



120^{ème}
anniversaire

la découverte scientifique

au service de
la santé et du
développement
humain





l'enjeu mondial de la santé publique

L'Institut Pasteur est un campus intégré de recherche et de formation, ouvert, attractif internationalement, reposant sur une dynamique scientifique large à la pointe des nouvelles approches de la recherche en biologie. Il est aussi un acteur majeur de la santé publique, par sa contribution aux activités nationales, européennes et internationales de recherche, de surveillance, d'expertise et de formation sur les maladies infectieuses.



l'essentiel de l'Institut Pasteur

120^{ème}
anniversaire

L'Institut Pasteur, une idée originale de la **recherche biomédicale**

Fondation privée reconnue d'utilité publique à but non lucratif, l'Institut Pasteur occupe une place de premier plan dans le monde de la recherche biomédicale.

Cet institut, unique par son statut, que Louis Pasteur a voulu à la fois pôle d'excellence en recherche scientifique et médicale, centre d'enseignement et acteur incontournable de la santé publique, joue un rôle essentiel dans la compréhension, la prévention et la lutte contre un grand nombre de maladies, notamment infectieuses.

À l'origine de disciplines fondamentales comme la microbiologie ou l'immunologie, l'Institut Pasteur a su élargir son éventail de compétences et **rester à l'avant-garde des grandes thématiques de recherche de son époque.**

Afin d'assurer diffusion des connaissances et transmission du savoir, d'importants moyens humains et matériels sont mis en œuvre pour **accueillir des chercheurs du monde entier.**

Toujours soucieux des applications en santé publique, l'Institut Pasteur propose également des vaccinations et des consultations au sein de son centre médical et assure également la surveillance épidémiologique de certaines affections pour le compte du ministère de la Santé et de l'Organisation mondiale de la santé.

120 ans en 2008

10 lauréats du prix Nobel de médecine

239,3 millions d'euros de budget



l'excellence de la recherche scientifique et médicale

Véritable référence internationale en matière de maladies infectieuses, l'Institut Pasteur lutte quotidiennement contre tous les micro-organismes qui en sont la cause, qu'il s'agisse de virus, de bactéries, de champignons ou de parasites.

Au-delà, neurosciences, génétique et génomique ou encore biologie du développement enrichissent cet univers scientifique sur lequel s'appuient les plus grands acteurs de la recherche internationale et au sein duquel travaillent chaque jour les 130 unités de recherche de l'Institut Pasteur.

Rassemblées au sein de dix départements scientifiques, elles constituent un **campus de recherche intégré** qui exploite au mieux les synergies entre les différents laboratoires et facilite les programmes transversaux de recherche.

Les partenariats avec différents organismes publics ou privés témoignent d'une **structure ouverte et dynamique**, toujours en quête de collaborations et d'échanges fructueux.

Autre force de l'Institut Pasteur : savoir favoriser une recherche multidisciplinaire de qualité, tout en assurant le passage des résultats de cette recherche vers leurs applications.

Une politique active de transfert de technologies permet aux industriels de disposer des découvertes issues des laboratoires pasteuriens pour le bénéfice du plus grand nombre et encourage le lancement de jeunes entreprises de biotechnologies.

10

départements
scientifiques

130

entités
de recherche

2 654

collaborateurs



L'Institut Pasteur s'est engagé dès ses débuts dans la formation de jeunes chercheurs. La qualité de son enseignement **reconnu au niveau international** lui permet d'accueillir chaque année des étudiants venus du monde entier pour parfaire leurs connaissances ou compléter leur cursus.

Les cours, faisant largement appel à l'enseignement pratique, sont organisés autour de trois pôles :

- **Mécanismes du vivant** comportant huit cours dédiés à la connaissance de ces mécanismes depuis le niveau moléculaire jusqu'à celui de l'organisme ;
- **Biologie des micro-organismes** regroupant six cours centrés sur l'étude des micro-organismes, pathogènes ou non ;
- **Épidémiologie et santé publique** proposant 12 formations en épidémiologie et santé publique dans le domaine des maladies infectieuses et parasitaires.

Ces formations font partie également d'un master spécialisé au sein de l'École Pasteur/CNAM de santé publique.

enseigner et transmettre,
un savoir-faire unique

25
cours

396
élèves

53
nationalités

un rayonnement international

L'Institut Pasteur anime un réseau international de trente-deux Instituts Pasteur répartis sur les cinq continents. Signataires d'une charte garantissant leur attachement à la même culture et aux mêmes valeurs pasteuriennes, ils partagent les mêmes missions de lutte contre les maladies infectieuses. Ils sont associés dans des partenariats en matière de recherche scientifique, de formation et des services de santé publique.

