



Rapport annuel 2006

Une fondation au service de la recherche et de la santé



INSTITUT PASTEUR

Une chance pour notre époque,
une chance pour vous.

Profil & Repères

Fondation privée reconnue d'utilité publique, l'Institut Pasteur exerce trois missions au service de l'intérêt général depuis sa création, en 1887 : recherche, santé publique et enseignement, à l'échelle mondiale. Il est au cœur d'un Réseau international de 30 instituts sur les cinq continents. A la source de plusieurs disciplines – microbiologie, immunologie, biologie moléculaire –, il demeure l'un des centres de recherche biomédicale les plus performants au monde.

223 millions

D'EUROS DE BUDGET EN 2006

30 Instituts Pasteur

SUR 5 CONTINENTS

2 561

PERSONNES TRAVAILLENT A PARIS (CHERCHEURS, INGENIEURS, TECHNICIENS, ADMINISTRATIFS) DE PLUS DE 60 NATIONALITES.

320

RECRUTEMENTS DONT 70 CDI

36,3 %

REVENUS DES ACTIVITES PROPRES, 32,3 % APPORTES PAR L'ETAT ET 31,4 % ISSUS DU MECENAT ET PRODUITS DU PATRIMOINE.

Sommaire

01 Editorial du Président
02 Entretien avec la Directrice générale
04 L'Institut Pasteur en chiffres
08 Organisation
12 Ressources humaines
14 Les activités internationales

18 Chercher et appliquer
20 Biologie cellulaire et infection

23 Biologie du développement
26 Biologie structurale et chimie
29 Génomes et génétique
33 Immunologie
37 Infection et épidémiologie
40 Microbiologie
43 Neurosciences
46 Parasitologie et mycologie
49 Virologie

52 Plates-formes technologiques
56 Applications de la recherche
58 Recherche médicale et santé publique
60 Centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS

64 Transmettre et échanger
66 Enseignement
68 Communication

Éditorial

François Ailleret,

Président du Conseil d'administration

Orientations stratégiques

Le Conseil d'administration a débattu des grandes orientations proposées par la Direction générale et les a approuvées, en particulier pour l'enseignement supérieur, la politique de start-up, la gestion des valeurs mobilières – environ 650 M€ – et les priorités stratégiques de l'année 2007. Une étude de prospective institutionnelle à 20 ans a été lancée vers la fin de l'année 2006. Elle devrait apporter des analyses et des réflexions de long terme sur les risques, les options, les opportunités, contribuant ainsi à la pertinence et à la qualité des décisions de court ou moyen terme. Ce travail lourd et difficile, piloté par la Direction générale avec le concours de Jacques Lesourne, prospectiviste renommé, est jugé de la première importance par le Conseil d'administration.

Arrêté des comptes. Budget

Le Conseil d'administration a approuvé les comptes de l'exercice 2005 qui ont ensuite été présentés à l'Assemblée. Le résultat courant est de 8 M€ et le résultat exceptionnel de 98 M€. Ce dernier tient pour l'essentiel à des legs très importants, ainsi qu'à la bonne tenue des marchés financiers avec ses conséquences très positives sur le patrimoine financier de l'Institut Pasteur. En regard du budget, les charges de l'exercice 2005 ont été conformes et les ressources supérieures, mais en partie pour des raisons non récurrentes. Le budget 2007 a été approuvé par le Conseil d'administration en décembre 2006. Il est en équilibre, avec une faible évolution des charges comme des ressources. Le programme d'investissement est élevé, en particulier pour les plates-formes technologiques et pour un programme lourd de rénovation de bâtiments.

Dons, legs, mécénat, partenariats industriels

L'année 2006 a vu un renforcement des moyens et des actions consacrés à la recherche de fonds qui a déjà conduit à une augmentation des dons du public. Les legs se situent depuis quelques années à un niveau élevé qui semble se maintenir. Le mécénat d'entreprise s'est poursuivi avec TOTAL et BNP Paribas. Un accord a été signé avec EDF portant notamment sur du mécénat de compétences et sur une opération d'accompagnement scientifique et médical de la

construction du barrage de Nam Theun II au Laos. Enfin, des mécénats ciblés sur un pays déterminé ont été engagés ou continués, comme avec AREVA sur la Chine. Les principaux partenariats industriels se sont poursuivis ou développés notamment avec Sanofi, Bio-Rad, bioMérieux ou Serono.

International

Dans la ligne approuvée par le Conseil d'administration, le Réseau international des Instituts Pasteur a joué son rôle en 2006. L'accent a été mis – et les efforts doivent se poursuivre – sur l'élévation du niveau scientifique de certains instituts et sur la qualité des actions menées. Un nouvel institut a été ouvert à Montevideo et la décision a été prise de créer l'Institut Pasteur du Laos qui devrait entrer en service en 2008.

Des fonds importants ont été mobilisés pour des actions de recherche et de santé publique au bénéfice de plusieurs instituts du Réseau en collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris.

Il faut prendre confiance dans les acquis de l'année 2006 pour aborder 2007 et les années suivantes. Des raisons multiples appellent à ne pas relâcher l'effort : la priorité à la santé donnée par tous les pays, l'importance de la recherche dans toutes ses composantes pour préparer l'avenir, le rôle crucial de l'éducation et de l'enseignement supérieur, ou encore la coopération internationale pour tirer le meilleur de la mondialisation. L'Institut Pasteur se doit d'apporter une contribution de grande valeur à chacun de ces enjeux.



L'année 2006 a été très active à bien des égards pour l'Institut Pasteur et le mérite en revient à tous ses collaborateurs. La Directrice générale Alice Dautry et son équipe de direction, ainsi que les responsables de tous niveaux, ont accompli dans la sérénité un travail de grande ampleur. Je laisse à Alice Dautry le soin d'en synthétiser les dimensions scientifique, médicale et d'enseignement supérieur, en m'attachant plus spécialement à l'action du Conseil d'administration et aux grands sujets qu'il a été conduit à traiter.

Organisation, gouvernance

Le Conseil d'administration a tenu cinq réunions et son Bureau sept réunions. Les comités spécialisés – financier et audit présidé par Bruno Rémond, nominations et rémunérations présidé par Rose-Marie Van Lerberghe – se sont exprimés sur chaque dossier relevant de leur domaine. L'équipe de direction, complétée, s'attache à établir des relations et méthodes de travail confiantes, efficaces et modernes.

Entretien Alice Dautry, Directrice générale

“Une politique de recrutement de scientifiques qui attire et encourage les talents.”

2006 a constitué votre première année pleine de direction générale. Quelles ont été vos priorités ?

Alice Dautry : Avec la direction scientifique, nous avons dans un premier temps réorganisé les départements. Recentrer la science pasteurienne autour de thématiques fortes : c'est le but de la restructuration des départements de recherche. Les dix nouveaux départements thématiques ont été établis avec l'objectif de renforcer la visibilité de certaines thématiques auparavant dispersées et de stimuler les synergies. Ces départements ont été définis avec le souci de rassembler les équipes autour de quelques disciplines fortes, aisément identifiables et complémentaires les unes des autres. Si les programmes de recherche actuels deviennent de plus en plus multidisciplinaires, les équipes qui y participent doivent, pour rester en permanence au meilleur niveau d'expertise et de créativité, pouvoir profiter d'un ancrage solide parmi leurs pairs. Prenons par exemple le département de virologie. Avec la crise sanitaire sur l'île de la Réunion liée au chikungunya, ce département a réussi en un très court délai à mobiliser autour de lui l'ensemble des compétences qui a permis de retracer l'histoire évolutive du virus. Ce ne sont pas moins de 12 équipes de l'Institut Pasteur qui se sont regroupées dans un délai très court. Une activité importante des départements

est de faire émerger les priorités de recherches dans les années à venir et contribuer à la définition de la politique scientifique de l'Institut. Cette démarche de prospective scientifique à cinq ans initiée en 2006, impliquant des départements de recherche et tous les laboratoires de l'Institut Pasteur, va se poursuivre en 2007.

Concernant les moyens alloués, quels sont les faits notables ?

A.D. : L'évolution de la biologie rend nécessaire l'utilisation de technologies de plus en plus sophistiquées qui demandent des moyens et des expertises inaccessibles aux équipes individuelles. La panoplie des plates-formes technologiques et des services dont s'est doté l'Institut Pasteur au cours des années (21 entités au total au sein desquelles travaillent plus de 140 personnes) répond à ce besoin et contribue de façon essentielle aux travaux de tout le campus et à son attractivité. Les réunions entre la direction et les départements thématiques qui ont eu lieu pendant l'automne 2006 dans le cadre de la démarche de prospective scientifique ont été l'occasion de souligner la nécessité de renforcer et d'enrichir encore davantage ces entités en leur donnant des moyens supplémentaires en personnel et en équipement. Dans le cadre des objectifs ambitieux que nous nous sommes fixés, 4 millions d'euros d'équipements affectés aux plates-formes ainsi que 18 postes supplémentaires leur ont ainsi été dédiés.

Sur un plan plus institutionnel et partenarial, quels ont été les grands accords négociés et signés en 2006 ?

A.D. : J'en citerai trois. Nous avons en début d'année signé un accord de coopération avec le département de la santé des États-Unis dont le premier volet concerne le Sud-Est asiatique et l'Afrique, afin qu'ensemble nous apportions notre soutien au plan mondial de lutte contre la grippe aviaire. D'autres projets ont aussi été déterminés : augmentation des capacités de surveillance,



enquêtes épidémiologiques, essais... Pour sa part, le ministère de la Santé français a annoncé qu'il engage des fonds à hauteur de 2,7 millions d'euros pour le renforcement des Instituts Pasteur de la région Afrique. Ce budget sera dédié au développement des actions de surveillance des souches virales circulantes, et financera en particulier des travaux de recherche sur la grippe aviaire et le renforcement des capacités des instituts du Réseau international en Afrique. Il se répartira entre le Centre Pasteur du Cameroun, le Centre de recherches médicales et sanitaires (CERMES, Niger), et les Instituts Pasteur de Bangui, de Dakar (Sénégal), de la Côte-d'Ivoire et de Madagascar. Enfin, en fin d'année, nous avons prolongé et renforcé notre accord sur le diagnostic du VIH-1 avec le NIH (*National Institutes of Health*, États-Unis). L'extension de cet accord vise avant tout à faciliter le dépôt de brevets et la conclusion d'accords de licence portant sur un large portefeuille de droits de propriété intellectuelle détenus par l'Institut Pasteur et le NIH dans le domaine du diagnostic du VIH-1. Les deux instituts espèrent également des bénéfices à long terme pour la santé publique mondiale. En effet, l'accord fournit un nouveau cadre à même d'encourager la recherche collaborative dans différents domaines impliquant des spécialistes reconnus de l'Institut Pasteur et du NIH.

Au plan européen, l'Institut Pasteur est associé à 67 projets de recherche collaborative financés par l'Union européenne dont 12 qu'il coordonne.

Le Réseau international comprend 30 Instituts maintenant. Quels sont vos projets ?

A.D. : L'année 2006 a vu l'inauguration de l'Institut Pasteur de Montevideo. Nous avons également décidé cette année de créer un nouvel institut au Laos. Notre objectif premier est d'être à la fois au plus près des populations et au plus près des zones d'endémies ou de pandémies potentielles pour être aussi efficace que possible et ce dans les meilleurs délais. Ce 31^e institut du Réseau se concentrera dans un premier temps sur la

lutte contre les maladies respiratoires et les virus émergents d'une part, et les maladies vectorielles d'autre part.

En quelques mots, vos priorités pour 2007 ?

A.D. : Sur un plan scientifique, le *Pasteur Scientific Advisory Board*, qui réunit des scientifiques internationaux de très grande expérience, nous a encouragés en début d'année dans nos choix effectués en 2006 : l'avenir, y compris pour l'étude des maladies infectieuses, repose fortement sur l'étude de l'hôte. Nous devons développer des recherches sur des thématiques fondamentales essentielles en complément des recherches fortes en cours de façon large dans le domaine de l'infectieux et de la santé publique. Nous allons également poursuivre la politique de création de groupes à 5 ans qui permettent à de jeunes chercheurs de développer de nouvelles thématiques. Nous avons aussi lancé de façon plus large une politique de recrutement de scientifiques de façon à attirer et encourager les talents. Dans le domaine de l'enseignement, l'école Pasteur/Cnam de santé publique a été créée en 2006 et ouvrira ses portes en octobre 2007. L'autre priorité concerne notre campus avec le début de grands travaux en particulier avec la poursuite de la réhabilitation des bâtiments historiques Duclaux et Guérin. Le déménagement de l'ensemble des équipes concernées a débuté au printemps 2006 et s'est achevé à la fin de l'année après des rénovations importantes dans plusieurs bâtiments. Pour accueillir la direction et des équipes informatiques, le Centre d'information scientifique a été transformé pendant les mois d'été. La réhabilitation du bâtiment Guérin devrait s'achever fin 2007 ; celle du bâtiment Duclaux fin 2009. Grâce à la rénovation des locaux, nous pourrons aussi ouvrir un nouveau centre d'enseignement en 2007. Par ailleurs, nous avons le projet de construire un nouveau bâtiment sur le campus dédié à la Biologie intégrative des maladies émergentes. Le projet avance, nous espérons que l'inauguration aura lieu en 2010/2011.

Enfin nous préparons dès cette année la célébration des 120 ans de l'Institut Pasteur en 2008. Ce sera une occasion de mieux nous faire connaître et valoriser nos savoir-faire.

L'Institut Pasteur en chiffres

Structure de financement : ressources courantes 223 M€

Mécénat et produits du patrimoine

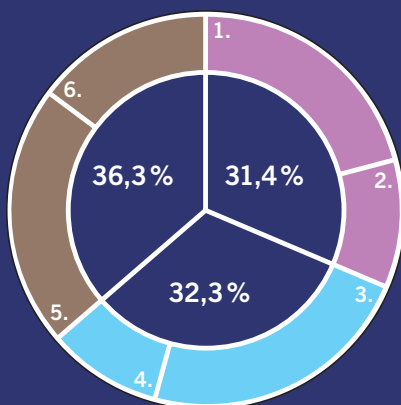
31,4% ⁽¹⁾ **66,1 M€**

Les produits du patrimoine (22,1 M€) regroupent les produits financiers courants, les loyers des immeubles de rapport et les produits agricoles de propriétés inscrits au patrimoine de l'Institut Pasteur. Le mécénat (44 M€) recouvre l'ensemble des dons et legs. La progression sensible des dons résulte à la fois du développement des campagnes de collecte auprès des particuliers et de dons ponctuels importants. Ils prennent en compte comme en 2005 la contribution de la société Sanofi-Aventis au financement des programmes de recherche sur les maladies parasitaires. Les legs, pour la part affectée aux produits courants, apparaissent en réduction, conséquence du changement de méthode comptable appliqué en 2005 qui a conduit à comptabiliser les legs au fur et à mesure de la réalisation des lots qui les composent.

Apport de l'État

32,3% ⁽¹⁾ **67,9 M€**

Ils sont constitués pour l'essentiel de la subvention du ministère chargé de la Recherche qui s'élève en 2006 à 48 M€. La progression par rapport à 2005 correspond à une compensation de charges fiscales nouvelles. Ils comprennent également la subvention annuelle de l'Institut de veille sanitaire (InVS), qui couvre une partie du coût des activités des centres nationaux de référence (5,8 M€). L'Institut Pasteur bénéficie depuis 2005 d'une dotation de l'État de 4 M€ financée sur le compte d'affectation spéciale, destinée à soutenir les programmes de recherche sur les maladies parasitaires. Ce financement sera renouvelé jusqu'en 2008. La progression des apports de l'État entre 2005 et 2006 (+ 8,6%) tient pour l'essentiel aux contrats de recherche.



Structure
de financement 2006 ⁽²⁾

1. Mécénat	20,9%
2. Produits du patrimoine	10,5%
3. Subvention Recherche	22,8%
4. Autres fonds publics	9,5%
5. Redevances industrielles	21,8%
6. Ventes et services	14,5%

(2) Opérations courantes hors reprises de provisions et report des ressources non utilisées des années antérieures (12,8 M€).

Revenus des activités propres

36,3% ⁽¹⁾ **76,2 M€**

Ils sont constitués pour 60% des redevances industrielles. Les redevances industrielles (45,8 M€ et 21,8% des ressources), constituent un enjeu essentiel pour l'Institut Pasteur. Elles résultent directement des travaux de recherche. Elles se maintiennent aujourd'hui à un niveau particulièrement élevé et concernent pour près des deux tiers le domaine du diagnostic et pour 27% les vaccins. Les ventes et prestations (30,4 M€) comprennent des activités liées à la valorisation (expertises, contrats de recherche et conseils pour industriels, etc.), des activités de santé publique menées au sein du centre médical, des activités de services rendus notamment aux instituts du Réseau, des contrats de recherche avec des organismes étrangers et des organisations internationales, notamment la Commission européenne.

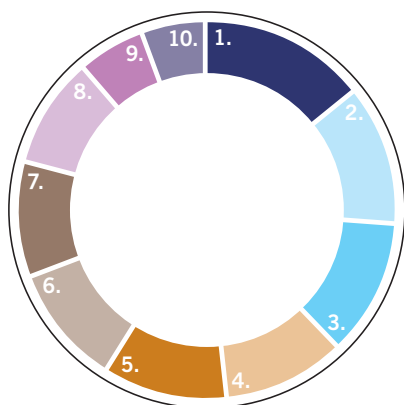
Non réparti

12,8 M€

Il s'agit des reports de ressources non utilisées des années antérieures et des reprises de provisions.

(1) Pourcentages calculés hors reports des ressources non utilisées des années antérieures et hors reprises de provisions.

Charges courantes

212,7 M€
en 2006**100,3 M€**
Frais de personnel**86,4 M€**
Fonctionnement**10,0 M€**
Amortissement**16,0 M€**
Provisions et engagements à réaliser

La structure des dépenses de recherche 2006

Elle montre qu'un peu plus de la moitié est consacrée aux travaux sur les maladies infectieuses (virales, bactériennes ou parasitaires)

1. Virologie	14,4%
2. Infection et épidémiologie	11,8%
3. Génomies et génétique	11,7%
4. Parasitologie et mycologie	10,7%
5. Biologie structurale et chimie	10,5%
6. Microbiologie	10,3%
7. Biologie cellulaire et infection	9,9%
8. Immunologie	9,5%
9. Biologie du développement	5,8%
10. Neuroscience	5,5%

La situation financière

En 2006, les ressources du compte de résultat courant s'élèvent à 223 M€ et les dépenses courantes atteignent 212,7 M€. Le résultat courant ressort donc à + 10,3 M€, contre + 8,2 M€ en 2005. Le résultat exceptionnel pour 2006 atteint 44,4 M€. Au total, le résultat net pour 2006 ressort à 54,7 M€ contre 106,3 M€ en 2005.

Les opérations courantes

Les produits courants (cf. encadré) progressent de 3,5 % par rapport à 2005. La progression la plus significative concerne les contrats de recherche qui passent de 16 M€ à 22,5 M€ (+ 6,5 M€) et représentent maintenant 10 % du budget.

Elle résulte d'une forte progression des contrats de recherche publics à la fois pour les unités à Paris (Agence nationale de la recherche), mais également pour les instituts du Réseau international (Agence française pour le développement,

ministère de la Santé, Affaires étrangères), de la mise en place de nouveaux contrats du 6^e programme cadre, du développement des autres contrats internationaux (Fondation Gates, sous contrats du NIH, etc.) Les dépenses courantes (cf. encadré) augmentent de 2,6 % par rapport à 2005. Parmi les missions de l'Institut Pasteur, les activités de recherche concentrent la majeure partie de ces dépenses (près de 90 %), les activités de santé publique représentent 8 % et l'enseignement 2 %.

Les opérations exceptionnelles

Elles se soldent en 2006 par un excédent de 44,4 M€. Les deux principales composantes qui concourent à ce résultat sont les libéralités d'une part, et la gestion des titres de placement d'autre part. La part de chaque libéralité (don ou legs) inférieure à 300 000 euros est comptabilisée en ressource courante. La part qui excède ce montant est portée

>>>

en ressource exceptionnelle (hormis le montant transféré en exploitation en application de l'article 19 des statuts, soit 5 M€ en 2006). En 2006, le montant ainsi comptabilisé en produits exceptionnels s'élève à 9,8 M€, nettement en retrait par rapport à 2005, exercice au cours duquel des dossiers de legs de montants élevés ont pu être clos. Au total, les libéralités comptabilisées en 2006, en ressources courantes et en ressources exceptionnelles, atteignent 45,6 M€ contre 94,8 M€ en 2005.

Les fonds patrimoniaux de l'Institut Pasteur sont gérés par plusieurs établissements financiers spécialisés, dans le cadre de conventions de gestion. L'allocation d'actifs retenue, dans une perspective à long terme, correspond à un équilibre entre les actions et les obligations.

Par ailleurs, le solde des plus-values dégagées doit toujours être supérieur aux moins-values réalisées.

En 2006, les marchés financiers ont vu les actions progresser de façon sensible sur la majorité des places mais la forte croissance de l'euro par rapport aux autres devises a neutralisé cette progression sur les marchés étrangers.

Par contre, les rendements des placements obligataires ont été pratiquement nuls en 2006.

Le rendement global du portefeuille pour 2006 est de 5,6 %. Ces résultats ont

permis de reprendre comme en 2005 une part importante des moins-values potentielles constatées les années précédentes et donc de faire apparaître un résultat comptable largement positif. En 2005 et en 2006, l'Institut Pasteur a bénéficié de circonstances favorables (résolution de litige de valorisation, maintien d'un volume important de legs, développement des contrats, etc.) qui, ajoutées à une bonne tenue des marchés financiers, conduisent à des résultats comptables positifs.

Il convient cependant de souligner la fragilité de l'équilibre budgétaire de l'Institut Pasteur dont une part significative des ressources n'est pas récurrente. Elles dépendent directement de la générosité des donateurs et testateurs et également de la capacité de valoriser les résultats des travaux de recherches.

Dons et legs

Depuis sa création par souscription publique, l'Institut Pasteur a toujours pu compter sur la générosité des particuliers et des entreprises pour mener ses missions. En 2006, le dynamisme des actions de communication a permis à la Fondation de franchir une nouvelle étape dans le développement de ses ressources

Dons

Les dons collectés auprès des personnes physiques et morales ont représenté, en 2006, 13,8 millions d'euros, soit 2,4 M€ de plus qu'en 2005 (+ 18,4 %). Cette augmentation des résultats s'explique par la poursuite des efforts de sensibilisation du grand public et par le développement de nouveaux partenariats. L'opération de communication menée fin 2005 a eu un effet de levier sur les dons et plus de 40 000 donateurs ont été recrutés grâce aux actions de prospection. L'année a été aussi marquée par de nombreux échanges entre les scientifiques et les donateurs dans le cadre de rencontres ou conférences. À l'international, le mécénat permet principalement de financer

2006

Affectations

	Dons et legs terminés en 2006	Fonctionnement	Équipements courants	Opérations exceptionnelles puis fonds de dotation
dons	6,1	6,1		
parrainages entreprise	7,7	7,4	0,3	
legs	31,8	21,9		9,9
Sous-total	45,6	35,4	0,3	9,9
subventions couvrant les amortissements ⁽¹⁾		3,4		
autres subventions ⁽²⁾		4,2		
taxe d'apprentissage		1,0		
Total ressources du mécénat du compte de résultat courant		44,0		

Le coût total de la collecte de fonds en 2006 est de 3,667 M€, soit 8 % des recettes correspondantes (23 % pour les dons et 1,5 % pour les legs).

(1) Annuité d'amortissement pour les équipements financés sur des subventions d'équipement.

(2) Les autres subventions sont des fonds attribués à l'Institut Pasteur par des organismes faisant eux-même appel au mécénat.

l'accueil de chercheurs étrangers. Plus de 590 000 \$ ont été recueillis lors du gala annuel de la *Pasteur Foundation* à New York, donné en l'honneur de la présidente fondatrice du Board américain, Mrs. Anastassios Fondaras. L'Association Pasteur Japon a célébré son premier anniversaire avec un dîner de Gala à Tokyo présidé par la princesse impériale Takamado ; les grandes marques du luxe français étaient présentes, dont Hermès Japon qui a vendu un carré au profit de l'association.

Taxe d'apprentissage

La collecte de la taxe d'apprentissage s'est élevée à 974 000 €, au bénéfice du Centre d'enseignement de haut niveau de l'Institut Pasteur.

Éthique et transparence

Les comptes de l'Institut sont contrôlés par un Commissaire aux comptes et soumis à l'approbation du Conseil d'administration. L'Institut Pasteur est agréé par le Comité de la Charte, dont la vocation est de promouvoir la transparence et la rigueur de la gestion des organismes affiliés. Les donateurs sont

régulièrement tenus informés, notamment par *La Lettre de l'Institut Pasteur* et par le site Internet. Chaque année, ils reçoivent un extrait des comptes.

Legs

Le montant des legs et donations comptabilisés en 2006 est de 31,8 M€, en baisse apparente par rapport à 2005. En effet, cette année fut exceptionnelle en raison notamment de la réalisation d'un legs très important. De plus, la réforme de la tutelle administrative en matière de legs et donation, introduite en 2005 par une ordonnance du gouvernement, n'est pas encore applicable faute de décret, d'où un retard du règlement des legs en cours. 120 dossiers ont été soumis au Bureau du Conseil pour un montant de 40,2 M€, soit une légère progression par rapport à 2005.



↑ La princesse impériale Takamado, Alice Dautry, Directrice générale de l'Institut Pasteur, Gildas Le Lidec, ambassadeur de France au Japon et son épouse.

Organisation générale de l'Institut Pasteur avril 2007

Assemblée

Conseil d'administration

Comité d'audit et financier

Comité de nomination et de rémunération

Comité de vigilance
scientifique

Directrice générale

Conseil scientifique

Directrice des Affaires internationales

Directeur des applications de la recherche
et des relations industriellesDirecteur général adjoint
RessourcesDirecteur général adjoint
scientifique

Direction financière

Direction juridique

Direction des Ressources humaines

Direction déléguée à la Communication

Direction déléguée Ressources techniques
et informatiques

Service Hygiène, sécurité et qualité

Direction de l'Évaluation scientifique

Direction des Enseignements

Conseil de Direction médicale

Départements de recherche

Plates-formes technologiques

Conseil d'administration avril 2007

Président

François Ailleret

Directeur général honoraire EDF

Vice-président

Jean-Pierre Jouyet

Chef du service de l'Inspection générale des Finances, ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie

Vice-président

Alain Fischer

Unité d'Immunologie et d'Hématologie pédiatriques, Hôpital Necker – Enfants malades

Trésorier

Hugues Bied-Charreton

Chef de service à la direction du Budget, ministère de l'Économie, des Finances et de l'Industrie

Secrétaire

Agnès Labigne

Chef de l'unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses, Institut Pasteur

Christian Bréchet

Directeur général de l'Inserm

Renaud Denoix de Saint Marc

Membre du Conseil constitutionnel

Jean-Yves Fleurance

Service du Matériel scientifique, Institut Pasteur

Antoine Gessain

Chef de l'unité d'Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes, Institut Pasteur

Carine Giovannangeli

Direction générale de la Recherche et de l'Innovation, ministère de la Recherche

Benoît Lesaffre

Conseiller auprès du ministre de la Santé

Daniel Louvard

Directeur de la section de Recherche, Institut Curie

Catherine Bréchnignac

Présidente du CNRS

Christine Petit

Chef de l'unité de Génétique des déficits sensoriels, Institut Pasteur

Bruno Rémond

Président du Comité d'audit et financier
Conseiller Maître à la Cour des comptes

Didier Sicard

Chef du service de Médecine interne, Hôpital Cochin

Patricia Tortevoe

Unité d'Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes, Institut Pasteur

Rose-Marie Van Lerberghe

Présidente du Comité de nomination et de rémunération
Présidente du directoire Korian

Lionel Zinsou

Associé gérant, Rothschild & Cie

Bureau du Conseil d'administration

François Ailleret

Président

Jean-Pierre Jouyet

Vice-président

Alain Fischer

Vice-président

Hugues Bied-Charreton

Trésorier

Agnès Labigne

Secrétaire

Membres du Comité de nomination et de rémunération

Alice Dautry

Directrice générale de l'Institut Pasteur

Marc Mortureux

Directeur général adjoint Ressources, Institut Pasteur

Daniel Louvard

Directeur de la section de Recherche de l'Institut Curie

Rose-Marie Van Lerberghe

Présidente du Comité
Présidente du Directoire Korian

Christine Petit

Chef de l'unité de Génétique des déficits sensoriels, Institut Pasteur

Membres du Comité d'audit et financier

Bruno Rémond

Président du Comité

Jean-Pierre Jouyet

Hugues Bied-Charreton

Jean-Yves Fleurance

**Direction
avril 2007**

Directrice générale
Alice Dautry

Directeur général adjoint scientifique
Bernard Dujon

Directeur général adjoint Ressources
Marc Mortureux

Directrice des Affaires internationales
Michèle Boccoz

Directeur des Applications de la recherche
et des relations industrielles
Alain Guédon

Directeur de l'Évaluation scientifique
Alain Israël

Directrice des Enseignements
Isabelle Saint-Girons

Conseil de Direction médicale
**Jean-Michel Alonso, Marcel Hommel,
Philippe Sansonetti**

Directeur financier
Dominique Blossier

Directrice des Ressources humaines
Armelle Delécluse

Directrice juridique
Marie Glomet

Directeur délégué à la Communication
Sylvain Coudon

Directeur délégué aux Ressources
techniques et informatiques
Pierre-Yves Letournel



Conseil scientifique avril 2007

Membres pasteuriens, chefs d'unités

Élus

Nancy Guillen-Aghion

Directeur de recherche au CNRS
Biologie cellulaire du parasitisme

Alain Jacquier

Directeur de recherche au CNRS
Génétique des interactions
macromoléculaires

Claude Leclerc

Professeur à l'Institut Pasteur
Régulation immunitaire et vaccinologie

Patrick Trieu-Cuot

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur
Biologie des bactéries pathogènes
à Gram-positif

Nommés

Arnaud Fontanet

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur
URE Épidémiologie des Maladies
émergentes

Olivier Schwartz

Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur
Virus et Immunité

Jean-François Nicolas

Professeur à l'Institut Pasteur
Biologie moléculaire du développement

Pierre-Marie Lledo

Directeur de recherche au CNRS
Perception et Mémoire

Membres extérieurs nommés

Lynn W. Enquist

Department of Molecular Biology,
Princeton University (États-Unis)

Jörg Hacker

Institut für Molekulare Infektionsbiologie
Universität Würzburg (Würzburg,
Allemagne)

Paola Ricciardi-Castagnoli

Department of Biotechnology
and Bioscience
University of Milano-Bicocca
(Milan, Italie)

Gabriel Waksman

Birkbeck College
School of Crystallography
London (Royaume-Uni)

Membres extérieurs invités

Norma W. Andrews

Section of Microbial Pathogenesis
Yale University School of Medicine
Boyer Center for Molecular Medicine
New Haven (États-Unis)

Per Brandtzaeg

Laboratory for Immunohistochemistry
and Immunopathology (LIIPAT)
Department of Pathology
Rikshospitalet-Radiumhospitalet
Medical Centre (Oslo, Norvège)

Stephen Lory

Department of Microbiology
and Molecular Genetics Harvard Medical
School (Boston, États-Unis)

Les femmes et les hommes de l'Institut Pasteur

L'année 2006 a principalement été marquée par de nouvelles dispositions encadrant l'accueil des jeunes chercheurs doctorants et post-doctorants.

Accueil de post-doctorants, apprentis et stagiaires

La loi pour l'égalité des chances, applicable depuis l'été 2006, a conduit l'Institut Pasteur à revoir en profondeur les modalités de séjour des nombreux post-doctorants accueillis chaque année sur le campus. Ces jeunes chercheurs, jusqu'à présent principalement accueillis sous un statut de stagiaire financé par des associations caritatives, doivent désormais l'être sous un statut de salarié. L'Institut Pasteur s'est immédiatement inscrit dans cette démarche, en débloquent pour cela un budget supplémentaire. Cette nouvelle politique, si elle représente un coût non négligeable pour l'Institut Pasteur, permet en contrepartie d'offrir des conditions de travail plus protectrices pour ses jeunes chercheurs. Toujours dans le cadre de l'accueil et de la formation de jeunes, la mise en œuvre de contrats d'apprentissage, initiée en

2005, s'est poursuivie cette année. 10 nouveaux apprentis, préparant des licences professionnelles dans les domaines de la bio-expérimentation industrielle, la biotechnologie, la microbiologie ou la génomique, ont été recrutés fin 2006.

Relations sociales

La négociation annuelle 2006 a permis la conclusion de deux accords importants associant pour l'un d'entre eux la totalité des organisations syndicales.

RÉMUNÉRATION

En matière d'augmentation salariale et en complément de l'enveloppe budgétaire de 2 % destinée aux augmentations individuelles, une augmentation générale de 1,3 % a été appliquée au 1^{er} juillet. De même, compte tenu du bon résultat des comptes 2005, un bonus exceptionnel (compris entre 250 et 700 euros) a pu être attribué à l'ensemble des pasteuriens, dans le cadre du dispositif mis en place par le gouvernement. Enfin, la prime semestrielle du personnel scientifique a été revalorisée de 6,5 %.

AMÉNAGEMENT ET ORGANISATION DU TEMPS DE TRAVAIL

Plusieurs évolutions ont été apportées cette année à l'accord relatif à l'aménagement du temps de travail à l'Institut Pasteur. La plus importante concerne

la possibilité pour les personnels des échelles 5 et 6 (principalement composés de techniciens supérieurs) de bénéficier, s'ils le souhaitent, d'une durée du travail exprimée en jours comme cela est déjà le cas pour les personnels sous statut cadre. Cette disposition majeure, soutenue par l'ensemble des partenaires sociaux, permet de mieux adapter la durée du travail aux contraintes des activités de recherche. À noter que près de la moitié des salariés concernés ont opté pour ce dispositif.



Ressources humaines

Effectif travaillant
sur le campus

2 561

personnes au 31 décembre 2006

Recrutement

70 embauches sous CDI
et 250 sous CDD

Mobilité

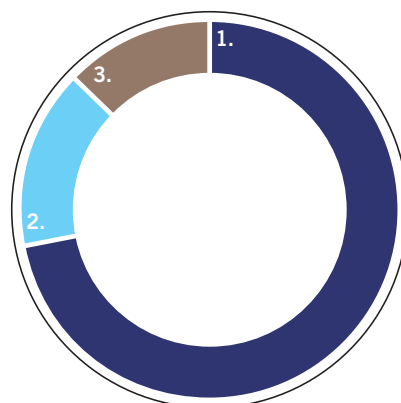
88 mobilités dont 10 dans le cadre
d'un changement de métier

Formation

Plus de 800 demandes de formation acceptées
38 formations dans le cadre d'un DIF (droit
individuel à la formation)
18 salariés engagés dans une démarche VAE
(validation des acquis de l'expérience)
11 congés individuels de formation
7 bilans de compétence

Femmes et hommes à l'Institut Pasteur

Les 1 847 salariés de l'Institut Pasteur se
répartissent globalement en 1 124 femmes
(60,9%) et 723 hommes (39,1%).
Les femmes salariées représentent 51,6 %
des emplois cadres dont : 45,9% des emplois
de scientifique, 52,4% des emplois de cadre
administratif et technique/médecin, 70 %
des emplois d'ingénieur.
En 1990, 14 femmes étaient responsables
d'entités de recherche, pour 83 hommes.
En 2006, elles sont 49, pour 97 hommes.
En 16 ans, cette proportion est passée
de 14 % à 33 %



1. 1 847 salariés de l'Institut Pasteur

2. 391 salariés d'organismes extérieurs
de recherche, principalement sous contrat avec
le CNRS ou l'Inserm

3. 323 stagiaires, de 60 nationalités

Les activités internationales

L'activité internationale de l'Institut Pasteur s'exerce au travers de très nombreuses collaborations avec des institutions dans le monde entier ainsi qu'avec le Réseau international des Instituts Pasteur, structure originale et unique au monde. L'année 2006 a vu la poursuite et le lancement de programmes ambitieux qui ont trouvé un écho particulièrement favorable auprès des grands partenaires nationaux et internationaux.

Le Réseau international des Instituts Pasteur

Le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) regroupe aujourd'hui 30 instituts dans le monde. Un projet de création d'un Institut Pasteur au Laos est en cours. L'objectif majeur du RIIP pour ces cinq prochaines années est d'apporter des solutions innovantes en matière de santé publique, grâce au renforcement des activités de diagnostic, de surveillance et de recherche sur les maladies infectieuses. Le renforcement de la recherche clinique est l'un des axes prioritaires de développement du Réseau.

