



130 ans



Institut Pasteur



L'Institut Pasteur à l'heure de la biologie computationnelle

LE PÔLE « OMICS », FER DE LANCE DE LA RÉVOLUTION NUMÉRIQUE POUR L'INSTITUT PASTEUR

La capacité de générer des données massives dans les sciences de la vie (données biologiques, cliniques, génomiques, environnementales,...) transforme profondément l'approche de la biologie et correspond à un véritable changement de paradigme ouvrant des perspectives de recherche et d'applications considérables. Ainsi est né le « big data ». Pour analyser et exploiter cette masse de données, la biologie place désormais au cœur de sa pratique l'interdisciplinarité en faisant appel à la fois à la modélisation mathématique, aux statistiques et à l'informatique.

→ Afin d'accompagner ce bouleversement, l'Institut Pasteur a créé **une structure unique** au sein de deux bâtiments : **le pôle d'expertise « Omics »**. Réunissant **des équipes de recherche multidisciplinaires d'excellence** et des **technologies de pointe**, il permettra d'explorer toutes les possibilités offertes par le

développement de la biologie computationnelle et ainsi de renforcer les capacités de l'Institut Pasteur pour répondre aux enjeux scientifiques et sanitaires du 21^e siècle. Ce **pôle d'expertise** rapproche différents domaines d'expertise au service de la santé tels que la biologie, l'informatique, les mathématiques,

les statistiques, la physique et les sciences sociales et positionne **l'Institut Pasteur** comme un **acteur majeur de niveau mondial capable de générer et d'analyser des données « massives »** et d'en **extraire les connaissances** au service d'une meilleure compréhension du vivant et de l'amélioration de la santé.



ÉDITO

À l'Institut Pasteur, nous sommes conscients depuis plusieurs années que le « big data » est une composante incontournable de notre performance et de notre compétitivité.

C'est pourquoi nous avons fait le choix stratégique de nous doter

de ressources importantes et d'un niveau d'excellence internationale en bioinformatique, en biostatistique et en biologie intégrative. Un des aboutissements de cette stratégie est de réunir, dans un seul lieu, les équipes, les expertises et les équipements de pointe dédiés aux sciences dites « Omics » (génomique, transcriptomique, protéomique, métagénomique,...).

La disponibilité sur notre campus d'un tel pôle d'expertise, et des ressources et infrastructures nécessaires à son fonctionnement, est une opportunité considérable pour tous les chercheurs de l'Institut Pasteur et du Réseau international des instituts Pasteur, ainsi que pour ses partenaires qui pourront y avoir recours. De nombreux chercheurs de différents domaines comme l'immunologie, la bactériologie, la virologie, la parasitologie, la mycologie ou encore les neurosciences, pourront ainsi pousser plus loin leurs travaux grâce au regroupement et à une meilleure accessibilité de ces expertises en biologie computationnelle et en mathématiques.

Ce pôle d'expertise « Omics », qui constitue un des piliers de notre puissance de recherche, nous permettra de répondre autant aux enjeux de la recherche fondamentale qu'aux défis sans cesse renouvelés des maladies qui menacent la santé humaine au niveau mondial.

Stewart Cole

Directeur général de l'Institut Pasteur

Séquençage et bioinformatique

L'INTERDISCIPLINARITÉ AU SERVICE DE LA SANTÉ

Le pôle « Omics » est composé de deux bâtiments : le bâtiment Simone Veil, qui accueille notamment le pôle « Biomics », et le bâtiment Alexandre Yersin, qui abrite le C3BI (Centre de bioinformatique, biostatistique et biologie intégrative).

→ Le pôle « Biomics » a pour mission de fournir à la communauté scientifique un service d'expertise en séquençage. Ce pôle réunit 14 personnes (ingénieurs et techniciens spécialistes des technologies de séquençage des acides nucléiques, ingénieurs bioinformaticiens et statisticiens) qui auront notamment accès à 5 séquenceurs de haute technologie et à un robot très performant pour la préparation des banques de séquençage. Ce pôle a cinq activités principales : la génomique (séquençage d'ADN de micro-organismes, bactéries, champignons, parasites et virus), la transcriptomique (analyse des ARN), l'épigénomique (l'analyse des modifications épigénétiques de l'ADN), le génotypage (analyse des polymorphismes génétiques chez l'Homme et la souris) et la métagénomique (caractérisation des communautés de micro-organismes).