Outre les instituts du réseau, l'Institut Pasteur est en permanence sollicité pour mener à bien des projets avec les grandes instances scientifiques internationales ou étrangères. Qu'il s'agisse de coopération comme l'AmSud-Pasteur, qui développe des programmes avec 63 partenaires en Amérique latine, ou des collaborations avec des structures telles que l'OMS, les National Institutes of Health aux États-Unis ou le Wellcome Trust en Grande-Bretagne, l'Institut Pasteur met son expérience et son savoir-faire au service du plus grand nombre.



5
continents

32
Instituts Pasteur



La santé publique est au cœur des préoccupations de l'Institut Pasteur.

L'Institut Pasteur abrite 21 Centres nationaux de références, labellisés par l'Institut de veille sanitaire et 8 centres collaborateurs de l'OMS, véritables observatoires en matière de surveillance des maladies infectieuses. Ils s'appuient sur l'environnement scientifique des unités pasteuriennes qui les hébergent et développent des outils en lien avec les missions qui leur sont confiées.

Le centre médical de l'Institut Pasteur, spécialisé dans la médecine des voyages, délivre plus de 88 000 vaccinations par an et apporte des conseils et des soins lors de ses consultations médicales, en particulier sur les maladies infectieuses et en allergologie.

la **santé publique,** un défi **au quotidien**

88 347 vaccinations

16 274 consultations pour maladies infectieuses

8 046 consultations d'allergologie

14 348 analyses au laboratoire médical

3 142 consultations sur la rage

Sommaire

02 > 03

Entretien avec le président
du conseil d'administration

04 > 05

Entretien avec la directrice générale

06 > 13

2008 : une année d'exception



01

14 > 15

**La découverte
scientifique** pour
une santé durable

16 > 49

**Une recherche
multidisciplinaire performante**

Biologie cellulaire et infection
Biologie du développement
Biologie structurale et chimie
Génomiques et génétique
Immunologie
Infection et épidémiologie
Microbiologie
Neuroscience
Parasitologie et mycologie
Virologie
Plates-formes technologiques

