes, protéomes...). Les applications sont multiples, notamment en santé. À l'Institut Pasteur, le Centre de bio-informatique, biostatistique et biologie intégrative (C3BI) est une unité mixte de service et de recherche avec le CNRS (USR 3756), installée dans le bâtiment Omics inauguré le 13 septembre 2018 (voir encadré page suivante).

Le C3BI est un centre de référence national et international en bio-informatique, en disciplines connexes et en applications en biologie-santé. 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).

LES DEUX GRANDES ACTIVITÉS DU C3BI

L'espace recherche regroupe 12 unités dont les compétences vont de la modélisation mathématique à l'algorithmique, en passant par la statistique et l'apprentissage machine :

- Bio-informatique structurale;
- Modélisation mathématique des maladies infectieuses;
- Imagerie et modélisation;
- Génétique évolutive humaine;
- Génétique humaine et fonctions cognitives;
- Génomique évolutive des microbes;
- Régulation spatiale des génomes;
- Bio-informatique évolutive;
- Modélisation des processus cellulaires;
- G5¹ Génétique statistique;
- G5¹ Décision et calcul bayésiens;
- G5¹ Algorithmes pour les séquences biologiques.



BÂTIMENTS OMICS.

MADAME ANDRÉE GILLOT, GÉNÉREUSE DONATRICE AYANT CONTRIBUÉ AU FINANCEMENT DE LA CONSTRUCTION DES BÂTIMENTS OMICS.

INAUGURATION DES BÂTIMENTS OMICS

Un pôle d'expertise *omics* a été inauguré le 13 septembre 2018 sur le campus parisien de l'Institut Pasteur. Il comprend deux bâtiments. Le bâtiment Alexandre Yersin abrite plusieurs équipes de recherche du C3BI ainsi que le hub de bio-informatique et biostatistique. Le bâtiment Simone Veil abrite le pôle Biomics, la plateforme de Microbiologie mutualisée (P2M), et le laboratoire Découverte des pathogènes. Ce lieu réunit des équipes de recherche multidisciplinaires d'excellence ainsi que des technologies de pointe qui positionnent l'Institut Pasteur comme un acteur majeur, de niveau mondial, capable de générer et d'analyser des données « massives » au service d'une meilleure compréhension du vivant et de l'amélioration de la santé.

En 2018, le G5¹ Algorithmes pour les séquences biologiques (dirigé par Rayan Chikhi) a été créé dans le cadre du projet Inception. Ce G5 travaille sur les aspects fondamentaux de l'algorithmique des séquences et ses applications en génomique, métagénomique et protéomique.

Le hub bio-informatique 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).

En 2018, 84 nouveaux projets ont été pris en charge par le hub (330 depuis sa création). Le hub participe à sept nouveaux projets de longue durée, soit 18 projets longs, désormais, dont Milieu Intérieur (système immunitaire et médecine personnalisée), Afribiota (malnutrition infantile) ou encore PIBnet (analyse des génomes microbiens, découverte de nouveaux pathogènes ou d'associations nouvelles de pathogènes...). Le hub a finalisé en 2018 la construction de son équipe en intégrant 40 ingénieurs. Il accueille également deux ingénieurs de l'Institut français de bio-informatique et un ingénieur financé par Elixir, le réseau européen de bio-informatique.

LES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES DU C3BI

Les unités du C3BI ont produit 96 publications scientifiques en 2018 dans des revues scientifiques internationales de premier rang, telles que : *Science*, *Nature*, *Nature Communications*, *Nature Biotechnology*, *Elife*, *PNAS*, *American Journal of Human Genetics*, *Genome Biology*, *Nucleic Acids Research*, *Bioinformatics*, *PLoS Computational Biology*, ou *PLoS Pathogens*. Ces publications concernent des domaines variés comme :

- la résistance aux antibiotiques : modélisation tridimensionnelle de protéines pour la prédiction de la résistance aux antibiotiques ; distinction entre résistance et résilience pour utiliser les antibiotiques plus efficacement... ;
- l'apport du *machine learning* dans la reconnaissance des troubles bipolaires, dans les relations entre métabolisme cellulaire et infection par le VIH, ou encore dans une signature d'ARN pour le diagnostic et la prédiction de la sévérité de la dengue... ;

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



MEMBRES DU HUB BIO-INFORMATIQUE ET BIostatistique DANS LE HALL DU BÂTIMENT OMICS.



ORLAN, LES PHAGES D'ORLAN, 2018, PRODUCTION ORGANŌIDE/INSTITUT PASTEUR. CETTE ŒUVRE PREND PLACE AU SEIN DU HALL DES BÂTIMENTS SIMONE VEIL ET ALEXANDRE YERSIN.

l'analyse de données : une nouvelle méthode de *bootstrap* phylogénétique pour révéler le signal contenu dans les grands jeux de données – comme les données *omics* – ; ou encore une nouvelle approche intégrative pour l'analyse de données humaines à grande échelle présentée à l'*American Society of Human Genetics*.

LE PROJET INCEPTION

Le projet Inception² (Instituts Convergences, projet lancé en 2017 dans le cadre des 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. Doté de 12 M€ sur dix ans, il renforce les synergies et collaborations entre ses partenaires venant d'horizons multiples. Les équipes du C3BI sont fortement impliquées dans les projets et les enseignements soutenus par Inception. L'année 2018 a été marquée par : la création d'un laboratoire GPU expérimental pour les calculs scientifiques ; le développement de formations (analyse des données biologiques, phylogénie moléculaire, *Linking gene and function* : *Comparative genomics tools for biologists*, *Introduction to Python programming*) ; le soutien de nombreux *workshops* ; la mise en place d'une cellule d'intervention pour réagir au plus vite en cas d'émergence de pandémies majeures ; mais aussi des recrutements (doctorants, post-doctorants, et un nouveau G5).

EVALUATION ET PERSPECTIVES

Dans les années à venir, le C3BI de l'Institut Pasteur va poursuivre ses collaborations avec le CNRS, l'Inria, l'université Paris-Sciences-et-Lettres, et va également participer à l'Institut Prairie (créé en mars 2018), un lieu d'excellence dédié à l'intelligence artificielle rassemblant de nombreux partenaires académiques et industriels. Cela, en plus de toutes les actions déjà entreprises, va contribuer à renforcer l'expertise du centre, reconnue en 2018 par un comité de visite international présidé par Hugues Roest Crollius, de l'ENS : « *Le C3BI offre aux unités de recherche de l'Institut la possibilité de s'appuyer sur un groupe important d'ingénieurs qualifiés, et d'exceller dans la recherche en biologie computationnelle* ». Le comité ajoute : « *Le C3BI peut à la fois fournir des services robustes et agiles pour soutenir les projets de recherche biomédicale, et forger de nouveaux axes pour faire avancer la recherche en bio-informatique et biologie computationnelle au sein de l'Institut* ».

2. Le projet Inception rassemble des partenaires académiques qui y contribuent directement : l'Institut Pasteur, des unités mixtes CNRS/Inserm, le Centre national de génolypage du CEA, l'université Paris-Diderot, Paris-Sciences-et-Lettres (PSL), l'AP-HP, l'Inria, et l'école doctorale Frontières du Vivant (FdV).

Ce qu'ils disent de nous



Le C3BI offre aux unités de recherche de l'Institut la possibilité de s'appuyer sur un groupe important d'ingénieurs qualifiés, et d'exceller dans la recherche en biologie computationnelle. »

Comité de visite international présidé par Hugues Roest Crollius de l'ENS

LES ACTIONS DU PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 :

Le C3BI, avec l'aide de la Direction des systèmes d'information (DSI), joue un rôle clé dans le traitement des données multi-omiques et leur intégration à des modèles prédictifs. L'Institut Pasteur souhaite renforcer son expertise en intelligence artificielle afin de pouvoir analyser et interpréter les données massives générées par ses équipes et collaborateurs extérieurs.

En matière de développement technologique de pointe, les priorités consisteront à :

- imager le vivant, des molécules aux organismes ;
- explorer le métabolome, une nouvelle frontière dans la compréhension des systèmes biologiques ;
- étendre nos capacités d'analyse de cellules uniques ;
- proposer un environnement d'étude approfondie des maladies à transmission vectorielle ;
- mettre à jour de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques ;
- améliorer la gestion des données et la collaboration à l'échelle internationale.

Les partenariats académiques nationaux

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

Au travers du développement des partenariats, l'Institut Pasteur poursuit quatre grands objectifs.

- **Structurer et renforcer** les liens avec les partenaires régionaux en favorisant, entre autres, la création d'unités mixtes situées dans et/ou en dehors de l'Institut.
- **Favoriser** la venue de chercheurs appartenant à ces institutions de recherche sur le campus de l'Institut Pasteur et, réciproquement, faciliter la mobilité de chercheurs de l'Institut vers des organismes de recherche extérieurs, écoles ou universités, accompagnés éventuellement de personnel scientifique (post-docs, ingénieurs).
- **Identifier** les établissements de recherche, les équipes et les projets scientifiques pouvant s'inscrire dans ces partenariats et, en particulier, conduire à la création d'unités mixtes de recherche (UMR) et à des mobilités de personnel scientifique.
- **Promouvoir** un enseignement de très haut niveau pour accroître l'attractivité de l'Institut Pasteur pour les futures générations de chercheurs.

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

LES PARTENARIATS AVEC LES EPST

En ce qui concerne les établissements publics à caractère scientifique et technologique (EPST), les partenaires de longue date de l'Institut Pasteur sont le CNRS et l'Inserm. Le campus pasteurien héberge actuellement de nombreuses entités : équipe de recherche labellisée (ERL), unité mixte de recherche (UMR) et unité de service et de recherche (USR). Ces entités sont colabellisées, soit Institut Pasteur-CNRS (deux ERL, huit UMR et deux USR dont le Centre de bio-informatique, biostatistique et biologie intégrative (créé en 2015), soit Institut Pasteur-Inserm (une ERL et 11 unités). Par ailleurs, une équipe de l'UMR Inserm 1163, située sur le campus Necker, est co-labellisée Institut Pasteur-Institut Imagine.

L'Institut Pasteur héberge également une unité mixte Institut Pasteur-Inra (Institut national de la recherche agronomique). Récemment, pour favoriser le développement d'une recherche interdisciplinaire associant approches expérimentales et développements méthodologiques, deux unités mixtes ont été créées sur le campus de l'Institut, l'une en partenariat avec l'Institut national de recherche en informatique et en automatique (Inra), l'autre avec l'École polytechnique et le CNRS.

LES MODALITÉS DES COLLABORATIONS « RECHERCHE »

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

LES MODALITÉS DES COLLABORATIONS « ENSEIGNEMENTS »

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

LES PARTENARIATS AVEC LES UNIVERSITÉS

Ces partenariats couvrent les activités de recherche avec cinq entités mixtes hébergées sur le campus de l'Institut Pasteur et essentiellement colabellisées avec l'université Paris-Diderot, mais également les activités d'enseignement. En effet, 14 cours de l'Institut Pasteur peuvent être validés comme diplômes universitaires (DU) et 20 cours peuvent être validés comme modules d'école doctorale. Ces enseignements sont pour la plupart co-organisés avec les universités Paris-Descartes, Paris-Diderot, Sorbonne Université, Paris-Saclay et Paris-Sciences-et-Lettres (PSL). Par ailleurs, l'École Pasteur/Cnam délivre le mastère spécialisé de santé publique, accrédité par la Conférence des grandes écoles (CGE). Enfin, le programme médecine/sciences est organisé en partenariat avec l'École normale supérieure (ENS), l'Institut Curie et PSL.

LES PARTENARIATS AVEC L'AP-HP

Afin de soutenir des projets de recherche assurant le *continuum* de la recherche fondamentale issue des équipes pasteuriennes

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

L'ACCUEIL DE CHERCHEURS DITS « OREX » (ORGANISME DE RECHERCHE EXTÉRIEUR)

Les unités mixtes ont vocation d'accueillir des chercheurs et des ingénieurs OREX provenant des EPST, des Universités, de l'AP-HP, etc. Actuellement, l'Institut Pasteur compte au sein de ces structures mixtes 150 chercheurs et 40 ingénieurs salariés par les organismes partenaires et majoritairement issus du CNRS (85 chercheurs et 22 ingénieurs), de l'Inserm (39 chercheurs et 15 ingénieurs), des université Paris-Diderot (13 chercheurs-enseignants) et Paris-Descartes (cinq hospitalo-universitaires).





Soigner

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



À l'Institut Pasteur, un temple de la science et du progrès, le travail des chercheurs est au service du bien. En France et dans le monde, cette collaboration permanente autour de la science et de la médecine produit le bien. Nous le voyons dans les progrès incroyables de la santé humaine depuis dix ans, 20 ans ou 30 ans. C'est là que se situe la reconnaissance que l'humanité doit ressentir à l'égard des chercheurs, notamment ceux de l'Institut Pasteur. [...] Les Pasteuriens savent combien notre mère, Simone Veil, a aimé l'Institut Pasteur, non pas seulement comme un enfant qu'elle a sauvé¹ mais véritablement comme le centre, le cœur de son activité de ministre. Car pourquoi être ministre de la Santé si ce n'est pas d'abord pour faire progresser la science et pour faire progresser ce qui est l'essentiel de l'homme, c'est-à-dire la vie ? »

JEAN ET PIERRE-FRANÇOIS VEIL,
fils de Simone Veil
Inauguration du bâtiment Omics, le 13 septembre 2018

1. Le 12 juin 1975, Simone Veil, ministre de la Santé et de la Famille, annonce à Jacques Monod, directeur général de l'Institut Pasteur, et à Jean Royer, président de son conseil d'administration, que l'État porte à 50,5 MF la subvention dont bénéficie l'Institut. Cet apport financier considérable a sauvé l'Institut Pasteur de la grave crise financière qu'il traversait.