« Avec « Biomics », trois expertises cruciales et complémentaires sont offertes aux chercheurs : le conseil pour le choix des méthodes de séquençage adaptées à leurs projets, l'expertise en séquençage avec des équipements de pointe et une capacité d'analyse bioinformatique et statistique en lien avec le C3BI. »

Marc Monot
Responsable du pôle Biomics

→ Le C3BI facilite les collaborations et les échanges en bioinformatique et propose aux chercheurs un service de haut niveau en bioinformatique et en biostatistique. Le centre est une unité mixte de recherche et de service avec le CNRS (USR 3756) et compte 13 équipes pluridisciplinaires et 174 membres.

La plateforme de microbiologie mutualisée P2M

→ Cette plateforme fait partie des équipements du pôle d'expertise « Omics » dédiés à la santé publique. Accessible à l'ensemble des 20 laboratoires de référence hébergés à l'Institut Pasteur, à Paris et dans le Réseau international (14 Centres nationaux de référence et 6 Centres collaborateurs de l'OMS) et disposant de nombreuses collections de souches, elle permet l'utilisation en routine, jusqu'ici impossible, du séquençage à haut

débit multi-pathogènes. Virus, parasite, bactérie ou encore champignon, quel que soit le micro-organisme ciblé, tous les échantillons entrent dans un protocole de séquençage unique et standardisé. Plus rapide (les résultats peuvent être obtenus en 10 jours) et moins coûteuse, cette technologie s'intègre désormais dans le panel des outils de surveillance microbiologique en santé publique. Grâce à cette plateforme, environ 20 000 séquences d'ADN complet

de micro-organismes sont réalisées chaque année. Les bioinformaticiens du C3BI travaillent étroitement avec les équipes du P2M. Ils réalisent les tests de qualification en sortie de séquenceur, réfléchissent au stockage de ces données de masse, à l'évolution des analyses de données dans le temps... Tout ce qu'on appelle aujourd'hui la biologie « sèche ». Le regroupement de ces équipes dans les bâtiments « Omics » renforce ainsi ces liens.



« Après trois années d'existence du C3BI, 280 projets ont été déposés au Hub : séquençage de génomes d'agents pathogènes, analyse du transcriptome du parasite provoquant le paludisme et du polymorphisme du virus de la grippe saisonnière, étude du microbiote intestinal... L'intégration du C3BI dans ces bâtiments va renforcer les liens entre les différentes disciplines et permettre d'explorer des pistes originales de recherche. »

Olivier Gascuel
Directeur du C3BI, responsable de l'unité de Bioinformatique évolutive



« Les demandes des CNR (Centres nationaux de référence) sont variées. Dans le cas d'épidémies de grippe, le séquençage de virus issus de différents échantillons de patients permet de savoir si le vaccin saisonnier produit est bien adapté à la souche présente, si ce virus est résistant ou non aux antiviraux, ou encore de donner une estimation de la proportion entre les virus résistants et les virus sensibles aux antiviraux. Dans le cas d'apparition d'une maladie nosocomiale, la comparaison génétique du micro-organisme impliqué chez deux patients permet de savoir s'il s'agit ou non du même pathogène. »

Vincent Enouf
Responsable de la plateforme de microbiologie mutualisée de l'Institut Pasteur (P2M)

Retour sur l'histoire du séquençage



Mieux prédire et modéliser

LES PATHOLOGIES HUMAINES

Le pôle « Omics » figure tout naturellement au cœur des activités de recherche de l'Institut Pasteur de par sa coopération transversale avec des équipes de biologie expérimentale et sa capacité à stimuler de nouvelles recherches méthodologiques rapprochant mathématiques, informatique, biologie et médecine. Voici des exemples concrets de projets auxquels les équipes de ce pôle peuvent contribuer.

Prédire l'émergence des maladies et optimiser les campagnes de vaccination

→ Les questions plus épidémiologiques – analyse des comportements humains et des contextes environnementaux et sociaux qui ont pu favoriser la transmission d'un virus – constituent l'angle de recherche adopté dans l'unité Modélisation mathématique des maladies infectieuses, sous la direction de Simon Cauchemez. À l'aide de données épidémiologiques recueillies dans différents pays, sur Ebola, la grippe, la dengue, le chikungunya, Zika et la fièvre jaune, l'équipe développe des méthodes pour mieux comprendre et anticiper la propagation des maladies infectieuses chez l'Homme. Son objectif est d'identifier les facteurs de propagation des agents pathogènes afin d'améliorer les stratégies sanitaires mises en œuvre pour contrôler les épidémies. Dans un contexte où le stock de vaccins est limité, ce type d'études peut aider les décideurs à optimiser les campagnes de vaccination.