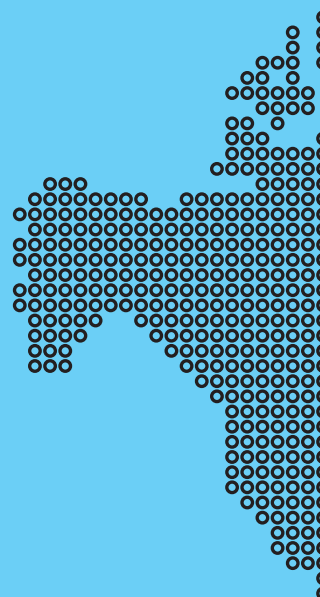
Les activités scientifiques

En Asie, le programme Respari dédié aux recherches sur les maladies respiratoires aiguës a pour composante principale le programme SISEA de surveillance des maladies virales émergentes.

En Afrique, le RIIP s'est mobilisé rapidement sur :

- le diagnostic de la grippe aviaire et les Instituts Pasteur de Côte-d'Ivoire, Dakar, Madagascar et le Centre Pasteur du Cameroun ont été nommés centres régionaux OMS pour la grippe aviaire ;
- un projet dédié à la lutte contre les

>>>



Les autres actions internationales

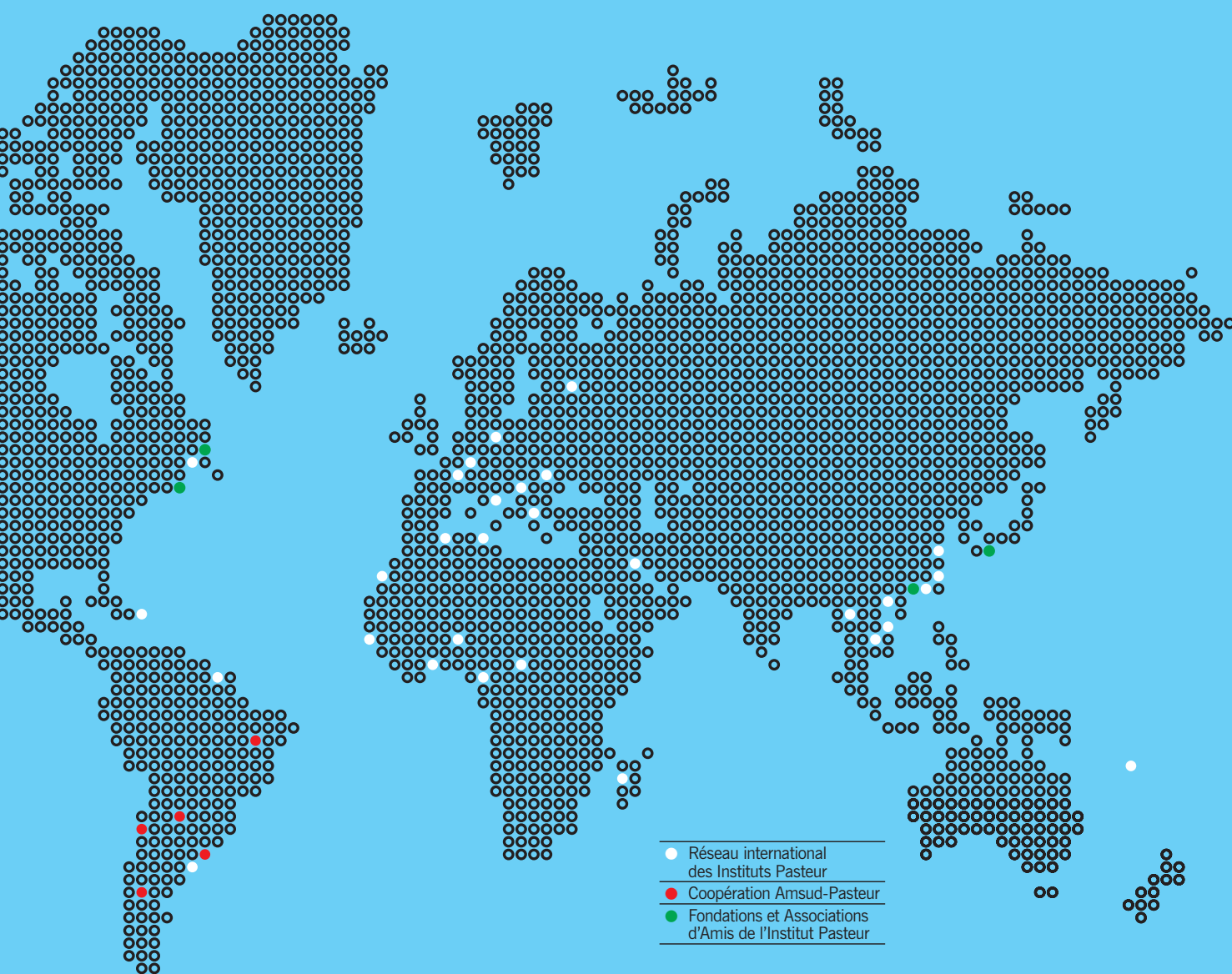
L'Institut Pasteur a renforcé ses liens avec de nombreux partenaires dans le monde et a signé des accords permettant notamment l'accueil de post-doctorants étrangers à Paris.

Les programmes européens
Dans le cadre du 6^e PCRD (2003-2006), l'Institut Pasteur est associé à 67 projets de recherche collaborative, dont 12 au titre de coordinateur, et à 29 actions de formation Marie

Curie (bourses individuelles, sites ou réseaux de formation). Il est par ailleurs associé à divers groupes de réflexions nationaux ou européens mis en place pour la préparation du 7^e PCRD (2007-2013).

Amsud-Pasteur
est un réseau impliquant 51 institutions de recherche d'Amérique latine (Argentine, Brésil, Chili, Uruguay et Paraguay) et l'Institut Pasteur. Ses principales activités en 2006 sont :

- la réalisation de cours régionaux de haut niveau,
- le renforcement des échanges par l'attribution de bourses permettant à des étudiants de suivre des cours à l'Institut Pasteur et le développement d'un programme régional d'échanges scientifiques avec des bourses de courte durée pour jeunes chercheurs,
- des initiatives en biotechnologies,
- la réalisation de la 1^{re} journée Amsud-Pasteur à Montevideo.



international

arboviroses et les fièvres hémorragiques virales africaines ;
– un programme de recherche sur les méningites.

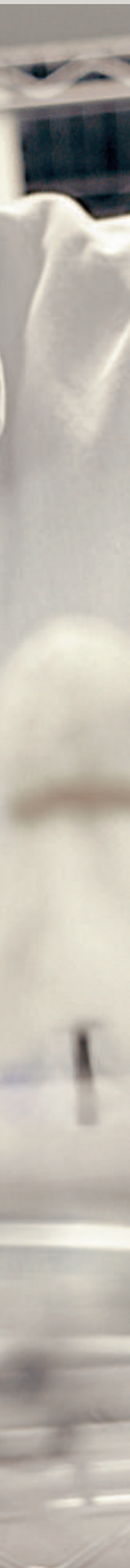
La région Amériques développe des projets conjoints de recherche sur la maladie de Chagas, la dengue, les leishmanioses et la tuberculose.

En Europe, un programme régional est dédié à la recherche et à la surveillance des maladies infectieuses à prévention vaccinale.

Pour la région Maghreb-Iran, les domaines d'intérêt stratégique, rage, venins, toxines et leishmanioses ont été renforcés.

Grâce à ses programmes, le RIIP a ces derniers mois retenu l'attention des bailleurs de fonds et des grands partenaires internationaux et bénéficié du développement des financements des grands partenaires publics – ministères (Santé, Recherche, Affaires étrangères), Département de la santé américain, Agence française de développement (AFD), Banque interaméricaine de développement –, mais également privés, comme Areva, Natexis, Veolia, Sanofi, Fondation Électricité de France et la Fondation Li Ka Shing, et ce pour un montant total s'élevant à 34 millions d'euros.





↑. Un laboratoire de l'Institut Pasteur de Madagascar.

Faits marquants de l'année 2006

La signature de nombreux accords internationaux permettant notamment de multiplier les financements de programmes scientifiques, de cours, de forums, d'accueil de post-doctoraux étrangers à Paris, etc. :

- Convention avec le ministère de la Santé français pour financer un programme de recherches sur la grippe aviaire en Asie.
- Accord de coopération avec le département de la Santé américain pour apporter un soutien au plan mondial de lutte contre la grippe aviaire.
- Accord de financement du programme Surveillance et alerte des situations endémiques en Asie du Sud-Est avec l'AFD.
- Accord relatif à la création d'un Institut Pasteur au Laos.
- Convention de coopération avec EDF dans le domaine de la santé publique en relation avec le projet hydroélectrique de Nam Theun 2 au Laos.
- Convention avec le ministère des Affaires étrangères pour la mise en place d'un projet FSP Méningites au Niger, Mali, Burkina Faso en collaboration avec la Côte-d'Ivoire, le Cameroun et la République Centrafricaine.

L'inauguration de l'Institut Pasteur de Montevideo le 8 décembre 2006, marque l'entrée du premier institut hispanophone dans le RIIP.

Des enseignements en expansion

Plus de 80 étudiants du RIIP viennent chaque année compléter leur formation en suivant des cours ou en effectuant un stage à Paris. Des cours et des ateliers sont aussi organisés dans le RIIP. En 2006, 25 projets de cours ont été présentés, dont 19 ont reçu un financement sur le budget commun du Réseau. Certains cours régionaux comme l'atelier Paludisme à l'Institut Pasteur de Madagascar, le cours de virologie du Centre de recherche Université de Hong-Kong/Pasteur et les cours sur la surveillance des salmonelloses co-organisés avec l'OMS au Cameroun et à Saint-Pétersbourg ont lieu chaque année.

Chercher et appliquer

- 20 Départements de recherche
- 54 Plates-formes technologiques
- 58 Applications de la recherche
- 60 Recherche médicale et santé publique
- 62 Centres nationaux de référence (CNR)
et centres collaborateurs de l'OMS

146 UNITÉS REPARTIÉS DANS
10 DÉPARTEMENTS

21 PLATES-FORMES TECHNOLOGIQUES

20 CENTRES NATIONAUX DE RÉFÉRENCE
ET 8 CENTRES COLLABORATEURS DE L'OMS

24 572 CONSULTATIONS

85 903 VACCINATIONS

467 BREVETS PRIORITAIRES

13 JEUNES ENTREPRISES
DE BIOTECHNOLOGIE

Départements de recherche

- 20 **Biologie cellulaire et infection** – Pascale Cossart
- 23 **Biologie du développement** – Philip Avner
- 26 **Biologie structurale et chimie** – Michael Nilges
- 29 **Génomiques et génétique** – Antoine Danchin
- 33 **Immunologie** – Marc Daëron
- 37 **Infection et épidémiologie** – Jean-Marc Cavaillon
- 40 **Microbiologie** – Patrick Forterre
- 43 **Neuroscience** – Christine Petit
- 46 **Parasitologie et mycologie** – Jacques Louis
- 49 **Virologie** – Felix Rey

Biologie cellulaire et infection

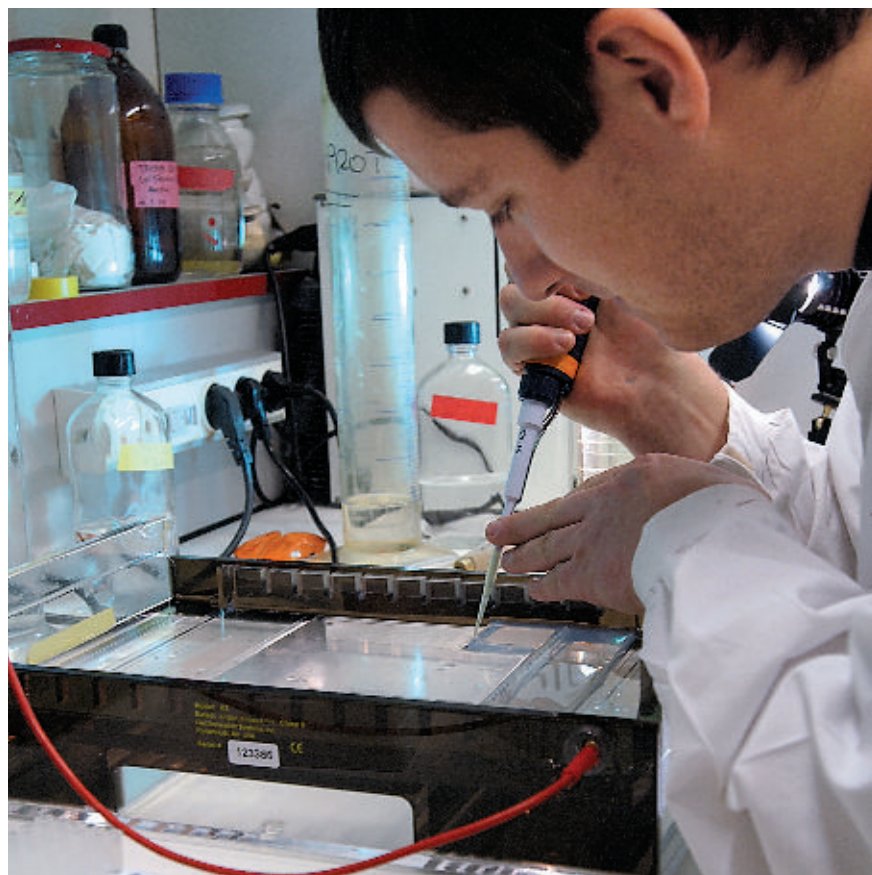
Le département analyse les interactions entre les agents infectieux, quels qu'ils soient, et leurs cibles – cellules et tissus, à toutes les étapes de l'infection. Plusieurs équipes se focalisent sur un agent infectieux particulier. D'autres s'attachent à la connaissance intime de la cellule, indépendamment de tout contexte infectieux.

L'infection en 4 dimensions

Lorsqu'un pathogène rencontre une cellule, celle-ci est souvent prise de cours. Le pathogène adhère sur sa surface et éventuellement entre. L'infection commence. Rapidement, la cellule réagit par des mécanismes directs plus ou moins efficaces de destruction de l'agent pathogène ou par des mécanismes plus sophistiqués d'alarme. Elle envoie au noyau de la cellule une série de signaux qui vont reprogrammer l'expression génétique et mettre en place une lutte programmée contre l'envahisseur. On assiste d'abord à l'arrivée sur le site d'infection de cellules tueuses attirées par des signaux envoyés. C'est l'inflammation. Pendant ce temps, l'agent pathogène se propage dans les tissus et les organes. C'est cette lutte que le département essaie d'analyser de façon spatio-temporelle en s'appuyant sur les plates-formes d'imagerie dynamique et de microscopie électronique. Les cellules étudiées sont les premières rencontrées par les agents infectieux : les cellules du tractus intestinal ou des poumons. Ces cellules bien que ne faisant pas partie à proprement parler du système immunitaire sont essentielles à la mise en place d'une réaction immunitaire efficace.

Des bactéries modèles

Certaines bactéries plus faciles à étudier que d'autres constituent des modèles pour comprendre des phénomènes



fondamentaux. *Listeria monocytogenes* et *Shigella flexneri* sont des modèles de bactéries intracellulaires responsables de maladies intestinales.

Shigella flexneri, responsable de la dysenterie bacillaire, fait des ravages chez les jeunes enfants. La maladie commence par l'invasion des cellules intestinales. Des chercheurs du département s'intéressent à diverses facettes de l'infection et ont en particulier montré comment les cellules sentent l'arrivée de cette bactérie et déclenchent des signaux d'alarme. Ils ont aussi montré comment la bactérie module la réponse inflammatoire pour assurer sa survie. Ces travaux se matérialisent par des essais cliniques d'un candidat-vaccin contre des souches de *Shigella*. Une équipe se penche sur les mécanismes de pénétration des cellules par *Listeria*, qui est responsable d'infections alimentaires mortelles dans 30 % des cas. *Listeria* traverse la barrière intestinale et aussi les barrières foeto-placentaire et neuro-méningée. Cette équipe du département, qui utilise les informations venant du génome pour identifier les facteurs de virulence de la bactérie, a récemment mis en évidence un nouveau mécanisme utilisé par les bactéries pour échapper au mode de défense général (inné) des cellules. Le déroulement de l'infection est aussi analysé dans des modèles animaux. Une grande avancée avait été réalisée en créant un modèle animal particulièrement adapté à l'étude de la listériose :

des souris transgéniques exprimant un récepteur humain et que l'on peut infecter par voie orale.

L'infection est maintenant observée chez l'animal vivant par bioluminescence et en quatre dimensions !

D'autres agents infectieux : des problèmes de santé publique importants

Des chercheurs du département étudient l'infection par *Chlamydia*. Ces bactéries sont responsables de maladies sexuellement transmises, de cécités, d'infections pulmonaires et pourraient être impliquées dans l'athérosclérose mais elles ne peuvent pas être facilement cultivées. Les études sur ces bactéries profitent des concepts établis sur les bactéries modèles.

LES PRIONS

Ils sont responsables d'encéphalopathies spongiformes transmissibles, dont la maladie de la vache folle, la tremblante du mouton ou la maladie de Creutzfeldt-Jakob chez l'homme. Ils correspondent

à la forme pathologique d'une protéine prion normale dont la fonction demeure mystérieuse. Comprendre le rôle de la protéine normale et la transformation de la protéine normale en prion infectieux, c'est ce que deux équipes s'efforcent d'élucider.

LES AMIBES

Ce sont des parasites responsables d'infections très graves dans les pays tropicaux. Ce sont des organismes très mobiles qui détruisent la muqueuse intestinale et se propagent jusqu'au foie. Une équipe du département s'intéresse à la mobilité de ce parasite et à son rôle dans l'infection avec pour but ultime de pouvoir diagnostiquer facilement l'infection et la traiter.

La cellule, objet d'étude

Comprendre une maladie, infectieuse ou non, passe par la compréhension des événements normaux qui se déroulent au niveau cellulaire. Les études conduites dans le département sont en général faites sur des cellules de mammifères,

>>>

mais d'autres systèmes servent de modèles. Ainsi sont aussi étudiés un ver modèle appelé *Caenorhabditis elegans* et la levure *Saccharomyces cerevisiae*.

Plusieurs phénomènes cellulaires fondamentaux sont étudiés.

L'ENDOCYTOSE

Une équipe se focalise sur le mécanisme qui permet l'entrée de molécules ou particules dans la cellule. Ces travaux rejoignent plusieurs aspects étudiés dans le cas des agents infectieux. D'où l'utilisation d'approches communes ou d'outils communs.

LE NOYAU

Au cœur de la cellule, cette structure intègre aussi tous les signaux que la cellule reçoit, en particulier au moment d'une agression infectieuse. Plusieurs groupes étudient son organisation, sa structure, l'expression des gènes qu'il renferme et le rôle de la localisation des gènes dans leur expression. Une équipe s'intéresse aussi à des perturba-

tions affectant le noyau et son fonctionnement et intervenant dans la genèse de tumeurs. Cette équipe s'intéresse aussi à une modification des protéines nucléaires par la voie SUMO qui a des conséquences importantes dans l'oncogénèse et le développement embryonnaire.

LA SIGNALISATION

Une équipe travaille sur deux systèmes de signalisation qui reprogramment chacun l'expression génique, avec une cascade d'activation différente. Dans chaque cas une protéine clé atteint le noyau. Dans le système "Notch", après un signal, une protéine de la surface de la cellule se fragmente avant de gagner le noyau et d'y réaliser son action. Dans le système appelé "NF-kB", la protéine est séquestrée dans le milieu intracellulaire par un inhibiteur. Dès qu'apparaît un signal, déclenché par l'arrivée de l'agent pathogène, l'inhibition est levée et la protéine, libérée, se dirige vers le noyau où elle intervient sur l'expression génique. Certaines altérations de la voie NF-kB correspondent à des maladies génétiques

bien identifiées qui sont l'objet de coopération avec des médecins hospitaliers.

LA MIGRATION CELLULAIRE

Les cellules bougent au cours du développement, lors d'une réponse inflammatoire ou pendant le développement d'un cancer. Un groupe s'intéresse à la migration des cellules, en utilisant des astrocytes (cellules de cerveau de rats) qui servent de modèles. Ces cellules en culture forment un tapis que l'on peut "blesser", créant deux groupes séparés de cellules. La façon dont ces cellules se rejoignent permet d'étudier le mouvement polarisé des cellules. Cette migration est étudiée à tous les niveaux : modifications du cytosquelette, molécules à la surface des cellules qui vont permettre le mouvement etc.

LE DÉPARTEMENT COLLABORE

avec plusieurs départements, pour bénéficier de compétences en immunologie, en génomique ou en microbiologie.

Le département apporte fréquemment à ses collègues du campus son expertise originale en biologie cellulaire.

Biologie du développement

La diversité de la vie et sa complexité ne cessent de nous émerveiller et de nous amener à poser la question des bases biologiques impliquées. Comment un organisme multicellulaire tel que l'homme peut-il se former à partir d'un œuf fertilisé ? Comment un organisme multicellulaire assure sa coordination et son fonctionnement intégré à travers des années voire des décennies ? Quelle est la part de la génétique et des acteurs non génétiques dans ces processus ? Voilà trois des questions qui sont explorées au sein du département.

Au cours du processus de développement de l'embryon, les cellules de l'embryon précoce, qui sont capables de former tous les différents tissus de l'adulte, vont se spécialiser formant ainsi les tissus tel que le muscle ou les cellules hématopoïétiques. Le développement dépend de cette programmation mais aussi des mouvements cellulaires, souvent complexes, qui vont permettre aux cellules précurseurs de tissus ou d'organes d'être présentes au bon endroit au bon moment et de participer à la définition du destin cellulaire.

L'unité Biologie moléculaire du développement étudie ces mouvements cellulaires en exploitant des systèmes de marquage cellulaire qui permettent de suivre le devenir des cellules et de leurs progénies, démontrant ainsi la présence de cellules apparentées de même lignage cellulaire. Ces analyses ont permis de démontrer la manière dont le comportement cellulaire et les lignages cellulaires affectent l'organisation du tube neural, l'élongation de l'embryon ainsi que le fonctionnement des cellules du follicule pileux qui est caractérisé par un renouvellement constant pendant la vie.

Des études menées dans cette unité et le laboratoire Expression génique, développement et maladies ont par ailleurs démontré l'importance critique de l'orientation de la division cellulaire dans le contrôle de la différenciation et du destin cellulaire au sein de certains organes tels que le foie.

D'autres travaux réalisés dans le département concernent la myogenèse et le contrôle génétique des cellules souches permettant le recrutement et l'entrée de ces cellules dans la programmation et la différenciation des cellules myogéniques. Différentes approches, parmi lesquelles la division asymétrique des cellules et le rôle de la niche, sont utilisées pour déterminer comment les cellules souches s'auto-renouvellent et se différencient. Le groupe Cellules souches et développement a récemment montré, grâce au marquage de l'ADN et au suivi du marqueur protéique Numb, que dans les cellules précurseurs du muscle chez l'adulte, une sous-population de cellules peut être identifiée. Celle-ci a pour particularité de ségréger les deux brins parentaux d'ADN vers une seule cellule fille, ce comportement étant associé avec la division asymétrique de la cellule en cellule souche et cellule myogénique adulte. L'association de l'ADN "immortel" avec la cellule souche peut protéger la cellule souche de l'accumulation de mutations dans cette cellule-clé.

Des études sur les cellules progénitrices des muscles-squelette ont d'autre part démontré le rôle des gènes de la famille *Pax*, *Pax7* et *Pax3* en assurant la survie de la cellule progénitrice ainsi que le destin de ces cellules. D'autres cellules, les cellules satellites, localisées le long des fibres musculaires, chez l'adulte, sont capables de participer efficacement à la réparation du muscle endommagé. Les études de souris mutantes montrent que *Pax7* et *Pax3* jouent aussi un rôle indispensable dans le devenir de ces cellules satellites.

Il y a quelques années les chercheurs ont imaginé qu'une connaissance complète de tous les gènes présents dans le génome mammifère permettrait de comprendre très largement le fonctionnement de la biologie humaine. Or, si la présence de ces gènes définit le potentiel de l'activité de la cellule, nous savons maintenant que c'est la régulation et la programmation qui limitent et définissent l'actuel périmètre d'activité. Cette programmation est largement sous

contrôle des mécanismes dits épigénétiques étudiés par plusieurs groupes au sein du département. Les mécanismes épigénétiques vont agir pour modifier l'environnement des gènes sur les chromosomes afin de faciliter leur transcription ou leur répression. De façon étonnante, nous savons maintenant que les parties du génome qui ne contiennent pas les gènes classiques codant pour les protéines peuvent jouer un rôle important dans ce processus épigénétique, en partie à travers la formation des ARNs dits non-codants, dont les derniers identifiés sont connus sous le nom de micro-ARNs.

Parmi les groupes explorant l'épigénétique, l'unité Génétique moléculaire murine étudie l'inactivation du chromosome X qui assure le fonctionnement d'un seul chromosome X sur les deux portés par chaque cellule, chez la femme. Ce contrôle, qui assure le contrôle coordonné de plus de mille gènes portés par le chromosome X, est un paradigme pour le mécanisme de contrôle épigénétique qui dépend d'un très large ARN



non-codant appelé Xist et d'une région de contrôle complexe nommée Xic, très largement caractérisés par les chercheurs de cet unité. Des données récentes ont renforcé l'idée que les mécanismes épigénétiques sont très flexibles, l'inactivation du chromosome X chez les marsupiaux étant indépendante de la présence de Xist. Plusieurs classes de petits ARNs non-codants (20-30nt) ont émergé ces dernières années comme des régulateurs de processus essentiels tels que le développement, la prolifération cellulaire et l'homéostasie cellulaire. Le groupe Génétique épigénétique de la drosophile a exploré la fonction des micro-ARNs pendant le développement de la mouche pour démontrer comment ils régulent les processus biologiques tels que les prémices de la métamorphose, la régulation hormonale et la différenciation sexuée. La séquence des ARN peut aussi influencer la régulation de la cellule à un autre niveau, l'épissage alternatif, qui peut amener un seul gène à former plusieurs protéines. L'épissage alternatif,

qui affecte près de 70 % des gènes, est une source majeure de diversité du protéome pour la cellule. Le groupe Biologie du développement et de régulation épigénétique a récemment impliqué le recrutement d'un complexe connu sous le nom de SWI/SNF, capable de remodeler la chromatine dans ce processus. SWI/SNF étant à son tour dépendant de son activité des modifications épigénétiques, ces résultats indiquent comment une composante épigénétique peut influencer la régulation de l'épissage alternatif et ainsi la diversité du protéome.

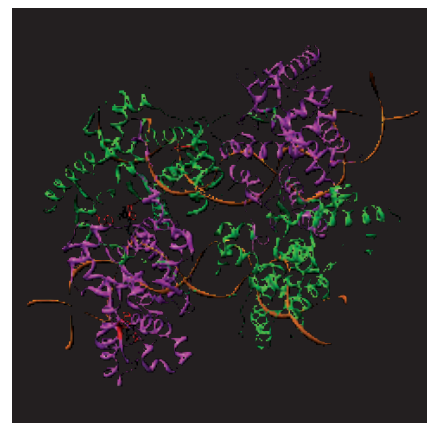
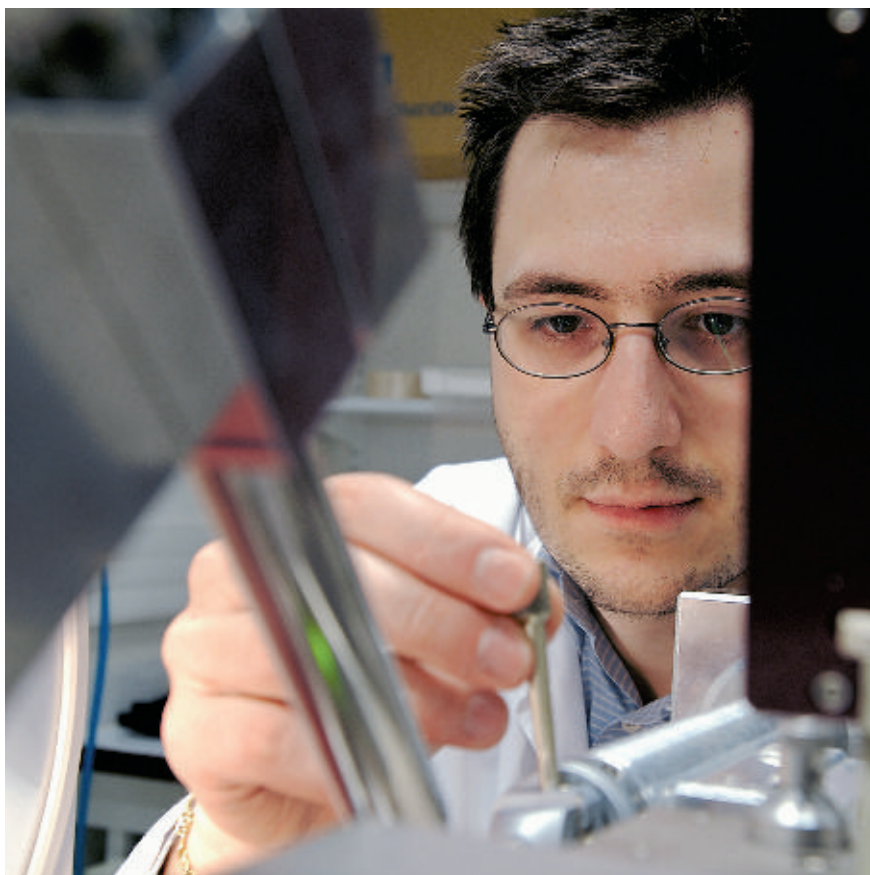
Biologie structurale et chimie

Le but principal des recherches menées dans le département est la compréhension des relations entre la structure au niveau atomique des molécules biologiques et leurs fonctions, notamment dans le contexte de leur rôle en pathologie humaine. L'outil principal est l'étude de leurs structures tridimensionnelles et de leurs interactions par des approches biophysiques et biochimiques. Cette compréhension, associée aux approches chimiques, peut fournir la base pour envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Détermination des structures 3D

La détermination de structures tridimensionnelles des protéines et acides nucléiques est indispensable pour une compréhension de leur fonction au niveau moléculaire et atomique. Plusieurs méthodes de détermination sont utilisées au sein du département : diffraction des rayons X, résonance magnétique nucléaire (RMN), modélisation, caractérisation biochimique et biophysique.

La résonance magnétique nucléaire permet d'accéder à la structure de molécules en solution et à leurs interactions avec d'autres partenaires, protéine, ADN ou ligand. Cette approche est complémentaire de la cristallographie puisqu'elle permet d'étudier à l'échelle atomique des complexes de faible affinité. La modélisation joue un rôle clé dans la détermination de structures. Plusieurs efforts dans le département visent à améliorer la modélisation de structures à partir de données expérimentales, par exemple, l'utilisation des modes normaux pour la résolution des structures cristallographiques, ou l'interprétation de spectres RMN. Ces activités de biologie structurale sont complémentées par des recherches en chimie de synthèse qui visent à concevoir des molécules biologiquement actives (peptides, glycoconjugués, nucléotides modifiés, etc.) et originales qui présentent un intérêt d'un point de vue thérapeutique (par exemple, inhibiteurs d'enzymes) et/ou fondamental.



↑. Complexe entre une enzyme de capture de gènes et sa cible ADN. Deux molécules d'ADN en double hélice (orange) avec quatre molécules d'enzyme (deux en violet et deux en vert).

En plus de ses neuf entités de recherche, le département comporte sept plates-formes technologiques. Ces plates-formes soutiennent la recherche de l'Institut (production de protéines et d'anticorps monoclonaux, cristallogénèse et diffraction des rayons X, protéomique, cryomicroscopie moléculaire, analyse et de microséquençage des protéines, synthèse d'oligonucléotides longs, biophysique).

Structure, fonction et thérapie

Les développements technologiques et méthodologiques de ces dernières années permettent maintenant d'envisager de déterminer systématiquement les structures de l'ensemble des protéines d'un organisme. Souvent, l'analyse d'une structure tridimensionnelle permet d'attribuer une fonction à une protéine de fonction inconnue. Le département, en l'occurrence, a contribué à un effort mondial de génomique structurale de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose.

La résistance aux antibiotiques est un problème majeur pour la santé publique

et le monde vétérinaire. Les bactéries qui développent la capacité de surmonter les agressions externes dues aux médicaments le font en récupérant des gènes de leurs environnements. Une équipe du département a entrepris de comprendre ce mécanisme en isolant les composants de ce système, notamment une enzyme appelée intégrase et sa cible ADN.

La structure de ce complexe, d'une taille importante, a été déterminée dans le département avec des méthodes avancées de biochimie et de cristallographie par rayons X. La structure met en évidence la façon dont cette intégrase se fixe sur sa cible et provoque la capture de gènes. Ces études permettront éventuellement de développer des parades pour contrer ces phénomènes d'échanges génétiques et lutter ainsi contre la dissémination de résistances aux antibiotiques.

L'apparition rapide de résistance à un traitement nécessite le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Une cible potentielle découverte récem-

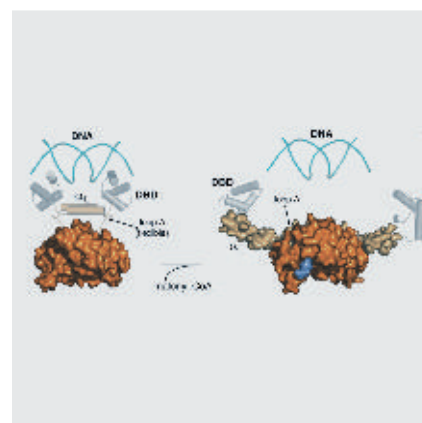
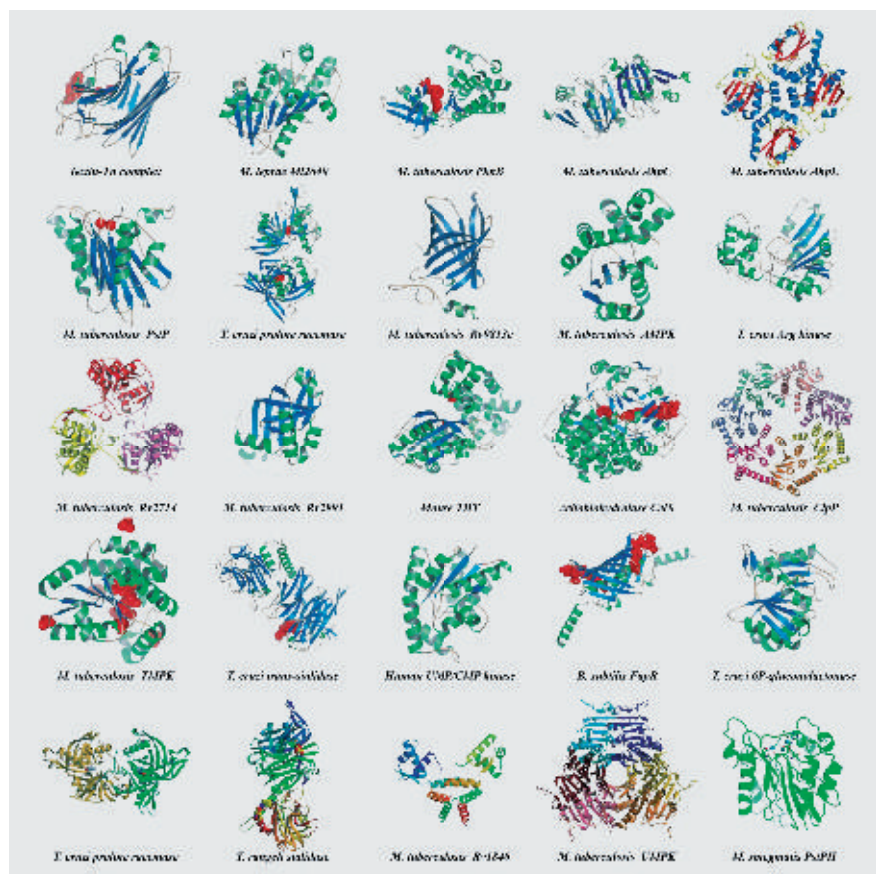
ment est constituée par la protéine FapR, un répresseur global de la synthèse des acides gras chez certaines bactéries à Gram+ tel que *Bacillus anthracis* et *Staphylococcus aureus*. La structure de cette protéine a été déterminée avec son effecteur naturel et dans l'état libre, montrant un changement important de conformation entre les deux états.

Les structures tridimensionnelles de nombreuses autres protéines de différents pathogènes, tels que *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium falciparum*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Trypanosoma brucei*, ont été résolues dans le département. Pour tirer profit de ces structures, les interactions de protéines sont étudiées par la modélisation moléculaire.

Un très grand nombre de molécules peuvent ainsi être criblées virtuellement sur ordinateur pour identifier des inhibiteurs potentiels. Les molécules identifiées ainsi sont ensuite testées expérimentalement. Les premiers résultats obtenus avec cette approche dans le département sont très encourageants.

>>>

Des développements cliniques sont envisagés pour plusieurs de ces approches vaccinales.



⬆. Structures tridimensionnelles de protéines résolues dans le département, pour la plupart dans un programme de génomique structurale de *M. tuberculosis*.