Le Centre de recherche translationnelle (CRT)

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

INITIER LES PROJETS TRANSLATIONNELS

L'*Open Desk* du CRT accompagne les chercheurs pour 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 internes et externes au CRT. Après une présentation concise de son projet, le chercheur acquiert une vision précise des démarches à accomplir, et est orienté vers les interlocuteurs et les services compétents qui le guideront pour le montage et la mise en œuvre du projet jusqu'à sa clôture. En 2018, suite à l'*Open Desk*, le soutien aux porteurs de projet a été renforcé et une sensibilisation en interne sur la recherche translationnelle a été réalisée avec l'aide d'un illustrateur scientifique.

NOUER DES PARTENARIATS ET ATTIRER DES MÉDECINS SUR LE CAMPUS

En complément des partenariats privilégiés signés avec l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), l'hôpital Necker et l'hôpital Sainte-Anne, le CRT finance l'accueil dans des unités de recherche de l'Institut Pasteur de professionnels hospitaliers (médecins et pharmaciens) juniors ou expérimentés pour y développer des projets de recherche translationnelle.

FAIRE ÉMERGER DE NOUVEAUX PROJETS TRANSLATIONNELS

Le panel d'événements scientifiques du CRT favorise les rencontres entre cliniciens et chercheurs pour promouvoir les collaborations. Ainsi, des médecins interviennent mensuellement sur le campus lors des Quarts d'heure Pasteur Médecine, dont les enregistrements sont ensuite mis en ligne sur la chaîne Youtube du CRT (CRT Pasteur).

Cette année, un premier chercheur a réalisé un séjour d'observation de 15 jours à l'hôpital. La thématique du vieillissement a été mise à l'honneur lors de la Journée annuelle de la recherche translationnelle et d'une rencontre (dite « storm ») entre cliniciens et chercheurs où chacun présente son expertise de manière très concise.

DÉVELOPPER DES LIENS AVEC LES ASSOCIATIONS DE PATIENTS ET LES PARTICIPANTS AUX RECHERCHES

En 2018, le CRT a organisé deux événements clés, le premier pour présenter aux patients volontaires qui participent aux recherches de l'Institut Pasteur les résultats obtenus grâce à leurs échantillons et le second pour comparer les pratiques adoptées par les institutions européennes concernant leurs relations avec les associations de patients. En parallèle, l'Institut Pasteur a signé une convention avec Thellie en 2018 par laquelle le grand public peut financer directement les projets de recherche qui le concernent via une plateforme en ligne.

49

projets translationnels ont été auditionnés à l'*Open Desk* en 2018

FAIRE AVANCER LA RECHERCHE CLINIQUE DANS LE RÉSEAU INTERNATIONAL

L'initiative INCREASE (*International Network Clinical Research Sustainable Initiatives*) a aidé à concevoir et à diffuser des projets de recherche clinique et de recherche translationnelle impliquant le RIIP comme le projet ALERRT¹, financé par l'Union européenne pour le renforcement de capacités en matière de recherche clinique dans le cadre des épidémies ou des projets spécifiques sur la coqueluche et sur le virus Zika, par exemple. Elle a également aidé à concevoir et à diffuser un outil de recueil de données (REDCap) en collaboration avec la Direction informatique.



LES TROIS STRUCTURES COMPOSANT LE CRT

La coordination clinique du CRT accompagne, suite à l'*Open Desk*, des projets de recherche menés en France et à l'international. Une enquête de satisfaction démontre que les porteurs de projet sont à 94% satisfaits du support obtenu au cours de l'année 2018. Elle conforte également la nécessité d'expliquer ses missions propres mais aussi d'adapter son support aux risques de la recherche. De plus, cette équipe et ses partenaires scientifiques ont obtenu en 2018 un financement de la Fondation Bill and Melinda Gates pour poursuivre le développement clinique du candidat vaccin dirigé contre une dysenterie bacillaire.

La plateforme ICAReB anime deux cohortes prospectives de volontaires et gère les collections de ressources biologiques associées, qui sont ouvertes à la communauté scientifique. ICAReB joue également le rôle de biobanque pour les projets de recherche d'équipes pasteurienne, comme le projet AfriBiot, qui étudie la flore du système digestif d'enfants malnutris, ou les projets en collaboration avec des équipes externes, comme le projet OHTicks, qui vise à identifier les pathogènes transmis par les tiques.

La coordination technologique du CRT est coaffiliée au Centre de ressources et recherches technologiques elle propose un catalogue unique de technologies de pointe adaptées à la recherche translationnelle. Cette année, le laboratoire de confinement P2+, où sont réalisées des expériences sur du matériel humain ou des agents infectieux a été agrandi et la plateforme a acquis un nouveau cytomètre en image et développé de nouvelles méthodes d'analyse de l'expression génétique sur cellule unique.

PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 : LES ACTIONS ENGAGEANT LE CRT

- Développer des projets en partenariat avec l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP) via un appel d'offres commun sur les thématiques prioritaires (résistance aux antimicrobiens, maladies de la connectivité cérébrale et maladies neurodégénératives).
- Créer au niveau international des liens avec des experts de santé publique et des cliniciens sur les maladies infectieuses.
- Regrouper et fédérer les forces dans le domaine de la vaccinologie associant les immunologistes, les microbiologistes et les épidémiologistes.



1. <https://www.alerrt.global>.

Les Centres nationaux de référence (CNR)

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

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

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

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

LA PLATEFORME DE MICROBIOLOGIE MUTUALISÉE (P2M) HAUTE PERFORMANCE EST OUVERTE AUX CNR EXTERNES

Opérationnelle depuis 2015, la plateforme de Microbiologie mutualisée (P2M) est dédiée au séquençage génomique¹ des souches (bactéries, virus, champignons) que reçoivent les Centres

nationaux de référence (CNR) et les Centres collaborateurs de l'Organisation mondiale de la santé (CCOMS) dans le cadre de la surveillance des maladies infectieuses. En 2018, P2M a séquençé un peu plus de 22 000 souches, dont 73 % en lien avec la surveillance des infections d'origine alimentaire.

La technique du séquençage génomique augmente le seuil de sensibilité pour la détection des épidémies. En identifiant une épidémie précocement (cas regroupés dans le temps, causés par un même type de pathogène), on mobilise rapidement les épidémiologistes qui prennent le relais pour en déterminer l'origine, et les autorités qui ordonnent de retirer de la vente l'aliment contaminé, quand il s'agit d'une source alimentaire.

Ouverte au séquençage pour des CNR externes, P2M a interagi en 2018 avec trois CNR non pasteuriens. La plateforme séquence bactéries, virus et champignons. L'expérience acquise au cours de ces quatre ans d'activité vaut aujourd'hui un très haut niveau de performance, comme l'a montré l'indicateur de taux de réussite au premier « passage » (c'est-à-dire d'obtention d'une séquence de qualité pour une information complète sur le génome) qui s'est élevé à plus de 98 % en 2018. Le délai de production des séquences va de trois jours (urgences) à dix jours maximum.

1. Séquençage génomique : technique par laquelle est déterminée la séquence des gènes constituant le génome de micro-organismes comme les bactéries, parasites, champignons ou virus.



MENINGITES : SURVEILLANCE EFFICACE ET ALERTE DONNÉE EN CÔTE D'OR

L'unité Infections bactériennes invasives à l'Institut Pasteur héberge le CNR des Méningocoques et d'*Haemophilus influenzae* et le CCOMS des méningites. En 2018, le CNR a effectué la caractérisation par séquençage du génome entier des souches des cas d'infection invasive à méningocoque du sérogroupe W à Dijon. Un de ces cas a révélé une propagation transeuropéenne.

Cela a conduit à une nouvelle campagne de vaccination chez les jeunes de 17-24 ans qui résident, étudient ou travaillent dans l'une des 153 communes concernées du département de la Côte-d'Or. Le CNR a révélé en 2018 que les infections à méningocoque du sérogroupe W pouvaient se manifester initialement par des symptômes abdominaux (douleurs du ventre et diarrhées). Ces signes cliniques ne sont pas connus pour être associés aux infections invasives à méningocoque, ce qui peut entraîner un retard de prise en charge. Un communiqué de presse a informé le public et les professionnels de santé sur ces symptômes associés, méconnus du corps médical.

Les travaux dans le CCOMS réalisés en 2018 en collaboration avec les Instituts Pasteur du réseau ont décrit l'émergence du sérogroupe W en République centrafricaine et du sérogroupe B au Maroc.

ENVISAGER L'ÉLIMINATION DU PALUDISME EN GUYANE ET SES PAYS LIMITOPHES

En 2018, le CNR paludisme a déployé en lien étroit avec le centre hospitalier de Cayenne un projet de recherche en santé publique visant à tester des approches d'élimination du paludisme sur le plateau des Guyanes. ELIMALAR (*Malaria Elimination in French Guiana*) est le nom de ce projet qui doit répondre à plusieurs questions : Qui est porteur de la maladie ? Traiter les « porteurs » bien qu'ils ne soient pas malades diminue-t-il la transmission de la maladie ? Les médicaments dérivés de l'artémisinine prescrits aujourd'hui sont-ils encore efficaces ? Si oui, doit-on craindre une sélection rapide de parasites résistants ? Soutenu par les fonds européens, l'OMS et Santé publique France, ce programme a montré que les foyers de transmission de la maladie étaient hétérogènes en Guyane. Certaines zones bien circonscrites et éloignées des structures de soins sont très touchées. L'étude de la résistance aux antipaludiques s'appuie quant à elle sur le Centre collaborateur de l'OMS pour la surveillance des résistances aux antipaludiques du laboratoire redésigné pour la période 2018-2021. Cette étude se déploie sur l'ensemble des pays du plateau des Guyanes incluant le Venezuela, le Guyana, le Suriname et le Brésil. Les signaux d'alerte concernent la résistance *in vitro* aux artémisines de *P. falciparum* au Guyana. La situation est plus calme dans les pays environnants.

PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 : LES PERSPECTIVES POUR LES CNR

1. Renforcer les liens entre l'activité de diagnostic des CNR et les travaux fondamentaux menés dans les unités de recherche.
2. Poursuivre la communication autour des activités des CNR auprès du grand public.
3. Réfléchir à l'évolution de l'organisation et du modèle économique des CNR en lien avec celle des plateformes de service.
4. Partager l'expérience de la plateforme P2M avec les autorités de santé de manière à conforter ce modèle, et à en faire un exemple aux niveaux national et international.
5. Augmenter le potentiel de recherche en postulant pour le mandat suivant (à partir de 2022) à des CNR dans les thématiques stratégiques de l'Institut.

+ de
22000

souches séquencées en 2018, dont 73 % en lien avec la surveillance des infections d'origine alimentaire

3

CNR non pasteuriens ont bénéficié de la plateforme P2M, désormais ouverte aux CNR externes

98%

Un très haut niveau de performance confirmant l'obtention d'une séquence de qualité, en quelques jours, grâce à P2M

14 CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE

- CNR Bactéries anaérobies et botulisme
- CNR Coqueluche et autres bordetelloses
- CNR Corynebactéries du complexe diphtheriae
- CNR Escherichia coli, Shigella et Salmonella
- CNR Fièvres hémorragiques virales
- CNR Hantavirus
- CNR Leptospirose
- CNR Listeria
- CNR Méningocoques et Haemophilus influenzae
- CNR Mycoses invasives et antifongiques
- CNR Peste et autres yersiniose
- CNR Rage
- CNR Vibrions et choléra
- CNR Virus des infections respiratoires (dont la grippe)

Le Centre médical

(CMIP)

Le Centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP) est l'entité de l'Institut à Paris en contact direct avec les patients : centre de vaccinations, consultations de maladies infectieuses et tropicales, de médecine des voyages, d'allergologie et centre antirabique. Il a été certifié ISO9001 v2015 en 2018.

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

LA VACCINATION ET LA MÉDECINE DES VOYAGES

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

LES CONSULTATIONS MÉDICALES

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

Certaines de ces pathologies sont suivies en collaboration avec le CHU Necker-Enfants malades, au travers du Centre d'inféctiologie 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, aux côtés des médecins pasteurien. Ensemble, ils suivent entre autres une importante file active de patients infectés par le VIH ou les virus des hépatites, à l'origine d'une activité de recherche clinique.

Ce qu'ils disent de nous



En tant qu'humanitaires, c'est un réel soulagement d'être suivis avant et après les missions par des médecins dédiés si compétents, qui se rendent compte de nos conditions médicales et connaissent les pathologies associées. Bravo et merci ! »



Permettez-moi de vous féliciter pour votre service de vaccination ; je connais l'Institut et je le fréquente depuis 30 ans pour actualiser mes vaccinations pour pouvoir voyager dans le monde entier en TOUTE SÉCURITÉ sanitaire. Cela n'a pas de prix, mais un coût plus que modique que j'acquiesce bien volontiers. Encore bravo pour tous ceux que vous sauvez. Vive notre pays et l'Institut Pasteur ! »

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



Parmi les consultations, citons la dermatologie, avec notamment la prise en charge de patients atteints de la maladie de Verneuil : le CMIP suit une importante file active de patients et constitue un centre d'expertise internationalement reconnu. Le Centre de traitement antirabique prend en charge et traite les patients suite à une exposition au virus de la rage (par morsure, griffure, léchage sur plaie ou muqueuse), le plus souvent à l'occasion d'un voyage à l'étranger. La consultation d'allergologie prend quant à elle en charge tous les types d'allergie avec son équipe pluridisciplinaire.