La modélisation mathématique peut fournir des informations très variées sur les maladies. Par exemple, en analysant des données provenant de Polynésie française, Simon Cauchemez et ses collègues ont fourni l'une des premières estimations du risque de microcéphalie du fœtus associé à l'infection de femmes durant leur grossesse par le virus Zika.

Comprendre le microbe et son hôte

→ D'autres approches du C3BI consistent à étudier les agents infectieux eux-mêmes, plus précisément leur biologie sous un angle évolutif. L'idée est de comprendre comment les microbes évoluent au contact de leurs congénères, de leurs hôtes et de leur environnement, et notamment comment ils développent des résistances aux traitements. Mais l'étude des maladies infectieuses ne serait pas complète si elle ne prenait pas aussi en compte l'hôte humain lui-même. En effet, nous n'avons pas tous la même sensibilité aux maladies : la réponse immunitaire aux infections varie d'un individu à l'autre en fonction de son patrimoine génétique, de son environnement, de son histoire. C'est pourquoi, l'unité Génétique évolutive humaine de Luis Quintana-Murci s'intéresse à l'évolution du système immunitaire chez l'homme à travers l'étude de la génétique des populations. L'enjeu ultime est ici de prédire la façon dont une personne répondra à une infection, ou à la vaccination, afin d'adapter au mieux les traitements.

Déterminer comment une résistance aux antimicrobiens émerge

→ La plupart du temps, les bactéries deviennent résistantes à un environnement délétère (un traitement par antibiotique par exemple) non pas à cause d'une mutation aléatoire survenue dans leur génome, mais en acquérant des gènes d'autres bactéries par transfert de séquences génétiques. Sous la direction d'Eduardo Rocha, l'unité Génomique évolutive des microbes, rattachée au C3BI, essaie de comprendre ce

qui détermine le taux de transfert de ces éléments et comment ils s'insèrent dans le génome des bactéries. L'enjeu de ces études est de comprendre comment les nouvelles fonctions apportées par ces éléments s'intègrent dans le fonctionnement de la cellule et permettent l'adaptation de la bactérie.



Marc Eloït, responsable du Laboratoire de Découverte de Pathogènes (unité de Biologie des infections) :

« Nous identifions et caractérisons des pathogènes inconnus mais aussi des pathogènes connus dans des maladies où on ne soupçonnait pas leur rôle. »

Nous sommes spécifiquement intéressés par des maladies inflammatoires persistantes en particulier dans un contexte d'immunosuppression. Nous travaillons également avec les instituts Pasteur du réseau international afin d'identifier de nouveaux agents transmis à l'homme à partir de la faune sauvage (mammifères, arthropodes). Ceci conduit finalement à une compréhension de l'étiologie de certaines maladies conduisant à une meilleure prise en charge thérapeutique ou une analyse du risque d'émergence virale. »

Découvrir de nouveaux pathogènes

→ Le laboratoire de découverte de pathogènes est rattaché à l'unité de biologie des infections de l'Institut Pasteur. Il utilise des approches de séquençage à haut débit pour identifier et caractériser des agents infectieux nouveaux ou inattendus à partir de prélèvements biologiques d'origine humaine et animale.



« Avec l'arrivée de nouvelles approches scientifiques à l'Institut Pasteur, il a été important de mettre en place une infrastructure technique de premier ordre. L'infrastructure développée depuis quelques années par la direction des Systèmes d'information est cruciale pour l'efficacité et la rapidité des projets de recherche de l'Institut Pasteur et nécessaire pour la collecte, le stockage et le traitement de l'ensemble des données massives recueillies au sein des projets menés, par exemple, par le pôle d'expertise « Omics ». »

Michaël Pressigout
Directeur des Systèmes d'information

« L'analyse des données biologiques massives, génomiques, génétiques, épigénétiques, transcriptomiques, protéomiques et d'imagerie, pour n'en citer que quelques-unes, a ouvert un nouveau champ d'investigation pour les chercheurs de l'Institut Pasteur. De nouveaux outils d'analyse mathématique, statistique et bioinformatique, incluant l'intelligence artificielle, permettent d'extraire, à partir de données de masse des concepts biologiques inédits. L'originalité de l'Institut Pasteur est de combiner cette analyse systématique à une approche scientifique classique qui consiste à formuler des hypothèses puis à concevoir des expériences pour les tester. »



Olivier Schwartz
Directeur scientifique de l'Institut Pasteur et responsable de l'unité Virus et immunité



L'INTELLIGENCE ARTIFICIELLE POUR AMÉLIORER LES DIAGNOSTICS MÉDICAUX

Christophe Zimmer, responsable de l'unité Imagerie et modélisation, travaille avec son équipe sur le « deep learning », ou apprentissage profond, une famille d'algorithmes qui repose sur les réseaux de neurones artificiels.