⬆. Structure d'un domaine du régulateur transcriptionnel FapR, en complexe avec le ligand (droite) et dans son état libre (gauche).

Déterminants antigéniques

Un autre aspect des recherches menées dans le département concerne la synthèse et la caractérisation structurale et biochimique de déterminants antigéniques ainsi que des mécanismes de reconnaissance antigéniques. Ces travaux ont un intérêt biomédical évident pour le développement de nouvelles stratégies vaccinales prophylactiques et/ou thérapeutiques. Ces déterminants antigéniques étudiés peuvent être de nature protéique et/ou glycosidique. Les travaux menés au sein du département visent à caractériser, par approche structurale, les structures de ces antigènes ainsi que des complexes de ces antigènes avec des anticorps spécifiques neutralisants. Une connaissance détaillée des mécanismes de reconnaissance moléculaire apporte des informations capitales pour l'optimisation de tels candidats vaccins.

Une équipe s'intéresse notamment à des protéines de surface du parasite *Plasmodium falciparum*, l'agent responsable du paludisme. Ces protéines sont impliquées

dans l'invasion des cellules hôtes, et l'une d'entre elles, la protéine AMA1 (*Apical Membrane Antigen 1*), est de fait un candidat vaccinal anti-paludéen actuellement en essais cliniques.

Plusieurs équipes du département collaborent pour caractériser des antigènes polysaccharidiques dérivés du lipopolysaccharide (LPS) de *Shigella flexneri*, la bactérie responsable de la forme endémique de la dysenterie bacillaire. Le LPS est en effet une cible majeure de la réponse humorale protectrice contre une ré-infection par *S. flexneri*. En combinant des approches de synthèse chimique, d'immunochimie et des études *in vivo*, une équipe a identifié un pentadécasaccharide qui constitue un excellent mime fonctionnel de la partie polysaccharidique (antigène O) du LPS de *S. flexneri* (du sérotype 2a). Les structures de ces oligosaccharides synthétiques ont été caractérisées par RMN et par cristallographie soit sous forme libre soit sous forme liée à des anticorps protecteurs. Ces études permettent d'appréhender

les bases moléculaires impliquées dans la reconnaissance antigène-anticorps et devraient aboutir à la définition des structures optimales de polysaccharides synthétiques mimant l'antigène O.

Un autre programme de recherche vise à développer des vaccins anti-cancéreux fondés sur un marqueur tumoral osidique Tn. Un vaccin synthétique, MAG (ou *Multiple Antigenic Glycopeptide*) a été mis au point et des stratégies de synthèse enzymatique ont été développées pour faciliter la préparation de ce type de produits complexes. Les vaccins glycoprotéiques obtenus sont constitués d'une mucine associée à certains cancers (MUC6) et présentent une forte densité en antigènes Tn.

Enfin, une autre approche exploite les propriétés d'une toxine bactérienne (la toxine adénylcyclase produite par *Bordetella pertussis*, la bactérie responsable de la coqueluche) pour cibler sélectivement des antigènes d'intérêt dans les cellules présentatrices d'antigènes, afin d'induire des réponses immunitaires à médiation cellulaire (lymphocytes T-CD4+ et T-CD8+).

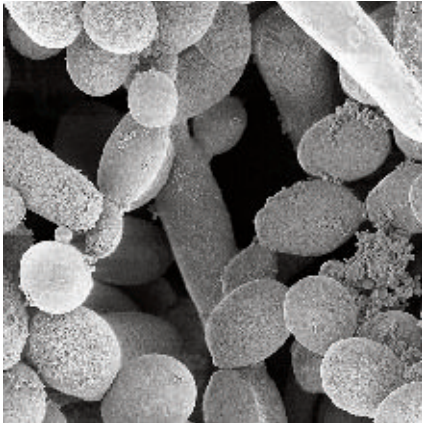
Des développements cliniques sont envisagés pour plusieurs de ces approches vaccinales. Ces études sont menées bien évidemment en étroite collaboration, pour la composante immunologique notamment, avec différentes équipes d'autres départements de l'Institut Pasteur.

Génomes et génétique

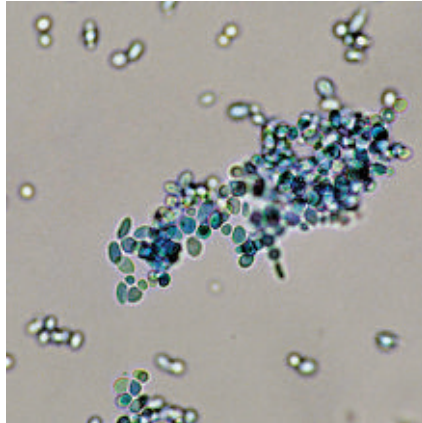
L'idée d'information est centrale dans les travaux du département. Cette information s'exprime dans une cellule se développant dans un environnement particulier, et c'est encore une information qui est transmise de génération en génération par l'hérédité. La façon dont est lu et compris le texte du génome est une première voie où s'exprime l'information. La façon de se comporter dans un environnement compliqué en est une autre. C'est ce qu'explorent les travaux du département.

La génétique, les concepts fondamentaux de la biologie et les génomes

Comme toute science, la biologie repose au départ sur un travail d'inventaire. Classer fait apparaître des parentés, et la biologie, dont l'"atome" est la cellule, a vite découvert toutes sortes de transitions entre les espèces. Mais comme toute science également, la biologie repose sur des principes fondateurs. Pasteur met la chimie au centre en découvrant que "*la dissymétrie, c'est la vie !*" Weissman, séparant le corps cellulaire de son pouvoir de transmettre l'hérédité pointe vers le lieu de la transmission des caractères, le noyau. Johanssen sépare ce qui est transmis de génération en génération par les gènes, le génotype, et la manifestation individuelle du génotype, le phénotype. Au début du XX^e siècle, l'introduction de la mouche drosophile comme animal de laboratoire permet d'énoncer les premières grandes lois de la génétique. Mais ce sont des bactéries, microbes sans noyau, et plus tard leurs virus, les phages, qui permettent d'établir les premiers liens entre chimie et génétique. Le support de l'hérédité est l'acide désoxyribonucléique (ADN) dont la structure permet d'expliquer immédiatement la reproduction conforme, l'une des clefs du monde vivant. Dès lors, tout s'accélère. De très nombreux travaux concourent à expliquer comment l'information portée par l'ADN s'exprime en fonction de l'environnement



↑. *Candida albicans*
(microscopie électronique
à balayage).



↗. *Saccharomyces cerevisiae*
(microscopie électronique).

où elle se trouve. On entrevoit le rôle d'autres acides nucléiques, les ARN, plus délicats à étudier pour des raisons techniques, sans percevoir encore leur importance centrale dans les processus cellulaires, héritée de l'origine même de la vie. Le concept de programme génétique prend tout son sens lorsque la correspondance entre gènes et protéines, *via* la règle du code génétique, est comprise. Mais la relation entre la suite de quatre motifs chimiques de base enchaînés dans l'ADN, la séquence nucléotidique écrite avec un alphabet de quatre lettres, et la fonction d'une protéine ne serait restée qu'une métaphore sans le développement concomitant de plusieurs approches conceptuelles et technologiques dans des domaines bien différents. L'arithmétique conduisait aux ordinateurs et à de profondes réflexions sur l'information véhiculée par les suites de symboles ("textes", "séquences") dans la création de comportements nouveaux par tous les systèmes qui savent les gérer. La biochimie permettait de purifier les gènes, de les manipuler *in vitro* et, finalement, de déterminer la nature exacte de l'enchaînement des nucléotides de quelque ADN que ce soit. Il devenait possible de connaître le texte d'un gène. Avec les perfectionnements de la robotique et de l'informatique, le travail d'inventaire allait pouvoir reprendre. On allait pouvoir connaître les textes de tous les gènes d'un organisme vivant, la façon dont ceux-ci sont organisés le long des

chromosomes et comment ils se comparent entre organismes d'une même espèce ou entre espèces différentes. La génomique, complémentaire de la génétique, était née. La notion d'intégralité faisait son entrée en biologie. Des astuces techniques allaient permettre de l'appliquer autant aux structures qu'aux fonctions. Et l'on comprend alors l'organisation du département autour de recherches utilisant pour l'essentiel des ordinateurs et des plates-formes technologiques à grand débit pour permettre l'étude expérimentale d'organismes qui vont des bactéries à l'homme en passant par les levures.

Comprendre les textes des génomes et leur évolution

Comparer les génomes nous fait découvrir le sens des fonctions biologiques en allant du connu vers l'inconnu. Les modèles vivants étudiés depuis de nombreuses années jouent le rôle du texte grec de la pierre de Rosette, qui permit à Champollion de découvrir le sens des hiéroglyphes. La première découverte de la génomique a été d'ouvrir notre réflexion à un pan entièrement nouveau de la génétique. Alors qu'on pensait que la plupart des fonctions biologiques étaient connues, le séquençage de génomes complets nous a immédiatement mis en face d'une autre réalité car, dans tout nouveau génome étudié, un nombre considérable de gènes ne ressemble

à rien de connu auparavant. Au lieu de limiter notre connaissance, la génomique l'ouvre. Il y a aujourd'hui bien plus de questions nouvelles à poser sur le vivant qu'il y a vingt ans. L'unité de Génétique des génomes bactériens se spécialise sur des bactéries modèles comme *Bacillus subtilis* mais étudie également des bactéries très peu connues comme *Photobacterium luminescens*, un symbiote des nématodes, pathogène pour de nombreux insectes. L'unité de Génétique moléculaire des levures étudie les mécanismes moléculaires responsables de l'évolution des génomes eucaryotes par une combinaison de travaux expérimentaux appliqués à la levure de boulangerie *Saccharomyces cerevisiae* et d'analyses comparatives entre de nombreuses levures dont certaines, comme *Candida glabrata*, sont des pathogènes pour l'homme. L'unité de Génomique des micro-organismes pathogènes et celle de Génétique moléculaire des bactéries utilisent les comparaisons entre espèces bactériennes pour rechercher les déterminants de pathogénicité de certaines bactéries comme les streptocoques ou les mycobactéries. L'évolution des génomes sert aussi à typer les souches de la levure pathogène *Candida albicans* dans l'unité de Biologie et pathogénicité fongique ou les souches du bacille de la tuberculose dans l'unité de Génétique mycobactérienne. La signification de l'ordre des gènes dans les génomes et ses modifica-

tions est étudiée dans l'unité de Génétique des génomes bactériens et dans celle de Génétique moléculaire des levures.

De l'intégration fonctionnelle à la biologie systémique

Si nous pouvons disposer, aujourd'hui, de l'intégralité de l'information génétique des organismes qui nous intéressent, nous avons encore de nombreux domaines à explorer avant de comprendre les résultats précis de sa mise en œuvre. L'unité de génétique des interactions macromoléculaires utilise la puissance de la génétique de la levure *Saccharomyces cerevisiae* pour identifier les étapes de la biogénèse de complexes macromoléculaires comme les ribosomes ou les complexes d'épissage. À un niveau plus général, les interactions entre les produits des gènes donnent naissance à des réseaux complexes dont les structures et leurs évolutions ont besoin, pour être analysées, de développements théoriques importants réalisés par l'unité de Biologie systémique ou celle de Biologie *in silico*. Des bases de données comparatives sont réalisées pour de nombreuses bactéries par la plate-forme d'Intégration et analyse génomique, tandis que de nombreux logiciels sont développés ou mis à disposition des chercheurs par la plate-forme Logiciels et banques de données. L'unité de Dynamique du génome étudie le rôle des modifications de la chromatine sur la stabilité et l'expression du génome de la levure *Schizosaccharomyces pombe*.

Celle de Biologie et pathogénicité fongique explore les cascades de régulation qui déclenchent la formation de biofilms chez la levure pathogène *Candida albicans*. Enfin, l'exploration du génome humain et de ses variations dans les populations forme la base des travaux sur les déterminants génétiques des maladies autoimmunes, comme le diabète de type I, dans l'unité de Génétique des maladies infectieuses et auto-immunes. Des gènes responsables de sensibilité accrue ou de résistance à des maladies infectieuses comme la dengue ou la tuberculose ont été identifiés par cette même unité et par celle de génétique des mycobactéries.

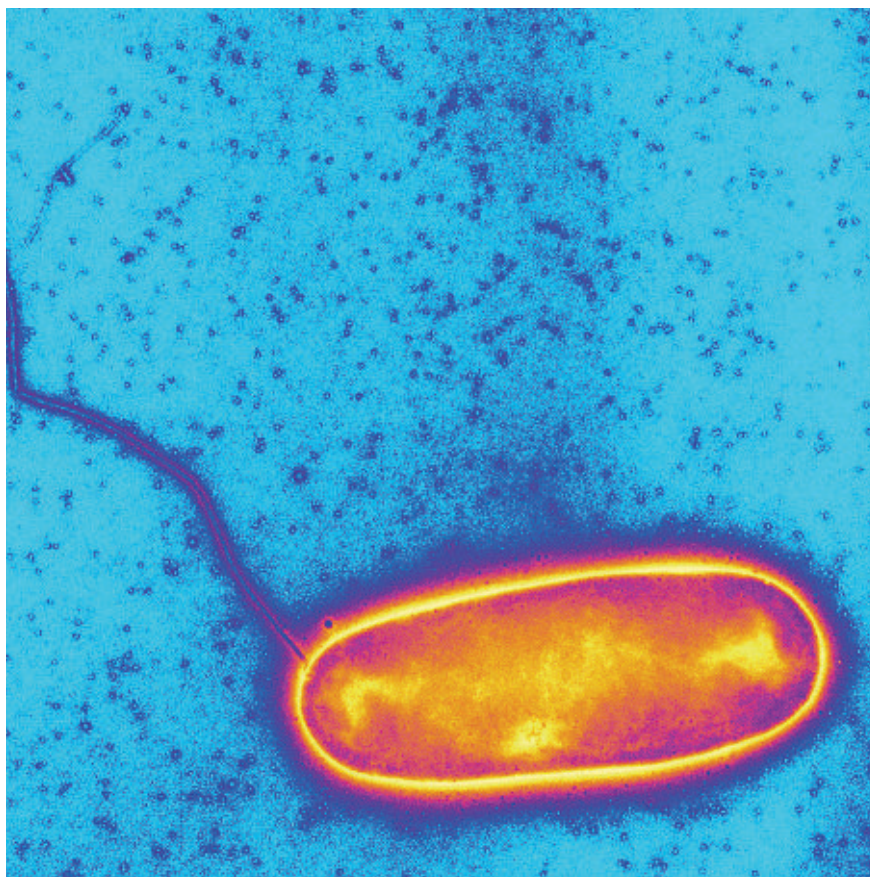
Les multiples facettes de la gestion de l'information biologique depuis le génome jusqu'à l'organisme entier

Avec la génomique, nous assistons à l'une de ces révolutions coperniciennes qui déplacent le champ de notre compréhension, et nous font passer d'un territoire limité à un univers immense. En comprenant de mieux en mieux ce qu'est la vie, nous découvrons que nous étions aveugles à certains aspects qui se révèlent aujourd'hui, comme nous voyons noirs des oiseaux qui, eux, se voient colorés, parce qu'ils possèdent des récepteurs visuels que nous n'avons pas. On l'oublie souvent, mais notre corps abrite un si grand nombre de bactéries qu'elles sont dix fois plus nombreuses

que nos propres cellules. Comme, fort heureusement, nous sommes rarement malades, c'est que nous savons vivre avec elles. On est très loin de toutes les connaître. Nombre d'entre elles nous sont utiles, certaines même indispensables. Cependant, ces mêmes bactéries deviennent parfois dangereuses. Pourquoi ? Il n'y a bien sûr pas de réponse générale tant la nature est féconde en inventions inattendues, mais il existe un mode d'action très répandu, qui consiste à réutiliser ce qui a déjà été efficace quelque part. Chez les bactéries, l'une des premières découvertes de la génomique faite à l'Institut Pasteur a été l'importance du transfert génétique "horizontal", c'est-à-dire du transfert de gènes entre espèces non apparentées, responsable dans les génomes bactériens d'un nombre très important de gènes dont les signatures compositionnelles indiquent qu'ils viennent d'ailleurs. Les chercheurs de l'unité Plasticité du génome bactérien viennent de découvrir le détail moléculaire d'un mécanisme qui permet par un procédé analogue

>>>

→ Légionelle.



au “couper/coller” des traitements de texte, de propager d’une bactérie à l’autre de grands fragments de génome, permettant ainsi de répandre au sein d’une population un caractère avantageux, déterminé par un grand nombre de gènes simultanément.

Le développement de l’urbanisation, associée à un confort croissant, suppose qu’on sache contrôler la température des grands édifices. C’est vrai aussi dans les usines. Et c’est l’eau qui joue le rôle principal de vecteur de chaleur, pour réchauffer ou refroidir. Mais la vie – les microbes en particulier – aime l’eau. Et nous découvrons tout à coup que les tours de refroidissement, où l’on récupère la vapeur d’eau, sont le lieu privilégié du développement de microbes qui peuvent soudain poser des problèmes de santé publique. Les légionelles en sont un célèbre exemple. Les bactéries sont la proie de protozoaires comme les paramécies ou les amibes. Et *Legionella pneumophila* a trouvé le moyen de s’en protéger. Cela lui permet de se multiplier dans les amibes, cellules qui, du point de vue de leur organisation, sont voisines de l’homme. Il n’y avait plus qu’un pas à franchir pour créer un nouvel agent infectieux. Les détails de cette infection sont peu à peu déchiffrés dans l’unité de Génomique des micro-organismes pathogènes. L’utilisation de puces à ADN grâce à la plate-forme spécialisée a permis d’établir les étapes successives qui rendent les légionelles infectieuses,

et en particulier, à l’instar d’autres pathogènes comme les vibrions, la synthèse d’un long flagelle qui commence à l’intérieur même des cellules infectées.

Un dernier exemple s’approche de l’échelle humaine. On sait que la femelle du grand paon de nuit peut attirer un mâle à dix kilomètres. Comment, alors qu’il y a du vent et des obstacles, le mâle peut-il réaliser cet exploit ? L’unité de Génétique *in silico* propose une stratégie que suivraient ces insectes : ils prennent régulièrement un échantillon de ce qu’ils trouvent autour d’eux, et, en fonction de l’information de leur précédent sondage, ils choisissent, à la suite d’un petit “calcul” de voler dans une direction particulière. Toute l’astuce est dans la nature de ce calcul, qui maximise la collecte d’information.

Ce qui est remarquable dans ces travaux, c’est que les éléments nécessaires au calcul et à la décision sont si simples qu’on peut aisément imaginer comment ils pourraient être déterminés par des gènes. Mieux, on peut même se demander si des microbes aussi simples que les bactéries ne pourraient pas disposer de réseaux génétiques leur permettant ainsi de maximiser tel ou tel type d’information sur leur environnement et de s’y mouvoir avec “intelligence”.

Et, qui sait ? Ne pourrait-on construire des robots plus efficaces en mettant en œuvre ces idées ?

Immunologie

Le département s'intéresse non seulement aux mécanismes fondamentaux de l'immunité et de ses régulations mais entretient également plusieurs dizaines de coopérations avec les autres départements de l'Institut Pasteur. Ces coopérations portent sur les interactions entre le système immunitaire et les micro-organismes pathogènes, virus, bactéries et parasites. Le département se tourne également vers la recherche clinique, avec la création d'un Centre d'Immunologie humaine.

Trois thèmes

Les recherches menées dans le département d'Immunologie portent sur trois thèmes principaux.

DÉVELOPPEMENT ET HOMÉOSTASIE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Plusieurs équipes étudient le développement du système immunitaire. Ces études vont de la différenciation des différents types de lymphocytes à partir des cellules souches hématopoïétiques, à la constitution des organes lymphoïdes périphériques où se dérouleront les premières étapes de la réponse immunitaire. D'autres équipes étudient l'homéostasie des populations lymphoïdes. Les lymphocytes sont des cellules qui se multiplient beaucoup. Leur expansion doit donc être étroitement contrôlée, et l'équilibre des diverses populations maintenu. Un des mécanismes de ce contrôle est la mort cellulaire programmée. La mort cellulaire est en effet normale et nécessaire dans de nombreux processus physiologiques. Une résistance à la mort cellulaire est un caractère commun à de nombreuses cellules cancéreuses, et les agents utilisés en chimiothérapie agissent souvent plus en restaurant cette sensibilité à la mort programmée qu'en tuant directement les cellules cancéreuses.

IMMUNITÉ INNÉE ET IMMUNITÉ ACQUISE

On sait maintenant que nous avons "deux systèmes immunitaires" : un système

>>>

immunitaire archaïque, déjà présent chez les insectes, et un système immunitaire d'apparition plus récente. Le premier est constitué par un ensemble de cellules qui, parce qu'elles possèdent des récepteurs pour des structures conservées par de nombreux micro-organismes, peuvent interagir avec les pathogènes et les détruire par différents mécanismes. Les réponses de ces cellules qui fonctionnent comme une première ligne de défense constituent "l'immunité innée". Le second système immunitaire est caractérisé par des cellules spécialisées possédant des récepteurs dont la spécificité, beaucoup plus fine, leur permet de "reconnaître" les antigènes sous différentes formes. Ce sont les lymphocytes. Les lymphocytes capables de reconnaître un antigène donné sont peu nombreux et ils doivent d'abord se multiplier pour être assez nombreux pour agir sur l'antigène. Ensuite, ces lymphocytes doivent se différencier, en cellules productrices d'anticorps ou en cellules cytotoxiques par exemple, pour pouvoir exercer un effet. La nécessité de cette prolifération et de cette différenciation en cellules effectrices

explique qu'une ou deux semaines sont nécessaires pour que s'établisse cette "immunité acquise".

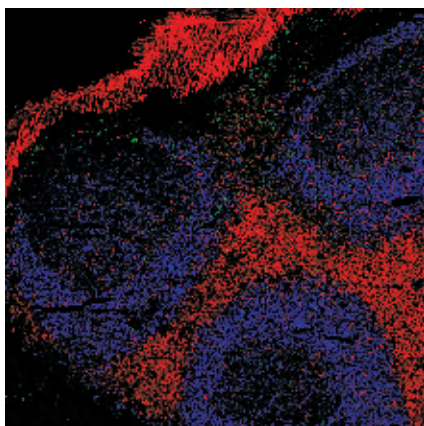
L'immunité innée et l'immunité acquise fonctionnent en concertation.

Des cellules de l'immunité innée, les cellules dendritiques, captent et dégradent l'antigène, puis associent les fragments qui en dérivent à leurs molécules d'histocompatibilité pour les "présenter" aux lymphocytes T. Cette présentation de l'antigène par les cellules de l'immunité innée aux cellules de l'immunité acquise est le premier temps de la réponse immunitaire. De même, lorsque des anticorps ont été produits, ceux-ci se diffusent dans tout l'organisme. En se fixant sur des récepteurs pour les anticorps exprimés par de très nombreuses cellules, ils confèrent à ces cellules dépourvues de structure de reconnaissance pour l'antigène, de véritables récepteurs d'antigène qui ressemblent à ceux des lymphocytes B. Ainsi, les anticorps "enrôlent" les cellules de l'immunité innée dans l'immunité acquise. Les équipes du département étudient de

nombreuses facettes de ces interactions. Certaines étudient le développement des réponses immunitaires innées et leur régulation ; d'autres le développement des réponses immunitaires acquises, de la prise en charge des antigènes par les cellules dendritiques et leur présentation, aux mécanismes effecteurs, cellulaires et humoraux, en passant par leur régulation.

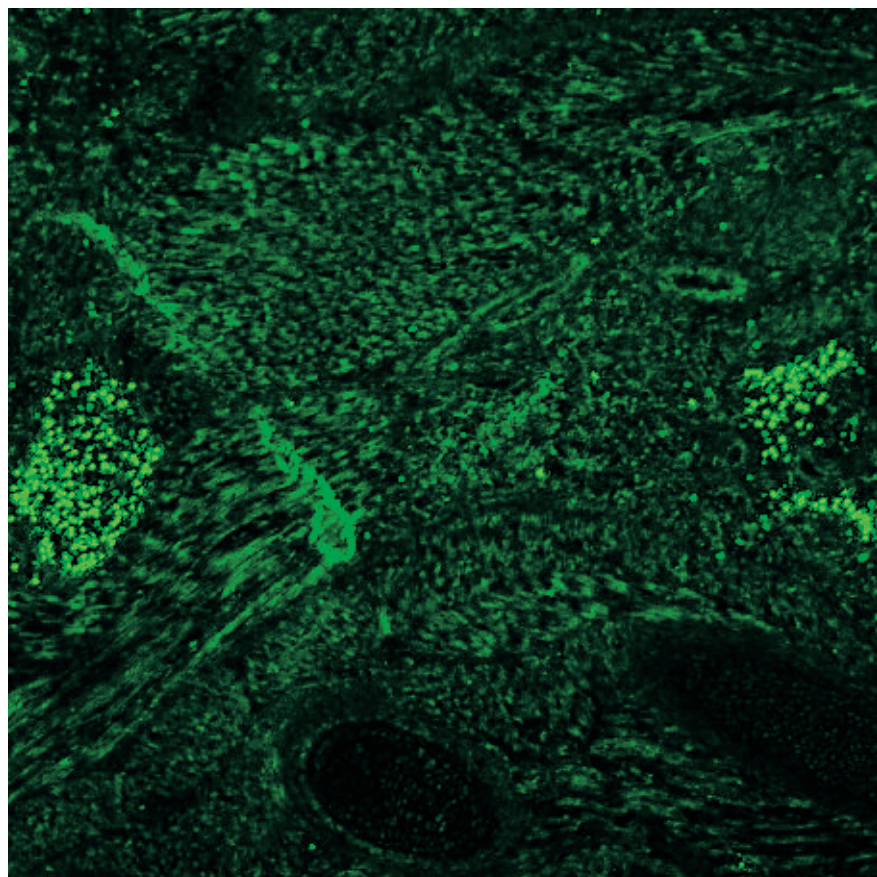
RÉPONSES IMMUNITAIRES ET PATHOLOGIES

Les réponses immunitaires protègent contre les infections, contre certains cancers aussi. Plusieurs équipes du département étudient les mécanismes protecteurs de l'immunité anti-infectieuse ou anti-cancéreuse. Certaines cherchent à rendre ces mécanismes plus efficaces en élaborant divers protocoles de vaccination ou d'immunothérapie. Mais les réponses immunitaires peuvent être, elles-mêmes, pathogènes. Des mécanismes capables de tuer sont en effet potentiellement dangereux, lorsqu'ils se "trompent" de cible comme dans l'auto-immunité, ou lorsque leur



↑. Plaques de Peyer vues du dessus. Il s'agit d'une population de lymphocytes qui "veillent" sur l'intestin. On distingue des amas de cellules B (en bleu) et de cellules T (en orange).

→. Embryon de souris.
Cellules inductrices de tissus lymphoïdes (en vert).
Certaines régions (en vert clair) sont prédéterminées pour former des organes lymphoïdes.



intensité est trop importante, comme dans les maladies inflammatoires. Les réponses immunitaires doivent donc être étroitement contrôlées par des mécanismes régulateurs. Plusieurs équipes du département d'Immunologie étudient ces mécanismes de régulation, leurs dérèglements et, éventuellement, leur utilisation à des fins thérapeutiques.

Exemples

DES SOURIS DOTÉES DE CAPACITÉS HUMAINES

Un effort particulier est fait pour construire et étudier, chez des souris "humanisées", des modèles animaux de maladies humaines.

– Les molécules du CMH de la souris sont remplacées par leurs équivalents humains. Ces souris deviennent ainsi capables de présenter les antigènes de la même façon que l'homme. Elles seront précieuses en vaccinologie pour identifier des peptides immunogènes.

Ce modèle est également utilisé pour explorer l'immunité antivirale.

– Les récepteurs d'anticorps de la souris

sont remplacés par leurs homologues humains. Ces souris seront utiles pour explorer les maladies induites par des anticorps comme les allergies ou certaines maladies auto-immunes. Elles permettront également d'évaluer et d'optimiser l'efficacité d'anticorps anti-tumeurs dont certains sont déjà utilisés en clinique.

– D'autres souris, chez lesquelles les gènes dont l'expression est nécessaire au développement des cellules immunitaires ont été inactivés, sont dépourvues de système immunitaire. Elles peuvent être "reconstituées" par des cellules lymphoïdes humaines et acquérir ainsi un système immunitaire humain. Elles constituent des modèles uniques pour étudier les réponses immunitaires humaines... chez la souris. Elles peuvent également accepter des tissus humains, comme de cellules hépatiques, par exemple, et être infectées par des virus responsables de maladies humaines, comme l'hépatite C, pour étudier les réponses immunitaires des cellules humaines *in vivo*.

>>>

Reconnu pour ses travaux en immunologie fondamentale, le département s'implique dans des problèmes de santé publique.

Des recherches transversales pour un centre. La décision a été prise d'engager plus avant le département dans la recherche en immunologie humaine. Il s'agit de confronter la recherche fondamentale, conduite *in vitro* dans des modèles expérimentaux ou *in vivo* dans des modèles animaux, à la réalité de la physiologie humaine et des problèmes cliniques. D'où le projet de créer, à l'automne 2007, un Centre d'Immunologie humaine où se rencontreront et travailleront ensemble des chercheurs du département et des médecins chercheurs. Ce projet a un double objectif : développer une recherche "translationnelle" permettant d'appliquer à des situations cliniques des concepts développés dans des modèles expérimentaux et, inversement, traduire en modèles expérimentaux interrogeables les questions posées par les maladies humaines.

Une douzaine de projets ont déjà été identifiés, qui portent sur des problèmes aussi divers que les infections virales par le VIH ou le virus de l'hépatite C, les vaccinations antitumorales ou l'immunothérapie des cancers de la vessie, des maladies inflammatoires comme l'arthrite rhumatoïde ou les allergies.



Infection et épidémiologie

Le département se caractérise par son approche globale du processus infectieux. Il englobe des études portant sur les réservoirs des agents pathogènes, les pathogènes et leurs facteurs de virulence, les processus physiopathologiques de l'hôte – immunité innée, inflammation, désordres immunologiques –, et les déterminants de l'infection et de la maladie au travers d'études cliniques et épidémiologiques.

Les maladies infectieuses : une priorité

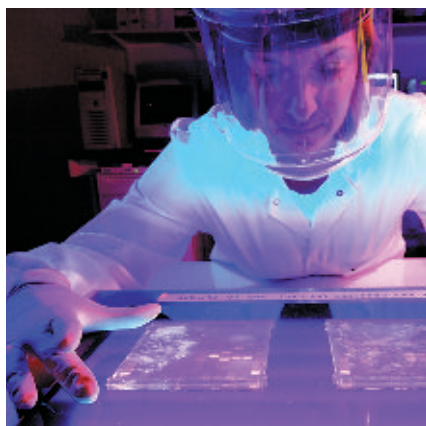
Les maladies infectieuses sont responsables d'un quart des décès au sein la population mondiale. Si cette proportion peut atteindre 70 % dans certains pays d'Afrique, les pays développés ne sont pas exempts de ce problème. Ainsi aux États-Unis, la septicémie tue autant que l'infarctus du myocarde (9 % des décès).

Le département se consacre à l'étude des maladies infectieuses. L'originalité en est son approche globale rendue possible grâce à l'implication d'unités dédiées à l'étude des réservoirs des agents pathogènes, des pathogènes eux-mêmes et de leurs facteurs de virulence, des processus physiopathologiques de l'hôte (immunité innée, inflammation, désordres immunologiques), et de l'influence de la vaccination sur l'évolution des pathogènes. Des travaux portent également sur le développement d'outils de diagnostic plus performants et plus rapides.

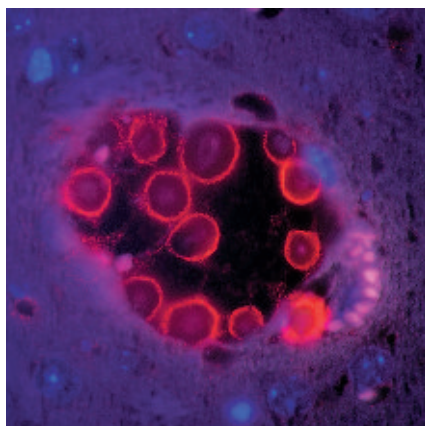
Enfin, des études épidémiologiques sont effectuées dans des unités spécialisées et en étroite collaboration avec les centres nationaux de référence et le Réseau international des Instituts Pasteur.

Une mission de santé publique

Pour mener à bien ces investigations chez l'homme, de nombreuses études cliniques et épidémiologiques sont menées en collaboration avec des cliniciens travaillant au sein de centres hospitaliers



↑. Analyse d'ADN de microbes pathogènes.



➤. Micro-abcès cérébral dû à *C. neoformans* chez la souris (les champignons sont colorés en rouge par un anticorps spécifique).

Dans le monde, les infections tuent 13 millions de personnes par an.

nationaux, avec le Réseau international des Instituts Pasteur et avec les centres nationaux de référence (CNR) et collaborateurs de l'OMS. Bien sûr, des modèles *in vivo*, principalement chez la souris, et les expériences *in vitro* avec des cellules immortalisées et des cellules provenant de patients ou dérivées des modèles expérimentaux sont également utilisés.

Ainsi les CNR, mais aussi les structures comme le Centre médical, le Centre de Recherche vaccinale et biomédicale, et le groupe Investigation clinique et appui à la recherche contribuent à la mission de santé publique de l'Institut Pasteur telle que l'a souhaitée son fondateur. D'autres structures offrent leurs expertises technologiques au service du département et de l'ensemble du campus. C'est en particulier le cas de l'unité de recherche et d'expertise Histotechnologie et pathologie en charge des analyses d'histologie tant vétérinaires qu'humaines ou de la plate-forme Santé publique qui collabore avec les CNR dans le domaine du typage génétique, de l'identification moléculaire, de la génétique des pathogènes (bactéries, virus, parasites, champignons) et du suivi de leur évolution. La plate-forme fournit également son appui à la Cellule d'intervention biologique d'urgence. Cette dernière est appelée à répondre aux situations de crise lors de la résurgence de foyers infectieux et d'épidémies partout dans le monde.

Les grands thèmes du département

La recherche est menée au sein de 16 unités ou laboratoires de recherche. Elle porte sur l'étude des pathogènes et de certaines situations médicales liées à l'infection qui demeurent un problème de santé publique tant dans les pays développés comme la France que dans les pays en voie de développement.

C'est en particulier le cas des méningites (unité des *Neisseria*), de la coqueluche (unité de recherche Prévention et thérapie moléculaires des maladies humaines), de la rage (unité Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte), des infections alimentaires (laboratoire des *Listeria*), de la résistance aux antibiotiques (Centre de ressources Biostatistique épidémiologique et Pharmaco-épidémiologie appliquées aux maladies infectieuses), et de l'asthme (laboratoire Immunothérapie).

Dans ce dernier cas des possibilités de prévention sont à l'étude.

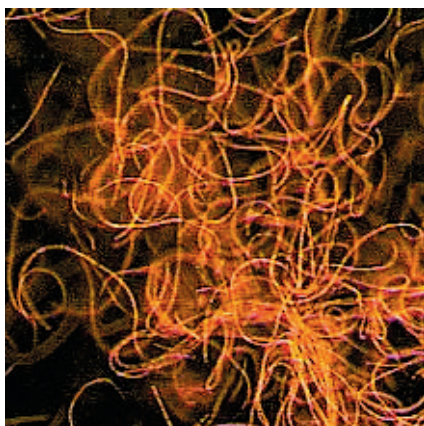
Des unités se consacrent également à l'étude des mécanismes menant à l'altération du statut immunologique au cours des infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et aux possibilités d'y remédier (unité d'Immunogénétique cellulaire ; unité de recherche et d'expertise Immunité antivirale, biothérapie et vaccins). Enfin, une unité étudie les conditions qui prédisposent les patients en soins intensifs à développer des infections nosocomiales (unité Cytokines et inflammation).

Les études épidémiologiques portent sur les infections par VIH, le virus de l'hépatite C, le virus de l'hépatite B, le syndrome respiratoire aigu grave (SRAS), le virus du Nil occidental et le virus de la dengue (unité Épidémiologie des maladies émergentes). Dans ce dernier cas, des travaux sont également menés sur son vecteur, le moustique *Aedes aegypti* (unité Insectes et maladies infectieuses).