LA RECHERCHE CLINIQUE

Le CMIP participe à la recherche clinique, directement corrélée avec ses orientations médicales : cohortes dans le domaine de l'infection à VIH, le plus souvent en lien avec l'Agence nationale de recherche sur le sida et les hépatites virales (ANRS), physiopathologie de la maladie de Verneuil (génétique et immunologie, en collaboration avec la plateforme ICAReB, des unités du campus de l'Institut Pasteur et l'hôpital Necker), allergologie (étude des phénotypes immunitaires de patients présentant une allergie au venin de guêpe ou à la pénicilline, de concert avec une unité du campus de l'Institut Pasteur). En 2018, un projet d'essai thérapeutique comparatif dans la maladie de Verneuil a été soumis et accepté, dont l'objectif est de valider le traitement préconisé actuellement par les dermatologues du CMIP. Il devrait débuter fin 2019.

Enfin, la publication d'une étude rétrospective en 2018 a pu documenter la bonne tolérance et une réponse immunitaire correcte à une vaccination contre la fièvre jaune effectuée à distance d'une allogreffe de moelle, dans une situation où il n'existait que très peu de données publiées jusqu'alors. Les connaissances nouvelles générées par ces projets justifient pleinement la place du CMIP au sein du Centre de recherche translationnelle, et du futur Centre de vaccinologie prévu dans le cadre du nouveau plan stratégique.

PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 : UNE ACTION FORTE DU CMIP

S'appuyer sur le Centre de vaccinations internationales dans le cadre du regroupement des forces dans le domaine de la vaccinologie associant immunologistes, microbiologistes, épidémiologistes et spécialistes du vaccin ainsi que le Centre d'investigation clinique de vaccinologie Cochin-Pasteur.

71 000

vaccins administrés

53 000

passages au Centre de vaccinations internationales

12 000

consultations de pathologies infectieuses, tropicales et de médecine des voyages

3 300

consultations au centre antirabique

2 700

consultations d'allergologie



Innovover

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



« Il n'y a pas d'un côté la recherche fondamentale et de l'autre la recherche appliquée », disait Louis Pasteur. Repousser les frontières de la science ou être utile à ses contemporains, l'Institut Pasteur démontre qu'il n'y a pas à choisir puisque c'est la même chose. Ainsi, pour améliorer la santé humaine, le transfert de technologies est un geste parfaitement naturel pour un Pasteurien : j'en veux pour preuve les 290 contrats industriels signés par l'Institut en 2018, sans compter les 31 sociétés créées depuis 1997 sur la base des découvertes de ses laboratoires. Cette culture de la valorisation, l'Institut Pasteur l'entretient en hébergeant des startups sur son campus parisien et en stimulant la recherche partenariale au sein de son Institut Carnot, un dispositif qui a fait ses preuves et dont je vais à nouveau augmenter le financement en 2019. »

JÉRÔME SALOMON,
directeur général de la santé
Cérémonie de clôture des 130 ans de l'Institut Pasteur, le 13 novembre 2018

Les applications de la recherche et le transfert de technologies

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

Le développement des applications de la recherche et le transfert de technologies vers les industriels répondent à la fois aux enjeux mondiaux de santé publique et assurent une partie du financement de l'Institut Pasteur. Le développement de nouvelles approches vaccinales ou thérapeutiques est devenu une nécessité, face au défi de la résistance aux antimicrobiens et à l'ère de la théranostique et de la médecine de précision. Avec ses équipes de recherche de haut niveau, des partenariats industriels stratégiques et la création de *startups*, l'Institut Pasteur est un acteur de premier plan.

La Direction des applications de la recherche et des relations industrielles (DARRI) poursuit sa stratégie pour faire face à ces enjeux, avec des équipes qui se professionnalisent et accompagnent le processus d'innovation de A à Z : 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 une 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.

LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE AU CŒUR DES ENJEUX STRATÉGIQUES

En 2018, l'innovation s'est maintenue à un niveau élevé avec 57 déclarations d'invention (DI) enregistrées, générant le dépôt de

19 nouveaux brevets prioritaires et 32 dépôts probatoires (logiciel, savoir-faire, matériel biologique). L'année 2018 a été tout particulièrement marquée par la résolution du litige né en 2017 entre l'Institut Pasteur/Bio-Rad d'une part, et Abbott/Alere d'autre part, concernant le portefeuille stratégique des brevets HIV2 aux États-Unis. Cette résolution par un accord transactionnel permettra à l'Institut Pasteur de continuer à percevoir des redevances sur les kits de diagnostic immunologiques HIV2 et HIV1+2 jusqu'à l'expiration des brevets américains concernés. La conclusion favorable de ce litige témoigne de la vigueur de l'Institut à défendre ses droits de propriété industrielle pour contribuer au financement de la recherche.

CRÉATION DU SERVICE DE L'INNOVATION

La création du « service de l'innovation » vise à identifier des inventions pasteurienne pouvant donner à terme des solutions pour les patients, et à construire le chemin qui les y amènera, ce qui passe nécessairement par leur industrialisation. Il faut en effet aujourd'hui souvent, et notamment sur les marchés à faible rentabilité commerciale, amener les découvertes un cran plus loin pour les voir transférer à l'industrie ou attirer des capital-risqueurs, ce qui pourra se faire *via* une maturation accompagnée en interne par le service et ses scientifiques ayant une expérience de R&D industrielle. Le service accompagne également les scientifiques dans la recherche de fonds externes pour financer ces étapes. L'accompagnement de projets de développement dans le



domaine des technologies et des vaccins a été mis en place en 2018. Des premiers succès significatifs ont déjà été obtenus pour la mise en place de deux programmes de développement, l'un pour le vaccin Lassa basé sur le vecteur rougeole, réalisé avec la société Themis, qui sera financé par la *Coalition for Epidemic Preparedness Innovations* (CEPI), et l'autre pour le vaccin Shigella, financé par la Bill and Melinda Gates Foundation.

L'identification de nouvelles opportunités est basée sur une culture d'écoute et d'échange avec les scientifiques. En interne, grâce à une démarche proactive ancrée dans une bonne compréhension, les recherches les plus fondamentales sont transposées dans des applications à fort impact sociétal. Vers l'externe, un travail est réalisé en étroite collaboration avec l'équipe de *Business development* afin de mieux appréhender les attentes et besoins de nos partenaires industriels. C'est une étape essentielle pour proposer des collaborations scientifiques ciblées et suggérer des axes de développement ambitieux.

DES NOUVEAUX PARTENARIATS SE DÉVELOPPENT

Au sein du service de Transfert de technologies et entrepreneuriat, les activités conjointes des deux pôles stratégiques, *Business development* et Négociation des contrats, ont généré :

- une augmentation de 40 % du nombre de contrats signés cette année avec des partenaires industriels ;
- une réflexion sur un nouveau processus de création et d'accompagnement des *spin-off* issus de la recherche pasteurienne qui sera mise en place au cours de l'année 2019. Le *spin-off* Neurophoenix, porté par la chercheuse Monique Lafon, a également été créé avec la mission d'assurer le développement de solutions thérapeutiques innovantes pour le traitement de maladies neurodégénératives, en particulier de nature sensorielle (voir témoignage en encadré).

Ce qu'ils disent de nous



Neurophoenix, société de biotechnologie issue de l'unité Neuro-immunologie virale du département Virologie de l'Institut Pasteur, a été créée en août 2018. Nous sommes fiers de nous appuyer sur l'excellence de l'Institut et la grande qualité de ses travaux de recherche. L'objectif de la société est de développer un candidat médicament pour le traitement des neuropathies optiques à partir d'une molécule issue d'un virus qui a la propriété remarquable de réactiver les mécanismes de survie et de régénération des neurones blessés. »

Tom Shepherd, cofondateur de la startup Neurophoenix

57

déclarations d'invention (DI)

290

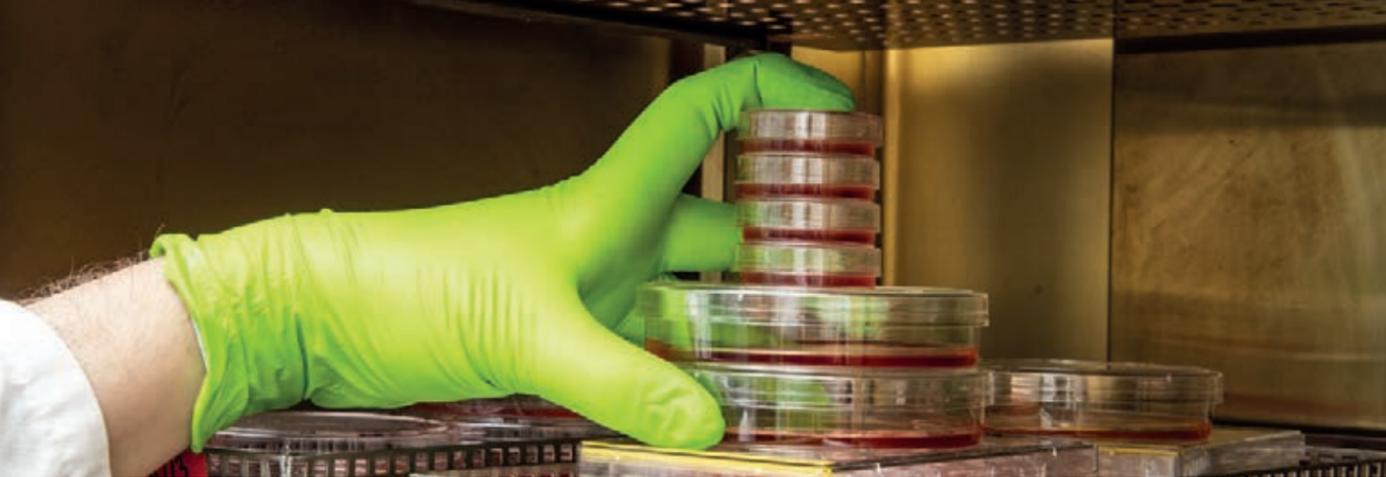
contrats industriels signés en 2018 (+40%)

19

nouveaux brevets prioritaires et 32 dépôts probatoires

254

contrats industriels en gestion



L'INSTITUT CARNOT PASTEUR MICROBES & SANTÉ

Les Instituts Carnot sont des structures de recherche publique labellisées par le ministère chargé de la Recherche pour leur engagement à mener et développer une activité R&D pour l'innovation des entreprises.

L'Institut Carnot Pasteur Microbes & Santé, qui regroupe six départements de l'Institut Pasteur (Biologie cellulaire et infection, Infection et épidémiologie, Microbiologie, Parasites et insectes vecteurs, Virologie Mycologie), a pour objectifs majeurs de soutenir la recherche sur l'impact du monde microbien en santé et d'accompagner les acteurs industriels dans le développement de produits innovants dans les domaines thérapeutique, du diagnostic et du vaccin.

En 2018, l'Institut Carnot Pasteur Microbes & Santé a identifié et soutenu des projets prospectifs en biologie et technologies à fort potentiel applicatif, et a financé des programmes de maturation et plusieurs projets interdisciplinaires, notamment avec l'Institut Carnot France Futur Élevage. Conformément aux nouvelles orientations stratégiques de l'Institut Pasteur, les actions de professionnalisation ont été privilégiées afin de favoriser le transfert technologique public-privé.

L'année 2018 a vu aboutir le projet de startup Neurophoenix soutenu par l'Institut Carnot Pasteur Microbes & Santé depuis plusieurs années. S'appuyant sur les recherches conduites par le laboratoire de Neuro-immunologie virale dirigé par le Dr Monique Lafon, la société Neurophoenix développe une molécule innovante aux propriétés à la fois neuroprotectrices et neurorégénératives. Son ambition : mettre au point un traitement thérapeutique des neuropathies optiques telles que le glaucome.

En plus des collaborations R&D avec les partenaires historiques (Sanofi, Sanofi Pasteur, bioMérieux, Bio-Rad et Moderna), l'année 2018 a été marquée par la concrétisation de nouveaux accords industriels prometteurs.

- Une collaboration originale qui a donné naissance à un centre *Organ-on-Chip* au sein de la plateforme Technologique biomatériaux et microfluidique dirigée par Samy Gobaa a été signée. L'ambition de ce partenariat est de donner aux scientifiques un accès privilégié à la technologie Emulate et de développer de nouveaux types d'essais cellulaires mimant la physiologie d'un organe humain.
- Grâce à l'acquisition de la startup pasteurienne Axenis, la société Genoway est devenue un licencié exclusif de l'Institut pour l'utilisation de plusieurs lignées de souris humanisées. En complément de cette licence, un accord de collaboration est en cours de finalisation dans le but d'améliorer et de développer de nouveaux modèles de souris humanisées notamment dans les maladies infectieuses et les maladies hépatiques, en collaboration avec le laboratoire du Pr James Di Santo.
- En s'appuyant sur l'expertise mondialement reconnue du Pr Christine Petit autour de la physiologie et de la physiopathologie moléculaire du système auditif, l'Institut Pasteur et la société Sensorion ont signé une lettre d'intention dans le but de collaborer sur plusieurs programmes de recherche afin de développer et commercialiser des candidats médicaments en thérapie génique pour la restauration, le traitement et la prévention des problèmes auditifs.