→ Ces algorithmes sont capables par exemple d'effectuer des tâches de reconnaissance visuelle complexes, grâce à un apprentissage sur des milliers d'images préalablement analysées par des êtres humains. Après des calculs très lourds, l'algorithme devient capable de généraliser et de reconnaître lui-même le contenu d'une image nouvelle. Plus il intègre de données d'apprentissage, moins il se trompe dans l'analyse.

En collaboration avec Fabrice Chrétien, responsable de l'unité Neuropathologie expérimentale, Christophe Zimmer applique cette méthode pour l'aide au diagnostic des tumeurs cérébrales. L'algorithme apprend à reconnaître les différents types de tumeurs en s'entraînant à partir de centaines d'images de biopsies bien caractérisées par des experts. Cette classification automatique des images d'histopathologie permet de déterminer le degré de sévérité d'une tumeur, information déterminante pour le choix du traitement le plus adéquat. L'objectif est de rendre le diagnostic plus fiable mais aussi plus rapide.

Un autre défi majeur est de comprendre l'information génomique afin de prédire comment elle conditionne l'évolution de maladies et la réponse aux traitements. Ces tâches sont hors de portée d'un être humain en raison de la complexité des systèmes biologiques et de la masse énorme de données à traiter. L'analyse automatique de données génomiques par apprentissage profond pourrait apporter une réponse à ce défi et aider le médecin à décider de la meilleure prise en charge du patient.

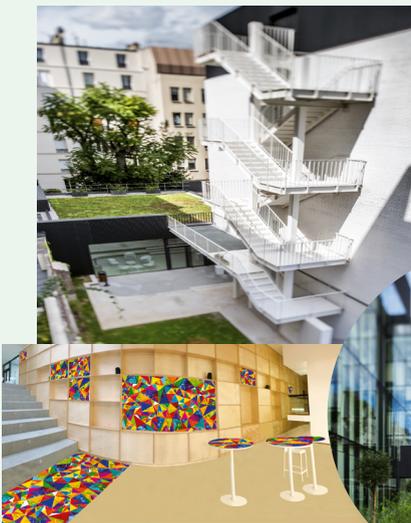
Christophe Zimmer
Responsable de l'unité Imagerie et modélisation

Omics UN PROJET ARCHITECTURAL INÉDIT

Si aujourd'hui l'ensemble des bâtiments « Omics » ne semble faire qu'un tout homogène et cohérent, il en était autrement au départ. À l'origine il y avait deux constructions très différentes : le bâtiment 24, donnant sur la rue des Volontaires, dédié aux logements étudiants, et le bâtiment 14, situé au sein du campus, dédié à la recherche.

→ Il aura fallu deux ans d'études, deux ans de travaux, des centaines de mètres carrés de béton, de fondations et de renforts structurels, plusieurs tonnes d'acier et des milliers de mètres de câbles pour rénover et construire ce qui est aujourd'hui ce pôle d'expertise. En tout, plus de 1000 m² de verre auront été nécessaires à la nouvelle enveloppe de cet ensemble, marquant ainsi la transparence et l'ouverture d'« Omics » au sein de l'Institut Pasteur. À cela s'ajoute un nouveau bâtiment, construit pour relier les deux premiers et donnant sur un amphithéâtre ouvert à tous pour des présentations informelles ou des événements divers.

Dans le cadre du programme Organoïde, l'Institut Pasteur a invité l'artiste ORLAN à réaliser une œuvre dans les bâtiments « Omics ». À la suite de nombreuses et riches discussions avec des chercheurs, ORLAN a décidé de créer une œuvre à partir de mots qui lui paraissent importants et de photographies de micro-organismes, faisant ainsi le lien entre ses recherches artistiques et celles des scientifiques.