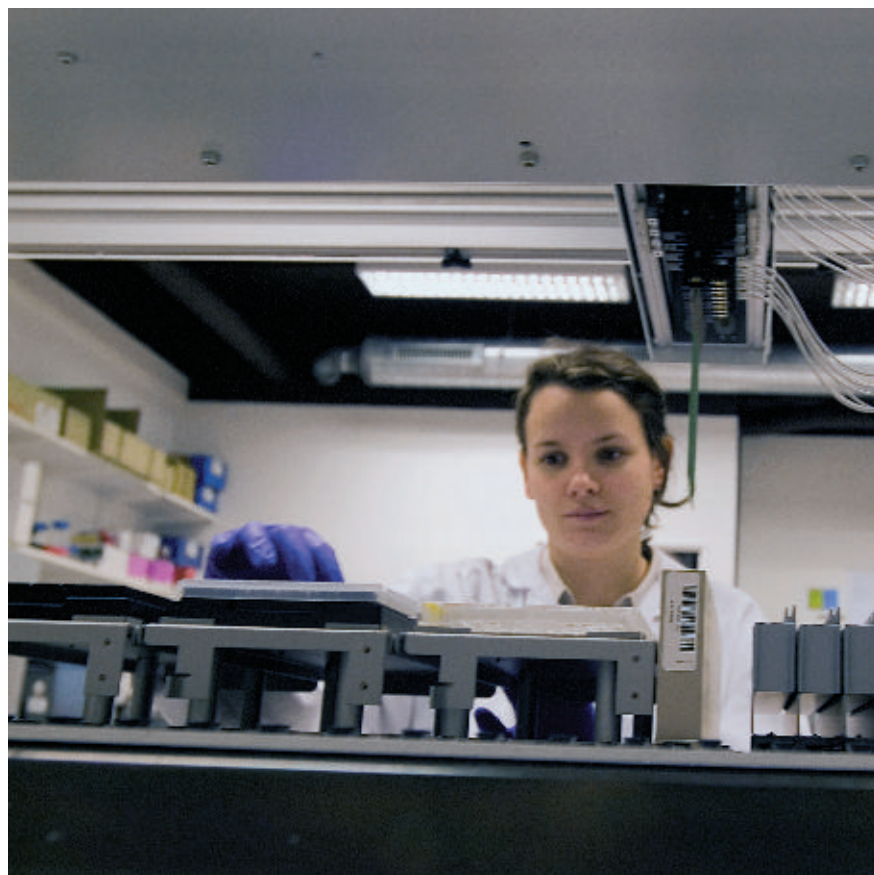
De la clinique à la recherche fondamentale

Les CNR servent d'interface entre la réalité clinique au quotidien et la recherche fondamentale. Un exemple pleinement réussi est l'unité de Mycologie moléculaire. Grâce à son CNR Mycologie et antifongiques, cette unité offre son expertise au service de la santé publique et assure la surveillance nationale des mycoses graves.

Il est important de signaler que les mycoses graves sont en recrudescence, en particulier chez les patients immunodéprimés (greffés, sida). Ainsi, cette unité a pour objectif de décrypter les mécanismes de pathogénicité de deux champignons microscopiques, *Cryptococcus neoformans* et *Candida albicans*, en étudiant tant les champignons (facteurs de virulence) que l'hôte à l'aide d'outils moléculaires et de modèles animaux de l'infection. Par exemple, le tropisme vers le système nerveux central de *C. neoformans* et les processus d'infection du cerveau par ce champignon



↑ Bactéries filamenteuses segmentées non cultivables visualisées dans l'intestin de truites diarrhéiques par hybridation *in situ* en fluorescence.



demeurent une énigme dont le décryptage fait l'objet des efforts d'investigation de cette unité.

L'identification de nouveaux pathogènes

Une fois encore, la collecte de prélèvements en provenance des hôpitaux et laboratoires de ville est à l'origine de la découverte et de l'étude d'agents pathogènes nouveaux ou émergents. Le CIMB et les CNR intégrés au sein de l'unité Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes contribuent à l'identification de nouvelles espèces bactériennes ou à l'affinement de nos connaissances pour les bactéries connues pour générer des infections digestives. Ainsi, la recherche en taxonomie bactérienne et phylogénie a pour objectif de fournir une meilleure définition moléculaire et physiologique des espèces bactériennes et de concevoir de nouveaux outils pour l'identification moléculaire et le typage.

Le poumon, cible privilégiée des pathogènes

On estime à plus de sept millions par an le nombre de décès de par le monde dus aux infections pulmonaires. Aussi est-il primordial de mieux comprendre les mécanismes immunologiques mis en place par l'hôte au cours de telles infections. C'est ce que s'efforce de décrypter l'unité Défense innée et inflammation. Leurs études portent en

particulier sur les mécanismes de reconnaissance des pathogènes par des récepteurs exprimés à la surface des cellules présentes au niveau du poumon (neutrophiles, macrophages alvéolaires, cellules épithéliales). Les principaux pathogènes étudiés sont un champignon qui affecte particulièrement les patients immunodéprimés (*Aspergillus fumigatus*), une bactérie qui affecte particulièrement les patients atteints de mucoviscidose et très fréquente lors des infections nosocomiales (*Pseudomonas aeruginosa*), et le virus de la grippe (Influenza A virus).

La mission d'enseignement

Enfin, l'enseignement, le troisième volet d'activité défini par Louis Pasteur lors de la création de son institut, fait partie intégrante de ce département, avec 8 cours dont les directeurs sont des membres du département. Signalons en particulier l'École Pasteur/Cnam de santé publique en partenariat avec le Conservatoire national des arts et métiers.

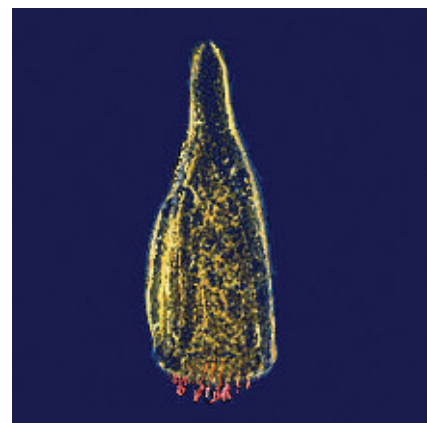
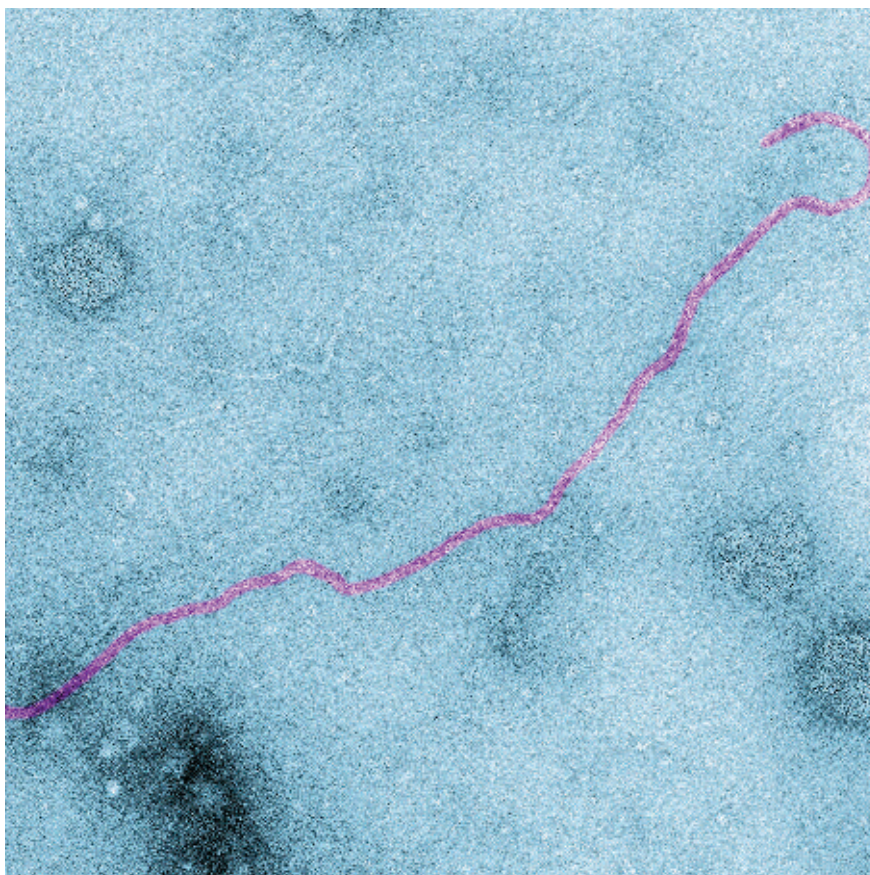
Maladies infectieuses et santé humaine sont au cœur de nos efforts.

Microbiologie

Les micro-organismes servent de modèles pour comprendre les grands mécanismes du vivant et lutter contre les maladies d'origine bactérienne. Les enveloppes microbiennes, les interactions entre les micro-organismes et leur environnement et les mécanismes responsables du caractère pathogène de certaines bactéries sont particulièrement étudiés. Différents microbes importants pour l'écologie et/ou qui pourraient fournir des composants essentiels dans le futur (nouveaux antibiotiques, enzymes, nanomatériaux) font l'objet de recherches.

Comprendre ce qui rend une bactérie pathogène

De nombreuses bactéries pathogènes sont étudiées dans le département, citons *Staphylococcus aureus* (maladies nosocomiales), *Bacillus anthracis* (maladie du charbon), *Clostridium tetani* (tétanos), ou encore les leptospires (leptospirose). Par exemple, deux résultats récents ont fait avancer la compréhension des mécanismes qui sont à l'origine du caractère pathogène de bactéries responsables de maladie chronique ou pouvant donner lieu à de graves épidémies, *Helicobacter pylori* (ulcère et cancer gastriques) et *Yersinia pestis* (la peste). L'estomac humain a longtemps été considéré comme un environnement stérile à cause de sa très forte acidité. Les ulcères de l'estomac étaient généralement attribués à des problèmes "psycho-somatiques". Les gastrites chroniques et les ulcères gastro-duodénaux sont en fait dus à une bactérie, *Helicobacter pylori* qui colonise de manière persistante, souvent pendant des décennies, la moitié de la population humaine mondiale. Actuellement, l'infection par *H. pylori* peut être éradiquée par un traitement antibiotique adapté permettant de guérir les ulcères et de prévenir l'apparition de pathologies graves comme le cancer de l'estomac. Toutefois, le nombre de bactéries présentant des résistances à ces traitements est en constante augmentation, ce qui implique la recherche de nouvelles stratégies thérapeutiques.



⚡. Le virus filamenteux produit par le bacille de la peste, *Yersinia pestis*. Sa présence explique en partie la virulence de cette bactérie (microscopie électronique, fausses couleurs).

↑. Virus en forme de bouteille produit par un microbe isolé d'une source chaude volcanique près de Naples (microscopie électronique, fausses couleurs).

L'unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses cherche à identifier les propriétés qui permettent à *H. pylori* de coloniser de manière persistante une niche hostile comme l'estomac. Elle a récemment démontré que *H. pylori* utilise des systèmes de transport spécifiques pour capter efficacement à partir de l'environnement certains oligoéléments (potassium, nickel) essentiels pour l'activité d'une enzyme (uréase) permettant à cette bactérie de lutter contre l'acidité de l'estomac. Par ailleurs, les chercheurs se sont aperçus que les enzymes responsables de l'assemblage de la paroi chez cette bactérie étaient utilisées pour contrer les mécanismes de défense immunitaire de l'individu infecté. Ces travaux mettent ainsi en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques pour des traitements alternatifs aux antibiotiques utilisés actuellement.

Virus "bactériens"

Les bactéries sont continuellement attaquées par des virus appelés bactériophages. Certains de ces virus tuent

rapidement les bactéries et la possibilité de les utiliser dans la lutte contre les infections bactériennes (thérapie phagique) est testée. En revanche, d'autres virus ont tendance à s'intégrer dans le génome de la bactérie qu'ils infectent, et cette intégration peut parfois rendre cette bactérie dangereuse pour l'homme. Un exemple spectaculaire a été récemment découvert par les chercheurs de l'unité des *Yersinia*. La bactérie *Yersinia pestis* est à l'origine de la peste qui a décimé en moins de trois ans près d'un tiers de la population européenne au Moyen Âge. La peste continue de sévir dans différents pays, essentiellement en Afrique et en Asie. Le nombre de cas est même en augmentation dans plusieurs régions du monde, en faisant une maladie "réémergente". *Y. pestis* est l'une des bactéries les plus dangereuses que l'on connaisse puisque 100 % des formes pulmonaires sont mortelles en absence de traitement. Pourquoi est-elle si virulente ? En comparant le génome de *Y. pestis* avec celui de son ancêtre *Yersinia pseudotuberculosis* (une bactérie très

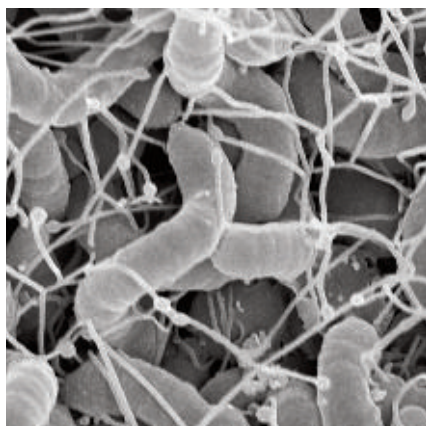
proche mais peu pathogène), les chercheurs du département viennent de découvrir l'un des éléments à l'origine de cette extrême virulence : l'infection d'une forme ancestrale de *Y. pestis* par un virus qui s'est intégré dans son génome. Ce virus est parfois réactivé, ce qui a permis aux chercheurs de l'observer, sous forme de longs filaments, par microscopie électronique dans des cultures du bacille de la peste. Ils ont ensuite réussi à éliminer le virus du génome de *Y. pestis* et montré qu'en son absence, le bacille de la peste devenait moins pathogène. Cette découverte est une étape importante dans la compréhension du caractère particulièrement grave des infections dues à *Y. pestis*.

Étudier les microbes "sur le terrain"

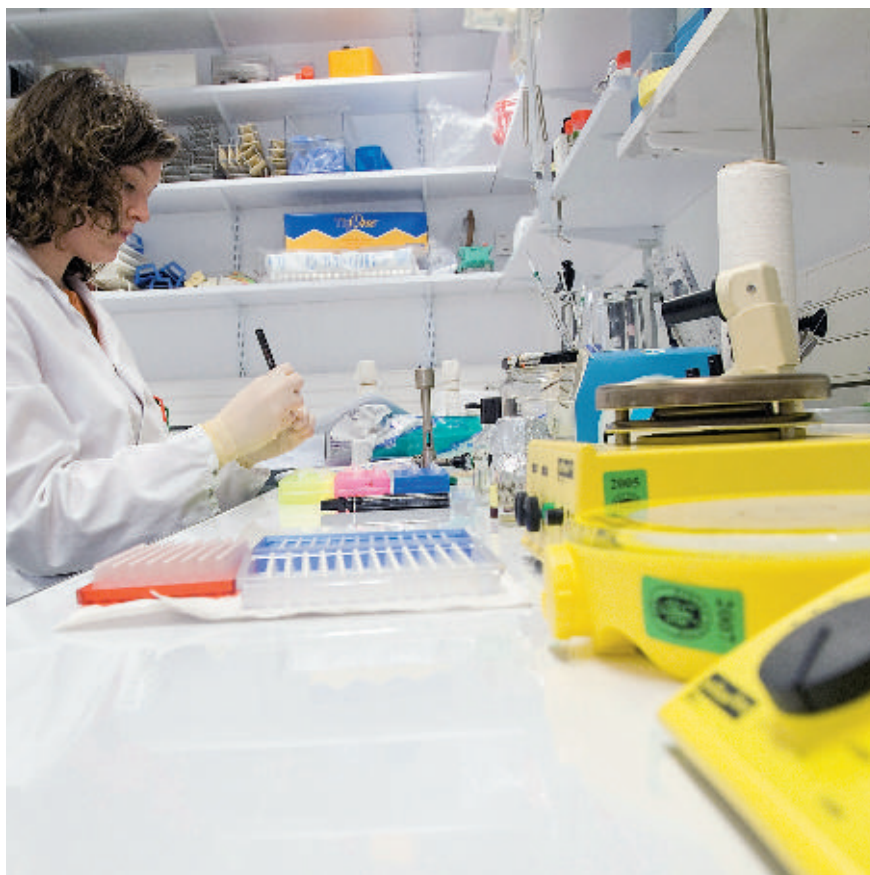
L'un des axes originaux du département est l'étude des biofilms microbiens. Pendant longtemps, les microbiologistes se sont focalisés sur la forme "libre", individuelle, des bactéries. Or, dans la nature, les bactéries vivent en communautés compactes, formant des structures

>>>

Le département va poursuivre son exploration du monde des micro-organismes et des mécanismes qui leur sont spécifiques.



↑. *Helicobacter pylori* en culture. La forme spiralée de *H. pylori* et les flagelles qui apparaissent sous forme de filaments permettent à cette bactérie de pénétrer dans le mucus qui tapisse la surface de l'estomac et d'y proliférer (microscopie électronique à balayage réalisée par C. Chaput avec l'aide de la plateforme de microscopie électronique).



appelées biofilms, qui comprennent des milliards de micro-organismes fixés sur des supports minéraux, végétaux, ou animaux. Englobés dans une matrice gluante très riche en eau, les biofilms forment des biomasses épaisses au sein desquelles les micro-organismes acquièrent des propriétés particulières telle une résistance très élevée aux antibiotiques. Les biofilms formés par des bactéries pathogènes sont particulièrement difficiles à éliminer et représentent une menace pour la santé humaine. En effet, de nombreuses infections acquises à l'hôpital (infections nosocomiales) impliquent la formation de biofilms, par exemple sur les cathéters ou les prothèses. Les biofilms bactériens posent également des problèmes dans de nombreux secteurs de l'industrie. Les chercheurs du groupe de Génétique des biofilms ont mis au point de nouvelles méthodes de culture des bactéries permettant la production de biofilms au laboratoire, ce qui leur permet d'étudier les mécanismes de formation de ces biofilms et les caractéristiques originales acquises par les bactéries

à l'intérieur de ces structures. Ils ont ainsi pu mettre en évidence des protéines exposées à la surface des bactéries, les "adhésines", qui leur permettent de s'agréger et de se coller à une surface solide. Ces chercheurs analysent également les produits excrétés par les bactéries dans la matrice extracellulaire, la gangue entourant les bactéries dans le biofilm. Récemment, ils ont pu ainsi identifier un polysaccharide (sucre complexe) présentant une activité anti-biofilm susceptible de prévenir ou de limiter les capacités d'adhésion d'un large spectre de bactéries pathogènes sur des surfaces. Ce composé pourrait être utilisé comme revêtement anti-biofilm dans de nombreuses applications industrielles ou médicales.

Dernier exemple, un projet de recherche original, récemment introduit dans le département, l'étude des virus des micro-organismes qui vivent dans les sources chaudes volcaniques. Ces micro-organismes ne sont pas pathogènes pour l'homme, mais ils peuvent nous apprendre beaucoup sur l'origine et l'évolution

des êtres vivants. Leurs virus présentent des formes tout à fait étonnantes (citron, bâtonnet terminé par une pince, bouteille). L'un d'entre eux, tel un gigantesque prion, change de forme après être sorti de la cellule où il s'était reproduit, ce qui n'avait jamais été observé dans le monde viral. Ces virus et leurs hôtes possèdent des protéines résistantes aux températures élevées qui peuvent avoir des applications industrielles ou biotechnologiques. Certaines de ces protéines pourraient être utilisées pour le développement des nanotechnologies. Une ADN polymérase virale (enzyme capable de répliquer l'ADN) a été brevetée par l'Institut Pasteur. De telles enzymes sont en effet essentielles pour les méthodes d'amplification de l'ADN qui sont aujourd'hui de plus en plus utilisées pour la détection d'agents pathogènes, la détection des mutations ou encore l'identification des individus par empreinte génétique (test ADN).

De nombreux micro-organismes restent à découvrir, et certains pourraient être responsables de maladies dont l'origine est actuellement inconnue. Par ailleurs, les génomes de plus de 500 micro-organismes différents ont maintenant été séquencés, ce qui représente une véritable mine d'or pour la recherche de nouvelles molécules d'intérêt médical ou industriel et pour la découverte de nouveaux mécanismes moléculaires conservés au cours de l'évolution.

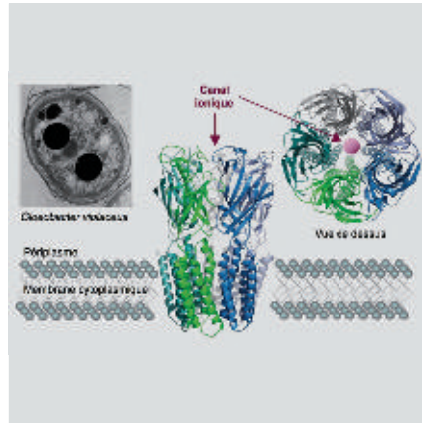
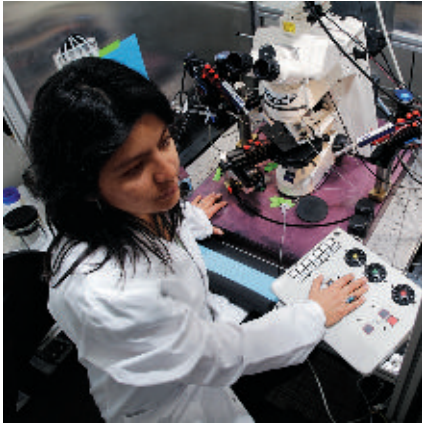
Neuroscience

Les recherches du département portent sur le système nerveux, de la molécule aux fonctions supérieures du cerveau : perception sensorielle, communication inter-individuelle, apprentissage, mémoire et conscience.

L'un des objectifs est d'étudier les différents niveaux d'organisation du système nerveux, allant de la communication entre aires cérébrales distantes aux mécanismes moléculaires impliqués et passant par les micro-circuits neuronaux, le dialogue neurone-cellule gliale, le neurone et la cellule sensorielle. Ces recherches aspirent à une compréhension de la dynamique des échanges à chaque niveau d'organisation (incluant variabilité génétique et épigénèse...) et à une description formalisée conduisant à une vision de l'intégration de ces différents niveaux. L'autre objectif, étroitement associé au précédent, est d'une part d'élucider la pathogénie et d'autre part de concevoir des approches préventives et thérapeutiques originales de diverses atteintes du système nerveux, handicaps sensoriels, maladies métaboliques, maladies psychiatriques, dépendance aux drogues et vieillissement.

Identification d'un nouveau gène de susceptibilité à l'autisme

Le groupe Génétique humaine et fonctions cognitives, dirigé par Thomas Bourgeron, explore la contribution génétique aux fonctions cognitives humaines en étudiant la susceptibilité génétique aux maladies psychiques telles que l'autisme ou les troubles obsessionnels compulsifs. Les résultats principaux en 2006-2007 concernent l'identification de mutations *SHANK3* et *NRXN1* dans l'autisme. Sur la base de leurs résultats



↑. Coupe d'une cyanobactérie *Gloeobacter violaceus*, de laquelle est issue une protéine homologue aux récepteurs nicotiniques, dont un modèle structural est représenté en vues de côté et de dessus.

précédents, qui montraient pour la première fois l'implication de mutations des neuroligines (*NLGN*) dans l'autisme, les chercheurs de ce groupe ont focalisé leur recherche sur le gène codant la protéine *SHANK3*, connue pour réguler l'organisation structurale des épines dendritiques, et partenaire protéique des *NLGN*. La séquence codante de *SHANK3* a été analysée chez des individus atteints d'autisme et il a été montré qu'un dosage anormal de ce gène peut être associé à une atteinte du développement cognitif et de la communication. Des mutations, ou la perte d'une copie de *SHANK3*, sont associées à l'autisme, tandis que la présence d'une copie supplémentaire pourrait être associée au syndrome d'Asperger (forme d'autisme modérée sans atteinte du langage). Parmi les variations identifiées, une mutation de novo décalant la phase de lecture du gène *SHANK3* et provenant d'une mosaïque germinale maternelle a été retrouvée chez deux frères atteints d'autisme. L'expression des formes mutées de *SHANK3* dans des neurones en culture a montré que la protéine tronquée est anormalement absente des épines dendritiques. Ces résultats ont été publiés dans le journal *Nature Genetics*. De façon indépendante, un consortium international, *The Autism Genome Project*, qui inclut de nombreux groupes, y compris celui de Génétique humaine et fonctions cognitives, a récemment étudié 1 168 familles afin de détecter la

présence de variants de susceptibilité en employant une "puce à ADN". Cette analyse a permis d'identifier une nouvelle région pouvant contenir un gène associé à l'autisme sur le chromosome 11, et la présence d'une perte de novo du gène *NRXN1*, situé sur le chromosome 2, chez deux sœurs atteintes d'autisme. En résumé, ces résultats confirment le rôle d'une voie synaptique, sensible au dosage génique, et associée à l'autisme, impliquant les gènes *NLGN*, *NRXN* et *SHANK3*. Ce groupe a maintenant pour objectif, en utilisant notamment les analyses globales du génome et l'imagerie cérébrale, de mieux comprendre le rôle de cette voie synaptique dans le développement du langage et de la communication sociale chez l'homme.

L'ancêtre du récepteur de la nicotine retrouvé chez une bactérie primitive

Les récepteurs nicotiniques dans notre cerveau sont responsables de la dépendance au tabac. Ils font partie de la famille des récepteurs formant des canaux ioniques, dont on a longtemps pensé qu'ils n'étaient retrouvés que chez les organismes supérieurs. Dans des travaux publiés dans le journal *Nature*, Pierre-Jean Corringer et son groupe, dans l'unité Récepteurs et Cognition, ont trouvé un ancêtre de ces récepteurs chez des bactéries qui vivaient sur notre terre bien avant l'apparition des premières espèces animales. À partir de données génomi-

ques connues sur les bactéries, des chercheurs avaient identifié une quinzaine d'homologues potentiels du récepteur nicotinique dont un, issu d'une cyanobactérie rudimentaire *Gloeobacter violaceus*, présentait un taux d'homologie relativement important, compte tenu de l'éloignement entre bactéries et espèces animales. En le clonant et l'exprimant, l'équipe de P.-J. Corringer a montré que ce récepteur possédait bien des caractéristiques de canal ionique. Il est en effet capable de produire un flux ionique après modification du pH environnant, ce qui montre qu'il fonctionne comme un canal activé par les ligands, tout comme les récepteurs nicotiniques. De plus, l'analyse de la structure de cette protéine montre une organisation tridimensionnelle caractéristique des récepteurs nicotiniques. Ces travaux ont donc mis en évidence une parenté entre ces protéines. Le récepteur bactérien est apparu sous une forme simple et est probablement utilisé par les bactéries pour leur adaptation à leur milieu naturel. Au cours de l'évolution, la famille de ces récepteurs s'est progressivement complexifiée pour gérer des communications plus évoluées comme celles entre neurones dans le cerveau. La structure remarquablement simple de cette molécule ancestrale sera précieuse pour comprendre le fonctionnement des récepteurs de la nicotine, et ainsi, diriger le développement de nouveaux médicaments contre plusieurs maladies humaines.

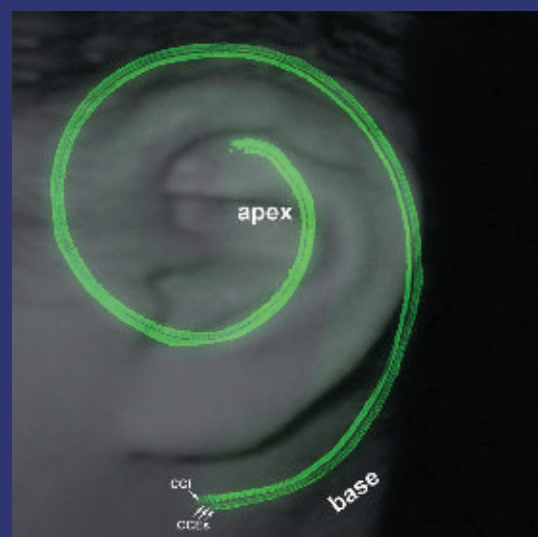
Un composant essentiel de la machinerie d'exocytose synaptique des cellules sensorielles auditives révélé par l'identification d'un gène responsable de surdité.

L'Unité Génétique des déficits sensoriels, dirigée par le Pr. Christine Petit, a identifié, il y a quelques années, un gène responsable d'une forme récessive de surdité, *DFNB9*, définie comme une neuropathie auditive sur des critères cliniques.

Ce gène code une protéine de la famille des ferlines, l'otoferline. Des résultats préliminaires suggéraient que l'otoferline est un composant de la synapse des cellules sensorielles auditives, les cellules ciliées internes (CCI). Cette synapse a des propriétés physiologiques très particulières, que sous-tendent des mécanismes moléculaires encore inconnus à ce jour. Prenant en compte le fait que la synaptotagmine 1, que l'on s'accorde à considérer comme le "senseur" calcique des synapses conventionnelles, est indétectable dans les CCI, les chercheurs de ce laboratoire ont émis l'hypothèse que l'otoferline pourrait remplacer cette protéine manquante. Dans un article publié dans le journal *Cell* en collaboration avec Paul Avan (Clermont-Ferrand), Antoine Triller (Paris), et Tobias Moser (Göttingen), ils établissent d'abord que l'otoferline est une protéine transmembranaire des vésicules synaptiques. Ils montrent ensuite qu'*in vitro*, l'otoferline lie le Ca^{2+} et interagit directement, comme la synaptotagmine 1, avec deux protéines du complexe SNARE, un complexe moléculaire impliqué dans la fusion membranaire dépendante du Ca^{2+} . Un modèle murin de la surdité *DFNB9* a été généré. Ces souris déficientes pour l'otoferline ont une perte auditive qui excède 100 dB. Des mesures de capacitance des CCI soumises à une dépolarisation électrique ont montré l'absence de toute exocytose synaptique dans ces conditions, alors même que les courants calciques qui la déclenchent ne sont pas modifiés.

L'otoferline est donc un composant essentiel de l'exocytose synaptique dans les cellules sensorielles auditives. Ses six domaines C2 (les synaptotagmines n'en possèdent que deux) la qualifient pour être un orchestrateur central et spécifique de la nanomachine de fusion entre vésicules et membrane synaptique dans ces cellules. La clarification de la pathogénie de la surdité *DFNB9* permet de prédire que l'implant cochléaire, parce qu'il stimule directement le nerf auditif épargné par la lésion primitive, sera efficace dans cette forme de surdité. De fait, on sait maintenant qu'il l'est.

→. Neuroépithélium cochléaire : immunomarquage (en vert) de l'otoferline, protéine des vésicules synaptiques des cellules sensorielles auditives (CCI = cellules ciliées internes ; CCE = cellules ciliées externes).



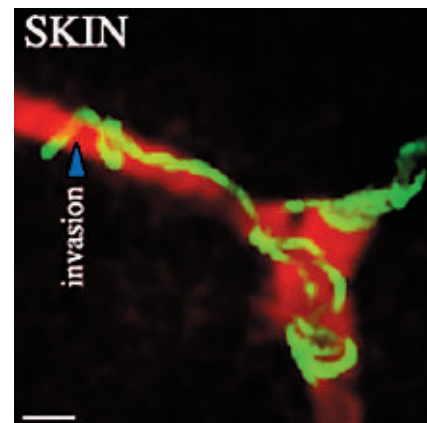
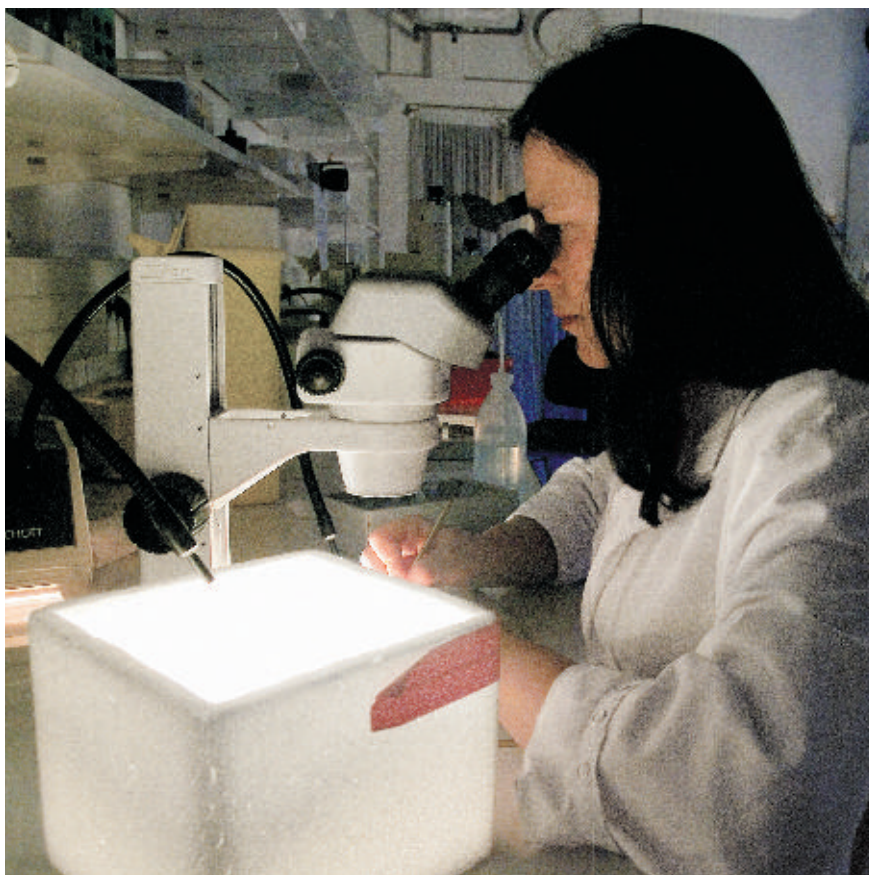
Parasitologie et mycologie

Les infections sévères par des parasites protozoaires ont lieu principalement dans les pays en développement où elles constituent un problème de santé publique majeur. Les infections fongiques représentent aussi un problème sérieux de santé publique dans les pays industrialisés chez les patients immunodéprimés. Les approches scientifiques nécessaires à l'étude des pathogènes eucaryotes champignons et parasites sont similaires.

Spectre d'activités du département

Une caractéristique remarquable commune à la majorité des parasites étudiés dans le département est que leur survie dépend de leur capacité d'adaptation à deux hôtes distincts: l'insecte vecteur et les mammifères réservoirs (dont l'homme). Dès lors, la lutte contre ces maladies parasitaires peut s'appuyer sur des interventions sur les parasites, l'hôte mammifère ou les insectes vecteurs. Ces différents aspects sont étudiés dans le département par une approche multidisciplinaire. Environ 60 % des recherches sont consacrées à l'étude du paludisme qui reste l'une des maladies transmissibles à l'homme les plus répandues. D'autres maladies parasitaires sont étudiées : la leishmaniose, la trypanosomiase africaine et la toxoplasmose. Certains aspects propres à la biologie de ces parasites et champignons et des réponses immunitaires de leurs hôtes mammifères et insectes sont étudiés. La finalité de ces études est de développer des moyens de lutte efficace contre ces infections.

Quelques exemples de progrès récents dans les recherches du département en 2006 peuvent être résumés comme suit : élucidation de mécanismes par lesquels le *Plasmodium* change ses antigènes de surface, stratégie développée par ce parasite pour échapper à la réponse de l'hôte ; identification de nouveaux



⬇. Le Centre de production et d'infection des anophèles est rattaché au département.

⬆. Mobilité intravasculaire des sporozoïtes. Un sporozoïte pénètre dans la lumière du vaisseau sanguin dans la peau ("invasion"), glisse le long de sa paroi pendant 5 minutes (projection d'intensité maximale en vert), avant d'être emporté par le torrent circulaire ("leaving").

facteurs de *Plasmodium falciparum* pouvant rendre compte de sa virulence chez l'homme ; découverte de nouveaux antigènes de *P. falciparum* pouvant avoir un potentiel vaccinal ; découverte de facteurs de virulence facilitant la prolifération des leishmanies dans les cellules de l'hôte mammifère ; identification des mécanismes par lesquels leishmanie s'établit chez le mammifère ; mise en évidence du rôle de la réponse innée dans la maturation d'une réponse adaptative responsable de la protection vis-à-vis de leishmanies et de phénomènes immuno-pathologiques intestinaux après une infection par la toxoplasme.

Trois exemples de recherche prometteuse dans le département.

BLOQUER LES MOUVEMENTS DU TRYPANOSOME

Les trypanosomes, parasites transmis à l'homme par piqûre de la mouche tsé-tsé, sont responsables de la maladie du sommeil en Afrique centrale. Dans le sang, ils prolifèrent abondamment et épuisent progressivement le patient. Il n'existe aucun vaccin ni thérapie médicamenteuse efficaces contre cette maladie qui est le plus souvent mortelle. Le relâchement du contrôle de la mouche tsé-tsé en Afrique s'est accompagné d'une recrudescence du nombre de cas qui a été multiplié par 100 depuis les années 60.

Une équipe du département s'intéresse au flagelle du trypanosome, sorte de fouet

disposé le long du corps du parasite servant à sa locomotion. Les chercheurs ont montré *in vitro* que la perturbation du mouvement du flagelle conduit à la mort du parasite en inhibant sa prolifération. Les projets actuels visent à bloquer le fonctionnement de cet organe essentiel du parasite directement dans le sang d'animaux infectés. Une nouvelle stratégie a été mise en place afin de cibler ces gènes chez le trypanosome lorsqu'il est présent dans le sang de souris. La méthode mise en œuvre est basée sur l'"ARN interférence", qui permet d'inhiber de façon sélective l'expression de gènes du parasite.