DES PARTENARIATS CLÉS SE CONSOLIDENT

- Suite à l'accord-cadre signé en 2017 avec le groupe Hoffman-Laroche facilitant les interactions avec les sociétés du groupe (Genentech, Roche Pharma, Institut Roche), un nouvel accord de collaboration R&D a été signé entre le laboratoire d'Hugo Mouquet et la société Roche Pharma destiné à développer de nouvelles approches immuno-thérapeutiques dans le traitement de l'hépatite B. Un second accord est en cours de signature dans le domaine de la neurologie et de nouveaux domaines d'intérêt commun avec la société Genentech sont actuellement explorés.
- Deux études épidémiologiques avec le partenaire historique Sanofi Pasteur ont également été mises en place en Afrique, l'une en Côte d'Ivoire pour analyser la couverture vaccinale contre la coqueluche en collaboration avec Fabien Taieb, l'autre en vue de déterminer les agents étiologiques de la méningite bactérienne aiguë pédiatrique ainsi que la distribution des sérogroupes de *Neisseria meningitidis* en Algérie, au Maroc et en Tunisie, en collaboration étroite avec le chercheur Muhamed-Kheir Taha.

- Grâce à un appel d'offres, lancé par le CEPI pour le développement de vaccins, le partenariat, déjà licencié de l'Institut Pasteur, avec la société Themis Bio dans le domaine des vaccins à vecteur rougeole est renforcé avec un accord de collaboration pour le développement d'un candidat vaccin contre le virus Lassa en collaboration avec l'équipe de Sylvain Baize.
- La collaboration avec la société Meiji, avec laquelle l'Institut Pasteur entretient d'étroites relations depuis 2011, est activement poursuivie afin d'affiner la connaissance sur les propriétés immunomodulatrices des bactéries probiotiques, bactéries clés dans la stimulation du système immunitaire, en collaboration avec les laboratoires de Gérard Eberl et Ivo Boneca.

DES ÉTUDES CLINIQUES CHEZ NOS PARTENAIRES LICENCIÉS SE POURSUIVENT

- Dans le cadre d'un projet de recherche collaboratif initié en 2011, suivi d'une licence exclusive concédée par l'Institut Pasteur en 2014, le groupe Stragen a annoncé cette année l'inclusion du premier patient dans l'essai clinique de phase I du STR-324, un antidouleur non-opioïde découvert par les équipes de Catherine Rougeot.
- Un partenariat initié en 2011 avec la société Ferring Pharmaceuticals a permis cette année d'obtenir une autorisation de la FDA pour le démarrage des essais cliniques de phase I dans le traitement des maladies inflammatoires des intestins avec un cocktail de phages mis au point avec les équipes de Laurent Debarbieux.
- Le développement de la technologie Vecteur Rougeole a permis au partenaire Themis Bio de publier d'excellents résultats de fin de phase II avec le vaccin contre le chikungunya, maladie transmise par les moustiques pour laquelle il n'existe actuellement ni traitement, ni options de prévention.



PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 : LES ENJEUX DE L'INNOVATION

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

LES AVANCÉES DE BIOASTER

Depuis sa création en 2012 par l'Institut Pasteur et le pôle de compétitivité santé Lyonbiopôle, Bioaster développe et utilise des innovations technologiques dans le domaine de la microbiologie adaptées aux besoins des industriels, afin d'accélérer le développement de solutions médicales et nutritionnelles au service de la santé humaine et animale.

Le groupe des fondateurs industriels de Bioaster, comprenant initialement Sanofi Pasteur l'Institut Mérieux et Danone Nutricia Research, a accueilli bioMérieux et Boehringer Ingelheim en 2018, signe de l'attractivité d'un tel outil pour les industriels. Côté académique, sur proposition de l'Institut Pasteur, c'est l'université de Lyon, qui a rejoint le groupe des fondateurs, avec comme objectif de renforcer l'ancrage local de Bioaster sur les deux sites de Paris et Lyon.

La coopération avec l'Institut Pasteur a pris plus d'ampleur en 2018 avec la participation conjointe à des consortiums sur des appels à projets européens d'envergure qui financeront des travaux collaboratifs sur plusieurs années, par exemple sur la tuberculose.



Enseigner

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



Il n'y a pas de recherche s'il n'y a pas de chercheurs. Défendre la recherche, c'est aussi et avant tout donner aux jeunes l'envie de s'engager dans cette voie, c'est leur offrir une formation d'excellence et la possibilité de s'épanouir dans un métier certes exigeant mais passionnant. Là encore, l'enseignement et la formation sont au cœur des missions de l'Institut Pasteur depuis sa création. Nous avons encore et toujours besoin du soutien du public pour mener à bien cette mission et former les nouvelles générations de scientifiques qui feront avancer la science au service de la santé humaine et qui, je le leur souhaite, seront peut-être les prix Nobel de demain. »

FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSSE,
prix Nobel de médecine 2008 pour l'identification du virus du sida en 1983 à l'Institut Pasteur
Le 10 octobre 2018, anniversaire des 10 ans de l'annonce du prix Nobel (6 octobre 2008)



Transmettre et partager les savoirs scientifiques

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

Chaque année, plus de 1200 étudiants, doctorants et professionnels, originaires d'environ 70 pays, participent à l'un des 60 cours et ateliers dispensés à l'Institut Pasteur, à Paris, ou au sein de l'un des 32 instituts du Réseau International des Instituts Pasteur. Plus de 600 jeunes scientifiques (300 doctorants et 300 masters) 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 SCIENCES ET EN RECHERCHE

De par l'excellence de ses recherches, l'Institut Pasteur offre un cadre unique de formation par l'expérience aux 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 donne la possibilité de suivre des cours de très haut niveau, master ou doctorat, ainsi que des cours professionnalisants en sciences reconnus par des diplômes d'université. Les cours à Paris sont organisés par des chercheurs du campus, avec la participation considérable d'enseignants issus d'organismes partenaires en France (universités Paris-Descartes et Paris-Diderot – devenues université de Paris – Paris-Saclay, Paris-Sciences-et-Lettres, Institut Curie, CNRS et 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 des enseignements, parce que les élèves se voient en permanence confrontés aux dernières avancées de la recherche, notamment en sciences de la vie et en santé publique. L'accent mis sur l'expérimentation et les travaux pratiques constitue l'une des caractéristiques fondamentales de l'enseignement pasteurien, et en fait à la fois 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 (MOOCs¹ et SPOCs²), 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. En 2018, trois ans seulement après le lancement des premiers MOOCs, 15 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 1500 à 4800 inscrits par session) et de visibilité internationale (de 95 à 151 pays). Afin de faciliter la diffusion des MOOCs de l'Institut Pasteur en Chine, un contrat a été finalisé avec une plateforme chinoise de diffusion – XuetangX via la plateforme France Université Numérique (FUN). La réalisation des MOOCs sur le site de l'Institut Pasteur est devenue prioritaire par rapport à la réalisation des enregistrements au CNAM, qui était jusqu'à présent le mode d'enregistrement privilégié.

300

doctorants sur le campus parisien de l'Institut Pasteur

Quatre nouveaux MOOCs, développés en 2018, ont fait l'objet d'une diffusion fin 2018 et début 2019 : *HIV Science* (4455 inscrits), *Viruses and Human Cancers* (3020 inscrits jusqu'à présent), *Advances in Stem Cell Biology* (diffusé à partir du 18 février 2019), et *Medical Entomology* (diffusé à partir du 18 mars 2019). Si les premiers trois MOOCs sont des premières éditions sur leur thématique respective, le MOOC *Medical Entomology* est une réactualisation d'un des MOOCs à grand succès international de l'Institut. En 2019, quatre MOOCs sont en cours de réalisation : une remise à jour complète du MOOC *Vaccinology* diffusé une première fois en 2015, un MOOC *Epigenetics*, un MOOC *Human Population and Evolutionary Genetics* et, enfin, un MOOC *Emerging and Re-emerging Viruses*. Par ailleurs, le MOOC *Resistance to Antibacterial Agents*, déjà diffusé sur FUN en 2018, a été accepté pour diffusion sur XuetangX, la meilleure plateforme de diffusion pour la Chine.

Les connaissances dans les principaux domaines scientifiques de l'Institut Pasteur sont donc maintenant presque toutes diffusées à travers le monde sous forme de MOOCs.

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. Dans ces deux domaines, l'Institut Pasteur est le premier créateur de MOOCs en France.



L'équipe des MOOCs de l'Institut Pasteur a fait évoluer cette forme d'enseignement en proposant des *guidelines* claires, en portant une attention particulière aux évaluations des étudiants et en organisant de nombreuses réunions virtuelles qui attirent des étudiants du monde entier. L'enseignement numérique développe de nouveaux cours sans présentiel, qui pourraient préfigurer les cours inversés où les étudiants, après avoir acquis les connaissances théoriques à travers les MOOCs, ne viendraient à l'Institut Pasteur que pour approfondir certains aspects de l'enseignement en petits groupes et pour des travaux pratiques. Comme dans la recherche, l'Institut Pasteur est à la tête de l'innovation dans l'enseignement.

LES PROGRAMMES DEDIES AUX ÉTUDIANTS DE NIVEAU LICENCE OU MASTER DU MONDE ENTIER

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 offre 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, ainsi que de jeunes étudiants en master issus des universités Columbia, Stanford, South Florida (États-Unis) et Cambridge (Royaume-Uni), par de récents accords passés avec ces universités. De plus,

Ce qu'ils disent de nous



L'Institut Pasteur est l'un des principaux producteurs français de MOOCs en sciences de la vie et en santé, avec des contenus scientifiques à destination de spécialistes et de professionnels de ce secteur. En à peine quatre ans, il est devenu un acteur incontournable de l'enseignement numérique en sciences de la vie en France et, grâce à ses MOOCs, il a pu toucher un grand nombre d'apprenants issu d'un nombre considérable de pays dans le monde. »

Catherine Mongenet, directrice de France Université Numérique (FUN)



dans le cadre d'un programme mené par la Pasteur Foundation USA, cinq à six stagiaires de niveau licence, originaires des États-Unis, réalisent chaque été des stages de formation par la recherche à l'Institut.

Afin de diversifier ses formations prédoctorales et se positionner parmi les leaders en innovation en biologie synthétique, l'Institut Pasteur a créé en 2015 sa propre équipe International Genetically Engineered Machine (iGEM). Depuis la création en 2004 du concours iGEM par le Massachusetts Institute of Technology (MIT), des équipes du monde entier s'affrontent afin de proposer un projet innovant en biologie synthétique. En 2018, 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 l'École supérieure de physique et

1 200

élèves par an sur le campus parisien et dans les cours du RIIP

de chimie industrielle (ESPCI), l'École nationale supérieure de création industrielles (ENSCI), la faculté de droit de l'université Paris-Sud, CentraleSupélec, Chimie ParisTech et l'École polytechnique.

LA FORMATION DES DOCTORANTS PAR LA RECHERCHE

Avec 130 unités de recherche à Paris et un réseau de 32 instituts dans le monde, l'Institut Pasteur est un creuset de formations pour de nombreux jeunes scientifiques. Environ 85 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 encadré*). 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, Paris-Diderot (devenues université de Paris en 2019), Sorbonne Université 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.

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 de pharmacie (DFGSM2), offre une formation interdisciplinaire et

intégrée qui propose une diversité et une qualité exceptionnelles d'enseignements, de conférences et de stages. Avantages : un financement des études garanti pendant les trois premières années ; un tutorat rapproché, scientifique et médical ; et un diplôme de l'ENS, en plus d'un doctorat scientifique. Le programme M/S ouvre des perspectives de carrière de haut niveau, dans le domaine académique ou les industries de santé, en France comme à l'étranger.

FORMATIONS EN APPLICATIONS DE LA RECHERCHE 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 2018, plusieurs initiatives ont été entreprises en ce sens, tout d'abord l'organisation de rencontres informelles mensuelles entre un grand témoin, entrepreneur à succès dans le domaine des biotechnologies et aussi un financeur ou responsable d'incubateurs, et les chercheurs de l'Institut Pasteur intéressés par la valorisation (opération « Dessine-moi mon entreprise », devenue le *Startup Breakfast*), ainsi que l'organisation en juillet 2018 d'un atelier de création de *startups* avec des travaux pratiques sur des projets réels issus des jeunes Pasteuriens.

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

POUR PLUS D'INFORMATIONS :
WWW.PASTEUR.FR/ENSEIGNEMENT

PROMOTION PPU 2018 « TRÉFOUËL », EN L'HONNEUR DE LA CHIMISTE THÉRÈSE TRÉFOUËL

La promotion 2018, la dixième du programme PPU de l'Institut Pasteur, a accueilli 14 étudiants, dont sept d'Europe (Allemagne, Croatie, Danemark, France, Russie, Royaume-Uni et Suisse), quatre d'Amérique (Argentine, Canada, États-Unis et Uruguay) et trois d'Asie (Chine). La proportion de doctorants européens sélectionnés a augmenté par rapport aux promotions précédentes. Le *Welcome Day* de cette promotion a été l'occasion de célébrer les 10 ans du programme PPU en mettant en valeur ses succès :

- 117 doctorants encadrés (dont 66 diplômés) ;
- mise en place des programmes satellites PPU-CNGB (*China National Biotec Group*) et PPU-EMHE (*Enhancing Mobility between Latin-American and Caribbean Countries and Europe*) créés en 2016 ;
- acquisition d'un cofinancement européen important pour les promotions 2016 et 2017, en plus d'autres cofinancements plus ponctuels ;
- obtention de prix prestigieux et internationaux par les doctorants PPU (cinq en 2017 et deux en 2018).