« Ce projet d'envergure n'aurait rien été sans le travail d'ingénieurs, de techniciens, de centaines d'ouvriers (maçons, menuisiers, serruriers, électriciens, plâtriers et peintres) qui ont dédié leur savoir-faire et leur art à ce qui est aujourd'hui un bâtiment de recherche résolument contemporain et pasteurien. »



Delphine Delonca-Louette
Direction des Ressources techniques et de l'environnement

Et, au-delà des murs...

...UN PROJET SCIENTIFIQUE FORT

Véritable symbole de cette mutation interdisciplinaire, le pôle d'expertise « Omics » a pour ambition de rassembler de nombreux chercheurs de différents domaines, dans un cadre partagé et ouvert, de rivaliser sur le plan international et de favoriser les collaborations en vue d'étudier l'émergence des maladies.

→ La réunion des équipes a été au cœur du projet architectural. Elle a inspiré la transformation et la modernisation des bâtiments existants ainsi que la conception de plateformes techniques et l'aménagement d'espaces de rencontre visant à promouvoir la communication scientifique et la mutualisation.

2 bâtiments / 2 865 m²

Biomics

14 ingénieurs et techniciens, dont 4 bioinformaticiens détachés du C3BI

200 projets de séquençage réalisés par an (projets de service et projets collaboratifs)

C3BI au sein du bâtiment A. Yersin

6 équipes (une centaine de personnes dont 50 ingénieurs de recherche en bioinformatique et biostatistique)

5 unités de recherche (bientôt 7), et le Hub qui regroupe plus de 50 ingénieurs de recherche

Près de 300 projets déposés au Hub du C3BI depuis 2015 en collaboration avec les unités expérimentales

...UN HOMMAGE À DEUX PERSONNALITÉS MARQUANTES DANS L'HISTOIRE DE L'INSTITUT PASTEUR

Au-delà du projet scientifique et architectural, l'Institut Pasteur a souhaité rendre hommage à deux personnalités marquantes de son histoire, Simone Veil et Alexandre Yersin, en baptisant de leurs noms les nouveaux bâtiments.



Simone Veil (1927-2017), « chevalier blanc » de l'Institut Pasteur

→ En juin 1975, Simone Veil, alors ministre de la Santé, sauvegarde l'Institut Pasteur en lui donnant les moyens de dépasser ses difficultés financières, tout en préservant son statut original et une certaine forme d'autonomie, conformément au choix fondateur de Louis Pasteur. Elle avait compris que cette position originale, au sein de l'environnement public de la recherche française, était déterminante

pour sa réussite et pour le rayonnement scientifique de tous. Des liens étroits et une très grande admiration réciproque unirent par ailleurs Simone Veil, Jacques Monod et François Jacob. Grâce à son engagement et à son soutien indéfectible à l'Institut Pasteur, celui-ci a pu retrouver sa solidité et son rayonnement, avec une confiance en l'avenir renouvelée.



Alexandre Yersin (1863-1943), l'aventurier d'Indochine, découvreur du bacille de la peste

→ Né en Suisse, Alexandre Yersin rejoint l'Institut Pasteur à 22 ans en 1885. L'année suivante, il découvre avec Émile Roux la toxine diphtérique. Brillant scientifique, il fut également explorateur et pionnier dans de nombreux domaines. C'est en 1890 qu'il s'embarque pour la Chine. Il ne rentrera jamais en Europe. Au Yunnan, ravagé par la peste en 1894, il isole le bacille de la peste dont

le nom lui rend hommage : *Yersinia pestis*. Il crée en 1895 l'Institut

Pasteur de Nha Trang dans l'actuel Viêt Nam. Bactériologie, agronomie, astrologie, tout passionnait Alexandre Yersin. Il disait de la pratique médicale : « Je considère la médecine comme un sacerdoce, ainsi que le sacerdoce ». Enterré à Nha Trang au Viêt Nam, Alexandre Yersin possède, à côté de sa tombe, un petit pagodon toujours orné de fleurs et d'encens, ce qui représente un honneur sans précédent pour un étranger.



Crédits photos : daarchitectes ; F. Cochet ; Institut Pasteur (F. Gardy, J-F. Charles, Musée Pasteur, T. Rouxel, V. Zeitoun) ; Fotolia
Rédaction : Direction de la Communication et du Mécénat - **Conception graphique et illustration** : Philippe Sabin
Impression : Stipa, 8 rue des Lilas 93189 Montreuil Cedex - ISSN 1633-7735

Ne pas jeter sur la voie publique.

Date de publication : septembre 2018

130 ans

Institut Pasteur

25-28, rue du Docteur Roux 75724 Paris Cedex 15
www.pasteur.fr