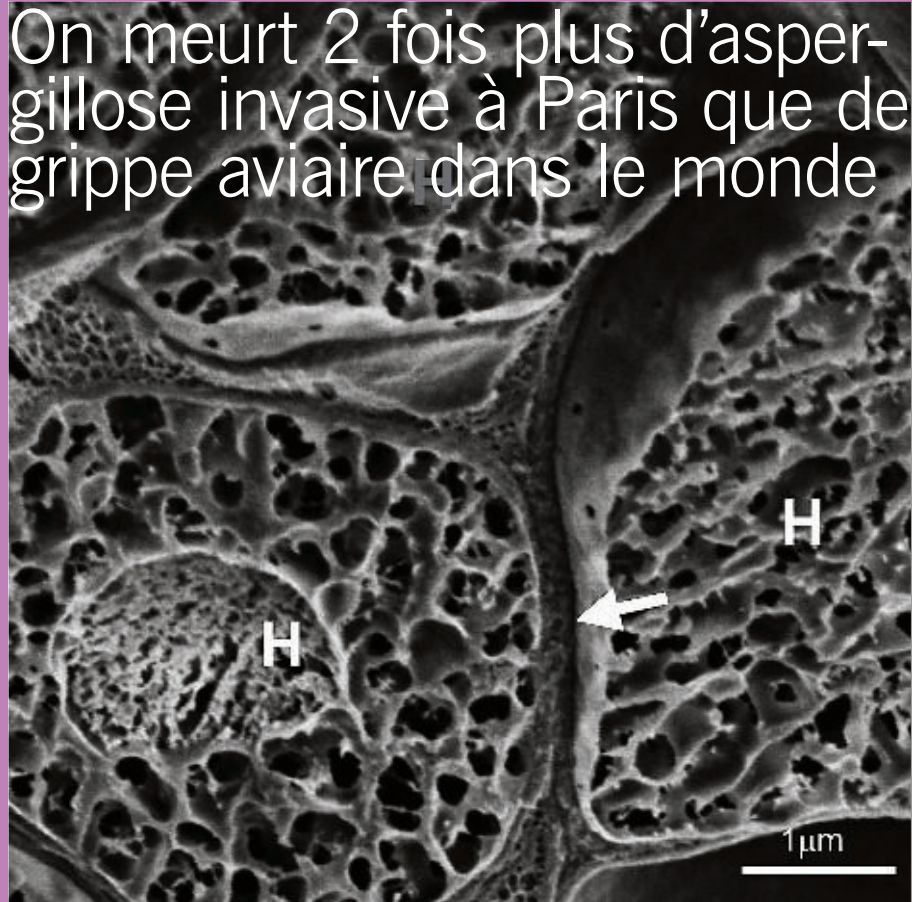
LES MIGRATIONS COMPLEXES DU PARASITE DU PALUDISME

Un autre groupe du département étudie la phase du paludisme, durant laquelle le parasite migre depuis le site de piqûre jusqu'au foie. Dans les cellules du foie, le parasite se transforme dans la forme parasitaire qui infecte les globules rouges, causant ainsi toute la symptomatologie de la maladie. Cette phase de l'infection, dite pré-érythrocytaire, est d'un grand intérêt car elle peut être interrompue par immunisation expérimentale. Pour mieux comprendre l'histoire naturelle de cette étape de l'infection, une analyse par imagerie en temps réel des stades pré-érythrocytaires du parasite dans un modèle de paludisme chez le rongeur a été effectuée. Cette étude a dévoilé une infection beaucoup plus complexe que

celle admise jusqu'à ce jour. Les parasites déposés dans la peau semblent avoir plusieurs devenir possibles. Alors que des parasites envahissent bien les capillaires sanguins pour rejoindre le foie, une majorité reste dans la peau et certains peuvent même s'y développer dans les formes parasitaires infectieuses pour les globules rouges. D'autres parasites envahissent les capillaires lymphatiques et rejoignent le ganglion lymphatique proximal où ils sont arrêtés. Dans le ganglion, la plupart des parasites sont dégradés par les cellules dendritiques, ce qui initie une réponse immunitaire protectrice, alors que d'autres se développent partiellement, ce qui ne génère pas de formes infectieuses pour les globules rouges, mais permet néanmoins la présentation d'antigènes parasitaires de différenciation. L'imagerie a aussi révélé des aspects fascinants et insoupçonnés de la stratégie d'échappement immunitaire du parasite. Dans la peau, les parasites traversent littéralement les cellules de défense, alors que dans le foie ils transforment les hépatocytes hôtes en chevaux de Troie permettant ainsi leur transport jusque dans le sang tout en les cachant des cellules de défense qui patrouillent dans le foie. Une prochaine étape sera de disséquer les interactions entre le parasite et les cellules immunitaires, pour comprendre la contribution de chaque type cellulaire dans la mise en place de la réponse anti-parasitaire protectrice.

→. Section d'une colonie d'*Aspergillus fumigatus* montrant une matrice extracellulaire (flèche blanche) enrobant les filaments fongiques (H) ; observation par cryomicroscopie à balayage (collaboration avec l'Imagopole).

On meurt 2 fois plus d'aspergillose invasive à Paris que de grippe aviaire dans le monde



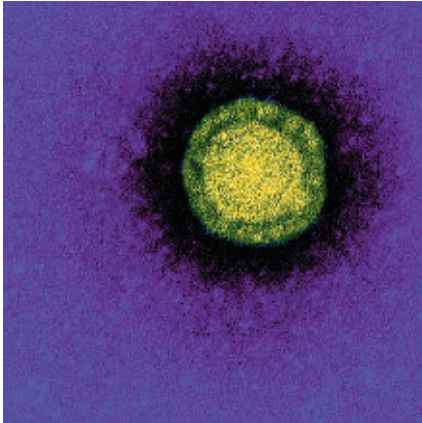
Un champignon redoutable. L'unité des *Aspergillus* étudie un champignon filamenteux saprophyte thermophile, *Aspergillus fumigatus*. Ses conidies, présentes en permanence dans l'atmosphère, sont à l'origine de pathologies respiratoires graves, souvent mortelles chez le patient immunodéprimé, malgré la mise en place de traitements antifongiques extrêmement onéreux. Cette espèce est aujourd'hui le pathogène fongique aérien majeur des pays industrialisés. Un thème majeur de recherche de cette unité concerne l'étude de la biosynthèse de la paroi cellulaire de *A. fumigatus* qui conditionne à la fois la croissance et la résistance du champignon aux agressions externes. La paroi de *A. fumigatus* est composée d'un grand nombre de polysaccharides différents qui sont liés entre eux de manière covalente dans un réseau tridimensionnel responsable de la résistance et de la rigidité de la paroi. Ces polysaccharides sont aussi les constituants majeurs de la matrice extracellulaire qui entoure les filaments mycéliens de la colonie aspergillaire en la rendant résistante aux antifongiques. Les enzymes intervenant dans la biosynthèse et le cross linking des différents polysaccharides pariétaux ont été caractérisés. À cause de l'absence de molécules homologues de la paroi chez l'homme et de l'essentialité de celle-ci chez les champignons, les synthases et transférases intervenant dans la biosynthèse de la paroi sont des cibles potentielles pour le développement de nouveaux antifongiques.

Virologie

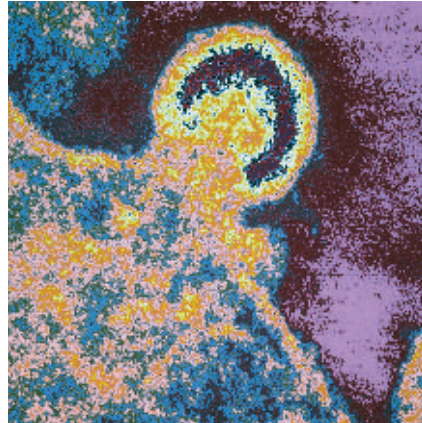
Le département regroupe 20 structures de recherche travaillant sur un nombre assez vaste de virus différents. Le but principal est de réussir à mener à bien une recherche scientifique de tout premier plan sur certains virus pathogènes pour l'homme, tout en restant proche des applications en santé publique. Quatre centres collaborateurs de l'OMS dont trois, également centres nationaux de référence, font partie du département, et de nombreux virologues du Réseau international des Instituts Pasteur collaborent.

Parmi les virus étudiés figurent : le VIH et d'autres rétrovirus, comme celui de la leucémie des cellules T ; des arbovirus – c'est-à-dire des virus transmis à l'homme par des moustiques ou des tiques – comme celui de la dengue, le chikungunya ou le virus de la vallée du Rift ; des virus respiratoires (grippe, SRAS) ; des virus provoquant des hépatites ; le poliovirus et autres entérovirus ; des virus oncogènes (papillomavirus, virus du sarcome de Kaposi). Une concentration aussi élevée de virologues dans un seul département – la plupart d'entre eux participant aussi à des enseignements de 3^e cycle en virologie sur le campus – est unique au monde. Les autres institutions académiques de recherche de renom, de nombreuses universités américaines, par exemple, comptent en général deux ou trois groupes de virologues travaillant au sein d'un département de microbiologie ou d'une discipline proche. Cette large couverture de virus différents permet à l'Institut Pasteur de mettre en place rapidement de nouveaux programmes de recherche en cas de nouvelles émergences et ainsi d'étudier de nouveaux virus de façon efficace, ces derniers appartenant souvent à l'une des familles virales déjà étudiées sur le campus.

Certains groupes de recherche du département visent l'identification d'agents pathogènes viraux circulant dans l'environnement, en suivant des approches



↑. Coronavirus, agent causal du SRAS.



↗. Virus du sida (bourgeonnement à la surface d'un lymphocyte).

d'épidémiologie clinique et moléculaire. D'autres cherchent à comprendre la réaction de l'organisme à une infection virale, soit par la réponse innée – par exemple, l'induction de la production d'interféron comme moyen de défense – soit par la réponse immunitaire adaptative cellulaire – production de cellules T qui éliminent les cellules infectées – et humorale – production d'anticorps qui éliminent les particules virales circulant dans l'organisme.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans les différentes étapes du cycle viral, qui permettent aux virus de détourner la machinerie cellulaire, y compris les voies métaboliques, à leur profit, constituent un aspect important exploré par plusieurs équipes. Parmi ces étapes, différents processus sont étudiés. L'entrée, par laquelle le virus délivre son génome – souvent sous forme de nucléocapside – dans le cytoplasme de la cellule cible, à travers la membrane cellulaire. Le transport intracellulaire de la nucléocapside (le long du réseau de microtubules,

par exemple) jusqu'à l'endroit où aura lieu la réplication. La multiplication du génome viral, qui implique en général l'action de nucléotides, de polymérases, hélicases et autres enzymes codées par le virus, ainsi que des protéines cellulaires associées au sein d'un complexe de réplication. Les mécanismes moléculaires viraux qui vont conduire, par exemple, à la transformation de la cellule normale en cellule cancéreuse dans le cas des virus oncogènes. L'assemblage de milliers de nouvelles particules virales infectieuses en détournant la machinerie cellulaire pour en faire une usine de production de virus. Enfin, la sortie de la cellule infectée, parfois par lyse cellulaire, mais aussi, dans le cas de nombreux virus enveloppés, par bourgeonnement au niveau d'une membrane cellulaire, processus dans lequel la particule virale s'entoure d'un bout de la membrane de la cellule hôte.

Plusieurs équipes étudient aussi la dissémination du virus dans l'organisme, pour gagner des nouveaux tissus suite

au franchissement de divers obstacles : la barrière hémato-encéphalique pour accéder au système nerveux pour certains virus neurotropes, le placenta pour des virus transmis de mère à enfant par voie intra-utérine, etc.

D'autres groupes suivent les mécanismes de dispersion dans l'environnement, en étudiant le détail des modes de transmission, la participation éventuelle de vecteurs et la réplication virale dans ces derniers (études entomologiques sur des moustiques porteurs d'arbovirus), ou de zoonoses, qui impliquent des virus transmis à l'homme par divers animaux, comme les volailles dans le cas de la grippe aviaire. Certaines équipes étudient aussi le processus d'adaptation du virus à un nouvel hôte, en franchissant la "barrière d'espèce", un phénomène très important dans la propagation des épidémies. C'est le cas, par exemple, du virus du Sras, ou encore celui très redouté de la grippe aviaire.

Un aspect très important pour comprendre la pathologie virale est l'identification



de facteurs génétiques cellulaires prédisposant à la sévérité de certaines maladies virales.

Par exemple, ce type de recherche a permis de mettre en évidence une corrélation entre certaines particularités de l'hôte transmises génétiquement, de manière héréditaire, et l'infection par le VIH. De même, la gravité de l'infection par le virus de la dengue ou encore la sensibilité accrue aux infections récalcitrantes par certains papillomavirus apparaissent liées à certains traits génétiques de l'hôte.

Finalement, certaines unités développent l'utilisation de rétrovirus comme vecteurs pour la thérapie génique, en exploitant leur capacité à s'insérer dans le génome de l'hôte, alors que d'autres exploitent les propriétés du vaccin contre le virus de la rougeole comme vecteur pour immuniser en même temps contre d'autres pathogènes.

Dans tous les cas, des techniques d'imagerie poussées sont utilisées pour suivre la dynamique d'une infection virale dans un organisme infecté.

L'ensemble des résultats émanant de ces recherches est susceptible d'avoir un impact majeur pour le diagnostic et l'identification de l'agent pathogène. D'autre part, ces résultats établissent des bases conceptuelles pour le développement rationnel de nouveaux agents préventifs ou thérapeutiques contre ces formidables pathogènes que sont certains virus, en particulier ceux qui sont responsables de maladies graves comme le sida, le cancer du foie ou du col utérin, la grippe ou les fièvres hémorragiques. Dans ce contexte, un autre rôle important du département, de concert avec les plates-formes technologiques de l'Institut Pasteur, est le développement d'essais de criblage pour l'identification et la validation de cibles virales ou cellulaires pour l'intervention thérapeutique.

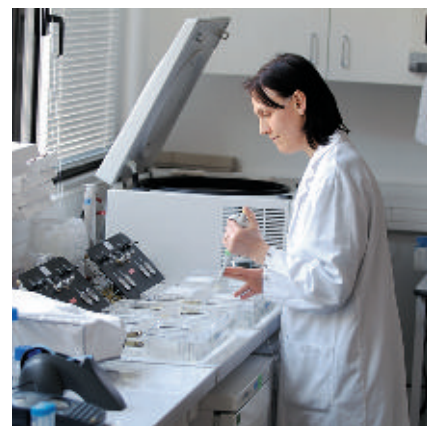
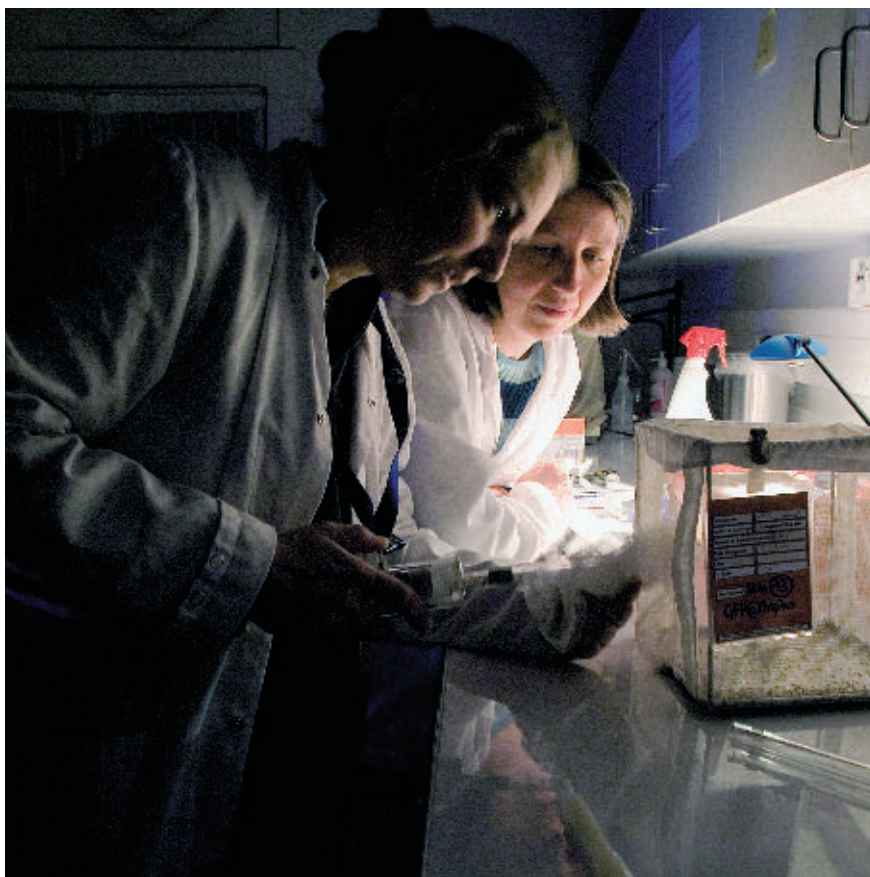
Plates-formes technologiques

La recherche moderne en biologie et dans les sciences médicales dépend de plus en plus de technologies complexes, coûteuses et en évolution rapide. Au cours des années, l'Institut Pasteur a mis en place une série de plates-formes technologiques et de service communs qui jouent un rôle essentiel dans l'organisation et le fonctionnement de ses activités.

Huit plates-formes sont regroupées au sein de la Génopole Pasteur-Ile-de-France et bénéficient d'un financement partiel par le Réseau national des Génopoles. Quatre plates-formes constituent l'Imagopole de l'Institut Pasteur. S'ajoutent à ces deux ensembles, quelques plates-formes offrant outils et expertise en biophysique, en séquençage de protéines, en transgénèse murine ainsi qu'un groupe offrant des logiciels et des banques de données, une animalerie, un centre de production d'Anopheles, et trois collections de micro-organismes regroupées au sein du Centre de Ressources biologiques de l'Institut Pasteur.

Génopole Pasteur-Ile-de-France

La plate-forme Génomique séquence des génomes complets de micro-organismes, des régions génomiques et assure le typage moléculaire des souches bactériennes du Centre de Ressources biologiques. La plate-forme d'Intégration et analyse génomiques, met en œuvre les méthodes informatiques pour l'analyse et la gestion des séquences génomiques qui deviennent alors exploitables à partir d'interfaces avec des bases de données spécialisées. De nouvelles méthodes d'analyse phylogénétique sont également développées. Une plate-forme développe des puces à ADN sur divers supports,



pour l'étude comparative et fonctionnelle des micro-organismes et des réponses de l'hôte à une infection. Une partie de cette activité repose sur l'existence de la plate-forme de synthèse d'oligonucléotides longs à haut débit qui peut produire 570 sondes purifiées par semaine ainsi que des sondes modifiées indisponibles dans le commerce. Les outils techniques et mathématiques nécessaires à l'interprétation des données d'hybridation sur puces à ADN sont mis en œuvre avec les utilisateurs.

La plate-forme d'analyse et de microséquençage des protéines détermine la séquence en acides aminés des protéines grâce à des microséquenceurs et réalise l'étude des complexes protéiques à l'aide de *ProteinChip® Arrays* (Ciphergen) couplés à la spectrométrie de masse (Seldi-Tof). La plate-forme Protéomique associe la séparation des protéines (électrophorèse bidimensionnelle et chromatographie liquide multidimensionnelle) à la spectrométrie de masse (électrospray et Maldi) pour des études

de protéomique comparative et fonctionnelle. La plate-forme Production de protéines recombinantes et anticorps produit des anticorps monoclonaux et des protéines recombinantes exprimées dans des bactéries ou des cellules d'insectes. La plate-forme Cristallogénèse et diffraction des Rayons X assure la cristallisation robotisée de protéines puis la détermination de leur structure dans l'espace. Grâce au Réseau national des Génopoles® et à des contrats européens, un programme de génomique structurale sur les protéines à fonctions inconnues des mycobactéries responsables de la lèpre et de la tuberculose a été entrepris : plus d'une vingtaine de structures tridimensionnelles ont été déterminées à haute résolution.

La plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique assure un soutien auprès des centres nationaux de référence et des laboratoires de veille microbiologique français, pour le typage des organismes pathogènes, la génomique comparative, la génétique populationnelle et la

phylogénie moléculaire. Cette structure intervient également en cas d'urgence, ce qui a permis à l'Institut Pasteur de réagir rapidement dans le cas de l'épidémie de chikungunya survenue à l'île de la Réunion. La plate-forme fait partie du dispositif mis en place au sein de l'Institut Pasteur en cas de pandémie de grippe aviaire.

L'évolution rapide des techniques de séquençage et des programmes de Génomique fonctionnelle et de génomique comparative imposera une nouvelle forme d'intégration des plates-formes existantes et la création de nouvelles plates-formes dans un avenir proche.

Imagopole

Des nombreux chercheurs et ingénieurs de l'Institut Pasteur utilisent l'Imagopole. Cette structure, regroupant environ 25 ingénieurs/techniciens de recherche permanents, comprend trois axes technologiques majeurs : imagerie

>>>

→. Au Cepia.



dynamique, cytométrie et microscopie électronique. Les ressources (personnel et équipement) et les applications développées suivent les thématiques de recherches de l'Institut Pasteur. Cette structure garantit que les technologies disponibles sont totalement accessibles à tous grâce à des formations continues, et à la présence à proximité d'experts. Au total 30 équipements à haute technicité sont disponibles via l'Imagopole, ce qui représente environ 35 000 heures/an d'utilisation. Parmi ces équipements, on trouve des systèmes de technologie de pointe en imagerie moléculaire, cellulaire et pour le petit animal, situés dans des laboratoires de sécurité biologique de niveau S2 et S3 (voir www.imagopole.org).

Imagerie de l'infection

À l'heure actuelle les principaux exemples de pathogènes ciblés par les technologies d'imagerie via l'Imagopole incluent des parasites comme *Plasmodium* (responsable du paludisme), et *Leishmania* (responsable de la leishmaniose viscérale, maladie affectant plus de 12 millions de personnes dans plus de 88 pays). L'infection par des virus comme le virus du sida (VIH), le virus de l'hépatite C, et les papillomavirus humains est également traitée. Sont également étudiées les infections par les bactéries comme *Listeria* et *Shigella* ou les mycobactéries responsable de la tuberculose. De plus, les technologies d'imagerie sont également utilisées dans les recherches sur les maladies émergentes comme

le SRAS, la grippe aviaire, et le chikungunya. L'examen de matériels infectieux nécessitera l'installation d'équipements dans des laboratoires sécurisés.

Quelques exemples de projets

SUIVI EN TEMPS RÉEL DE L'INFECTION DE CELLULES HUMAINES PAR LE VIH (VIRUS DU SIDA) :

développement d'une méthode de visualisation des mouvements en 3 dimensions au cours du temps ; nouvelle méthode d'analyse quantitative d'images permettant de mesurer la répllication du virus du VIH. Ces méthodes permettent pour la première fois de suivre l'activité intra-nucléaire du virus ouvrant de nouvelles perspectives pour comprendre les mécanismes de l'infection.

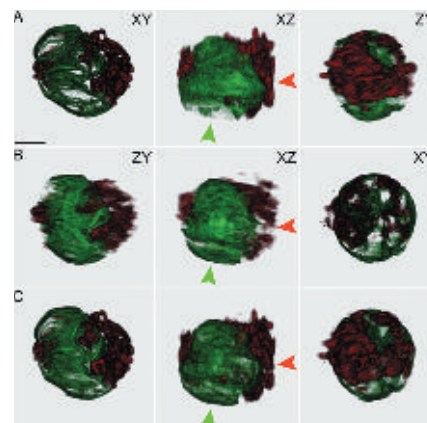
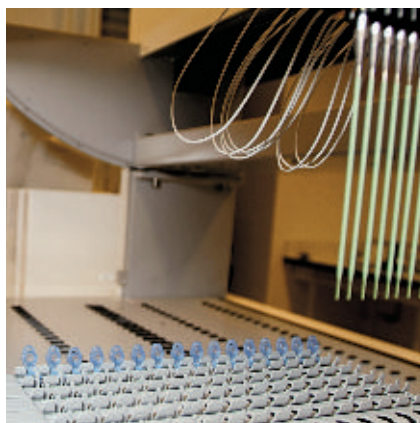
SUIVI INTRA-VITAL EN TEMPS RÉEL DE PARASITES INFECTIEUX :

développement de technologies d'imagerie intra-vitale basée sur des signaux de fluorescence et/ou bioluminescence introduits dans les échantillons cibles

par transgénèse et permettant de suivre les parasites dans un animal vivant. En particulier, il a été possible de suivre la transmission du *Plasmodium* à un mammifère grâce à une étude par imagerie quantitative. Cette étude permet d'extraire des informations visuelles au cours des différentes étapes de la transmission naturelle du parasite : infection (piqûre de moustique), transport par le sang et parasitémie – responsable de la pathologie au niveau de certains organes comme le foie et les ganglions lymphatiques.

DÉVELOPPEMENTS TECHNOLOGIQUES

Les ingénieurs de l'Imagopole sont parfois obligés de développer des solutions technologiques complètement nouvelles pour répondre aux projets de recherche. Par exemple, ils sont les inventeurs d'une technologie unique appelée "tomographie confocale axiale" et "imagerie par micro-rotation", augmentant de 3 à 5 fois la résolution tridimensionnelle par rapport aux méthodes d'imagerie optique conventionnelle. Il s'agit d'un projet financé par la Communauté européenne et impliquant



⬅. Robot de biologie moléculaire utilisé pour la préparation automatisée d'échantillons (plate-forme Génotypage des pathogènes et santé publique).

⬆. Reconstruction tridimensionnelle du noyau (en vert) entouré de mitochondries (en rouge) d'une cellule humaine vivante. Ces images sont acquises à la plate-forme d'Imagerie dynamique grâce à l'utilisation d'un nouveau système de tomographie confocale en fluorescence. La série C (appelée "Fusion") montre l'amélioration des données initiales (certaines régions non visibles dans les séries A et B apparaissent dans la fusion, voir les flèches rouges et vertes).

l'équipe du Pr. Bernard Chalmond, de l'École normale supérieure de Cachan avec lequel l'Imagopole a partagé le prix des Ingénieurs de l'année 2005.

Autres plates-formes et services de l'Institut Pasteur

Une animalerie centrale, surtout orientée rongeurs, offre ses services à l'ensemble des unités. De gros efforts sont réalisés pour entretenir le plus grand nombre d'animaux en enceintes ventilées. Le nombre de secteurs confinés pour les animaux infectés doit être augmenté. Les travaux impliquant la génétique de la souris, qui se développent rapidement, bénéficient de l'aide de la plate-forme de transgénèse murine. Les travaux de parasitologie bénéficient d'un centre de production de moustiques Anophèles, l'une des très rares structures

de ce type au monde. L'informatique est évidemment omniprésente dans les travaux de l'Institut Pasteur. Un groupe de logiciels et banques de données maintient des copies des principales banques de données publiques et met une grande collection de logiciels spécialisés à la disposition des scientifiques de l'Institut Pasteur. Il leur offre son expertise pour leur utilisation. Ce groupe développe également des collaborations avec des collègues sur des projets qui demandent un développement informatique original.

Trois collections de micro-organismes (bactéries, cyanobactéries et champignons) centralisent et distribuent des échantillons caractérisés au sein de l'Institut Pasteur et dans le monde entier. Ces collections sont regroupées dans le Centre de ressources biologiques et travaillent avec des règles précises de contrôle qualité. L'identification moléculaire des espèces et le typage des souches se développe avec les plates-formes de la Génopole.

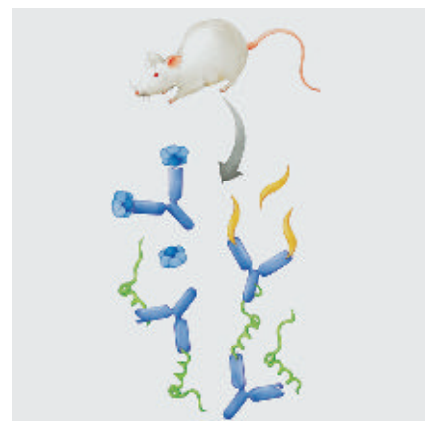
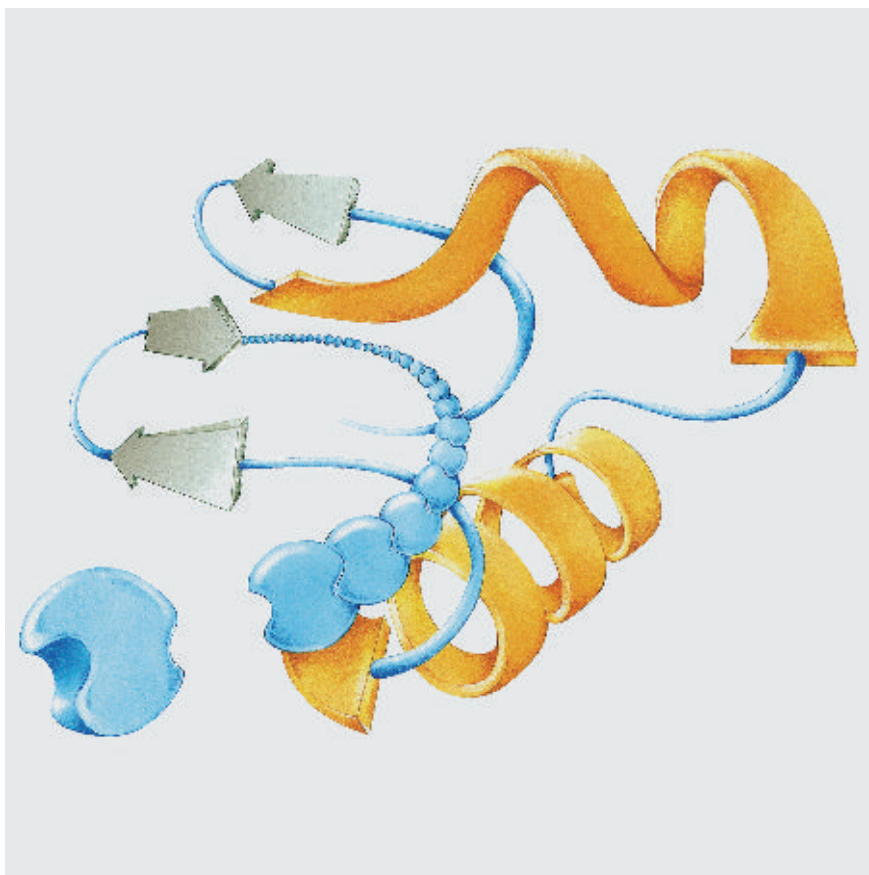
Applications de la recherche

La relation entre la recherche fondamentale et l'industrie est essentielle pour l'Institut Pasteur car elle permet de transformer cette recherche en produits qui vont permettre par exemple : la détection précoce de nouvelles maladies infectieuses ; le suivi de l'effet de traitements, en particulier lors d'infections chroniques ; la mise sur le marché de nouveaux vaccins et médicaments. Ces partenariats sont un atout pour les cliniciens dans la détection et le traitement des maladies infectieuses.

Dans chaque département de recherche, la détection des innovations et l'accompagnement des travaux de validation d'applications est une mission exaltante réalisée avec l'appui des correspondants de valorisation. Ces derniers sont donc à l'origine d'un processus qui débute par l'évaluation de chaque innovation, se poursuit par une décision de protection intellectuelle et aboutit à une prise de licence par une société intéressée par la valorisation la recherche pasteurienne. En 2006, 88 innovations nouvelles ont ainsi été produites par des chercheurs de l'Institut. L'Institut Pasteur a déposé 30 demandes de brevets en 2006 pour protéger les inventions potentiellement d'intérêt pour des développements industriels.

Pour permettre de renforcer la propriété industrielle de l'Institut Pasteur, 13 projets ont été financés en 2006 notamment dans les domaines des vaccins et de la réponse de l'hôte, du diagnostic d'infections parasitaires ou virales, de l'imagerie dynamique ou de modèles d'infections expérimentales.

Pour l'appel d'offres de l'Agence nationale de la recherche "Emergence et maturation de projets de biotechnologie à fort potentiel de valorisation", la direction des Applications de la recherche a obtenu le financement de 4 projets portés par des scientifiques pasteurien et pour un montant total de 592 000 euros. Ce résultat place



Transfert des technologies – Expertises.

⚡. La plate-forme de Microséquençage des protéines est spécialisée dans la détermination de séquences d'acides aminés à partir de chaînes polypeptidiques.

⬆. Un modèle murin d'infection permet, entre autres, de comparer la capacité de certaines protéines bactériennes à induire une immunité protectrice.

l'Institut Pasteur en tête des organismes financés par cet appel d'offres avec un taux de réussite sur 2005-2006 de 73 % pour une moyenne nationale de 31 %.

Dans le cadre du Pôle de compétitivité mondial Médecin, l'Institut Pasteur et les start-up de Pasteur BioTop (Anaconda Pharma, Genomic Vision et Ariana Pharma) se sont impliqués en 2006 dans 3 nouveaux programmes labellisés dans les axes Infectiologie et Imagerie médicale. L'Institut Pasteur a obtenu un financement cumulé d'environ 1,2 million d'euros.

Depuis une décennie, l'Institut Pasteur a encouragé la création de start-up issues de la recherche pasteurienne. Les sociétés ainsi créées sont aujourd'hui très actives, comme le démontre la préparation d'entrée en Bourse début 2007 de la société Collectis. En 2006, les start-up Genomic Vision et Biocortech ont atteint un degré de maturité suffisant pour quitter l'incubateur d'entreprises Pasteur Biotop. Nouvellement créée, la société Theravectys va rentrer dans l'incubateur. À partir des

travaux de Pierre Charneau à l'Institut Pasteur, cette société a pour objectif de développer des vaccins à base de vecteurs lentiviraux avec deux priorités : le développement d'un vaccin thérapeutique anti-VIH et la mise au point de vaccins contre les flavivirus.

Une cinquantaine de contrats de recherche entre des partenaires extérieurs et l'Institut, dont 16 nouveaux signés en 2006, ont généré 3,1 millions d'euros de revenus. De plus, une quarantaine de contrats de conseils démontre l'intérêt de nos partenaires industriels à bénéficier des connaissances des pasteuriens pour améliorer l'efficacité de leurs projets de recherche et développement.

12 nouveaux contrats de licence ont été signés en 2006. Les revenus issus des applications de la recherche représentent 45,7 millions d'euros en 2006, soit une augmentation de 5,5 % par rapport à 2005 (43,3 millions d'euros en 2005). Ces revenus sont répartis selon les domaines définis ci-après :

DIAGNOSTIC

29 millions d'euros, soit 64 % ;

VACCIN

12 millions d'euros, soit 26 % ;

THÉRAPEUTIQUE

3,2 millions d'euros, soit 7 % ;

AUTRES DOMAINES

1,3 million d'euros, soit 3 %.

L'année 2006 a été également marquée par le renouvellement de la convention entre l'Institut Pasteur et Sanofi Pasteur (filiale vaccin du groupe Sanofi Aventis). Cette convention régit notamment l'utilisation de la marque Pasteur par Sanofi Pasteur et l'accès sous forme d'un droit de première information sur les résultats issus de la recherche menée au sein de l'Institut Pasteur. Ce nouvel accord réaffirme en 2006 l'intérêt de Sanofi Pasteur, partenaire historique de l'Institut Pasteur, pour les travaux menés au sein de l'Institut.

“Il y a la Science et les applications de la Science, liées entre elles comme le fruit à l'arbre qui l'a porté.”

LOUIS PASTEUR

Recherche médicale et santé publique

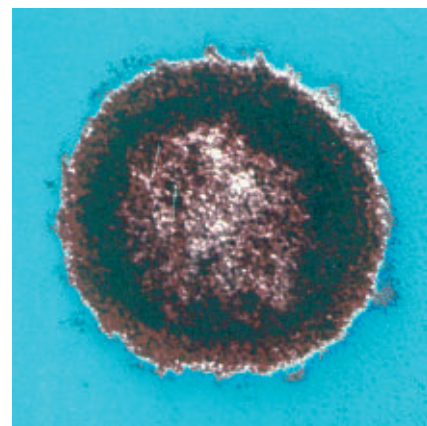
Intimement liée à la recherche fondamentale, la recherche médicale prépare la mise à disposition du public et des autorités de santé de moyens de diagnostic et d'alerte, de prévention grâce à la recherche vaccino-logique, et de traitement. L'Institut Pasteur assure également des services de santé publique allant des analyses biomédicales aux consultations médicales spécialisées et aux vaccinations.