En 2018, comme chaque année, les étudiants travaillent dans des disciplines très différentes et interagissent lors d'activités communes (séminaires, présentations orales, retraite annuelle) encadrées par un comité scientifique dédié au programme. Plusieurs activités sont partagées avec tous les doctorants du campus, confirmant que le programme PPU est un lieu d'expérimentation de nouveaux concepts d'enseignement.



PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 : DES ACTIONS D'ENSEIGNEMENT ADAPTÉES AUX PRIORITÉS SCIENTIFIQUES

En matière d'enseignement et de formation, l'Institut Pasteur se fixe six grandes actions.

1. Créer des cours répondant aux priorités scientifiques.
2. Créer trois MOOCs/an.
3. Créer un diplôme numérique Pasteur en santé publique.
4. Élargir la diffusion et les partenariats liés aux MOOCs à des régions stratégiques (Afrique et Chine).
5. Augmenter les recettes du programme doctoral international de l'Institut Pasteur (fondations, fonds EU, mécénat, LabEx).
6. Accueillir deux étudiants du programme médecine science par an en stage ou en thèse.



Coopérer

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



Ce qui fait la particularité de l'Institut Pasteur, c'est, entre autres, son internationalité. Cette attitude remonte à ses origines ; l'institut n'existait que depuis trois ans lorsqu'il ouvrit un centre au Vietnam afin de vacciner la population contre la rage et la variole. Très rapidement, des Instituts Pasteur ont ouvert en Afrique, à Madagascar en 1900 et en Tunisie en 1905. Aujourd'hui, le Réseau International des Instituts Pasteur regroupe 32 institutions et est présent dans 25 pays sur cinq continents. Ses entités sont unies par une mission : faire progresser la recherche internationale sur les maladies infectieuses et les moyens de les combattre. C'est pour toutes ces raisons que l'Institut Pasteur est, selon moi, idéalement positionné pour montrer la voie et relever les défis les plus importants à l'échelle mondiale, au XXI^e siècle, pour la santé de tous. »

TREVOR MUNDEL,
président du programme mondial de la santé de la Fondation Bill and Melinda Gates
Cérémonie des 130 ans de l'Institut Pasteur, le 14 novembre 2018

Les faits marquants internationaux 2018

JANVIER

Douze nouvelles espèces de *Leptospira* découvertes en Nouvelle-Calédonie ¹

Un groupe de chercheurs du Réseau International des Instituts Pasteur, coordonné par l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, a décrit 12 nouvelles espèces du genre *Leptospira*. La leptospirose est une zoonose réémergente qui touche plus d'un million de personnes et est responsable de près de 60 000 morts par an à travers le monde.

Une plateforme d'infections des anophèles vecteurs de paludisme, à Madagascar ²

Installée dans la région nord-ouest de l'île, une zone de moyenne à forte prévalence du paludisme, une première plateforme d'infections des anophèles par *Plasmodium falciparum* et *Plasmodium vivax* fonctionne de novembre à mai et projette d'analyser la compétence vectorielle des populations d'anophèles vecteurs de paludisme.



FÉVRIER

Premiers résultats du projet BIRDY sur l'incidence des infections néonatales

En 2012, l'Institut Pasteur à Paris et l'Institut Pasteur de Madagascar ont initié le programme BIRDY dans l'objectif de documenter, en milieu communautaire, les infections néonatales et d'évaluer l'état de la résistance aux antibiotiques. Les premiers résultats restitués en février 2018 montrent une incidence extrêmement élevée de ces infections, 40 fois supérieure à celle observée aux États-Unis.



MARS

Une cartographie mondiale des moustiques vecteurs du virus Zika

Un groupe d'entomologistes de cinq instituts membres du Réseau International des Instituts Pasteur (Institut Pasteur à Paris, Institut Pasteur du Cambodge, Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie, Fiocruz, Institut Pasteur de Dakar) a publié dans *Microbes and Infections* une revue de la littérature sur les principaux vecteurs du virus Zika en milieu urbain et selvatique sur tous les continents.

Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Lille explorent les origines du BCG

Près de 100 ans après la découverte du BCG par Albert Calmette et Camille Guérin, des chercheurs à l'Institut Pasteur de Lille (Inserm, CNRS, université de Lille) ont procédé à l'ouverture des tubes contenant les souches originelles pour en séquencer le génome. Ces travaux serviront à faire progresser les connaissances pour développer une nouvelle version du vaccin, plus efficace contre la tuberculose.



AVRIL

Inauguration de Sciensano, un institut de recherche One Health en Belgique ³

Issu de la fusion entre l'ex-Institut scientifique de santé publique (ISP, membre du Réseau International des Instituts Pasteur) et le Centre d'étude et de recherches vétérinaires et agrochimiques (CERVA), Sciensano a fait son entrée dans le paysage de la santé belge le 1^{er} avril 2018. Ses activités sont guidées par l'interconnexion indissociable de la santé de l'homme, de l'animal et de leur environnement.

L'OMS recommande le schéma de vaccination de l'Institut Pasteur du Cambodge contre la rage ⁴

Sur la base des données d'immunogénicité et d'efficacité clinique, le schéma de vaccination antirabique post-exposition de l'Institut Pasteur du Cambodge, fondé sur trois visites comprenant deux doses de vaccin par voie intradermique aux jours 0, 3 et 7, est recommandé par l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'Institut Pasteur du Cambodge a ouvert son deuxième centre de prévention de la rage à Battambang en collaboration avec son département provincial de la santé en juillet 2018 avec l'objectif de vacciner 10 000 personnes mordues par an.



MAI

Au Brésil, une plateforme Pasteur-USP pour lutter contre les troubles neurologiques ⁵

Un groupe de scientifiques a mis en place au Brésil la première équipe de recherche issue de l'accord tripartite de l'université de São Paulo/Institut Pasteur/Fondation Oswaldo Cruz signé en 2015. Cette plateforme scientifique, grâce à une approche *One Health*, se concentrera sur les troubles neurologiques causés soit par des agents infectieux, soit par des maladies dégénératives/évolutives.

Lancement du projet H2020 Leishield-MATI à Tunis ⁶

Financé par le programme européen H2020, le projet coordonné par l'Institut Pasteur à Paris porte sur les leishmanioses cutanées. Il a pour objectif d'acquérir des connaissances scientifiques sur l'interaction parasite-vecteur-hôte et de développer de nouvelles mesures thérapeutiques et préventives. Quatre instituts du Réseau (Algérie, Maroc, Tunis et Iran) sont partenaires de ce projet.



PROGRAMMES DE MOBILITÉ ET D'ÉCHANGES ENTRE SCIENTIFIQUES DU RÉSEAU

55 scientifiques du réseau

ont pu se former grâce au programme Calmette & Yersin, dont 2 post-doctorants et 14 doctorants.

6 chercheurs du RIIP

bénéficient du programme « RIIP-Affiliate » pour développer pendant deux ans un projet scientifique commun avec une unité à l'Institut Pasteur.

12 stages de jeunes chercheurs

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

3 missions

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

3 groupes de recherche

à 4 ans (G4).

10 cours internationaux

financés par l'Association Pasteur International Network.

Les faits marquants internationaux 2018

JUILLET

Une collaboration à Hong Kong pour la création d'un centre de recherche biomédical 1

L'université de Hong Kong, l'Institut Pasteur à Paris et la société des parcs scientifiques et technologiques de Hong Kong ont signé un protocole d'accord à Paris pour la création d'un centre de recherche biomédical conjoint, sous la conduite d'une délégation de haut niveau présidée par M^{me} Carrie Lam, directrice générale de la région administrative spéciale de Hong Kong, et M. Nicholas W Yang, secrétaire à l'innovation et à la technologie.

AOUT

Malnutrition chronique chez l'enfant : une signature bactérienne intestinale inédite

Le projet Afribiota, mené par plusieurs instituts du Réseau (Paris, Madagascar et Bangui), s'attache à mieux comprendre les mécanismes sous-jacents de la malnutrition chronique. Les chercheurs ont révélé chez les enfants malnutris l'existence d'une signature bactérienne intestinale inédite caractérisée par la présence inattendue et massive de bactéries d'ordinaire inféodées au nez et à la bouche.



SEPTEMBRE

Douze ans de collaboration avec le DHHS américain sur la surveillance et la réponse aux épidémies

Avec le soutien du US Department of Health and Human Services (DHHS), à travers le projet *Alerting and Surveillance for Infections Disease Epidemics (ASIDE)*, l'Institut Pasteur à Paris et le Réseau International des Instituts Pasteur soutiennent les infrastructures de santé publique de six pays en Afrique et Asie du Sud-Est afin de développer et renforcer les capacités de préparation et de réponse aux épidémies de grippe et de maladies infectieuses émergentes ou réémergentes, en application du Règlement sanitaire international (2005). Lors d'une *meeting* organisée à Washington D.C. en septembre 2018, les différents acteurs ont dressé le bilan de ces 12 ans de partenariat et envisagé la suite de cette collaboration.



NOVEMBRE



L'Institut Pasteur de Guinée inaugure son premier laboratoire à Conakry 2

Le premier laboratoire de l'Institut Pasteur de Guinée a été officiellement inauguré le 22 octobre 2018 en présence notamment de quatre ministres guinéens et de l'ambassadeur de France en Guinée et Sierra Leone. Abrisé gracieusement au sein de l'université Gamal Abdel Nasser de Conakry, le laboratoire Pasteur est dédié principalement aux activités de santé publique, de surveillance et de recherche. Grâce au soutien du ministère français de l'Europe et des Affaires étrangères et d'Expertise France dans le cadre du programme LAB-NET, 230 m² ont été transformés en une plateforme moderne de formation et de recherche pour le bénéfice de la Guinée. Laboratoire expert en diagnostic moléculaire des pathogènes émergents, il agira en soutien du réseau national des laboratoires.



Didier Koumavi Ekouevi lauréat du prix Dedonder-Clayton 2018

À l'occasion du 4^e symposium scientifique du Réseau International des Instituts Pasteur, le Dr Didier K. Ekouevi a été récompensé du prix Dedonder-Clayton 2018. Chef du département de santé publique à l'université de Lomé au Togo, le Dr Ekouevi a été félicité pour son travail sur l'épidémiologie de l'infection au papillomavirus humain et aux infections sexuellement transmissibles associées à ce virus, ainsi que pour ses études sur le VIH en Afrique.



Symposium Combating Resistance : microbes and vectors 3

La 4^e édition du symposium du Réseau International des Instituts Pasteur a réuni les 15 et 16 novembre 2018 à l'Institut Pasteur (Paris) près de 350 participants venus du monde entier. Au programme, des interventions variées sur le thème de la résistance des microbes et des vecteurs des membres de l'ensemble du réseau. En amont, le Conseil annuel des directeurs du Réseau International des Instituts Pasteur s'est tenu du 13 au 14 novembre 2018 à Paris. Les représentants des 32 instituts membres ont pu échanger durant deux jours sur les axes de développement du réseau.



DECEMBRE

Un partenariat pour la reconstruction du laboratoire national de santé du Myanmar

L'AFD, l'Institut Pasteur et la Fondation Mérieux s'engagent mutuellement dans un projet de 27 M€ qui dotera le Myanmar (Birmanie) à Rangoun d'un laboratoire national de référence de haute sécurité. Il renforcera ses capacités en matière de diagnostic, pour que la population, et notamment les plus vulnérables, soit mieux protégée des épidémies et des maladies émergentes. Une convention de délégation de subvention de l'Union européenne de 5 M€ en faveur de l'Institut Pasteur a été signée par l'AFD avec l'Institut Pasteur le 21 décembre 2018, parallèlement à la signature d'un MoU entre la Fondation Mérieux et l'AFD sur le même projet.



Découverte



Vie scientifique



Santé publique



Événement



Prix - distinction



Soutenir

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



Lorsque j'avais 24 ans, je suis venue au centre de vaccination de l'Institut Pasteur avant un voyage. Et, en quittant les lieux, en franchissant les grilles, je me le rappelle comme si c'était ce matin, j'ai dit à mon mari : « Si nous n'avons pas d'enfant, notre enfant, ce sera ici ». Et ce fut, ce jour-là, une décision contre laquelle nous n'avons jamais eu l'idée d'hésiter. Et nous avons, je pense, tout mis en œuvre pour faire honneur à cette promesse que nous nous étions faite. C'était une volonté folle de faire quelque chose, de donner une vie intelligente à notre existence. Je me sens honorée et comblée puisque l'Institut Pasteur est universellement qualifié d'exceptionnel pour ses contributions nombreuses à l'amélioration de la santé de chacun. »

M^{ME} ANDRÉE GILLOT,

donatrice de l'Institut Pasteur ayant contribué par sa générosité à la création du bâtiment Omics, destiné à explorer les possibilités offertes par le *big data*
Inauguration du bâtiment Omics, le 13 septembre 2018. Elle fêtait ce jour-là ses 94 ans.