50 > 59

**De la santé publique aux
applications de la recherche**

60 > 63

**La transmission du savoir et
des valeurs pasteurienues**

64 > 67

**La force d'un réseau de
coopération mondiale**

02

68 > 69

**Expertises
et ressources**

70 > 71

**Les équipes pasteurienues :
la vraie richesse de l'Institut**

72 > 73

Un financement diversifié

74

La situation financière

75 > 76

Dons et legs

77 > 79

Communication

03

80 > 81

**Une organisation
qui fait avancer
la recherche**

82

**Organisation générale
de l'Institut Pasteur**

83

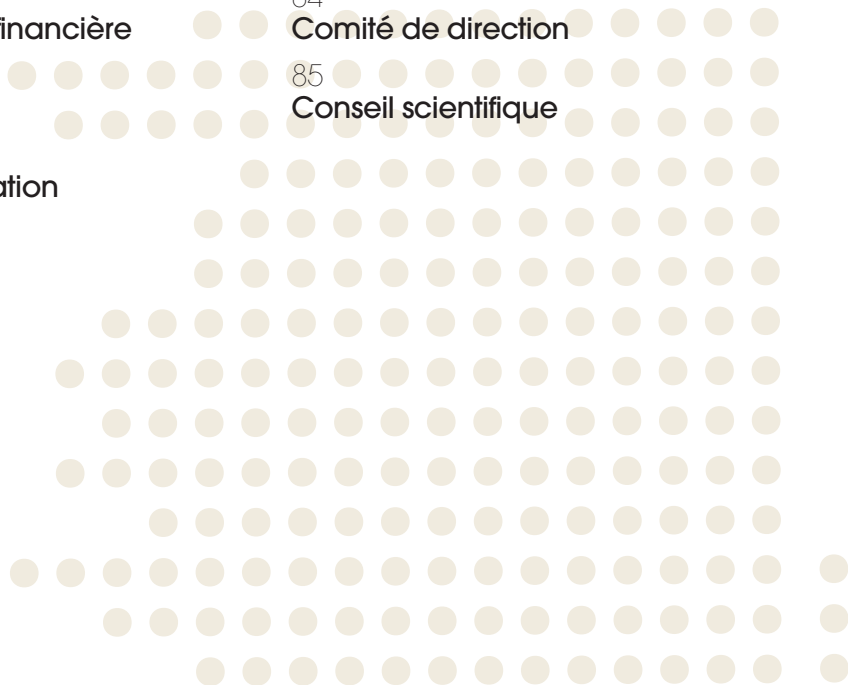
Conseil d'administration

84

Comité de direction

85

Conseil scientifique



Entretien avec

François Ailleret, président du conseil d'administration



Quel regard portez-vous sur l'année écoulée ?

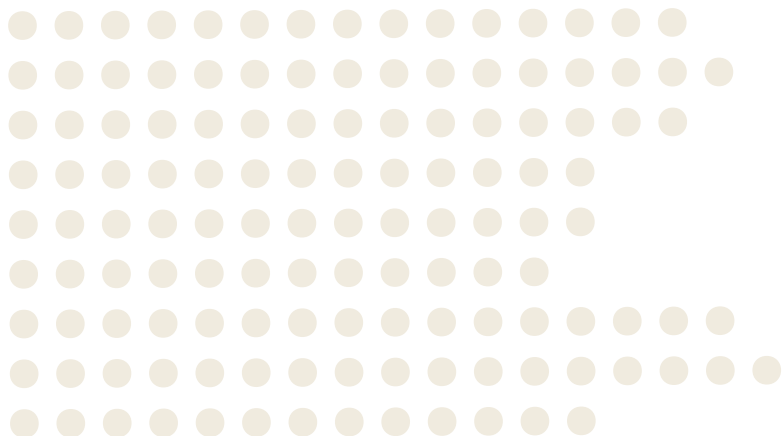
F.A. > Comme chaque année, il y aurait évidemment beaucoup à dire : l'Institut Pasteur est une ruche qui travaille sans relâche et il s'y passe toujours quelque chose... Pour éviter la dispersion, je propose de nous en tenir à deux thèmes sur lesquels le conseil d'administration s'est particulièrement mobilisé : la préparation stratégique de l'avenir, la situation financière. Je pourrais aussi évoquer quelques événements qui ont marqué ou illustrent la vie de l'Institut.

L'année 2008 aura été riche en événements, notamment avec les 120 ans de l'Institut Pasteur. Que voudriez-vous souligner ?

F.A. > Comment ne pas citer en tête le prix Nobel attribué à deux pasteuriens, les professeurs Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier. C'est un magnifique signe de reconnaissance de la qualité de la recherche menée à l'Institut Pasteur. Mais c'est plus que cela car Françoise Barré-Sinoussi travaille sans discontinuer à l'Institut depuis 30 ans, dans le plus pur esprit pasteurien qui associe recherche, santé publique, enseignement supérieur et souci du malade, où qu'il se trouve dans le monde.

L'excellence des chercheurs pasteuriens a également été reconnue au niveau national par la nomination de Philippe Sansonetti, chef de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire, au Collège de France. En tant que professeur de la chaire de Microbiologie et maladies infectieuses, son cours est intitulé « Des microbes et des hommes : guerre et paix aux surfaces muqueuses ».

L'Institut Pasteur a donc fêté son 120^e anniversaire en pleine santé et c'est assez rare pour une institution humaine.





J'ai la conviction que l'Institut Pasteur pourra traverser cette période difficile sans amoindrir son ambition au service de la recherche, de la santé publique, de l'enseignement supérieur et de la coopération internationale.

Cela a permis de le faire mieux connaître, en particulier auprès des jeunes, et de montrer à quel point les principes fondateurs voulus par Louis Pasteur sont encore d'une totale pertinence au début du ^{xx}e siècle.

Enfin, pour illustrer le mouvement et l'adaptation en continu de l'Institut Pasteur, on peut rappeler que les statuts rénovés sont entrés en vigueur en 2008 et que le conseil d'administration a vu avec plaisir le rejoindre M^{mes} Claude Leclerc et Isabelle Pelletier-Doucement et MM. Vincent Berjot, Yves Farge, Bernard Guirkingier et Bruno Latour. Je tiens à exprimer ma plus vive reconnaissance à M^{mes} Agnès Labigne et Rose-Marie Van Lerberghe, ainsi qu'à MM. Hugues Bied-Charreton, Renaud Denoix de Saint Marc, Jean-Yves Fleurance et Jean-Pierre Jouyet pour leur action au sein du conseil d'administration qu'ils ont quitté en milieu d'année.