Le Centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP)

Le CMIP, dans le cadre d'une convention avec l'hôpital Necker, est partie intégrante du Centre d'inféctiologie Necker-Pasteur. Le but, à terme, est d'y rassembler la quasi totalité de la consultation des maladies infectieuses du groupement hospitalo-universitaire de l'ouest de Paris. Le CMIP s'est adapté aux nouveaux impératifs imposés par la nouvelle loi sur la sécurité sociale imposant un parcours de soins. Il a poursuivi ses activités de santé publique, 85 903 vaccinations et 24 572 consultations spécialisées, essentiellement en pathologie infectieuse, ont été réalisées. 11 995 passages ont eu lieu au laboratoire de Biologie médicale. Un serveur vocal interactif (0890 710 811) permet de donner aux voyageurs des conseils précisément adaptés à leur destination. Le Centre médical a par ailleurs poursuivi son aide à la réalisation de projets menés par des chercheurs du campus et a été investigateur dans des protocoles de recherche clinique portant sur le paludisme (3 études en cours) et la médecine des voyages (2 études).

Les recherches biomédicales

La pratique de la recherche clinique exige le respect de nombreux règlements qui sont en constante évolution. Le Comité de recherche biomédicale en est le garant et depuis son instauration en 2003 il a examiné 168 demandes et a entériné pour environ un tiers d'entre elles le promotorat de l'Institut Pasteur. Les modalités de démarrage d'un



⤵. Les pompiers se font vacciner
au Centre de vaccinations
internationales du CMIP.

⤴. Virus du sida.

projet de recherche clinique ont été précisées et les règles standardisées pour en faciliter l'accès aux chercheurs. Deux structures, le CRVBm (Centre de recherche vaccinale et biomédicale) et ICARe (Investigation clinique et appui à la recherche) sont à la disposition des chercheurs pour les aider à monter leur projet de recherche clinique et jouer si besoin le rôle d'investigateur et/ou de promoteur.

La recherche vaccinale

L'année 2006 a été marquée par une large réflexion menée par le Conseil de direction médicale sur la vaccinologie. Celle-ci a abouti à un rapport dont les conclusions ont été rapidement prises en compte, donnant lieu à 3 actions principales :

- Mise en place d'un Comité des vaccins chargé de la sélection, du suivi et de l'assistance financière des projets.
- Lancement d'un programme transversal de recherche "Vaccinologie" destiné à soutenir une recherche fondamentale transdisciplinaire sur cette thématique.
- Création d'un cours de Vaccinologie intégré dans l'École Pasteur/Cnam de santé publique.

Un certain nombre de vaccins issus directement de la recherche pasteurienne sont développés au sein de l'Institut Pasteur. Il s'agit essentiellement de vaccins contre les maladies dites négligées, à savoir la dysenterie bacillaire (shigellose), le paludisme, la dengue mais aussi l'infection par le virus du sida. Pour assurer le développement de ces vaccins, l'Institut Pasteur a développé un partenariat avec l'hôpital Cochin qui a abouti à la création d'un Centre vaccinal Cochin-Pasteur, inauguré en 2006 qui permet la réalisation des essais cliniques. Durant l'année 2006, des essais cliniques de phase II visant à évaluer l'efficacité du vaccin contre la shigellose ont été poursuivis.

Favoriser l'implication de certaines équipes de l'Institut dans des projets à orientation médicale

Le but poursuivi est de stimuler une certaine orientation du campus vers les grandes pathologies, y compris en recherche d'amont. Un effort tout particulier est fait concernant les infections acquises en milieu hospitalier qui constituent une

préoccupation grave de santé publique. Ces infections sont très largement favorisées par l'état précaire des patients qui peuvent s'infecter avec des germes de l'environnement ou de leur flore commensale. Actuellement, la prévention de ces infections repose surtout sur des mesures d'hygiène et une rationalisation de la prescription d'antibiotiques. Ces procédures ont leurs limites et une meilleure connaissance des mécanismes pathogéniques et des populations microbiennes en cause permettra de les améliorer au bénéfice de la prévention. Afin de permettre aux chercheurs pastoriens de s'engager dans cette voie, un partenariat a été établi avec l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris. L'objectif de ce partenariat est de favoriser l'émergence de projets de recherche impliquant des réseaux formés par des hospitaliers (infectiologues, microbiologistes) et un ou plusieurs chercheur(s) pasteurien(s). Ce programme vise à favoriser une recherche touchant tous les aspects des infections nosocomiales : génétique des populations, épidémiologie, résistance aux agents anti-infectieux, etc.

*L'Institut Pasteur a tous les atouts
pour participer à l'élaboration de solutions
aux problèmes posés par ces infections.*

CNR et centres collaborateurs OMS

Les centres nationaux de référence (CNR) contribuent aux missions de santé publique de l'Institut Pasteur, en tant qu'observatoires microbiologiques des maladies transmissibles. Ils sont les partenaires de la direction générale de la Santé et de l'Institut national de veille sanitaire. Les centres collaborateurs de l'Organisation mondiale de la santé (CCOMS) exercent un rôle similaire pour l'OMS au sein d'un réseau international de laboratoires experts (8 CCOMS à l'Institut Pasteur).

Au 1^{er} janvier 2006, 22 unités de recherche de l'Institut Pasteur ont été désignées par le ministère de la Santé, pour 4 ans, comme CNR (20) ou laboratoires associés (2). L'activité des CNR et CCOMS s'appuie sur l'environnement scientifique des unités qui les hébergent et de l'Institut Pasteur pour développer des outils et des recherches utiles aux missions qui leur sont confiées.

Quelques faits marquants de l'année 2006

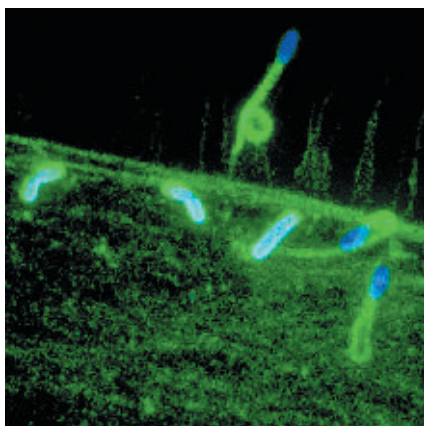
Un premier colloque, organisé par la Commission des Laboratoires de référence et d'expertise (CLRE) a permis de mettre en évidence la synergie entre recherche en santé publique et recherche fondamentale.

CNR DES ARBOVIRUS ET VIRUS INFLUENZAE RÉGION ANTILLES-GUYANE

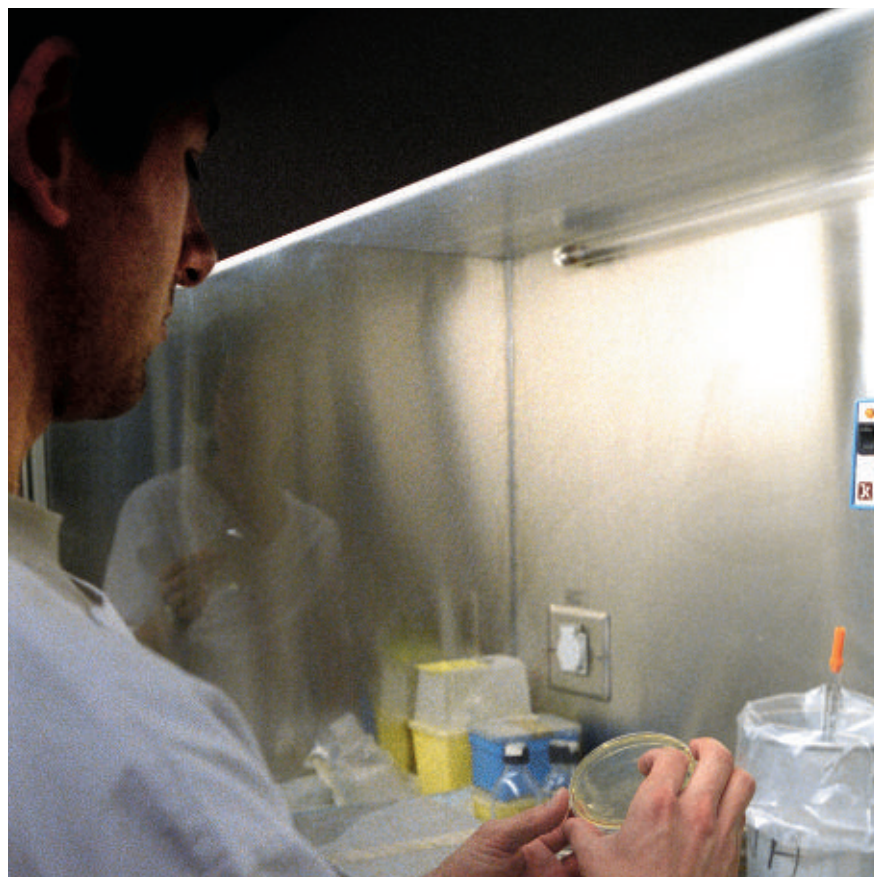
Dans le domaine des arbovirus, l'année 2006 a été marquée notamment par la survenue d'une épidémie de dengue liée au sérotype DENV-2, de décembre 2005 à juillet 2006, avec plus de 16 000 cas, dont 4 décès. Dans le domaine de la grippe, la surveillance, réalisée en collaboration avec un réseau de 10 médecins sentinelles, a révélé la circulation du virus influenza A/H3 (apparenté aux souches A/New York/55/2004 ou A/Wisconsin/67/2005), A/H1 (apparentés à la souche A/New Caledonia/20/99) et B (apparenté aux virus B/Florida/07/2004 et B/Ohio/01/2005). Le CNR est depuis 2006, laboratoire référent pour le diagnostic de la grippe aviaire.



**pour en savoir plus
rendez-vous sur
www.pasteur.fr, rubrique Santé**



↑. *Listeria*.



CNR DU VIRUS INFLUENZAE (RÉGION-NORD) ET CCOMS POUR LA RÉFÉRENCE ET LA RECHERCHE SUR LA GRIPPE ET LES AUTRES VIRUS RESPIRATOIRES

Au cours de la saison 2005/2006, l'épidémie de grippe de faible intensité a été dominée par la circulation de virus de type B et pour une moindre part par celle des virus A(H1N1) alors que les virus A(H3N2) n'ont été détectés que de façon sporadique. Les virus A(H1N1) ont été caractérisés comme antigéniquement apparentés à la souche vaccinale A/New Caledonia/20/99(H1N1) alors que les virus de type B qui appartenaient principalement au lignage B/Victoria étaient antigéniquement apparentés à la souche B/Malaysia/2506/2004 et distincts de la souche incluse dans la composition vaccinale appartenant au lignage B/Yamagata. L'année 2006 a également été marquée par la progression de la grippe aviaire à virus H5N1 hors d'Asie et sa détection en Afrique et en Europe, y compris en France. Le CNR/CCOMS a confirmé la détection de cas humains d'infection par le virus H5N1 au Cambodge, ainsi que chez des volailles au Niger et au Cameroun. L'analyse génétique des virus H5N1 a montré qu'ils étaient génétiquement apparentés aux virus de clade 1 (Cambodge) ou de clade 2 (Cameroun, Niger).

LE CNR DES SALMONELLES

a participé à la détection et à l'investigation microbiologique de deux épidémies en 2006. Dans le cadre du développe-

ment de nouvelles méthodes de typage (MLST) et de sous-typage (prophage typing), le CNR a été en 2006 un acteur clé dans une vaste étude de génétique des populations du sérotype *Typhi* (agent responsable de la fièvre typhoïde) par la découverte et l'analyse de "single nucleotide polymorphisms" (ou SNPs) dans une collection mondiale de souches de ce sérotype. Du fait de la pression de sélection par les antibiotiques, un clone résistant aux quinolones, devenu majoritaire en Inde et en Asie du Sud-Est, a été identifié (haplotype H58). Grâce à cette méthode, ce clone a été mis en évidence récemment en Afrique, jusqu'à présent indemne de souches résistantes aux antibiotiques. L'émergence de souches humaines et aviaires de sérotype Virchow produisant la bêta-lactamase à spectre étendu CTX-M-2 et des souches de Kentucky résistantes à la ciprofloxacine ont été publiées en 2006. Un nouveau variant du *Salmonella* Genomic Island 1 a été décrit chez le sérotype Newport. Une vaste étude sur la prévalence entre 1993 à 2003 du clone multirésistant DT104 chez des souches humaines de *Typhimurium* a également été publiée.

CNR POUR LA COQUELUCHE ET AUTRES BORDETELLOSES

En 2006 l'analyse des isolats de *Bordetella pertussis* circulant a été réalisée avec la technique des puces à ADN et montre que la population de bactéries évolue temporellement avec perte de matériel génétique, et

semble s'adapter de plus en plus à l'homme. Il a aussi été observé une expansion clonale de la population bactérienne correspondant à chaque cycle de coqueluche. Ces résultats confirment l'importance du suivi de l'évolution des populations microbiennes en fonction de l'évolution de l'immunité de la population humaine. À noter que le vaccin à germes entiers a été retiré du marché en 2006 et que seuls les vaccins acellulaires sont à présent utilisés.

LE CNR DES BACTÉRIES ANAÉROBIES ET DU BOTULISME

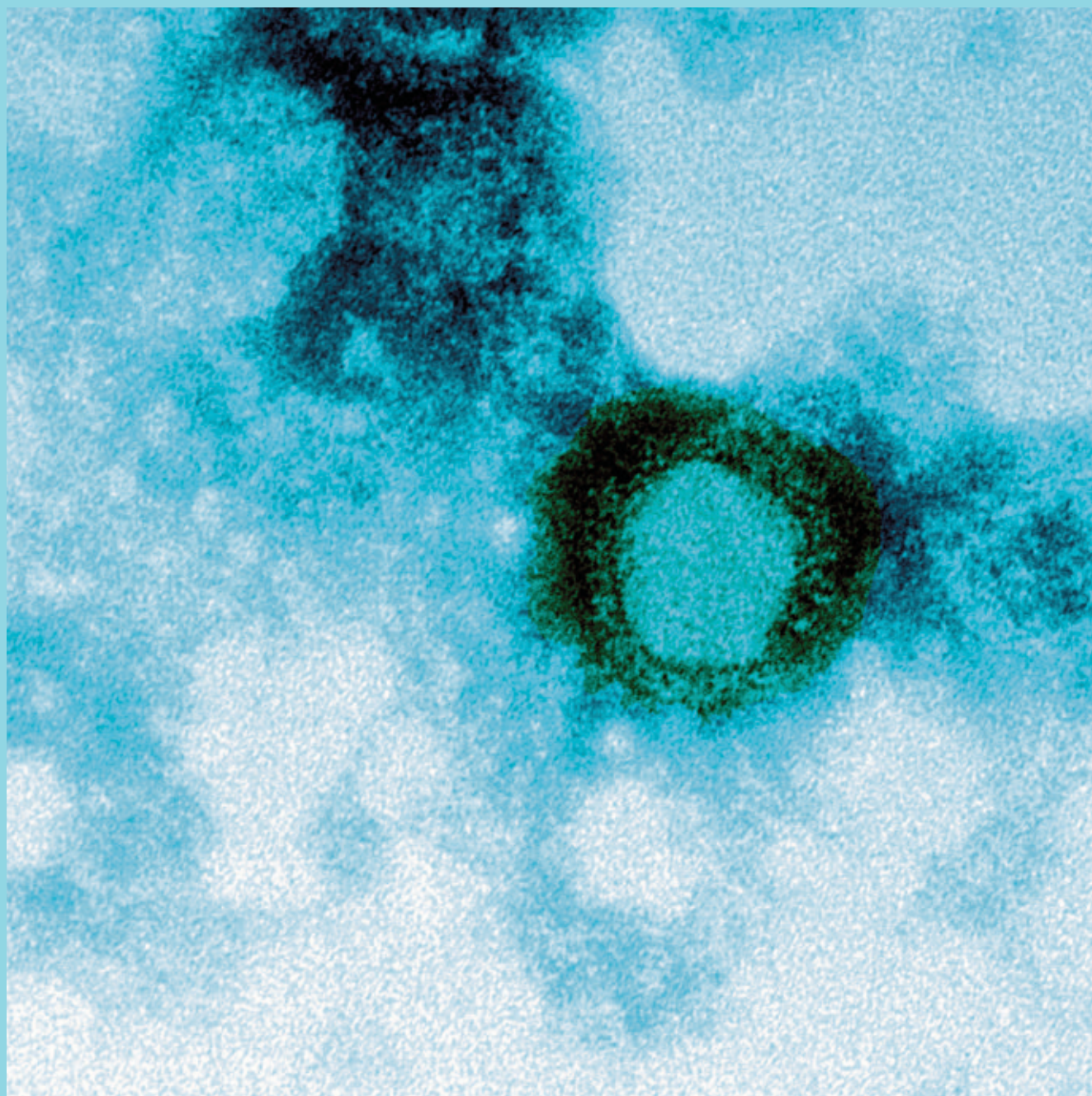
a identifié en 2006, à partir de l'étude d'échantillons humains (sérum, selles) ou agro-alimentaires, 5 cas humains de botulisme confirmés et 3 douteux correspondant à 7 foyers. L'incidence du botulisme animal de type C et/ou D (283 analyses au total), était en baisse en 2006. Le fait majeur en 2006 est une recrudescence des infections nosocomiales à *Clostridium difficile*, probablement liée à l'expansion de clones particuliers, comme le PCR-ribotype O27. Les techniques d'identification des marqueurs épidémiologiques de *C. difficile* ont été développées, et un réseau de laboratoires experts a été constitué.

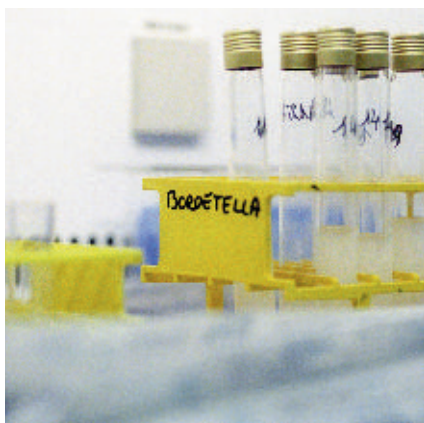
CNR DES LEPTOSPIRES ET CCOMS POUR L'ÉPIDÉMILOGIE DES LEPTOSPIROSES

Le changement de nomenclature des actes de biologie médicale intervenu en décembre 2005 a affecté la qualité du diagnostic. Le test de référence du CNR

CNR et CCOMS des Arbovirus. L'année 2006 a été marquée par l'explosion de chikungunya dans l'océan Indien après une première flambée au cours du premier semestre 2005 et une transmission permanente pendant la saison hivernale. Le séquençage du génome complet de plusieurs isolats a été réalisé et a montré que le virus est originaire d'Afrique de l'Est, avec une adaptation au vecteur local *Aedes albopictus*. Le CNR a été impliqué dans l'étude des formes cliniques sévères et a participé à plusieurs enquêtes (dont l'étude de la séroprévalence chez les femmes enceintes en anticorps IgM chikungunya) ainsi qu'au plan du risque d'implantation du virus en zone métropolitaine (Alpes maritimes, Corse) où le vecteur *Aedes albopictus* est présent depuis peu. De plus, une épizootie équine de West Nile a été confirmée fin septembre dans les Pyrénées orientales où la surveillance d'oiseaux sentinelles effective en 2005 avait été arrêtée en 2006.

↓. Virus chikungunya.





→ *Aedes albopictus*.



n'étant plus pris en charge par l'Assurance Maladie, le nombre de demandes de sérologies au CNR a diminué. Le test actuellement préconisé pour le dépistage de la leptospirose manque de sensibilité et de spécificité. Une des conséquences est une sous estimation du nombre de cas. Le CNR a poursuivi ses recherches sur la validation de la méthode d'étude du polymorphisme des VNTR, utilisée en première intention pour le typage les souches de *Leptospira interrogans*, *L. kirschneri* et *L. borgpetersenii*. Le CNR a également participé à la mise au point d'un test rapide de contrôle de l'immunité vaccinale chez l'homme.

CNR DES LISTERIA ET CCOMS POUR LA LISTÉRIOSE D'ORIGINE ALIMENTAIRE

Il est à noter une augmentation de plus de 35 % du nombre de cas déclarés d'infection humaine en 2006 par rapport à 2005. Cette tendance, est également observée dans plusieurs pays européens. La caractérisation moléculaire des souches et l'étude de la biodiversité des populations de *Listeria* constituent la base de la surveillance microbiologique et épidémiologique en permettant l'investigation des cas groupés et des épidémies et l'identification du véhicule alimentaire à l'origine des cas humains. Ainsi, le laboratoire des *Listeria* a développé en collaboration avec la plateforme de Génotypage des pathogènes et santé publique, la première base de données de *Multilocus Sequence Typing* (MLST) ouverte et accessible en ligne

à la communauté scientifique. Cet outil positionne l'Institut Pasteur comme le leader européen pour l'étude de la biodiversité et de la structure génétique des populations de *Listeria*.

CNR DE LA RAGE

Au cours de l'année 2006, le CNR de la Rage a reçu et analysé un total de 1 181 prélèvements animaux liés à une suspicion de transmission de rage animale à l'homme. Deux prélèvements de chauves-souris se sont révélés positifs. Le typage des virus a démontré qu'il s'agissait d'un lyssavirus de génotype 5, isolé majoritairement dans les cas français de rage des chauves-souris insectivores. Il est à noter une recrudescence du nombre de diagnostic portant sur des cas de singes (7 au total, principalement des singes magots ou *Macaca sylvanus* importés illégalement du Maghreb), ce qui a permis de définir un protocole particulier pour la prise en charge diagnostique des primates non humains. Parallèlement, dix cas de suspicions de rage chez des patients présentant des signes d'encéphalites sans étiologie connue, ont été analysés et se sont tous révélés négatifs.

Une baisse continue du nombre des consultants des centres antirabiques (CAR) et des traitements est observée pour la période 2006. Les sujets traités au CAR de l'Institut Pasteur ont été exposés lors d'un séjour à l'étranger (39 % – Asie et Afrique essentiellement), à Paris même (12 %), en région parisienne (33%) ou en

province (17 %). Seuls 11 % des patients traités ont reçu une sérovaccination. L'observance du traitement a été excellente (94 %). Au niveau national, une meilleure participation des CAR à la surveillance épidémiologique est notée.

CNR VIBRIONS ET CHOLÉRA

Deux cas de choléra, importés d'Inde et 9 cas d'infections dues à des vibriens non cholériques d'origine humaine ont été identifiés en 2006 par le CNR. Dans le cadre de la surveillance des denrées alimentaires (souches de *Vibrio* isolées de l'environnement marin ou de produits de la mer importés – directives DGAL), le CNR a été sollicité en septembre 2006 par la DGS suite à des investigations menées sur les huîtres du Bassin d'Arcachon, dans le cadre d'une enquête sur le décès de deux patients ayant consommé ces huîtres. Les résultats démontrant que les souches de *Vibrio parahaemolyticus*, isolées d'huîtres du Bassin d'Arcachon n'étaient pas pathogènes ont été déterminants pour la levée des restrictions de commercialisation des huîtres. Le CNR a participé au groupe de travail d'évaluation collective d'urgence (GECU) de l'Afssa, visant à évaluer le dispositif de surveillance du milieu et le risque lié à la consommation des coquillages vis-à-vis de *Vibrio*, notamment dans la situation du bassin d'Arcachon. L'intérêt de la mise en place, au printemps 2007, d'une surveillance de l'environnement et des produits de la mer français, impliquant le CNR, a été souligné.



21 COURS

331 ÉLÈVES DE 40 NATIONALITÉS

323 STAGIAIRES DE 60 NATIONALITÉS

8 CONFÉRENCES *MYSTÈRES DE LA SCIENCE*
ONT ACCUEILLI PLUS DE 1 100 PARTICIPANTS

15 CONFÉRENCES DANS DES
UNIVERSITÉS DU TEMPS LIBRE

21 CONFÉRENCES *DU CÔTÉ DE CHEZ*
MONSIEUR PASTEUR

10 500 VISITEURS AU MUSÉE PASTEUR

Transmettre et échanger

66 Enseignement
68 Communication

Enseignement

L'une des trois missions de l'Institut Pasteur consiste à former, enseigner et partager les connaissances. La progression des recherches effectuées dans ses laboratoires est un moteur pour l'évolution des cours dispensés sur le campus parisien. À cela s'ajoutent d'autres enseignements proposés au niveau international. En 2006, 331 élèves de 40 nationalités ont suivi les cours du Centre d'enseignement.

Cours de niveau deuxième cycle universitaire (deuxième année de Master)

Les 21 cours sont organisés autour de thèmes choisis en fonction de leur importance en santé publique ou des avancées conceptuelles et technologiques d'une discipline donnée. Les cours sont destinés aux diplômés des universités, des centres hospitaliers universitaires (CHU) et des grandes écoles, ainsi qu'aux chercheurs et étudiants étrangers de niveau équivalent. Les cours, d'une durée de une à 16 semaines, comprennent à la fois un enseignement théorique et pratique pour 8 à 32 élèves. Des scientifiques du monde entier participent aux cycles de conférences. Des séminaires sont effectués par les étudiants eux-mêmes, sous la responsabilité de chercheurs du campus. Les techniques enseignées et les équipements utilisés pour les travaux pratiques sont ceux que les chercheurs utilisent dans leur laboratoire pour leurs projets en cours, ce qui en fait l'originalité.

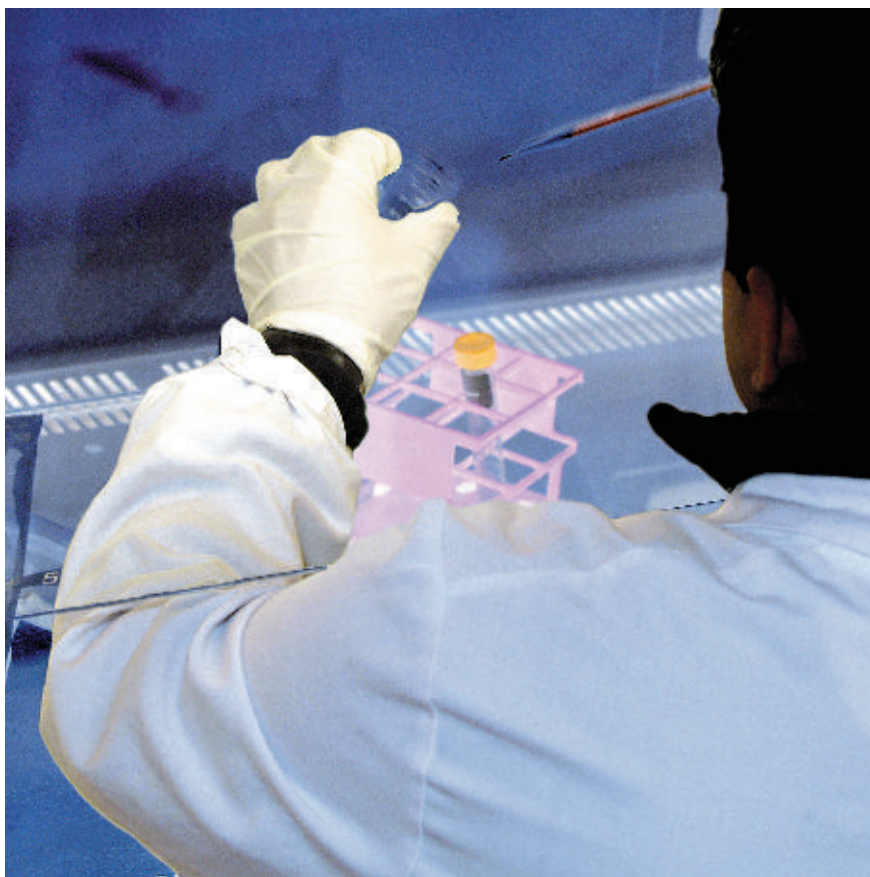
Diplômes *via* des conventions avec les universités

PARTICIPATION DES COURS DE L'INSTITUT PASTEUR AUX ENSEIGNEMENTS DE MASTER

Douze des 21 des cours de l'Institut Pasteur sont accrédités comme modules de l'enseignement de 2^e année du "Master Recherche" de différentes universités de la région parisienne, concernant 188 élèves



**pour en savoir plus
rendez-vous sur
www.pasteur.fr
rubrique Enseignement**



sur 331. Chaque année, environ 60 étudiants de 2^e année de Master effectuent leur stage pratique dans les unités de l'Institut Pasteur. De plus, l'Institut Pasteur accueille une moyenne de 250 doctorants pour une durée de 3 ans au minimum, avec un système de tutorat.

VALIDATION DES COURS DE L'INSTITUT PASTEUR COMME DIPLÔMES UNIVERSITAIRES (DU) ET COMME MODULES D'ÉCOLE DOCTORALE

Outre leur implication dans les Masters, les cours sont reconnus comme DU des universités Pierre et Marie Curie (Paris 6) et Denis Diderot (Paris 7). Les élèves "hors Master" ayant réussi leurs examens peuvent, s'ils le souhaitent, recevoir le DU de l'université auprès de laquelle ils se sont inscrits. D'autre part, les étudiants en thèse d'écoles doctorales de la région parisienne peuvent suivre des cycles de conférences de certains cours organisés à leur intention en modules spécifiques. Cette modularité des cours attire ainsi de nouveaux étudiants (101 doctorants provenant de 11 écoles doctorales).

Perspectives

CRÉATION D'UNE ÉCOLE DE SANTÉ PUBLIQUE ENTRE L'INSTITUT PASTEUR ET LE CONSERVATOIRE NATIONAL DES ARTS ET MÉTIERS (CNAM)

L'École Pasteur/Cnam de santé publique qui ouvrira ses portes en octobre 2007 permettra de délivrer un Master de santé publique (www.cnam.fr/pasteur/index.html). Les coordinateurs sont : Arnaud Fontanet (directeur de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes, Institut Pasteur) et Jean de Kervasdoué (professeur titulaire de la chaire d'Économie et gestion des services de santé, Cnam). L'Institut Pasteur et le Cnam sont complémentaires, le Cnam couvrant les matières comme la gestion des systèmes de santé, l'économie de la santé, le droit de la santé, etc., et l'Institut Pasteur un enseignement multidisciplinaire d'inféctiologie axé sur la santé publique qui sera la prolongation de l'École pasteurienne d'Inféctiologie (EPI), créée en 2003. Arnaud Fontanet, directeur actuel de l'EPI a remanié, enrichi les enseignements et modifié le calendrier sur l'année universitaire.

L'École Pasteur/Cnam de santé publique permettra la formation d'ingénieurs et de chercheurs ayant une culture générale couvrant toutes les matières de la santé publique, et une spécialisation dans des domaines comme les méthodes quantitatives, le risque infectieux (enseigné à l'Institut Pasteur), le risque non infectieux, et les sciences sociales. Cette école offre également de nouvelles opportunités pour les instituts du Réseau international et les centres nationaux de référence en renforçant la culture de santé publique et les compétences en épidémiologie de l'Institut Pasteur.

EMMENAGEMENT DANS DE NOUVEAUX LOCAUX

Le Centre d'enseignement va emménager dans l'ancien hôpital avant la rentrée universitaire 2007-2008. Le pavillon Louis Martin est en cours de rénovation. Deux salles de cours sont prévues sous le restaurant d'entreprise pour accueillir l'École Pasteur/Cnam de santé publique et servir de troisième salle de cours nécessaire au centre d'enseignement. À terme, le centre d'enseignement comprendra les deux ailes de l'ancien hôpital : le pavillon Louis Martin et le pavillon Émile Roux, ce qui permettra de regrouper de nouveau l'ensemble des fonctions du centre.

*Un enseignement moderne
de niveau Master, ancré dans
la recherche expérimentale*



**pour en savoir plus
rendez-vous sur
www.pasteur-cnam.fr**

Communication

En 2006, l'Institut Pasteur a déployé une nouvelle stratégie de communication. En effet, si l'Institut Pasteur bénéficie d'une reconnaissance et d'une renommée indéniables, s'il est souvent identifié comme un acteur majeur dans la lutte contre les maladies infectieuses, il doit à nouveau s'affirmer dans l'univers de la philanthropie et du don. Cette stratégie, menée sur trois ans, aura pour point d'orgue la célébration des 120 ans de l'Institut en 2008.

L'Institut Pasteur a absolument besoin de développer conjointement une image lui permettant de qualifier sa notoriété et une croissance efficace de ses ressources pour étayer sa politique scientifique. L'Institut Pasteur a confié en juillet 2006 à un institut de sondage réputé une étude de son image. Elle est excellente, à la hauteur de sa notoriété. Toutefois, pour 32 % des Français, l'Institut Pasteur est un organisme public, pour 15 % un laboratoire pharmaceutique et seulement pour 15 % une organisation non gouvernementale sans but lucratif.

Le statut de fondation privée de l'Institut Pasteur reste globalement méconnu du grand public, en particulier auprès des jeunes actifs.

À l'inverse, toutes les études récentes démontrent que la recherche médicale reste parmi les deux premières causes de mobilisation de nos concitoyens. La dernière campagne d'importance de l'Institut pour collecter des fonds datait de 2002.

En 2006, l'Institut Pasteur a décidé de réaffirmer son image institutionnelle, quels que soient ses publics : faire savoir qu'il est une fondation et non une entreprise ni un organisme public subventionné, et qu'il a besoin de l'aide des particuliers et des entreprises pour mener à bien ses actions en faveur de la santé publique et de la recherche. D'où une campagne de communication en novembre et décembre 2006 avec



un positionnement publicitaire centré sur la chance (la chance que l'Institut Pasteur existe en France et dans le monde) avec comme signature : *"Institut Pasteur, une chance pour notre époque, une chance pour vous."* La campagne a été déclinée à la télévision, essentiellement sur les chaînes câblées, et en presse écrite, en s'appuyant sur le thème des départs en vacances à l'étranger. En outre, le dispositif était complété par un site Internet dédié (santevoyages.org). À cette occasion, un *Compagnon de voyage* a été commercialisé 10 euros au profit de l'Institut Pasteur. Cette prise de parole a permis une réelle accélération de la collecte de fonds, les post-tests de campagne ont en particulier validé la signature retenue qui va être installée au fil du temps sur les différents supports. Par ailleurs, un label "Fondation reconnue d'utilité publique habilitée à recevoir dons et legs" a été apposé sur l'ensemble des supports de communication. La stratégie globale se poursuit en 2007 en capitalisant sur les éléments déjà mis en place.

Outre cette campagne, l'Institut Pasteur a continué de relayer auprès du grand public les travaux de ses chercheurs publiés dans des revues scientifiques, c'est ainsi que 35 communiqués de presse ont été édités et ont donné lieu à de bonnes reprises. De nombreux médias (presse écrite, TV, etc.) ont continué à solliciter les chercheurs de l'Institut pour leur expertise dans nombre de sujets. 2006 a également été marquée par l'édition d'une nouvelle plaquette de présentation grand public.

Toujours à l'attention du grand public, les 8 conférences *Mystères de la Science* données sur le campus ont attiré plus de 1 100 participants. 21 conférences thématiques *Du côté de chez Monsieur Pasteur* ont été proposées ainsi que 7 conférences extérieures au campus. Un cycle de conférences a été mis en place en province autour du Pr. Maxime Schwartz, ancien Directeur général. Les 15 conférences données dans le cadre des Universités du Temps libre ont accueilli près de 2 200 auditeurs ;

30 sont prévues pour 2007. Sur le campus, l'Institut Pasteur a mis à disposition son auditorium de 600 places et ses espaces pour 21 événements organisés par l'Institut Pasteur, dont 13 colloques, et 63 congrès d'origine extérieure. Les musées à Paris et à Marnes-la-Coquette, ont accueilli près de 10 500 visiteurs. 13 expositions itinérantes et prêts de collections ont permis de mieux faire connaître l'Institut Pasteur et son histoire.

En matière de communication interne, un effort particulier a été fait pour rénover complètement le site intranet dédié aux Pasteuriens. Par ailleurs, une enquête de communication interne a confirmé le fort attachement de la communauté pasteurienne au journal interne et à la lettre d'information électronique hebdomadaire.

*Une chance pour notre époque,
une chance pour vous.*

Cet homme a de la chance...



... partout dans le monde, nous sommes à ses côtés.

L'Institut Pasteur a déjà permis de préserver des millions de vies dans le monde. Identifier des virus et des bactéries, prévenir ou traiter des maladies infectieuses comme la tuberculose, la diphtérie, la peste... Autant de progrès majeurs issus de nos recherches.

Aujourd'hui, nous redoublons d'efforts contre le sida, le paludisme, les méningites, la grippe aviaire, la dengue... Mais ce combat n'est possible que grâce à vous. Donnez sur www.pasteur.fr

ou service dons et partenariats, 28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris



INSTITUT PASTEUR

une chance pour notre époque,
une chance pour vous

Institut Pasteur

Direction déléguée à la Communication

Conception Réalisation

LOWE STRATÉUS

Crédit photos

Institut Pasteur

Service photographie

© Association Pasteur Japon,
Jacques Grison, agence Rapho,
Luciana Peduto, Gérard Eberl,
groupe à 5 ans Développement des tissus
lymphoïdes. Caroline Charlier et Fabrice
Chrétien, Urdaci et Al., 2001,
C. Chaput avec l'aide de la plate-forme
de microscopie électronique
de l'Institut Pasteur, Imagopole,
© Marie Guibert.