Synthèse financière 2018

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 RESSOURCES



Comme l'indique le compte d'emploi des ressources 2018 de l'Institut Pasteur, les ressources de l'exercice inscrites au compte de résultat s'élèvent à 289,1 M€ et sont réparties de la façon suivante.

89,6 M€ Ressources collectées auprès du public
Dons et legs collectés directement et revenus du patrimoine financier et immobilier issu de la générosité publique

58,9 M€ Subventions publiques
Subvention du ministère de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation et contribution de Santé publique France au financement des 14 Centres nationaux de référence gérés par l'Institut Pasteur

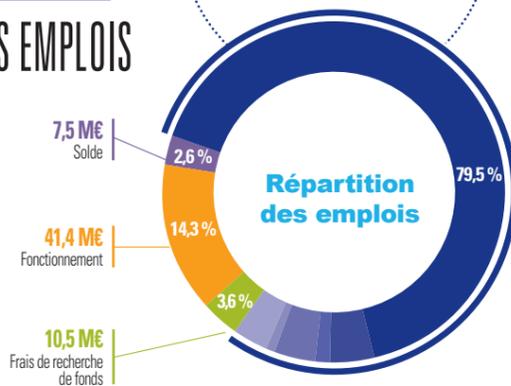
54,4 M€ Autres concours publics
Conventions de recherche de financeurs publics

74,3 M€ Ressources propres
Produits industriels (29,1 M€), ventes et services (16,2 M€), autres produits financiers (23,6 M€), autres ressources (5,4 M€)

11,8 M€ Autres fonds privés
Conventions de mécénat (6,7 M€) et autres conventions de financeurs privés

289,1 M€

LES EMPLOIS

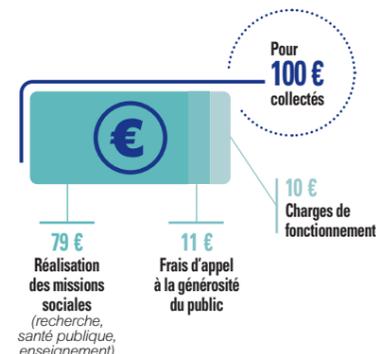


Les ressources inscrites au compte de résultat financent les missions sociales de l'Institut pour 229,7 M€, son fonctionnement à hauteur de 41,4 M€ et les frais de recherche de fonds pour 10,5 M€, le solde finançant les actions et les investissements sur le long terme.

Les missions sociales
190,6 M€ Recherche
11,7 M€ Actions de santé publique
4,2 M€ Enseignement
11,3 M€ Développement des applications de la recherche
2,9 M€ Versements à d'autres organismes
8,9 M€ Actions réalisées à l'étranger

LA GÉNÉROSITÉ DU PUBLIC

La contribution de la générosité publique au sein des sources de financement de l'Institut Pasteur est croissante. 89,6 M€ ont été collectés en 2018¹. Au-delà des missions sociales, la générosité publique collectée en 2018 a financé les charges de collecte de fonds et de fonctionnement de l'Institut Pasteur.



1. Voir graphique supra et compte emploi des ressources 2018 de l'Institut Pasteur, dans le rapport financier.

LE PATRIMOINE DE L'INSTITUT PASTEUR

Fondation reconnue d'utilité publique depuis sa création en 1887, l'Institut Pasteur se doit également de détenir et de faire prospérer un patrimoine qui s'est constitué au cours de son histoire. Ce patrimoine a pour objectif de pérenniser l'action de la Fondation, en dégageant annuellement les ressources propres à assurer ses missions d'intérêt général ; la bonne gestion de ce patrimoine garantit sa capacité à réaliser ses missions sociales sur le long terme.

Le patrimoine productif de l'Institut Pasteur est constitué essentiellement de quatre types de biens : l'immobilier de rapport ; les placements financiers à long terme ; le capital-investissement ; la trésorerie.

EN 2018	M€	%
Total	780	100
Immobilier	166	21
Valeurs mobilières	569	73
Capital-investissement	6	1
Trésorerie	39	5

Le patrimoine productif représente l'équivalent de 2,3 fois les charges d'exploitation annuelles de l'Institut Pasteur (ratio établi à fin 2018). Ce patrimoine a généré 34,8 M€ au cours de l'exercice 2018, inscrits au compte de résultat de l'exercice. Il est en diminution de 2,4 M€ par rapport à 2017.

LES REVENUS DU PATRIMOINE

EN 2018	M€
Total	34,8
Immobilier	6,5
Valeurs mobilières	25,4
Trésorerie	3

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 » Paris, et les Instituts de la Guadeloupe et la Guyane.

RÉALISÉ EN 2018	M€
Produits d'exploitation Institut Pasteur	294
Charges d'exploitation Institut Pasteur	332
Contribution IP Guadeloupe et IP Guyane	-1,6
Résultat d'exploitation	-39,5
Résultat financier Institut Pasteur	29,3
Contribution IP Guadeloupe et IP Guyane	-0,0
Résultat financier	29,3
Résultat courant	-10,3
Résultat exceptionnel Institut Pasteur	-20,3
Contribution IP Guadeloupe et IP Guyane	-0,0
Résultat exceptionnel	-20,3
RÉSULTAT NET	-30,6

Le résultat courant affiche en 2018 un déficit de 10,3 M€ contre 8,9 M€ en 2017. Ce déficit est imputable à hauteur de 1,6 M€ aux établissements hors métropole et à 8,7 M€ au campus parisien de l'Institut Pasteur. Ce déficit courant résulte de la progression des charges que ni les produits d'exploitation ni les produits financiers issus des placements à court et long termes ne peuvent financer sur l'exercice ; et ce, malgré l'accroissement des ressources financières liées aux legs et donations.

Le résultat exceptionnel est déficitaire de 20,3 M€ en raison de l'évolution négative des marchés financiers sur les derniers mois de 2018. Cette évolution s'est traduite par une moins-value latente sur les titres stables de placement financier, constatée au 31/12/18 et provisionnée à hauteur de 40,9 M€.

Ce déficit exceptionnel conduit à un résultat net de -30,6 M€ vs 0,1 M€ en 2017.

Promouvoir le développement durable

Dans son plan stratégique 2019-2023, l'Institut Pasteur renouvelle son engagement en matière de développement durable et maintient ainsi la dynamique initiée il y a presque dix ans.

En 2018, l'Institut Pasteur a publié sa première rétrospective de dix ans d'action en faveur du développement durable. Parmi les actions notables, deux projets (Campus vert et Campus responsables) sont pilotés par le pôle « environnement-développement durable » du service Qualité, environnement et développement durable.

Lancé en 2010, Campus vert est destiné à promouvoir et à renforcer les pratiques de l'Institut Pasteur en faveur de l'environnement. Ce projet s'organise autour des trois axes que sont la préservation des ressources, la prévention des pollutions et le partage des idées et des bonnes pratiques. Il est régulièrement enrichi grâce aux Pasteuriens qui transmettent leurs idées et suggestions en faveur du développement durable. Depuis 2014, Campus vert est devenu le pilier environnemental d'un projet plus global en faveur du développement durable appelé « Campus responsables ».

GAGNANT DU CONCOURS STUDENTS FOR GREEN WATTS

Du 1^{er} au 30 avril 2018, l'Institut Pasteur et de grandes écoles françaises (EM, ISCOM, Paris Business School et ESSCA) ont participé au concours *Students for Green Watts* organisé par la jeune startup Origo, qui fournit des garanties d'origine d'électricité verte. Ce concours est soutenu par le réseau Campus responsables

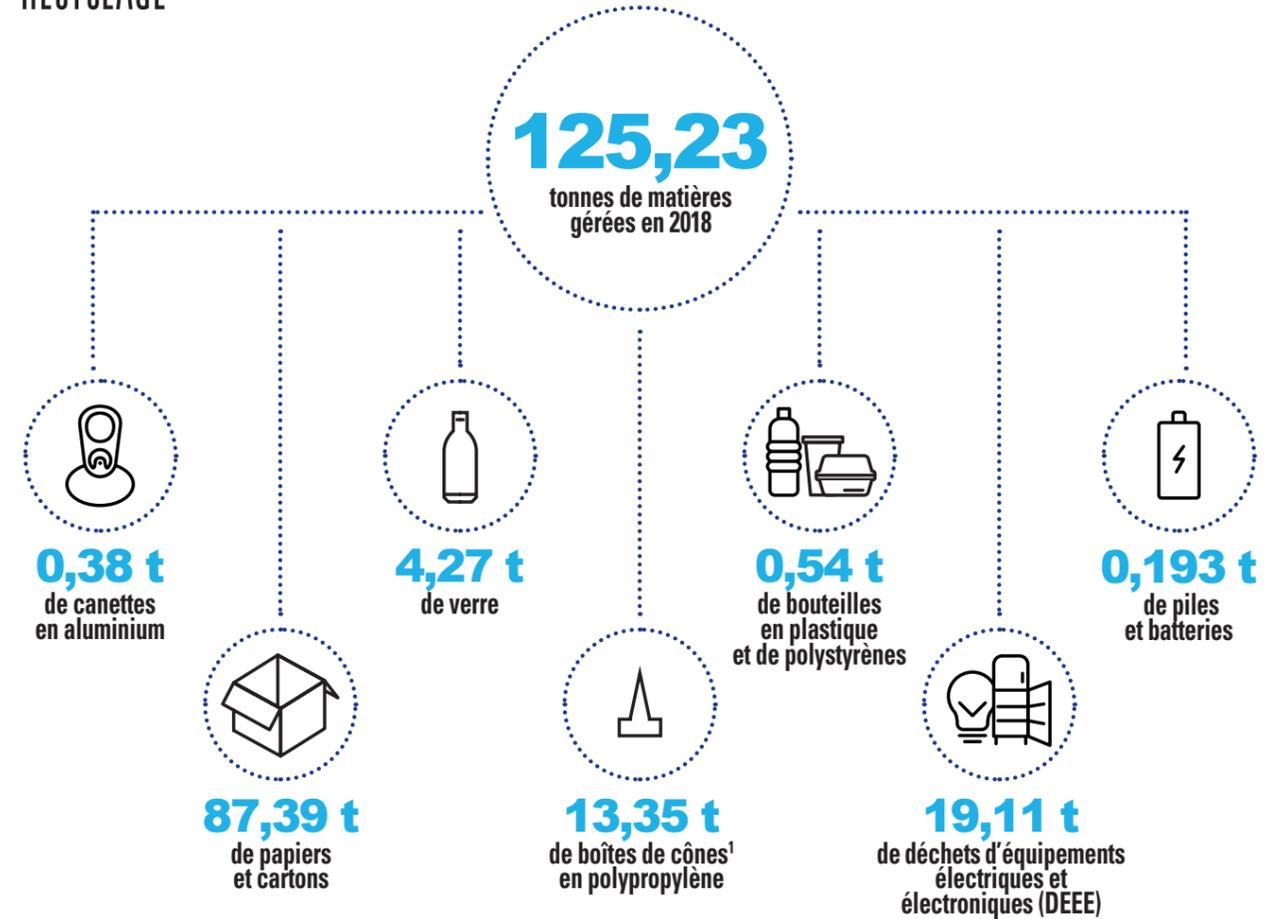
(réseau français des grandes écoles et universités françaises engagées pour le développement durable). Ces garanties tracent l'électricité du producteur au consommateur en toute transparence. Après un mois de concours, l'Institut Pasteur est arrivé premier en récoltant 123 « *J'aime* ». Suivi de près par l'EM, qui arrive en deuxième position avec 103 votes, il remporte deux mois de garantie d'électricité verte, à partir du 1^{er} mai 2018.

APPORT VOLONTAIRE POUR LES DÉCHETS DE BUREAU

En juin 2018, l'Institut Pasteur a instauré l'apport volontaire des déchets de bureau dans deux de ses bâtiments. L'objectif est de responsabiliser les équipes en optant pour la mise en place d'une nouvelle méthode de collecte et d'élimination des déchets de bureau. Ainsi, les papiers sont triés séparément des autres déchets non dangereux grâce aux deux collecteurs installés dans un espace de tri mutualisé à chaque étage (l'espace de convivialité ou la zone du copieur).

Après six mois de déploiement, la quantité de papiers collectés représente 128,70 kg, soit l'équivalent de 25 740 feuilles A4. La présence de matières indésirables dans le flux papier étant quasi nulle, une valorisation matière est possible par le prestataire de recyclage et valorisation de l'Institut Pasteur.

RECYCLAGE



AUTRE VALORISATION

7,67 t de biodéchets déshydratés



RÉUTILISATION

18,62 t de palettes



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

LE PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 LES ACTIONS EN TERMES DE DÉVELOPPEMENT DURABLE

Le développement durable est ancré dans l'ADN de l'Institut Pasteur, au cœur de ses missions de recherche, de santé publique, d'enseignement, et de développement des applications de la recherche. Le développement durable est présent, dans le plan stratégique, au travers de sujets comme la qualité de vie au travail, l'éthique, ou encore le développement des interactions entre l'Institut Pasteur et la société civile. Dans le cadre du 8^e objectif de ce plan (« poursuivre la transformation du campus »), les schémas directeurs immobiliers et développement durable seront articulés afin d'intégrer dès la conception des constructions et des rénovations les exigences réglementaires et normatives environnementales.



L'équipe ressources humaines accompagne la communauté pasteurienne

Cette année 2018 a été marquée par la poursuite des engagements RH auprès des Pasteuriens, pour les accompagner au mieux dans leur quotidien et construire ensemble un environnement de travail de qualité.