En cette période de crise économique mondiale, quelle est la situation financière de l'Institut Pasteur ?

F.A. > L'exercice financier 2008 se termine sur un résultat courant positif d'environ 2 M€, et le programme d'investissements s'est élevé à 25 M€. On constate une hausse importante des dons du public (+ 30 % en deux ans) en réponse à des actions de communication renforcées. C'est encourageant et incite à poursuivre, non seulement dans cette voie mais aussi pour les legs et le mécénat. La contribution apportée par le budget de l'État s'est élevée à 57 M€ et il faut souligner, dans une conjoncture budgétaire particulièrement contraignante, l'effort ainsi consenti en faveur de la recherche et du Réseau international des Instituts Pasteur. Réseau international qui, je tiens à le rappeler, compte actuellement 30 instituts dans le monde, unis par les mêmes valeurs pasteurienues autour de la recherche et de

la lutte contre les maladies infectieuses. Et la construction au Laos du 31^e institut avance à grands pas.

Face à cette conjoncture particulière, comment envisagez-vous l'année 2009 ?

F.A. > Les fondamentaux de l'Institut Pasteur sont robustes, mais il n'est évidemment pas à l'abri de la grave crise mondiale et il doit donc se préparer à affronter une conjoncture difficile, sans doute durant plusieurs années. Il dispose d'incontestables atouts : les efforts, la compétence et la détermination de tous ses collaborateurs ; l'attachement du public ; des partenariats intensifiés avec les entreprises, le monde de la recherche et de la santé publique ; et aussi la politique volontariste de l'État pour la recherche. Aussi j'ai la conviction que l'Institut Pasteur pourra traverser cette période difficile sans amoindrir son ambition au service de la recherche, de la santé publique, de l'enseignement supérieur et de la coopération internationale.

Et à plus long terme, comment l'Institut Pasteur prépare-t-il les grands défis de demain ?

F.A. > L'étude de prospective institutionnelle à 20 ans et son prolongement en une vision stratégique ont mis en évidence les points forts et faibles de l'Institut, ainsi que les menaces mais aussi les opportunités auxquelles il doit se préparer, notamment par des plans d'actions en cours d'établissement. Pour ne citer qu'un dossier particulier, j'insisterai sur le renforcement du juste équilibre et de la complémentarité naturelle entre recherche fondamentale et applications à la santé. C'est un des fondements essentiels de l'Institut Pasteur, qui à 120 ans a un brillant avenir devant lui...

Entretien avec

Alice Dautry, directrice générale

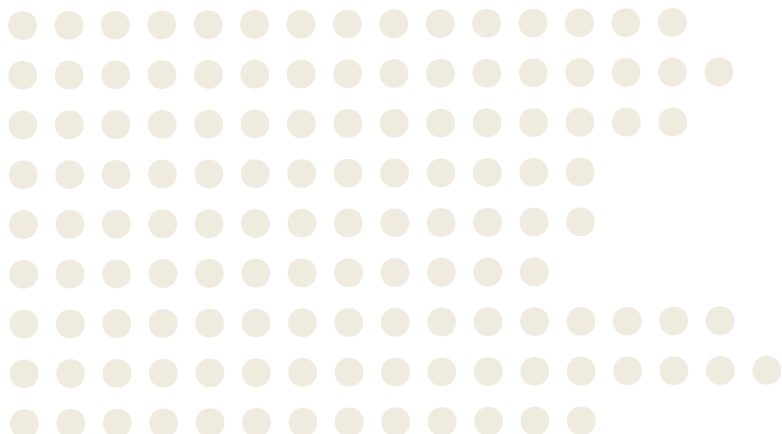


Quels sont les événements marquants de l'année 2008 que vous retenir ?