Les comptes 2006 de l'Institut Pasteur



INSTITUT PASTEUR

Sommaire

02	Bilan et compte de résultat 2006	14	Annexe aux comptes de l'exercice	30	Rapports du Commissaire aux Comptes
02	Les comptes de l'exercice	14	Règles et méthodes comptables	30	Rapport général
10	Bilan	18	Compléments d'informations relatifs au bilan	32	Rapport spécial
12	Compte de résultat	18	note 1. Immobilisations incorporelles et corporelles		
13	Tableau des flux de trésorerie	20	note 2. Immobilisations financières		
		21	note 3a. Titres de placement stables		
		21	note 3b. Valeurs mobilières de placement		
		22	note 4a. Échéancier des créances et des dettes		
		22	note 4b. Produits à recevoir et charges à payer		
		23	note 5. Fonds propres		
		23	note 6. Subventions d'équipement		
		24	note 7. Provisions pour risques et charges		
		24	note 8. Fonds dédiés		
		25	Compléments d'informations relatifs au compte de résultat		
		25	note 9. Produits d'exploitation		
		26	note 10. Excédent financier		
		26	note 11. Excédent exceptionnel		
		27	note 12. Compte d'emploi des ressources		
		28	Autres informations		
		28	note 13. Engagements hors bilan		
		29	note 14. Rémunération des dirigeants		
		29	note 15. Effectif des salariés au 31 décembre 2006		

Bilan et compte de résultat 2006

Les comptes de l'exercice 2006

SITUATION DE L'INSTITUT PASTEUR DURANT L'EXERCICE ÉCOULE, PROGRES RÉALISÉS, DIFFICULTÉS RENCONTRÉES

L'excédent net s'élève à 54,7 M€ et reste encore cette année très exceptionnel quant à sa formation et à son montant.

Le résultat courant est en excédent de 10,3 M€, contre 8,2 M€ en 2005.

Les produits courants ont progressé de 7,5 M€ par rapport à 2005 et les principales variations concernent les redevances, les contrats et conventions de recherche et les dons et legs.

Les charges courantes ont augmenté de 5,5 M€ par rapport à l'an passé et les principales variations concernent les frais de personnel, les dotations aux amortissements et provisions et les autres charges.

C'est donc le résultat exceptionnel qui constitue, cette année encore, le principal élément expliquant l'excédent net. Bien qu'en régression par rapport à 2005, le résultat exceptionnel s'élève en effet, pour 2006, à 44,4 M€.

LES PRODUITS D'EXPLOITATION

Les produits d'exploitation progressent de 8,3 M€, soit 4,2 % par rapport à 2005, pour dépasser les 200 M€ et atteindre 205,7 M€ en 2006. Cette augmentation globale des « produits d'exploitation » est analysée, ci-dessous, à travers les variations les plus significatives.

Les redevances (+ 2,3 M€)

Les revenus issus des contrats de licence sont en progression par rapport à l'an passé de 2,3 M€, soit + 5,4 %. Ils s'élèvent à 45,8 M€ contre 43,4 M€ en 2005 et sont également supérieurs au budget de 0,8 M€.

En 2006, les principales variations des redevances apparaissent dans le domaine du diagnostic (+ 6,9 M€), du vaccin humain (+ 2,4 M€) et du thérapeutique (- 8,3 M€).

Les redevances liées au diagnostic augmentent de 6,9 M€, essentiellement en raison de la signature avec Biomérieux et Bio-Rad d'un accord transactionnel.

Les redevances liées au vaccin humain progressent de 2,4 M€, essentiellement en raison de la signature d'un accord cadre avec Sanofi-Aventis.

Les redevances liées au thérapeutique diminuent de 8,3 M€, l'année 2005 ayant été marquée de la résolution d'un litige avec un industriel du secteur.

(en millions d'euros)	2002	2003	2004	2005	2006
Produits d'exploitation	176,0	162,8	188,0	197,4	205,7
Charges d'exploitation	179,7	199,9	197,9	207,0	211,8
Déficit d'exploitation	-3,7	-37,1	-9,9	-9,6	-6,1
Produits financiers	12,3	13,5	14,7	18,1	17,4
Charges financières	0,7	0,9	1,2	0,3	0,9
Excédent financier	11,6	12,6	13,5	17,8	16,5
Excédent courant	7,9	-24,5	3,6	8,2	10,3
Produits exceptionnels	72,8	69,3	78,8	138,7	91,6
Charges exceptionnelles	95,7	23,2	30,6	40,6	47,2
Excédent exceptionnel	-22,9	46,1	48,2	98,1	44,4
Excédent net de l'exercice	-15,0	21,6	51,8	106,3	54,7

Les ventes, prestations et services divers (+ 1,0 M€)

Ces produits de natures très variées mais participant tous aux « revenus des activités propres » génèrent en 2006 un chiffre d'affaires total de 18,9 M€ contre 17,8 M€ l'an passé.

Ce poste regroupe des revenus tels que ceux provenant des enseignements et publications, du Centre médical, des collections, des prestations scientifiques, des congrès et colloques... qui restent stables en 2006.

Les subventions de l'État (+ 1,3 M€)

En raison du non-assujettissement à la TVA, à compter du 1^{er} janvier 2006, de la subvention du ministère chargé de la Recherche et de la compensation des charges fiscales supplémentaires, la dotation annuelle progresse de 2,8 %, passant de 46,8 M€ en 2005 à 48,0 M€ en 2006 (+ 1,2 M€).

Par ailleurs, l'État, dans le cadre du « compte d'affectation spécial » a versé en 2006, comme l'an passé, une dotation de 4 M€ (dont 0,3 M€ en subventions d'équipement) pour financer le programme de recherche dans le domaine des maladies parasitaires. Ce programme est cofinancé par la société Sanofi-Aventis pour un même montant. Il bénéficie donc d'une dotation de 8 M€ cette année qui doit être renouvelée à hauteur de 8 M€ par an jusqu'en 2008.

Enfin, la subvention de l'Institut de veille sanitaire (InVS) qui contribue au financement des activités des centres nationaux de référence se maintient à 5,7 M€.

Les conventions et contrats de recherche (+ 6,4 M€)

Les contrats industriels de recherche et développement diminuent de 0,1 M€ et les conventions de recherche augmentent de 6,5 M€.

La diminution des contrats industriels de recherche et développement concerne la recherche thérapeutique (- 0,4 M€) et la recherche agroalimentaire (- 0,1 M€), compensée par la hausse des contrats relatifs à la recherche en diagnostic et en vaccins (pour respectivement + 0,2 M€ et + 0,1 M€). La très forte progression des conventions et contrats de recherche concerne les contrats publics de recherche (+ 4,0 M€) et les autres contrats de recherche (+ 2,5 M€).

Les principaux bailleurs de fonds sont, pour le campus parisien, l'Agence nationale de recherche (ANR), et, pour le Réseau international des Instituts Pasteur, le ministère de la Santé et l'Agence française de développement. Comme l'an passé, les nouvelles aides financières, attribuées par l'ANR, n'ont pas d'impact sur les comptes 2006 dans la mesure où elles ont été notifiées en toute fin d'année.

Les autres contrats de recherche progressent de 2,5 M€, les contrats européens, liés à la poursuite du 6^e PCRD, représentant 80 % de l'ensemble.

Le poste « Report des ressources non utilisées des exercices antérieurs », qui enregistre la reprise des engagements à réaliser des années antérieures, fait ressortir un montant de 8,6 M€ pour l'exercice 2006 contre 8,4 M€ l'année précédente.

Ces montants correspondent donc, avec un an de décalage, à la part des conventions de recherche non employée en fin d'année.

Les subventions diverses (- 0,5 M€)

La variation de ce poste est due aux diminutions de la part des subventions d'équipement couvrant les amortissements, qui passe de 4,4 M€ en 2005 à 3,5 M€ en 2006, en raison de l'application de la réglementation sur les actifs depuis 2005 et, en conséquence, de l'enregistrement de la baisse des dotations aux amortissements.

Les subventions reçues d'organismes privés (AFM, Ligue nationale contre le cancer, Fondation Raoul Follereau, Fondation de France, Fondation pour la recherche médicale, Serono, etc.) augmentent de 0,4 M€ en 2006.

La taxe d'apprentissage perçue en qualité de dispensateur de formation s'élève à 1,0 M€ comme l'an passé.

Les dons et legs (- 2,7 M€)

Les dons reçus s'élèvent à 13,5 M€ contre 10,8 M€ l'an passé et progressent donc de 2,7 M€ en 2006 : 1,0 M€ est relatif au don versé par Serono, 1,0 M€ concerne le don de la Fondation Li Ka Shing, reversé intégralement par ailleurs, 0,2 M€ est relatif à la contribution de la société Sanofi-Aventis au financement du programme de recherche sur les maladies parasitaires évoqué plus haut (qui passe de 3,5 M€ en 2005 à 3,7 M€ en 2006) et 0,2 M€ est imputable à la convention de mécénat

signée avec Total SA dans le cadre d'un soutien au financement de programmes de recherche en matière de lutte contre les maladies infectieuses.

Les legs diminuent de 5,4 M€ pour la part portée en produits d'exploitation.

En application des statuts, sont portés en ressources d'exploitation, d'une part, la part unitaire des dons et legs inférieure à 0,3 M€, et, d'autre part, un montant de 5,0 M€ pour 2006 (comme pour 2005) qui, sur décision du Conseil d'administration, est prélevé sur la part qui excède ce seuil. Le complément est affecté en ressources exceptionnelles.

Par ailleurs, et depuis 2005, pour chaque legs, des sous-lots ont été créés, correspondant à un bien identifié, et chaque mouvement est rattaché à un type de sous-lots. Les sous-lots sont désormais clôturés lorsque toutes les recettes ou dépenses liées au bien concerné sont terminées ; ils sont alors immédiatement comptabilisés en produits. Pour mémoire, ce changement impactait positivement les comptes 2005, à hauteur de 4,0 M€ en exploitation.

En incluant les produits exceptionnels, le montant des dons et legs enregistré en 2006 s'élève à 45,4 M€ cette année contre 94,8 M€ en 2005.

Reprises sur provisions (+ 0,8 M€)

Ces reprises de provisions d'un montant total de 4,0 M€ en 2006 concernent essentiellement la reprise de provision relative à un litige lié à la valorisation clos en 2006 (1,5 M€), les reprises de provisions pour litiges sociaux pour 0,3 M€ et pour litiges commerciaux pour 2,1 M€.

LES CHARGES D'EXPLOITATION

Les charges d'exploitation s'élèvent à 211,8 M€ et sont en augmentation de 4,8 M€ (+ 2,3 %) par rapport à 2005. Elles sont toutefois en retrait de 1,8 M€ (- 0,8 %) par rapport au budget.

Pour l'exercice 2006, l'évolution des dépenses d'exploitation s'analyse comme suit, selon les trois chapitres traditionnellement retenus pour l'établissement du budget :

- > frais de personnel :
100,3 M€, soit - 2,9 % par rapport à 2005 ;
- > frais de fonctionnement :
85,5 M€, soit + 9,5 % par rapport à 2005 ;

- > amortissements, provisions et engagements :
25,9 M€, soit + 1,5 % par rapport à 2005.

Les frais de personnel, qui représentent environ la moitié des charges d'exploitation (47,6 % en 2006), diminuent de 3,0 M€ (- 2,9 %) par rapport à 2005.

Cette réduction tient pour l'essentiel au jeu des provisions. En 2005, une provision de 3,7 M€ avait été constituée pour tenir compte des congés de fin de carrière en cours ou décidés au 31 décembre. En 2006, on constate une reprise de provision à ce titre de 1,5 M€.

Retraité des différentes provisions et reprises de provisions, l'ensemble des frais de personnel augmente de 4,35 % :

- > les salaires bruts progressent de 3,75 %. Ce taux couvre les hausses générales des salaires (effet de report de mesures 2005 et effet 2006 des mesures 2006) pour 1,9 %, auxquelles il convient d'ajouter les mesures individuelles pour 2 % ;
- > par ailleurs, l'effet de la progression des effectifs est compensé par les économies générées par le remplacement des personnes ayant quitté l'Institut (effet de noria) ;
- > enfin, s'ajoute à cette progression le « bonus » versé au mois de juillet qui représente 1 % du budget des frais de personnel.

Le taux des charges sociales est passé de 44,2 % en 2005 à 43,8 % en 2006.

Les dépenses de fonctionnement sont en augmentation de 8,0 M€ (+ 10,2 %) par rapport à l'an passé, mais restent toutefois inférieures au budget de 1,1 M€ (- 1,2 %).

Les principales dépenses qui ont généré cet accroissement sont les suivantes :

- > sous le poste « Achats de marchandises et matières premières » (+ 1,0 M€), on constate une augmentation des achats pour revente, en raison du regroupement des achats des instituts du réseau et de l'ouverture d'un laboratoire P3 à Shanghai. Les consommables de base des laboratoires de recherche progressent également légèrement, au rythme de l'activité générale de l'Institut ;
- > sous le poste « Autres achats et charges externes » (- 1,3 M€), les variations significatives concernent les postes suivants :
 - les subventions accordées (- 2,5 M€), en raison

du développement pour les instituts d'Orient du programme « grippe aviaire » (+ 1,5 M€), du reversement du don effectué par la Fondation Li Ka Shing (+ 1,0 M€), l'ensemble compensé par un versement en 2005 de 5 M€, effectué au titre de conventions conclues avec des établissements de recherche ;

– la location des locaux à Fresnes pour -1,0 M€.

Le coût total des locaux loués (loyer, charges locatives) s'élève à 1,1 M€ en 2006 et est comptabilisé en charges exceptionnelles ;

– les charges d'électricité et de chauffage pour + 0,6 M€ en raison de l'augmentation des tarifs, appliquée depuis septembre 2006 ;

– les frais de communication, de recrutement et de fidélisation des donateurs (+ 0,8 M€), en raison de nombreuses opérations de collectes de fonds, du spot TV diffusé en fin d'année et de l'externalisation d'une partie des travaux administratifs de traitement des dons ;

> sous le poste « Impôts et taxes » (+ 1,2 M€), la taxe sur salaires et la TVA non récupérable augmentent très fortement en raison de la diminution importante du pourcentage de récupération, dû au non-assujettissement à la TVA, à compter du 1^{er} janvier 2006, de la subvention du ministère chargé de la Recherche ;

> sous le poste « Autres charges » (+ 6,6 M€), les redevances sur copropriétés de brevets à verser aux organismes copropriétaires progressent à elles seules de 5,1 M€ (+ 73,6 %) par rapport à 2005, en raison principalement des reversements estimés à effectuer au titre des perfectionnements relatifs aux brevets HIV 1 et 2. Les paiements relatifs aux soldes des litiges en cours s'élèvent pour 2006 à 1,1 M€.

L'augmentation du poste « Amortissements, provisions, engagements à réaliser sur subventions attribuées » (+ 0,4 M€) appelle les commentaires suivants :

> la dotation aux amortissements s'élève en 2006 à 9,9 M€ et est encore en diminution par rapport à 2005 de 0,7 M€, en raison de l'application, depuis le 1^{er} janvier 2005, de la nouvelle réglementation sur les actifs ;

> les provisions pour charges d'exploitation, dotées à hauteur de 0,2 M€ en 2006, concernent les litiges commerciaux ; elles diminuent de 2,9 M€ par rapport à 2005, en raison de la résolution cette année d'un litige provisionné l'an passé ;

> les provisions pour risques et charges sont dotées à hauteur de 3,8 M€ contre 3,1 M€ en 2005, soit une augmentation de 0,7 M€. Les provisions constituées sur l'exercice concernent les litiges liés à la valorisation (2,6 M€), les engagements de retraite (1,0 M€) et les litiges prud'homaux en cours (0,2 M€) ;

> le poste « Engagements à réaliser sur subventions attribuées » (12,0 M€ en 2006), en augmentation de 3,4 M€ cette année, constate la part des subventions et conventions de recherche non utilisée en fin d'année, c'est-à-dire l'engagement d'emploi de l'Institut Pasteur envers les organismes financeurs. Cette variation est à rapprocher de l'augmentation très forte constatée en 2006 sur les contrats et conventions de recherche.

LES OPÉRATIONS FINANCIÈRES COURANTES

L'excédent financier est en légère baisse en 2006 par rapport à 2005 (-1,4 M€, -7,8 %) et au budget (-0,3 M€, 1,8 %) en raison des variations de change : il atteint cette année 16,4 M€. Dans la continuité des exercices précédents, le maintien des produits financiers à hauteur de 16,9 M€ résulte de la mise en place courant 2001 de la nouvelle stratégie d'allocation d'actifs qui renforce la part productive de revenus courants.

LES OPÉRATIONS EXCEPTIONNELLES

Le résultat exceptionnel de l'exercice 2006 s'élève à 44,4 M€ contre 98,1 M€ en 2005, chutant ainsi de 53,7 M€. Comme les années précédentes, les opérations exceptionnelles sont constituées d'une composante relative aux libéralités, tenant compte de l'application du nouveau plan comptable des associations et fondations, (dons et legs pour 9,8 M€ en 2006 contre 56,5 M€ en 2005), et d'une composante financière (revenus des titres du patrimoine de 18,2 M€ cette année contre 46,1 M€ l'année passée). Les fonds patrimoniaux ainsi placés font l'objet d'un mandat de gestion dans plusieurs établissements financiers spécialisés ; l'allocation d'actifs fixée en longue période correspond à un équilibre entre les actions et les obligations. Par ailleurs, le solde des plus-values dégagées doit toujours être supérieur aux moins-values réalisées. Le rendement des placements financiers s'élève à 5,43 % sur l'exercice 2006.

L'analyse suivante distingue, d'une part, les produits exceptionnels et, d'autre part, les charges exceptionnelles :

- > les produits exceptionnels s'élèvent à 91,6 M€, et sont ainsi en diminution de 47,1 M€ (- 34,0 %) par rapport à 2005. Ils sont essentiellement constitués par :

- l'enregistrement en produits exceptionnels de la part supérieure à 0,3 M€ des dons et legs terminés dans l'année qui passe de 56,6 M€ en 2005 à 9,9 M€ en 2006, en raison du caractère aléatoire des clôtures des legs, d'un grand nombre de legs importants terminés l'an passé et, comme mentionné précédemment, de la clôture de sous-lots depuis 2005. Pour mémoire, ce changement impactait les comptes 2005 à hauteur de + 3,5 M€ en exceptionnel ;
- les profits réalisés sur la cession des titres de placement stables et les valeurs mobilières de placement (31,0 M€) ainsi que les reprises de provisions sur les portefeuilles titres (24,7 M€) ;
- les reprises de provisions pour risques inhérents aux activités de l'Institut Pasteur pour 14,0 M€ et celle relative à Fresnes pour 3,0 M€ en raison de la cession du site fin 2006 ;

- > les charges exceptionnelles s'élèvent à 47,2 M€ contre 40,6 M€ en 2005. Les provisions sur les portefeuilles titres sont faibles encore cette année, s'élevant ainsi à 6,0 M€ en 2006 contre 4,0 M€ en 2005.

Les pertes réalisées sur la cession des titres de placement stables et les valeurs mobilières de placement s'élèvent à 30,4 M€ en 2006 contre 26,9 M€ l'an passé, restant compensées par les profits réalisés.

Évolutions et perspectives d'avenir

Comme les années précédentes, l'excédent net 2006 reste très exceptionnel, quant à sa formation et son montant. Pour autant, la structure du financement des opérations courantes de l'Institut Pasteur reste fragile. Les conditions du développement souhaitable des activités de la Fondation restent attachées au maintien du niveau élevé des redevances, à un élargissement de la base des collectes de fonds et à un relèvement de l'aide de l'État.

Événements importants survenus postérieurement à la clôture de l'exercice

Aucun événement important n'est survenu postérieurement à la clôture.

Activités en matière de recherche et de développement

La recherche et le développement sont l'activité même de l'Institut Pasteur. En conséquence, il convient de se reporter au rapport annuel d'activités.

Modifications intervenues dans la présentation des comptes annuels et dans les méthodes d'évaluation

Aucune modification n'est intervenue dans la présentation des comptes annuels et dans les méthodes d'évaluation.

Prises de participation dans l'exercice

Aucune prise de participation n'est intervenue dans l'exercice.

Compte rendu de l'activité des filiales

Les faits marquants à retenir, pour l'exercice 2006, ont été :

ANACONDA PHARMA

Une augmentation de capital cet été de 2 M€ a été complétée par une levée de fonds auprès de business angels fin 2006 (en cours de réalisation pour 0,6 M€). Cette start-up est toujours financée par Medicen, le pôle de compétitivité et les résultats scientifiques sont prometteurs.

ARIANA PHARMA

De nombreux contrats ont été signés avec des laboratoires pharmaceutiques, ce qui lui évite la recherche de financements auprès d'investisseurs. Le nouveau business model est en cours d'application. Cette start-up est labellisée et financée par Medicen.

BIOCORTECH

L'entreprise a quitté l'incubateur en décembre 2006. Le projet est labellisé par Medicen, et est en attente de décision de financement.

Un contrat de trois ans avec Servier a été signé, mais ne peut assurer seul financièrement l'avenir de la société. Des partenariats sont toujours en recherche.

BT PHARMA

De bonnes avancées scientifiques du projet ont pu être constatées cette année malgré un retard lors des essais précliniques. Cette start-up est en cours de due diligence par un venture capitalist, pour une levée de fonds qui permettrait de financer le développement clinique des vaccins. Elle effectue en parallèle des prestations de service. Un financement a par ailleurs été obtenu auprès de l'INCA.

CELLECTIS

Introduction en Bourse effectuée début 2007.
Par ailleurs, de nombreux contrats industriels sont signés et un nouveau business model va être mis en place en cours d'année 2007.

DIATOS

L'échec de l'introduction en Bourse prévue pendant l'été 2006, dû aux mauvaises conditions de la Bourse, permettra de faire un choix entre une autre tentative en 2007 et des projets avec un nouveau venture capitalist. Cette société a développé un grand portefeuille de brevets.

GENOMIC VISION

Cette société est en cours de due diligence par de nouveaux investisseurs. Par ailleurs, de nombreux contrats industriels ont été signés.
Le développement de cette entreprise lui a permis de déménager pendant l'été 2006 vers le site de Cochin et d'être financée *via* Medicen et l'INCA.

THERAPTOSIS

Une levée de fonds de 8 M€ a été réalisée en 2006.
Par ailleurs, l'obtention de l'agrément EMEA, médicament orphelin, va faciliter le développement de leur candidat médicament. Cette société est acceptée dans un programme communautaire.
Enfin, un déménagement de Pasteur BioTop vers Biocitech a été réalisé en janvier 2007.

HYBRIGENICS

Cette société développe une approche technologique originale d'identification des cibles protéiques grâce à des méthodes automatisées de criblage biologique. Elle développe ses activités de service dans ce domaine. Hybrigenics travaille en étroite collaboration avec l'industrie pharmaceutique pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques dans le domaine des maladies infectieuses et des cancers.

Compte rendu de l'activité du Réseau International des Instituts Pasteur

Les comptes combinés, tels que présentés ci-après, couvrent le périmètre suivant :

- Institut Pasteur ;
- Institut Pasteur de la Guyane française ;
- Institut Pasteur de la Guadeloupe ;
- Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie ;
- Institut Pasteur de Bangui ;
- Institut Pasteur de Dakar ;
- Institut Pasteur de Madagascar ;
- Institut Pasteur du Cambodge.

Les règles et principes comptables retenus pour l'établissement de ces comptes sont identiques à ceux suivis pour l'établissement des comptes de l'Institut Pasteur. Afin de rendre le contenu des comptes homogènes, les comptes des différentes entités ont, le cas échéant, été retraités en application des méthodes de l'Institut Pasteur. Les principaux retraitements pratiqués concernent l'harmonisation des durées d'amortissement des immobilisations.

Les comptes des Instituts Pasteur du réseau ont été convertis au taux de change en vigueur à la clôture. Les écarts de conversion relatifs aux éléments monétaires sont constatés au compte de résultat et ceux relatifs aux éléments non monétaires sont constatés en écart de conversion au niveau des fonds propres.

Bilan

(en millions d'euros)	2002	2003	2004	2005	2006
Actif immobilisé	95,7	96,3	94,9	104,5	108,1
Actif circulant	498,0	548,5	583,3	684,9	750,7
Comptes de régularisation	2,3	2,3	2,7	2,7	4,3
Total Actif	596,0	647,1	680,9	792,1	863,1
Fonds propres	419,6	440,9	493,4	599,5	654,6
Autres fonds propres	38,0	30,4	22,1	18,2	15,8
Provisions pour risques et charges	34,2	44,5	45,7	50,6	35,1
Fonds dédiés	8,9	9,4	12,2	14,1	15,7
Dettes	51,1	53,4	67,1	68,2	76,0
Comptes de régularisation	44,2	68,5	40,4	41,5	65,9
Total Passif	596,0	647,1	680,9	792,1	863,1

Compte de résultat

(en millions d'euros)	2002	2003	2004	2005	2006
Produits d'exploitation	201,6	188,0	213,9	224,8	232,8
Charges d'exploitation	203,7	224,7	222,9	234,6	239,3
Déficit d'exploitation	-2,1	-36,7	-9,0	-9,8	-6,5
Produits financiers	12,7	14,1	15,2	18,5	17,6
Charges financières	1,2	1,5	2,5	0,5	1,1
Excédent financier	11,5	12,6	12,7	18,0	16,5
Excédent courant	9,4	-24,1	3,7	8,2	10,0
Produits exceptionnels	74,6	70,1	79,9	140,6	93,2
Charges exceptionnelles	96,9	24,0	31,3	41,5	47,8
Excédent exceptionnel	-22,3	46,1	48,6	99,1	45,4
Excédent net	-12,9	22,0	52,3	107,3	55,4

Bilan 2006

Actif

(en milliers d'euros)		31 décembre 2006		31 décembre 2005
		Brut Amortissements ou provisions	Net	Net
Immobilisations incorporelles (note 1)	2 682	2 432	250	260
Immobilisations corporelles (note 1)				
Terrains et immeubles d'exploitation	143 321	110 039	33 282	34 694
Matériel et mobilier	117 121	100 737	16 383	16 620
Agencements, aménagements, installations	19 268	18 878	390	954
Autres immobilisations	298	266	32	46
Immobilisations liées à l'exploitation	280 008	229 920	50 088	52 314
Terrains et immeubles de rapport	46 244	7 419	38 825	38 447
Immobilisations en cours	7 459		7 459	2 639
	333 711	237 339	96 372	93 400
Immobilisations financières (note 2)				
Titres de participation	2 625	1 763	861	542
Autres	1 990		1 990	1 971
	4 614	1 763	2 851	2 513
Actif immobilisé	341 006	241 534	99 472	96 173
Titres de placement stables (note 3a)	651 032	30 138	620 894	570 360
Stocks et en-cours	4 269	1 581	2 687	2 817
Créances d'exploitation (note 4)	73 702	2 588	71 114	51 360
Valeurs mobilières de placement (note 3b)	24 106		24 106	31 460
Disponibilités	7 552		7 552	4 589
Actif circulant	760 660	34 307	726 352	660 586
Charges constatées d'avance	3 819		3 819	2 491
Écarts de conversion actif	268		268	90
TOTAL ACTIF	1 105 754	275 842	829 912	759 340

ENGAGEMENTS REÇUS LEGS NETS À RÉALISER (NOTE 13)

– Acceptés par le Conseil d'administration	38 088	32 690
– Autorisés par l'autorité de tutelle	37 652	33 787

Passif

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	31 décembre 2005
Fonds de dotation	583 870	527 302
Report à nouveau	- 5 135	- 54 960
Excédent ou déficit de l'exercice	54 678	106 393
Fonds propres (note 5)	633 413	578 734
Subventions d'équipement (note 6)	10 182	13 188
Autres fonds propres	10 182	13 188
Provisions pour risques et charges (note 7)	34 651	50 167
Fonds dédiés (note 8)	13 870	12 424
Dettes financières	3 721	4 199
Dettes fournisseurs	30 599	22 897
Dettes sociales et fiscales	26 511	27 491
Autres dettes	11 869	9 373
Dettes (note 4)	72 700	63 960
Produits constatés d'avance	65 050	40 660
Écarts de conversion passif	47	207
TOTAL PASSIF	829 912	759 340

Compte de résultat exercice 2006

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	31 décembre 2005
Produits d'exploitation (note 9)		
Redevances	45 771	43 435
Ventes, prestations et services divers	18 926	17 826
Subventions de l'État	57 392	56 108
Conventions et contrats de recherche	22 451	16 085
Subventions diverses	8 656	9 146
Dons et legs	35 445	38 206
Loyers	4 220	4 813
Reprises sur provisions	3 991	3 139
Report des ressources non utilisées des exercices antérieurs	8 607	8 384
Transferts de charges	202	212
Total produits d'exploitation	205 661	197 355
Charges d'exploitation		
Achats marchandises, matières premières et variations de stocks	18 309	17 317
Autres achats et charges externes	48 597	49 933
Impôts et taxes	2 800	1 611
Personnel	100 337	103 281
Dotations aux amortissements et provisions	13 950	16 976
Engagements à réaliser sur subventions attribuées	12 010	8 607
Autres charges	15 804	9 224
Total charges d'exploitation	211 807	206 944
Déficit d'exploitation	- 6 147	- 9 594
Produits financiers	17 356	18 131
Charges financières	903	295
Excédent financier (note 10)	16 453	17 836
Excédent courant	10 307	8 242
Produits exceptionnels	91 608	138 754
Charges exceptionnelles	47 212	40 599
Excédent exceptionnel (note 11)	44 396	98 155
Impôt sur les bénéfices	24	4
Excédent net	54 678	106 393

Tableau des flux de trésorerie 2006

(en milliers d'euros)	31 décembre 2006	31 décembre 2005
Flux d'exploitation		
Résultat net	54 678	106 393
Amortissements des immobilisations corporelles	4 399	8 597
Amortissements et provisions pour dépréciation des immobilisations incorporelles et financières	279	314
Variation des provisions pour dépréciation d'actif circulant	- 20 702	-45 277
Variation des provisions pour risques et charges	- 15 516	5 060
Variation des fonds dédiés	1 446	1 002
Variation des subventions d'équipement	- 3 796	-4 775
Marge brute d'autofinancement	20 788	71 313
(Augmentation) diminution des besoins d'exploitation	14 225	3 151
Total flux d'exploitation	35 012	74 464
Flux liés aux investissements		
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	- 183	-91
Acquisitions d'immobilisations corporelles	- 15 943	-22 121
Acquisitions d'immobilisations financières	- 545	-207
Cessions ou réductions d'actifs immobilisés	8 694	2 240
Variation des titres de placement stables	- 31 739	-40 698
Total flux liés aux investissements	- 39 716	- 60 877
Flux des opérations de financement		
Remboursements des emprunts ⁽¹⁾	- 479	-2 541
Variation des subventions d'équipement	790	1 470
Total flux des opérations de financement	311	- 1 071
Variation de trésorerie	- 4 392	12 516
Trésorerie à l'ouverture de l'exercice ⁽²⁾	36 049	23 533
Trésorerie à la clôture de l'exercice ⁽²⁾	31 657	36 049

(1) Variation des positions créditrices de banques.

(2) Disponibilités + valeurs mobilières de placement.

Annexe aux comptes de l'exercice

Règles et méthodes comptables

Les règles et méthodes définies ci-après concernent la Fondation « Institut Pasteur de Paris ».

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2006 ont été établis et présentés conformément aux dispositions du plan comptable des associations (règlement CRC n° 99-01) et dans le respect des dispositions particulières des statuts de l'Institut Pasteur compatibles avec ces règles.

L'évaluation des éléments de l'actif a été pratiquée par référence à la méthode des coûts historiques, étant précisé que les biens reçus à titre gratuit sont initialement enregistrés à leur valeur vénale à leur date d'entrée dans le patrimoine de la Fondation, cette valeur correspondant au prix qui aurait été acquitté pour l'acquisition du bien dans les conditions du marché.

De manière plus spécifique, les principales méthodes comptables appliquées sont décrites ci-après :

LEGS, SUCCESSIONS ET DONATIONS (LIBERALITÉS)

Les libéralités dont la réalisation est devenue effective et définitive font l'objet de traitements comptables différents selon leur nature :

- > les legs et donations de biens durables destinés à la réalisation de l'objet social sont considérés comme des apports au fonds de dotation de la Fondation ;
- > les legs et donations affectés par leur auteur à l'acquisition d'un bien non renouvelable par la Fondation sont inscrits dans les autres fonds propres en « Subventions d'investissement », lesquelles sont reprises en résultat au rythme de l'amortissement du bien concerné ;
- > les autres libéralités (biens meubles et immeubles destinés à être cédés) constituent des produits enregistrés au compte de résultat, en produits d'exploitation pour la part individuellement égale ou inférieure à 300 000 euros et en produits exceptionnels pour l'excédent. Lorsqu'il

s'agit de libéralités faisant l'objet d'une affectation spécifique par leur auteur (affectation à un domaine de recherche particulier), la partie non utilisée conformément à son affectation à la fin de l'exercice est enregistrée au passif en « Fonds dédiés sur legs et donations affectés » par constatation d'une charge correspondante sur l'exercice (« Engagement à réaliser sur legs et donations affectés »). Par symétrie avec la règle de classement appliquée pour les produits, cette charge est intégralement considérée comme exceptionnelle dès lors que la libéralité a été employée sur l'exercice à concurrence d'au moins 300 000 euros.

De plus, conformément aux statuts de l'Institut Pasteur, la part unitaire des libéralités supérieure à 300 000 euros, minorée d'un montant global de 5 millions d'euros (en 2005 et en 2006), par décision du Conseil d'administration prise au moment du vote du budget, est portée en ressources d'exploitation, pour contribuer à la couverture des amortissements. Le montant ainsi porté en ressources courantes ne peut excéder, au total, le montant des amortissements de l'exercice non couverts par des subventions d'équipement.

Pendant toute la durée de leur réalisation, les legs et donations font l'objet d'un suivi comptable individualisé comme suit :

- > à leur date d'acceptation par le Conseil d'administration, les legs sont portés en Engagements reçus hors bilan sur la ligne « Legs nets à réaliser acceptés par le Conseil d'administration » pour leur valeur de réalisation estimée, nette des charges d'acquisition ;
- > à la réception de l'autorisation administrative, le montant estimé de réalisation est révisé et porté en Engagements reçus hors bilan sur la ligne « Legs nets à réaliser autorisés par l'organisme de tutelle » ;
- > jusqu'à la réalisation effective et définitive des biens légués (inscrits dans les catégories : immobiliers, liquidités et titres), les encaissements et les décaissements liés à la cession de ces biens sont enregistrés dans un compte d'attente individualisé, « Legs et donations en cours de réalisation », qui figure au passif en « Produits constatés d'avance » lorsque le solde est créditeur ou, à l'actif en « Charges constatées d'avance » lorsque le solde est débiteur, c'est-à-dire lorsque les frais engagés pour la réalisation ne sont pas encore couverts par les encaissements. Ces opérations de trésorerie entraînent la mise à jour des Engagements reçus présentés hors bilan ;
- > les legs sont enregistrés en compte de produits au

fur et à mesure de la réalisation des différents biens qui la composent depuis 2005.

SUBVENTIONS D'EXPLOITATION

Sont inscrites dans le compte de résultat en « Produits d'exploitation » :

- > les subventions allouées par l'État (ministère chargé de la Recherche et Institut national de veille sanitaire).
- > les subventions diverses reçues d'organismes privés (Fondation de France, AFM, Fondation Louis-Jeantet, Fondation pour la recherche médicale, etc.) ;
- > les subventions de taxe d'apprentissage reçues en qualité de dispensateur de formation.

FONDS DE DOTATION

En application du règlement n° 99-01 du CRC, sont inscrits directement au « Fonds de dotation » figurant dans les fonds propres de la Fondation les legs et donations de biens durables destinés à la réalisation de l'objet social, lorsque leur réalisation est devenue effective et définitive.

De plus, conformément aux statuts, la part des libéralités supérieure à 300 000 euros, constatée en produits exceptionnels, minorée d'un montant global de 5 millions d'euros (2005 et 2006) est portée au fonds de dotation au moment de l'affectation du résultat.

SUBVENTIONS D'INVESTISSEMENT

Sont inscrits dans le poste « Subventions d'investissement » :

- > les subventions d'équipement allouées par l'État ou les organismes publics ;
- > les subventions d'équipement accordées par des organismes ou entreprises privés ;
- > les legs et donations affectés par leur auteur à l'acquisition d'un bien non renouvelable lorsque la réalisation du legs est devenue effective et définitive.

Ces subventions d'investissement sont classées au bilan sous la rubrique « Autres fonds propres » et sont reprises en résultat au rythme de l'amortissement des immobilisations correspondantes.