Poursuivant la modernisation et la simplification de leurs pratiques initiées ces dernières années, les équipes RH de l'Institut Pasteur ont déployé en 2018 des actions pour mieux répondre aux besoins du campus.

FACILITER, AIDER, CONSEILLER

■ **De nouveaux outils digitalisés** ont été mis en œuvre pour mieux accompagner responsables et assistantes dans leurs demandes d'accueil de collaborateurs stagiaires ou Orex¹. Une application d'aide au diagnostic d'accueil et un module de recrutement/accueil spécifique ont amélioré le traitement des dossiers.

■ **Des outils d'information** destinés aux chercheurs ressortissants étrangers ont répondu à leurs nombreuses questions administratives (visa et titre de séjour, sécurité sociale, logement, banque, impôts, etc.).

■ **L'optimisation des process RH** s'est également matérialisée grâce à un nouveau calendrier des campagnes RH (évaluation annuelle et professionnelle avec de nouveaux formulaires digitalisés, formation, besoins de recrutement, rémunération, promotions, etc.).

■ **La Mission d'accueil, d'accompagnement et de suivi des carrières des chercheurs (MAASCC)** a poursuivi son action pour proposer aux masters, doctorants, chercheurs et ingénieurs un suivi de carrière et un parcours individualisé d'accompagnement de leurs projets professionnels. *Career afterworks*, *Startup breakfast*, université *Start Me Up* (avec la Direction de l'enseignement), ou programme « création d'entreprises » (avec la DARRI) : près de 40 actions, en plus des entretiens personnalisés ou des passages en comité carrière.

RENFORCER LA QUALITÉ DE VIE AU TRAVAIL

■ **La Direction des ressources humaines a participé** à l'élaboration du plan stratégique 2019-2023, avec une priorité RH ambitieuse pour les collaborateurs de l'Institut Pasteur : contribuer à mieux travailler ensemble et responsabiliser chacun, pour favoriser un environnement de travail attractif et collaboratif (voir encadré).

■ **Le renforcement de la qualité de vie au travail** s'est concrétisé, fin 2018, par des négociations menées avec les partenaires sociaux pour mettre en œuvre le télétravail. L'accord, signé à l'unanimité, qui sera déployé dès 2019, devrait aider les pasteuriens à mieux concilier vie professionnelle et vie personnelle.

■ **L'Institut Pasteur a poursuivi son engagement** dans la préservation de la santé au travail, avec notamment une démarche de prévention des troubles musculosquelettiques (TMS), en partenariat avec l'Institut de formation en masso-kinésithérapie de l'AP-HP, engagée dans les secteurs logistiques et sur les plateformes milieux/matériels et technologiques. Des ateliers pratiques animés par des élèves-kinésithérapeutes ont initié les collaborateurs à des exercices et des mouvements faciles à répéter au travail afin de prévenir l'apparition des TMS.

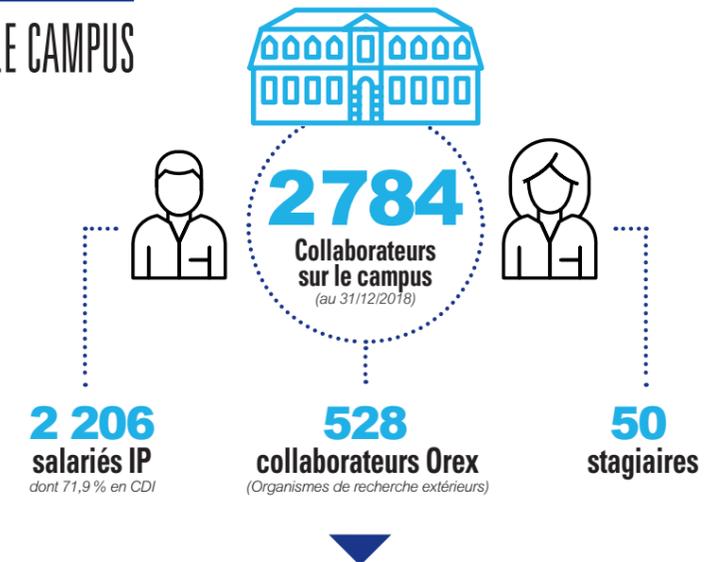
■ **S'agissant des relations sociales**, les mandats des élus des instances représentatives du personnel ont été prorogés en 2018, pour favoriser en 2019 le renouvellement des instances et l'élection de la nouvelle instance unique de représentants du personnel, le Comité social et économique.

1. Collaborateurs d'organismes extérieurs de recherche.

LE PLAN STRATÉGIQUE 2019-2023 DES ENJEUX RH AMBITIEUX

- Obtenir le label RH européen « HR4R ».
- Recruter astucieusement et accompagner les organisations.
- Mettre en œuvre une gestion des emplois et parcours professionnels, en démarrant par les scientifiques.
- Poursuivre la formation des *managers*.
- Contribuer à la qualité de vie au travail (comportements clés de succès, déconnexion, télétravail, dialogue social).
- Favoriser l'égalité entre les femmes et les hommes.

LE CAMPUS



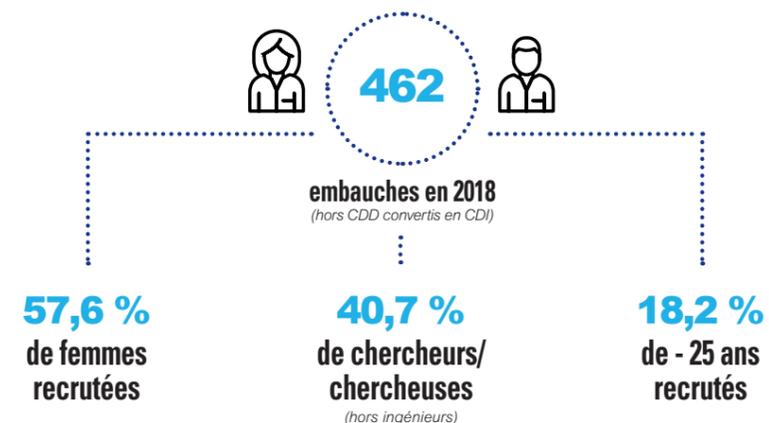
Parmi les 2 734 salariés IP+Orex (hors stagiaires)



DIVERSITÉ DE NOTRE CAMPUS

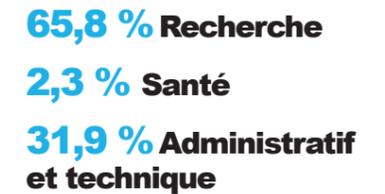


FOCUS RECRUTEMENT



LES FAMILLES PROFESSIONNELLES PASTEURIENNES

Sur les 2 206 salariés de l'IP, pourcentage par famille (au sens du référentiel emplois et compétences)



DÉVELOPPEMENT DES COMPÉTENCES

(formation)

4 050 formations dont 930 pour des collaborateurs Orex ou des stagiaires

4 047 k€ d'investissements au titre de la formation professionnelle

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

49 000 heures de formation dont 9000 dispensées aux membres d'organismes extérieurs (Orex) et stagiaires

ACCOMPAGNEMENT DE CARRIÈRE DES SCIENTIFIQUES

70 chercheurs et ingénieurs statutaires reçus dans le cadre du comité carrière

134 scientifiques

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

34 événements carrière

(tables rondes, rencontres...) réalisés dont 10 ateliers compétences



Dons, mécénat et legs Votre confiance nous honore et nous oblige

En 2018, près d'un tiers des ressources de l'Institut Pasteur proviennent directement des dons privés de particuliers et d'entreprises, ainsi que de legs. Un moyen d'action indispensable et efficace pour notre Institut !

En 2018, près de 205 000 donateurs individuels ont apporté leur soutien financier à l'Institut Pasteur, et ce malgré un contexte fiscal et social 2018 très défavorable pour la collecte de dons des particuliers en France, auquel l'Institut Pasteur n'échappe pas. Et c'est en cela que nous souhaitons remercier une fois de plus nos donateurs fidèles et saluer leur engagement à nos côtés. 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 assurer l'efficacité et mener de nouvelles recherches. Cette collecte représente 26,2 M€.

Plus de 43 000 nouveaux donateurs ont renforcé les rangs des donateurs fidèles de l'Institut Pasteur. Et parmi ces derniers, ce sont près de 26 000 personnes qui ont opté pour le prélèvement automatique, un moyen de répartir leurs dons tout au long de l'année.

Pour la 12^e année consécutive, les donateurs ont fait preuve de générosité pour soutenir les recherches de l'Institut lors du

Pasteurdon, qui a eu lieu du 10 au 14 octobre 2018. La marraine de l'opération, Alexandra Lamy, toujours fidèle et investie, s'est mobilisée pour la recherche et ceux qui l'incarnent le mieux : ses chercheurs, que l'Institut a mis à l'honneur. Le film de la campagne *Défendons la recherche* a illustré subtilement les attaques qui la mettent en péril, pour redire toute la nécessité de se mobiliser et donner à la recherche médicale les moyens d'avancer.

LE MÉCENAT D'ENTREPRISES ET DE FONDATIONS

2018 a été marquée par la 7^e édition des prix Sanofi-Institut Pasteur qui récompensent des chercheurs pour leurs travaux innovants dans les sciences du vivant et la recherche biomédicale. Le groupe 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, des mécènes et des partenaires ont été au rendez-vous pour la 12^e édition du Pasteurdon. La Fondation

BÂCHE ANIMATEURS PASTEURDON 2018 DÉPLOYÉE SUR LES GRILLES DE L'INSTITUT PASTEUR.

Le Roch-Les Mousquetaires, qui soutient directement deux programmes de recherche liés à la sécurité alimentaire, mobilise également le Groupement des Mousquetaires, qui a organisé de son côté deux opérations produit-partage. Partenaire du Pasteurdon pour la 5^e année consécutive en soutenant la recherche sur les maladies cardio-vasculaires, Assu 2000 a mis en place pour la première fois en 2018 une opération produit-partage au profit du Pasteurdon, basée sur la souscription d'un contrat d'assurance. Quant au groupe de protection sociale AG2R LA MONDIALE, fidèle et généreux partenaire du Pasteurdon avec l'opération sportive et solidaire Vivons Vélo pour l'Institut Pasteur, il a une nouvelle fois fait grimper le compteur et c'est près de 90 000 €, qui ont été récoltés au total. Enfin, AXA Atout Cœur et Tarifold ont apporté comme chaque année leur soutien au Pasteurdon en organisant notamment des opérations de collecte en faveur de l'Institut Pasteur sur leurs sites.

Autre fait marquant de l'année 2018, de nouveaux mécènes figurent parmi les soutiens de l'Institut Pasteur : la Fondation BTP Plus, le Groupe Pasteur Mutualité, la Fondation pour l'audition, la Fondation Scor pour la science, la Sacem, Gilead, la Fondation Groupama, le fonds de dotation Janssen Horizon et Volkswagen Stiftung.

De plus, l'Institut Pasteur a figuré parmi les trois bénéficiaires de la vente des pièces de charité (Pièce des Présidents) organisée lors de la 158^e vente des vins des Hospices Civils de Beaune. Au total, le mécénat des entreprises et des fondations a apporté une collecte de près de 7 M€.

DES LEGS PLUS SOUVENT PARTAGÉS

En 2018, le nombre de nouveaux dossiers de legs soumis au conseil d'administration est de 139, pour un montant cumulé de 47,3 M€. L'Institut Pasteur partage la plupart des legs qui lui sont consentis avec de nombreuses autres institutions.

Ce qu'ils disent de nous



L'Institut Pasteur est à la pointe de la recherche biomédicale française et internationale. Soutenir son action et l'accompagner dans ses missions est une grande fierté pour Groupe Pasteur Mutualité et l'ensemble de ses administrateurs. Ce partenariat nourrit l'espoir, pour les professionnels de santé que nous sommes et pour les patients que nous soignons, de découvertes et avancées médicales majeures. »

Dr Michel Cazaugade, président de Groupe Pasteur Mutualité, acteur engagé du monde de la santé. Groupe Pasteur Mutualité a rejoint le cercle des mécènes de l'Institut Pasteur en 2018.

Ce qu'ils disent de nous



Bravo au personnel de l'Institut pour toute l'implication au quotidien et le dévouement pour améliorer la vie des autres. Chapeau bas ! »

M. N. D.

J'espère très sincèrement que l'Institut Pasteur recevra de nombreux dons pour poursuivre son œuvre, son œuvre pour l'humanité ! »

M. B. A.



NATHALIE BAYE, EMMANUELLE BÉART ET ERIK ORSENNA
LORS DE LA 158^e VENTE DES VINS DES HOSPICES CIVILS DE BEAUNE.

Les contrats d'assurance-vie constituent quant à eux une ressource récurrente de premier plan, stable en 2018 avec une collecte de 16,2 M€. Tout comme les legs et les donations, ces contrats bénéficient du régime fiscal de l'exonération des droits de mutation à titre gratuit.

DEMARCHE QUALITE : UNE CERTIFICATION CONFIRMÉE ET UNIQUE EN SON GENRE

Le service des Legs et de la gestion du patrimoine immobilier de l'Institut Pasteur reste le seul en France à justifier d'une démarche qualité pour l'ensemble de son activité. À l'issue de l'audit de suivi annuel, l'AFNOR Certification a renouvelé le label ISO 9001-2015 de l'Institut Pasteur pour l'année 2018.

LES ACTIONS DE COMMUNICATION

En 2018, pour la quatrième année consécutive, la grande campagne annuelle de promotion des legs et donations a été lancée à la radio, à la télévision, sur le Web ainsi que dans la presse grand public et notariale, pour faire mieux connaître les modes de soutien historiques que sont les legs et les donations à l'Institut Pasteur. Le nombre de demandes d'informations sur les legs, l'assurance-vie ou les donations ainsi que les notifications de libéralité ont continué d'augmenter. Les questions sur des mécanismes plus innovants, comme la donation temporaire d'usufruit ou la donation posthume, sont également plus nombreuses. Pour prendre en charge tous ces nouveaux contacts, le service des Legs et de la gestion du patrimoine immobilier compte deux personnes dédiées à la relation avec les bienfaiteurs, qui trouvent auprès d'elles écoute et conseils, comme auprès des trois juristes du service. La communication auprès des bienfaiteurs se fait notamment au travers de la lettre spéciale *Legs et Donations* semestrielle, dont le numéro 8 a été envoyé à la fin de l'année 2018. 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.

GRANDS MÉCÈNES



MÉCÈNES

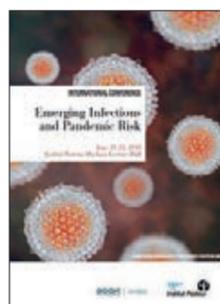
AG2R LA MONDIALE
ASSU 2000
BILL AND MELINDA GATES FONDATION
CONNY-MAEVA CHARITABLE FOUNDATION
CRPCEN
DENNIS AND MIREILLE GILLINGS FOUNDATION
FLORENCE GOULD FOUNDATION
FONDATION BETTENCOURT SCHUELLER
FONDATION BTP PLUS
FONDATION COGNACQ-JAY
FONDATION DANIEL ET NINA CARASSO
FONDATION GROUPAMA
FONDATION LE ROCH-LES MOUSQUETAIRES
FONDATION ORANGE
FONDATION POUR L'AUDITION
FONDATION SCOR POUR LA SCIENCE
FONDS AXA POUR LA RECHERCHE
GILEAD
GROUPE PASTEUR MUTUALITÉ
JANSSEN HORIZON
LHW STIFTUNG
MUTUELLE DU PERSONNEL AIR FRANCE
MUTUELLE MTRL
NOUVELLE CASSIUS FONDATION
ODYSSEY REINSURANCE COMPANY
SACEM
SANOFI PASTEUR
TARIFOLD
VOLKSWAGENSTIFTUNG
VON DUHN STIFTUNG

PARTENAIRES

AXA ATOUT CŒUR
BNP PARIBAS
SOCIÉTÉ GÉNÉRALE



PASTEURIENS À L'ÉDITION 2018 DES 20 KM DE PARIS POUR DÉFENDRE LE PASTEURDON.



LES 21 ET 22 JUIN 2018,
L'INSTITUT PASTEUR,
EN COLLABORATION AVEC
LA FONDATION SCOR
POUR LA SCIENCE, A ORGANISÉ
UNE CONFÉRENCE
INTERNATIONALE SUR
L'ÉMERGENCE, LA PROPAGATION,
LA DÉTECTION ET LE CONTRÔLE
DES MALADIES INFECTIEUSES.

Le conseil d'administration

AVRIL 2019

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

BUREAU DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Christian Vigouroux PRÉSIDENT

Président de section au Conseil d'État

Hubert du Mesnil VICE-PRÉSIDENT

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

Fabrice Chrétien SECRÉTAIRE

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

Antoine Triller INVITÉ PERMANENT DU BUREAU

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

Artur Scherf VICE-PRÉSIDENT

Responsable de l'unité Biologie des interactions hôte-parasite

Alban Hautier TRÉSORIER

Représentant du ministre de l'Action et des comptes publics

AUTRES MEMBRES

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

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

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

Stéphanie Fougou
Secrétaire général Groupe AccorHotels

Muriel Hilaire-Soule
Conservateur du musée Pasteur

Isabelle Lamothe
Directrice générale de ManpowerGroup Solutions

Susan Liataud
Administrateur indépendant (Susan Liataud & 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

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

Antoine Petit
Président du Centre national de la recherche scientifique (CNRS)

Félix Rey
Responsable de l'unité Virologie structurale, Institut Pasteur

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

Marie-Noëlle Ungeheuer
Responsable de la plateforme Investigation clinique et accès aux ressources biologiques (ICAReB)

Le conseil scientifique

AVRIL 2019

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 structures de recherche et d'enseignement.

MEMBRES PASTEURIENS ÉLUS

Arnaud Échard
Responsable de l'unité Trafic membranaire et division cellulaire

Jean-Marc Ghigo
SECRÉTAIRE
Responsable de l'unité Génétique des biofilms

Aziz El Amraoui
Chef de laboratoire dans l'unité Génétique et physiologie de l'audition

Michaela Müller-Trutwin
VICE-PRÉSIDENTE
Responsable de l'unité *Aspergillus*

MEMBRES PASTEURIENS NOMMÉS

Carmen Buchrieser
PRÉSIDENTE
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 Analysis and Laboratory Investigation of Proteins of Human Origin (CALIPHO), University of Geneva Medical School, Suisse

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

Gillian M. Griffiths
Prof. Immunology and Cell Biology, Department of Medicine, Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge, Royaume-Uni

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

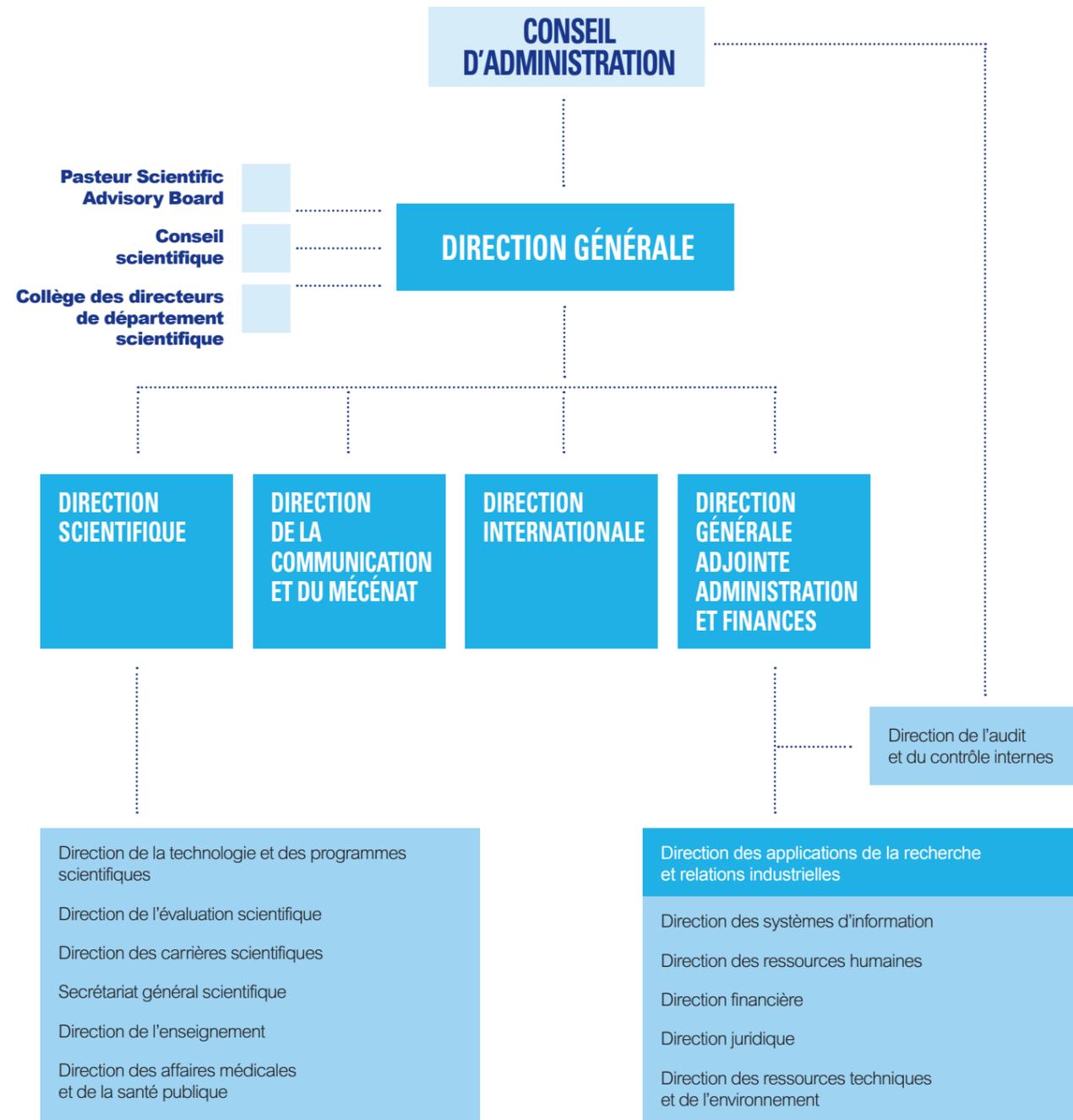
Nicholas Hastie
Prof. MRC Human Genetics Unit, MRC Institute of Genetics and Molecular Medicine at the University of Edinburgh, Edimbourg, Royaume-Uni

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 2019



■ Comité exécutif

La direction de l'Institut Pasteur

AVRIL 2019

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



Stewart Cole
Directeur général



François Romaneix
Directeur général adjoint administration et finances



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



Pierre-Marie Girard
Directeur international Réseau International des Instituts Pasteur



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



Isabelle Cailleau
Directrice par intérim des affaires médicales et de la santé publique



Nathalie Denoyés
Directrice des ressources techniques et de l'environnement



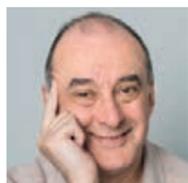
Christophe D'enfert
Directeur de la technologie et des programmes scientifiques



Stéphane Fournier
Directeur des systèmes d'information



Odile Hermabessière
Directrice des ressources humaines



Alain Israël
Directeur de l'évaluation scientifique



Nathalie de Parseval
Secrétaire générale scientifique



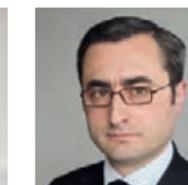
Françoise Perriolat
Directrice financière



Monica Sala
Directrice de l'enseignement



Patrick Trieu-Cuot
Directeur des carrières scientifiques



Samuel Valcke
Directeur juridique



Institut Pasteur / Direction de la communication et du mécénat – 25-28, rue du Docteur-Roux – 75724 Paris Cedex 15, France. **Crédits photo** : Photothèque Institut Pasteur, William Beaucardet, Adobe Stock, Adobe Stock/gordzam, AdobeStock/Dasha Petrenko, AdobeStock/Kateryna_Kon, Agencebastille.com/Pixologicstudiospl, thinkstock, creative commons wellcome images, Alban Orsini, Anastassia Mikhailova, Annick Thébault, Antoinette Ryter, Chantal Le Bouguéneq, Dominique Tardy, François Gardy, François Rodhain, Guy Franck/Institut Pasteur, Institut Pasteur de Bangui/Jean-Marc Zokoué, Institut Pasteur de la Guyane/Pascal Gaborit, Institut Pasteur du Cambodge, Institut Pasteur du Cambodge/Anne Delobel, Institut Pasteur et Institut Imagine, Institut Pasteur/Biologie et Pathogénicité fongiques, Institut Pasteur/Mariana Alonso et Pierre-Marie Lledo, unité Perception et Mémoire, Institut Pasteur/Marie-Christine Prévost, Nathalie Sol-Foulon et Olivier Schwartz. Colorisation Jean-Marc Panaud, Institut Pasteur/Thierry Blisnick. Colorisation Jean-Marc Panaud, Jean-François Charles, Julien Husson/julien.husson@ladhyx.polytechnique.fr/cellmechanics.jimdo.com, Krees Raharison/Institut Pasteur, Krees Raharison/Institut Pasteur, Maria Carla Saleh/Institut Pasteur, Marie-Christine Cumont et Monique Lafon – Institut Pasteur, Musée Pasteur, Olivier Rescanière, Perre Gounon, Perrine Bomme - Jean-Marc Panaud, Philippe Bastin/Institut Pasteur, Roberto José Toro Olmedo, Thomas Lang, Valérie Zeitoun, XRPICTURES/MESRI, DR. **Conception et réalisation** : **VAT** - wearetogether.fr - 114. ISSN : 1632-0115.

L'Institut Pasteur remercie tous les Pasteuriens qui ont accepté d'être pris en photo pour ce rapport annuel : Gregory Batt, Camila Consiglio, Diego Cordero Cervantes, Sophie Dia, Eileen Farnon, Ruy Gómez Ocádiz, Ferdinand Jagot-Brunner, Fabrice Lemaitre, Han Li, Marie-Laure Lorient, Federico Lupo, Bruno Perichon, Yevheniia Porozhan, Borja Rodríguez de Francisco, Pierre Rosenbaum, Allison Williams.

Ce rapport annuel est imprimé avec des encres végétales sur papiers Symbol Freelifa Satin issus de sources responsables.



 @institutpasteur
 Institut Pasteur
 Institut Pasteur
 institutpasteur
 institutpasteurvideo

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

www.pasteur.fr
Fondation reconnue d'utilité publique