FONDS DÉDIÉS

Sont inscrits dans le poste « Fonds dédiés » :

- > les montants enregistrés en produits d'exploitation des legs et donations affectés à un programme de recherche et non encore utilisés l'année où ils sont terminés, en contrepartie d'un compte de charges exceptionnelles « Engagements à réaliser sur legs et donations affectés ».
- > les montants enregistrés en produits d'exploitation des contrats de recherche et non encore utilisés à la date de l'arrêté annuel, en contrepartie d'un compte de charges d'exploitation « Engagements à réaliser sur subventions attribuées ».

Lors de l'utilisation de ces produits, le compte « Fonds dédiés » est soldé par contrepartie d'un compte de produits exceptionnels pour les legs et donations et d'un compte de produits d'exploitation pour les contrats de recherche. Ce compte est intitulé « Report des ressources non utilisées des exercices antérieurs ».

IMMOBILISATIONS INCORPORELLES ET CORPORELLES

Les immobilisations sont inscrites au bilan pour leur prix de revient ou leur valeur vénale évaluée par expert à la date d'entrée au bilan pour les biens reçus de legs ou successions à l'exception du terrain du campus de l'Institut, de la ferme de Rennemoulin et du domaine de Saint-Lager qui ont été évalués « à dire d'experts » en 1970.

Depuis le 1^{er} janvier 2005, de nouvelles règles sont appliquées concernant les actifs et découlant des règlements CRC n° 2004-06 et n° 2002-10 portant sur la définition, la comptabilisation de l'évaluation des actifs ainsi que sur l'amortissement et la dépréciation éventuelle des actifs immobilisés.

Concernant la définition du coût d'entrée des actifs, la Fondation a choisi de continuer à comptabiliser directement en charges les éléments suivants :

- > coûts de développement ;
- > frais d'acquisition des immobilisations, y compris depuis le 1^{er} janvier 2005 les honoraires sur chantiers ;
- > coûts des emprunts destinés au financement des acquisitions d'actifs.

Pour l'application du règlement CRC N° 2004-06, la méthode prospective a été retenue et appliquée dès le 1^{er} janvier 2005.

Les immobilisations sont amorties, selon le mode linéaire, sur des périodes qui correspondent à la durée d'utilisation probable des biens soit :

– Immobilisations incorporelles	3 ans,
– Immeubles de rapport	40 ans, 25 ans et 15 ans,
– Immeubles d'exploitation	40 ans, 25 ans et 15 ans,
– Matériel et outillage, matériel de transport et matériel de bureau	5 ans,
– Matériel informatique	3 ans,
– Mobilier de bureau	10 ans,
– Agencements, aménagements, installations	5 ans.

Les immeubles d'exploitation et de rapport ont été décomposés et amortis depuis le 1^{er} janvier 2005, comme suit :

– Structure et ouvrages assimilés	40 ans,
– Toiture, chauffage, plomberie, électricité et menuiserie	25 ans,
– Ravalement et ascenseurs	15 ans.

Pour les immeubles de rapport, aucun amortissement n'a été calculé sur la structure, pour tenir compte de la valeur résiduelle estimée au terme de la période d'amortissement.

IMMOBILISATIONS FINANCIÈRES

Sont inclus en immobilisations financières :

> les titres de participation qui représentent les participations détenues dans le capital de sociétés dans lesquelles l'Institut Pasteur exerce une influence notable, ou les titres destinés à être conservés durablement. Ces titres sont inscrits au bilan pour leur prix de revient dans le cas de titres acquis par l'Institut Pasteur ou pour leur valeur estimée par des tiers dans le cadre de la réalisation des legs. Une provision pour dépréciation est constatée si cette valeur est supérieure à la valeur d'utilité appréciée par la Direction de l'Institut Pasteur sur la base de différents critères tels que la valeur de marché, les perspectives de développement et de rentabilité et les capitaux propres, en prenant en

compte la nature spécifique de chaque participation ;

> les autres immobilisations financières qui correspondent aux versements effectués à titre de prêts aux organismes collecteurs de la participation des entreprises à l'effort de construction, aux prêts au personnel et aux dépôts et cautionnements versés.

Pour ce qui concerne les prêts relatifs à l'effort de construction, ils ne font pas l'objet d'actualisation et sont valorisés à leur valeur nominale.

TITRES DE PLACEMENT STABLES

Sont incluses en « Titres de placement stables » les valeurs mobilières, soit provenant de legs et successions, soit acquises à titre onéreux. Ces titres de placement font en majeure partie l'objet de mandats de gestion auprès d'organismes financiers de premier plan.

Les règles de comptabilisation sont les suivantes :

> les titres cotés, actions et obligations, sont entrés sur la base de leur prix d'achat hors frais s'ils ont été achetés ou du cours de bourse à leur date d'entrée en portefeuille s'ils proviennent de libéralités ;
> les titres non cotés provenant de libéralités sont entrés à leur valeur vénale au jour d'entrée dans le patrimoine, laquelle est fixée à dire d'expert.

Une provision pour dépréciation est constatée dès que la valeur de marché (valeur boursière ou, à défaut, valeur d'usage) devient inférieure à la valeur d'entrée en portefeuille des titres.

STOCKS ET EN-COURS

Les stocks sont évalués au plus bas de leur prix de revient ou de leur valeur nette de réalisation.

CRÉANCES

Les créances sont inscrites au bilan à leur valeur nominale. Une provision pour dépréciation est pratiquée dès qu'apparaît un risque de non-recouvrabilité, compte tenu de l'ancienneté de la créance et de la situation du créancier.

VALEURS MOBILIÈRES DE PLACEMENT

Sont inscrites dans ce poste les valeurs mobilières de placement autres que celles définies comme titres de placement durables. Elles suivent les mêmes règles de comptabilisation et d'évaluation.

INDEMNITÉS DE DÉPART EN RETRAITE, GRATIFICATIONS D'ANCIENNETÉ ET CONGÉS DE FIN DE CARRIÈRE

Les engagements d'indemnités de départ en retraite de l'Institut Pasteur vis-à-vis de ses salariés font l'objet d'une provision sur la base d'une évaluation actuarielle en fonction de la probabilité de départ à la retraite (60 à 65 ans), de l'âge du personnel, des probabilités de mortalité, des estimations d'évolution de salaires et d'un taux d'actualisation financière.

Ils tiennent compte également de l'application du nouvel accord d'entreprise à partir du 1^{er} mai 2003 et des nouvelles dispositions de la Loi Fillon à partir du 21 août 2003. Les écarts actuariels sont constatés directement en compte de résultat.

Depuis le 1^{er} janvier 2005 et en application des nouveaux règlements CRC N° 2000-06 sur les passifs, une provision est constituée sur l'exercice afin de couvrir les engagements pris par la Fondation en matière de congés de fin de carrière. La provision couvre, selon une méthode de calcul actuarielle, les personnels qui, au 31 décembre de chaque année, ont été autorisés à bénéficier de ce régime prévu par l'article 48 de l'accord d'entreprise.

PROVISIONS POUR RISQUES ET CHARGES

Des provisions sont comptabilisées lorsque, à la clôture de l'exercice, il existe une obligation à l'égard d'un tiers dont il est probable ou certain qu'elle provoquera une sortie de ressources au bénéfice de ce tiers, sans contrepartie au moins équivalente attendue de celui-ci. Cette obligation peut être d'ordre légal, réglementaire ou contractuel.

L'estimation du montant figurant en provisions correspond à la sortie de ressources qu'il est probable que l'Institut Pasteur doive supporter pour éteindre son obligation. Si aucune évaluation fiable de ce montant ne peut être réalisée, aucune provision n'est comptabilisée ; une information en annexe est alors fournie.

Les passifs éventuels, correspondant à une obligation qui n'est ni probable ni certaine à la date d'arrêté des comptes, ou à une obligation probable pour laquelle la sortie de ressources ne l'est pas, ne sont pas comptabilisés. Ils font l'objet d'une information en annexe.

La Fondation est engagée dans un certain nombre de litiges relatifs au cours normal de ces opérations concernant notamment des réclamations formulées par des tiers (co-inventeurs et industriels). Le cas échéant, des provisions ont été constituées pour couvrir les risques encourus sur la base des meilleures estimations de la Direction, après consultation de ses conseils juridiques.

CONVERSION EN EUROS DES ÉLÉMENTS EN DEVISES ÉTRANGÈRES

Les charges et produits en devises sont enregistrés pour leur contre-valeur à la date de l'opération. Les dettes et créances en devises figurent au bilan pour leur contre-valeur en euros au cours de fin d'exercice.

Compléments d'informations relatifs au bilan

Note 1. – Immobilisations incorporelles et corporelles

Les variations des valeurs brutes s'analysent comme suit :

(en milliers d'euros)	Valeurs brutes début 2006	Acquisitions et poste à poste	Diminutions		Valeurs brutes fin 2006
			Cessions	Hors service et poste à poste	
Immobilisations incorporelles ⁽¹⁾	2 592	183		94	2 682
Immobilisations corporelles					
Terrains d'exploitation	11 256				11 256
Immeubles d'exploitation	132 939	2 500	3 000	375	132 065
	144 195	2 500	3 000	375	143 321
Matériel et outillage	97 004	6 244	836	2 843	99 569
Mobilier et matériel de bureau	17 587	1 120	479	677	17 552
	114 591	7 364	1 314	3 519	117 121
Agencements, aménagements, installations	19 385	4	121		19 268
Autres immobilisations	327	5	33		298
Immobilisations liées à l'exploitation	278 498	9 873	4 468	3 894	280 008
Terrains de rapport	1 067	19			1 086
Immeubles de rapport	44 137	1 232	204	7	45 158
	45 204	1 250	204	7	46 244
Immobilisations en cours	2 639	8 928		4 108	7 459
	2 639	8 928		4 108	7 459
Total immobilisations corporelles	326 340	20 051	4 672	8 009	333 711
Total	328 933	20 234	4 672	8 103	336 392

⁽¹⁾ Les acquisitions de logiciels d'un montant supérieur à 10 K€ sont enregistrées en immobilisations incorporelles.

Tableau des amortissements cumulés

(en milliers d'euros)	Valeurs début 2006	Mouvements de l'année		Valeurs fin 2006
		Augmentations	Diminutions	
Immobilisations incorporelles	2 333	187	88	2 432
Immobilisations corporelles				
Terrains d'exploitation				
Immeubles d'exploitation	109 501	912	375	110 039
	109 501	912	375	110 039
Matériel et outillage	81 793	6 605	3 604	84 794
Mobilier et matériel de bureau	16 178	915	1 150	15 944
	97 970	7 520	4 753	100 737
Agencements, aménagements, installations	18 431	568	121	18 878
Autres immobilisations	281	18	33	266
Immobilisations liées à l'exploitation	226 184	9 018	5 282	229 920
Terrains de rapport	50	4		54
Immeubles de rapport	6 707	730	71	7 365
	6 757	733	71	7 419
Total immobilisations corporelles	232 940	9 752	5 353	237 339
Total	235 273	9 939	5 441	239 771

Note 2 – Immobilisations financières

(en milliers d'euros)											
	Capital social	Capitaux propres autres que le capital social	Quote-part de capital détenu	Valeurs brutes		Variations	Provisions	Valeurs nettes au 31 déc. 06	Prêts et avances consentis et non encore remboursés	Cautions et avals donnés par la Fondation	Bénéfice (ou perte) du dernier exercice
				Début 2006	Fin 2006						
Titres de participation				2 125	2 625	500	1 763	861	936		
Filiale (détenue à + de 50 %)											
Texcell	37	-115	84,95%	31	31		31		870	3 224	317
Participations (détenues entre 10 % et 50 %)											
Biocortech	62	-265	17,97%	135	335	200	335			325	-486
Ariana Pharma	43	110	14,93%	80	80			80		294	102
Anaconda Pharma	537	1 867	12,82%	50	177	127		177		911	-44
Genomic Vision	96	1 237	12,49%	12	12			12	66	92	-121
BT Pharma	112	1 509	11,49%	84	84			84		568	-271
Cellectis	127	2 585	10,01%	13	13			13		5 905	-772
Autres participations (détenues à moins de 10 %)											
Theraptosis	155	-69	8,29%	13	13			13		184	-1 058
Pasteur Mediavita	500	-442	5,00%	1 236	1 361	125	1 358	3		1 163	-51
Diatos	582	3 041	3,99%	32	80	48		80		867	-12 693
Hybrigenics SA	905	9 222	3,07%	392	392			392		2 772	-4 284
Autres				47	47		39	8			
Autres immobilisations financières				1 971	1 990	18		1 990			
Participation effort construction				1 920	1 945	25		1 945			
Prêts				27		-27					
Dépôts et cautionnements				24	45	20		45			
Total				4 096	4 614	518	1 763	2 851			

Note 3a – Titres de placement stables

Au 31 décembre, les titres de placement stables se décomposent ainsi :

(en milliers d'euros)	2006	2005
Obligations Europe	231 396	255 942
Monétaire	118 570	16 042
T.C.N. Euroland	276	269
Actions Europe	191 618	212 236
Actions Amérique	44 963	58 441
Actions Asie	42 502	54 055
Fonds diversifiés	19 099	19 087
Coupons et intérêts courus sur obligations	2 607	3 220
Total	651 032	619 293
Provisions	30 138	48 933
Total	620 894	570 360

La valeur de marché des titres s'élève au 31 décembre 2006 à 641 252 K€ (589 560 K€ au 31 décembre 2005).

Note 3b. Valeurs mobilières de placement

Au 31 décembre, les valeurs mobilières de placement se décomposent ainsi :

(en milliers d'euros)	2006	2005
Sicav monétaires	21 781	30 187
Sicav monétaires (contrat CE)	1 833	739
Dépôt à terme	491	534
Total	24 106	31 460

La valeur de marché des titres s'élève au 31 décembre 2006 à 23 827 K€ (31 061 K€ au 31 décembre 2005).

Note 4a – Échéancier des créances et des dettes

(en milliers d'euros)	Montant brut	À un an au plus	À plus d'un an et 5 ans et plus	À plus de 5 ans
Clients	60 072	60 033	39	
Autres créances d'exploitation				
Créances fournisseurs	374	374		
Comptes courants	1 086	1 086		
État	8 966	8 966		
Autres	3 205	3 205		
Total	13 630	13 630		
Total créances d'exploitation	73 703	73 663	39	
Dettes financières	3 721	3 721		
Dettes fournisseurs	30 599	30 599		
Dettes sociales et fiscales	26 511	25 955	555	
Autres dettes	11 869	11 869		
Total dettes	72 700	72 145	555	

Note 4b – Produits à recevoir et charges à payer

(en milliers d'euros)	Montant
Créances (produits à recevoir)	
Obligations/coupons et intérêts courus à recevoir	2 607
Clients/factures à établir	17 486
Personnel/frais personnel à recevoir	160
Impôts et taxes à recevoir	2 822
Autres créances/produits à recevoir	1 519
Total produits à recevoir	24 595
Dettes (charges à payer)	
Frais bancaires à payer	1
Fournisseurs – factures non parvenues	21 277
Personnel – charges à payer	11 580
Organismes sociaux – charges à payer	5 642
Impôts et taxes à payer	2 509
Clients – avoir à établir	299
Autres dettes – charges à payer	287
Total charges à payer	41 594

Note 5 – Fonds propres

(en milliers d'euros)	Situation début 2006	Affectation de l'excédent 2005	Excédent 2006	Situation fin 2006
Fonds de dotation	527 302			583 870
Affectation de la part unitaire supérieure à 300 000 € minoré d'un montant global de 5 000 000 € (article 19b des statuts – Délibération du Conseil d'administration du 04/04/2006)		56 568		
Excédent ou déficit	106 393	- 106 393	54 678	54 678
Report à nouveau	- 54 960	49 825		- 5 135
Total fonds propres	578 734	0	54 678	633 413

Note 6 – Subventions d'équipement

(en milliers d'euros)	Reçues		Inscrites au compte de résultat	Valeur nette
	État	Autres		
Situation début 2006	834	39 323	-26 969	13 188
Subventions 2006	300	490		790
Reprise correspondant à des investissements entièrement amortis		- 5 678	5 678	0
Amortissements de 2006 couverts par des subventions			-3 796	-3 796
Situation fin 2006	1 134	34 135	-25 087	10 182

Note 7 – Provisions pour risques et charges

(en milliers d'euros)	Solde début 2006	Dotations	Reprises sans objet	Reprises utilisées	Solde fin 2006
Risques généraux inhérents à l'activité de l'Institut Pasteur	16 000		- 14 000		2 000
Litiges de valorisation	5 635	2 600	- 643	- 857	6 735
Litige sur domaine de Marnes-la-Coquette	2 922				2 922
Risque sur titres de participation	597		- 597		0
Risque Fresnes	3 000		- 1 902	- 1 098	0
Indemnités de départ en retraite ⁽¹⁾	19 680	1 023	- 17		20 686
Instances prud'homales en cours	2 236	156	- 176	- 181	2 035
Divers (change et impôt forfaitaire annuel)	97	268	- 94		272
Situation fin 2006	50 167	4 048	- 17 428	- 2 137	34 651

Les provisions pour litiges couvrent partiellement les risques identifiés sur certains litiges en cours sur la base de la meilleure estimation de la charge possible effectuée par la Direction après consultation de ses conseils juridiques.

⁽¹⁾ Les principales hypothèses actuarielles retenues pour les estimations des engagements de retraite sont les suivantes :

> taux d'actualisation	4,50 %
> taux d'inflation attendu sur le long terme	2,00 %
> taux de progression des salaires	2,50 %
> taux de charges sociales et fiscales patronales	50,00 %
> type de départ à la retraite	
Personnel administratif né avant le 1 ^{er} janvier 1958	] À l'initiative de l'employeur dans 25 % des cas
Personnel administratif né à partir du 1 ^{er} janvier 1958	] À l'initiative du salarié
Personnel scientifique	] À l'initiative de l'employeur

Note 8 – Fonds dédiés

(en milliers d'euros)	Solde début 2006	Dotations	Reprises	Solde fin 2006
Sur contrats de recherche	8 607	12 010	- 8 607	12 010
Sur dons et legs affectés	3 817	1 860	- 3 817	1 860
Situation fin 2006	12 424	13 870	- 12 424	13 870

Compléments d'informations relatifs au compte de résultat

Note 9 – Produits d'exploitation

(en milliers d'euros)	31 déc. 06	31 déc. 05
Apport de l'État	67 886	62 549
Subvention Recherche	47 998	46 811
Compte d'affectation spéciale	3 700	3 500
Institut de veille sanitaire	5 693	5 797
Conventions et contrats de recherche	10 495	6 441
Revenus des activités propres	76 289	70 635
Redevances industrielles	45 771	43 435
Ventes et services	30 518	27 200
Centre médical	4 523	4 675
Ventes et prestations	3 335	3 452
Remboursements de salaires	5 223	5 099
Autres produits	5 377	4 280
Contrats industriels de R&D	3 106	3 275
Contrats européens et internationaux	8 955	6 419
Mécénat et produits du patrimoine	48 686	52 436
Mécénat	43 996	47 303
Dons	9 793	7 333
Complément privé du CAS	3 700	3 500
Taxe d'apprentissage	974	1 030
Autres subventions	4 157	3 747
Legs (part inférieure à 300 K€)	16 952	22 373
Legs (transfert des produits exceptionnels)	5 000	5 000
Subventions privées couvrant les amortissements	3 420	4 320
Produits du patrimoine	4 689	5 133
Loyers	4 220	4 813
Produits agricoles	469	319
Reprises sur provisions	3 991	3 139
Report des ressources non utilisées des exercices antérieurs	8 607	8 384
Contrats de recherche (fonds dédiés)		
Transferts de charges	202	212
Total	205 661	197 355

Note 10 – Excédent financier

(en milliers d'euros)	31 déc. 06	31 déc. 05
Produits financiers		
Revenus des participations	16 911	16 926
Autres intérêts et produits assimilés	188	95
Différences positives de change	167	418
Reprises sur provisions pour risques	90	692
Total	17 356	18 131
Charges financières		
Dotations aux amortissements et aux provisions	268	90
Intérêts et charges assimilées	20	9
Différences négatives de change	614	197
Total	903	295

Note 11 – Excédent exceptionnel

(en milliers d'euros)	31 déc. 06	31 déc. 05
Produits exceptionnels		
Sur opérations de gestion		
Part des dons et legs > 300 000 €	9 857	56 568
Autres opérations de gestion	4 894	3 118
Reprises de provisions pour risque exceptionnel	17 000	
Sur opérations en capital	2 567	255
Sur opérations financières		
Profits sur cessions titres de placement	31 657	28 134
Reprises de provisions sur titres de placement	24 697	50 524
Profits sur cessions titres de participation et reprises de provisions	936	156
Total	91 608	138 754
Charges exceptionnelles		
Sur opérations de gestion	5 459	6 826
Sur opérations en capital	3 226	162
Sur opérations financières		
Perte sur cessions titres de placement	32 132	28 559
Dotations aux provisions sur titres de placement	6 036	3 975
Perte sur cessions titres de participation et dotations aux provisions	359	1 075
Total	47 212	40 599

Note 12 – Compte d'emploi des ressources

(en milliers d'euros)	31 déc. 06	31 déc. 05
Emplois		
Missions de l'Institut Pasteur	164 958	159 870
Recherche	147 424	141 464
Actions de Santé publique	14 204	14 931
Enseignement	3 330	3 475
Frais de recherche de fonds	3 114	2 642
Appel à la générosité publique	2 254	1 863
Traitement des dons	445	386
Gestion des legs	416	393
Frais de fonctionnement et autres charges	553	662
Information et communication	408	545
Frais de structure de la collecte	145	118
Frais de gestion	18 599	21 499
Charges refacturées	8 886	7 934
Provisions	4 012	6 288
Engagements à réaliser sur subventions attribuées	12 010	8 607
Charges financières	903	295
Charges exceptionnelles	47 212	40 599
Excédent net de l'exercice	54 678	106 393
Total	314 924	354 789

⁽¹⁾ Les produits des dons et legs comptabilisés selon le règlement du Comité de la réglementation comptable et les statuts de l'Institut Pasteur (voir règles et méthodes comptables) comprennent les libéralités inscrites :
> dans les comptes de produits d'exploitation pour 35 460 K€ ;
> dans les comptes de produits exceptionnels pour 9 857 K€ ;
> dans les comptes de subventions d'équipement pour 300 K€.

⁽²⁾ Les ressources affectées correspondent aux libéralités reçues, assorties par les donateurs d'une affectation à un thème de recherche ou à une destination précise :

Parasitologie	4 003 K€	Fertilité	218 K€
Cancer	1 788 K€	Cœur - Infarctus	216 K€
International	1 302 K€	Sida	156 K€
Virologie	1 120 K€	Immunologie	100 K€
Recherche médicale	1 042 K€	Biologie du développement	71 K€
Expériences sur plantes	563 K€	Intervention biologique	
P.T.R.	300 K€	d'urgence	42 K€
Recherche	271 K€	Bactériologie	39 K€
G5	235 K€	Autres	151 K€

⁽³⁾ Le coût de la collecte est de 3 667 K€ (représentant 8,04 % des recettes correspondantes).

(en milliers d'euros)	31 déc. 06	31 déc. 05
Ressources		
Produits de la générosité⁽¹⁾ du public	37 885	87 061
Collectés en France	36 594	60 664
Dons manuels non affectés	5 774	5 940
Dons manuels affectés ⁽²⁾	138	59
Legs non affectés	27 018	47 690
Legs affectés ⁽²⁾	3 664	6 975
Collectés à l'étranger	1 291	26 397
Dons manuels non affectés	22	32
Dons manuels affectés ⁽²⁾	153	101
Legs non affectés	552	23 933
Legs affectés ⁽²⁾	565	2 330
Autres fonds privés⁽¹⁾	7 716	8 263
Collectés en France	5 230	8 148
Dons manuels non affectés	258	3 296
Dons manuels affectés ⁽²⁾	4 972	4 852
Collectés à l'étranger	2 486	115
Dons manuels non affectés	361	45
Dons manuels affectés ⁽²⁾	2 125	70
Autres produits d'exploitation⁽¹⁾	16	0
Abonnements	13	0
Manifestations	3	0
Ressources liées à la collecte⁽³⁾	45 617	95 324
Redevances de brevets et licences	45 771	43 435
Ventes, prestations et services divers	18 911	17 826
Subventions de l'État	57 392	56 108
Conventions et contrats de recherche	22 451	16 085
Subventions diverses	8 656	9 146
Loyers	4 220	4 813
Reprises sur provisions d'exploitation	3 991	3 139
Report des ressources non encore utilisées des exercices antérieurs	8 607	8 384
Transfert de charges	202	212
Produit d'exploitation (hors collecte)	170 200	159 148
Produits financiers	17 356	18 131
Produits exceptionnels (hors collecte)	81 751	82 186
Total	314 924	354 789

Autres informations

Note 13 – Engagements hors bilan

ENGAGEMENTS DONNÉS :

> M. Herzberg : dans le cadre de sa participation dans la société Collectis, l'Institut Pasteur s'est engagé à verser à M. Herzberg, pour le suivi des activités de cette société dont elle est actionnaire, 2 % des plus-values réalisées éventuellement lors de la cession des actions de la société Collectis ; cet engagement est lié au fait que M. Herzberg continue à apporter son aide à la société Collectis pour toutes questions relevant de ses compétences jusqu'à la date de ladite cession.

> Garantie pour le prêt de l'Agence Française de Développement à l'Institut Pasteur du Cambodge : l'Institut Pasteur a conclu, en septembre 2006, une garantie à première demande à hauteur de 400 000 € pour le prêt consenti par l'Agence Française de Développement à l'Institut Pasteur du Cambodge concernant la construction d'un laboratoire P3.

> Engagement de souscription au fonds commun de placement à risque Bioam : l'Institut Pasteur s'est engagé à souscrire au fonds commun de placement à risque Bioam en septembre 2000 à hauteur de 1 million d'euros. Au 31 décembre 2006, 600 000 € ont déjà été versés et 400 000 € restent à verser et constituent donc un engagement hors bilan.

> Engagement de souscription au fonds commun de placement à risque BioDiscovery II : l'Institut Pasteur s'est engagé à souscrire au fonds commun de placement à risque BioDiscovery II en décembre 2004 à hauteur de 2 millions d'euros.

Au 31 décembre 2006, 600 000 € ont déjà été versés et 1 400 000 € restent à verser et constituent donc un engagement hors bilan.

ENGAGEMENTS REÇUS :

Les engagements reçus sont exclusivement composés des legs et donations acceptés par le Conseil d'administration et en cours de réalisation. Ces engagements reçus sont évalués de façon estimative

pour leur montant net des frais de réalisation. Au 31 décembre, leur montant correspond à la valeur d'estimation nette initiale de chaque legs en cours, déduction faite des encaissements nets déjà réalisés.

Au cours de l'exercice, ces engagements reçus ont évolué comme suit :

(en milliers d'euros)	Engagements reçus acceptés	Engagements reçus autorisés par l'administration	Total des engagements reçus
Solde au 1 ^{er} janvier 2006	32 690	33 787	66 477
Legs acceptés sur l'exercice	40 193		40 193
Legs autorisés par l'administration sur l'exercice	-34 795	34 795	0
Écart de réestimation par l'administration		650	650
Encaissements nets de l'exercice		-37 300	-37 300
Écart de réalisation sur legs terminés		5 720	5 720
Solde au 31 décembre 2006	38 088	37 652	75 740

Compte tenu des encaissements nets déjà effectués sur legs et donations encore en cours à la clôture (montants inscrits au bilan en produits ou charges constatés d'avance), le total potentiel des legs et donations à

constater en résultat ou en fonds associatifs (fonds propres et subventions d'investissements sur biens non renouvelables) sur les prochains exercices s'élève à 99 749 K€ calculés comme suit :

(en milliers d'euros)	
Total des engagements reçus à la clôture (hors bilan ci-dessus)	75 740
Plus : produits constatés d'avance au bilan (encaissements nets des legs en cours)	25 612
Moins : charges constatées d'avance au bilan	-1 603
Total estimé des legs et successions acceptés et en cours de réalisation	99 749
Dont :	
– produits à constater dans les résultats futurs	99 749
– montants à inscrire en fonds propres	0
– montants à inscrire en subventions d'investissement	0

RENSEIGNEMENTS COMPARATIFS CONCERNANT LES LEGS :

(en milliers d'euros)	2002	2003	2004	2005	2006
Legs acceptés par le Bureau du Conseil d'administration	48 879	49 315	20 800	35 444	40 193
Legs numérotés ayant reçu l'autorisation de l'administration compétente	42 844	65 075	18 256	28 150	35 445
Part des legs terminés affectée à l'exploitation	16 976	14 612	24 383	27 373	21 952
Part des legs terminés portée en produits exceptionnels	36 145	13 247	37 459	53 555	9 846
Legs et successions acceptés et en cours de réalisation au 31/12 de chaque année	120 156	149 503	116 298	79 152	99 749

Note 14 – Rémunération des dirigeants

Les membres du Conseil d'administration ne perçoivent aucune rémunération au titre de cette fonction.

Le montant global des rémunérations versées aux dix personnes les mieux rémunérées, y compris les droits d'inventeurs perçus, s'est élevé pour l'exercice 2006 à 1 455 468 euros.

Par ailleurs, les rémunérations des trois plus hauts cadres dirigeants bénévoles et salariés ainsi que leurs

avantages en nature s'est élevé, pour l'exercice 2006, à 347 283 euros, soit :

Mme Alice DAUTRY,	
Directrice générale	170 717 euros,
M. Marc MORTUREUX,	
Directeur général adjoint ressources	160 045 euros,
M. Bernard DUJON,	
Directeur général adjoint scientifique	16 521 euros.

Note 15 – Effectif des salariés au 31 décembre 2006

	Femmes		Hommes		Total	
	2006	2005	2006	2005	2006	2005
Chercheurs	234	208	276	261	510	469
Ingénieurs, techniciens, administratifs	890	895	447	447	1 337	1 342
Total	1 124	1 103	723	708	1 847	1 811

Rapports du Commissaire aux Comptes

Rapport général

Exercice clos le 31 décembre 2006

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre Assemblée, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2006, sur :

- le contrôle des comptes annuels de l'Institut Pasteur, tels qu'ils sont joints au présent rapport ;
- la justification de nos appréciations ;
- les vérifications spécifiques et les informations prévues par la loi.

Les comptes annuels ont été arrêtés par votre Conseil d'administration. Il nous appartient, sur la base de notre audit, d'exprimer une opinion sur ces comptes.

I. OPINION SUR LES COMPTES ANNUELS

Nous avons effectué notre audit selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences permettant d'obtenir l'assurance raisonnable que les comptes annuels ne comportent pas d'anomalies significatives. Un audit consiste à examiner, par sondages, les éléments probants justifiant les données contenues dans ces comptes. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis et les estimations significatives retenues pour l'arrêté des comptes et à apprécier leur présentation d'ensemble.

Nous estimons que nos contrôles fournissent une base raisonnable à l'opinion exprimée ci-après. Nous certifions que les comptes annuels sont, au regard des règles et principes comptables français, réguliers et sincères et donnent une image fidèle du résultat des opérations de l'exercice écoulé ainsi que de la situation financière et du patrimoine de la Fondation à la fin de cet exercice.

II. JUSTIFICATION DE NOS APPRÉCIATIONS

En application des dispositions de l'article L.823-9 du Code de Commerce relatives à la justification de nos appréciations, nous portons à votre connaissance les éléments suivants :

a. votre Fondation tire une partie significative de ses ressources des dons, successions et donations qui lui sont faits.

Les traitements comptables détaillés appliqués à ces différentes libéralités sont précisés dans le chapitre de l'annexe consacré aux règles et méthodes comptables et les montants en jeu sont analysés dans les notes 9 (Produits d'exploitation), 11 (Résultat exceptionnel) et 13 (Engagements hors bilan) de l'annexe. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre Fondation, nous avons vérifié le caractère approprié de ces méthodes comptables et des informations fournies dans les notes de l'annexe ainsi que leur conformité à la réglementation comptable française en vigueur telle que précisée, le cas échéant, par les statuts de la Fondation et nous sommes assurés de leur correcte application.

b. dans le cadre de son activité, votre Fondation détient des positions sur titres. Les sections de l'annexe consacrées aux règles et méthodes comptables applicables aux immobilisations financières, aux titres de placement stables et aux valeurs mobilières de placement, ainsi que les notes 2 (Immobilisations financières) et 3 (Titres de placement stables et valeurs mobilières de placement) de l'annexe exposent les règles et méthodes comptables de classement et d'évaluation relatives à ces positions et vous informent sur leur nature et leurs montants. Dans le cadre de notre appréciation des règles et principes comptables suivis par votre Fondation, nous avons vérifié le caractère approprié de ces méthodes comptables et des informations fournies dans les notes de l'annexe et nous nous sommes assurés de la correcte application des méthodes retenues. Nous avons également mis en œuvre les travaux nécessaires pour nous assurer que les provisions sur titres sont évaluées de façon satisfaisante.

c. votre Fondation constitue des provisions destinées à faire face aux risques et charges identifiés (note 7 de l'annexe), en fonction de sa meilleure estimation des coûts potentielle-

ment encourus. Dans le cadre de notre appréciation de ces provisions, nous avons examiné les éléments d'information sur lesquels ces estimations sont fondées. Nos travaux ne nous ont pas conduits à relever d'éléments susceptibles de remettre en cause le caractère raisonnable des modalités retenues pour ces estimations comptables ou des évaluations qui en résultent.

Les appréciations ainsi portées s'inscrivent dans le cadre de notre démarche d'audit des comptes annuels, pris dans leur ensemble, et ont donc contribué à la formation de notre opinion, exprimée dans la première partie de ce rapport.

III. VÉRIFICATIONS ET INFORMATIONS SPÉCIFIQUES

Nous avons également procédé, conformément aux normes professionnelles applicables en France, aux vérifications spécifiques prévues par la loi.

Nous n'avons pas d'observation à formuler sur la sincérité et la concordance avec les comptes annuels des informations données dans le rapport de gestion du Conseil d'administration.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 24 avril 2007

Le Commissaire aux Comptes
PricewaterhouseCoopers Audit
Pierre Riou

Rapport spécial sur les conventions réglementées

Exercice clos le 31 décembre 2006

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de Commissaire aux Comptes de votre Fondation, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées conclues au cours de l'exercice.

Conventions conclues au cours de l'exercice

En application de l'article 25-2 du décret du 1^{er} mars 1985, nous avons été avisés des conventions prévues à l'article L.612-5 du Code de Commerce et conclues au cours de l'exercice clos le 31 décembre 2006.

Il ne nous appartient pas de rechercher l'existence éventuelle d'autres conventions, mais de vous communiquer, sur la base des informations qui nous ont été données, les caractéristiques et les modalités essentielles de celles dont nous avons été avisés, sans avoir à nous prononcer sur leur utilité et leur bien-fondé. Il vous appartient, selon les termes de l'article 25-1 du décret du 1^{er} mars 1985, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation. Nous avons effectué nos travaux selon les normes professionnelles applicables en France ; ces normes requièrent la mise en œuvre de diligences destinées à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

CONVENTION CONCLUE AVEC PASTEUR MEDIAVITA

Nous avons été avisés de la convention, ci-après, qui est considérée par la direction comme conclue à des conditions normales :

Le 31 juillet 2006, l'Institut Pasteur a souscrit à l'augmentation de capital par compensation de créance de Pasteur Mediavita, à hauteur de 25 000 actions de 1 euro de nominal chacune, soit un montant total de 25 000 euros.

À l'issue de cette opération, l'Institut Pasteur détient 5 % du capital de Pasteur Mediavita (5,47 % avant opération).

Conventions approuvées au cours d'exercices antérieurs dont l'exécution s'est poursuivie durant l'exercice

Par ailleurs, nous avons été informés que l'exécution des conventions suivantes, approuvées au cours d'exercices antérieurs, s'est poursuivie au cours du dernier exercice.

1- CONVENTION CONCLUE AVEC L'ÉTAT

Aux termes d'une convention cadre signée le 9 février 2005 et organisant sur trois ans les conditions d'octroi des subventions, le montant de la subvention accordée par le ministère de la Recherche à l'Institut Pasteur de Paris au titre de l'année 2006 s'élève à 47 998 191 euros TTC.

2 – CONVENTION CONCLUE AVEC LA SOCIÉTÉ TEXCELL SA

Aux termes d'un contrat de location d'éléments d'exploitation en date du 26 juillet 2005, il est convenu que la société Texcell SA verse à l'Institut Pasteur une redevance égale à 10 % HT du résultat courant avant impôts dégagés par Texcell SA.

Les produits comptabilisés à ce titre s'élèvent à 31 754 euros pour 2006.

3 – RÉMUNÉRATION DES DIRIGEANTS

Les rémunérations allouées par votre Fondation à ses dirigeants conformément à leur contrat de travail et aux dispositions de l'accord d'entreprise s'élèvent respectivement à 170 717 euros pour Madame Dautry (Directrice générale), 160 045 euros pour Monsieur Mortureux (Directeur général adjoint ressources) et 16 521 euros pour Monsieur Dujon (Directeur général adjoint scientifique) au titre de l'exercice 2006.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 12 mars 2007

Le Commissaire aux Comptes
PricewaterhouseCoopers Audit
Pierre Riou