A.D. > L'année 2008 a été exceptionnelle pour l'Institut Pasteur. À l'occasion des 120 ans de son inauguration, notre campus a eu l'honneur de recevoir la visite de nombreuses personnalités politiques, comme François Fillon, Valérie Pécresse, Roselyne Bachelot ou Bertrand Delanoë, et de grands responsables des industries pharmaceutiques et agroalimentaires au premier rang desquels Jean-François Dehecq, président de sanofi-aventis, et Daniel Vasella, président de Novartis. Cet anniversaire a également été marqué par l'attribution du label « grande cause nationale » par le Premier ministre. Enfin, quel plus beau cadeau aurions-nous pu recevoir que le prix Nobel de médecine remis le 10 décembre à Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier ? Ce prix est venu s'ajouter aux nombreuses récompenses internationales de grande réputation attribuées en 2008 à des pasteuriens. En outre, nous avons organisé de nombreuses conférences internationales à l'occasion des 25 ans de la découverte du virus du sida et des 120 ans de l'Institut Pasteur.

Quelles sont les principales réalisations de la politique scientifique que vous menez ?

A.D. > La stratégie scientifique repose sur les trois options fondamentales définies depuis trois ans : le développement de nouvelles thématiques, l'approfondissement de la pluridisciplinarité et le renforcement de la recherche translationnelle. Nous avons installé huit jeunes groupes à cinq ans, recrutés après appels d'offres internationaux, et qui ont déjà obtenu des résultats remarquables. Cette campagne de recrutement de jeunes chercheurs internationaux, brillants et pluridisciplinaires, témoigne de l'attractivité toujours renforcée de l'Institut Pasteur. Les activités de recherche se sont traduites par des





La stratégie scientifique repose sur le développement de nouvelles thématiques, l'approfondissement de la pluridisciplinarité et le renforcement de la recherche translationnelle.

publications dans des revues internationales d'impact élevé. Deux de nos chercheurs ont été lauréats du premier appel à projets « chercheurs confirmés » du Conseil européen de la recherche et deux autres lauréats de l'appel à projets « chercheurs juniors ». Je tiens également à saluer la forte mobilisation des chercheurs pour obtenir des subventions.

Dans le domaine de la santé publique, il faut saluer la création du Centre national de référence des papillomavirus humains, le 21^e CNR accueilli par l'Institut Pasteur. En outre, la mise en place du pôle intégré de Recherche clinique permet à l'Institut Pasteur d'articuler plus étroitement recherche exploratoire et recherche clinique.

L'enseignement est la troisième mission assignée à l'Institut Pasteur par son fondateur. Comment restez-vous fidèle à cette vocation de formation ?

A.D. > Pour moi, l'avenir passe par la formation des jeunes. L'Institut Pasteur joue un rôle particulier dans ce domaine par ses formations hautement spécialisées, à dimension internationale. L'école de Santé publique créée en partenariat avec le Conservatoire national des arts et métiers a accueilli sa première promotion d'étudiants. Il s'agit pour nous de former les spécialistes dont la collectivité mondiale aura besoin dans quelques années pour faire face aux défis sanitaires. Le centre d'enseignement a été entièrement rénové et accueille de nouveaux cours, comme celui de vaccinologie qui vise à former, là encore, les meilleurs spécialistes dans ce domaine.

De quelle manière l'Institut Pasteur a-t-il conforté sa dimension internationale ?

A.D. > Nous privilégions une stratégie d'ouverture de nos activités internationales. Je suis en effet convaincue que nous ne pourrons répondre aux enjeux de santé

publique mondiale que par une réponse globale, reposant sur le partage d'expérience et l'association de l'ensemble des acteurs locaux, régionaux et internationaux. C'est ainsi que nous avons signé des accords de collaboration avec le Wellcome Trust, les National Institutes of Health américains, le National Institute of Infectious Diseases japonais ou la Harvard School of Public Health. Nous avons également développé les moyens de recherche dans les instituts du Réseau ; nous avons, par exemple, inauguré un laboratoire de haute sécurité de type P3 à l'Institut Pasteur du Cambodge.

Comment envisagez-vous l'année 2009 ?

A.D. > Le monde et notre pays connaissent actuellement une grave crise financière. Ce sont autant de nouveaux défis à relever et il nous faut d'autant plus préparer l'avenir. Ainsi, les travaux du nouveau centre de Biologie intégrative des maladies émergentes viennent d'être lancés. La rigueur de notre gestion, attestée par l'équilibre des opérations courantes, et nos efforts pour susciter les soutiens en provenance des entreprises et des particuliers nous permettent de mener à bien, malgré les difficultés économiques conjoncturelles, les projets dont l'Institut Pasteur a besoin pour assurer sa place d'acteur majeur de la recherche et de la santé publique. Les défis qui attendent l'Institut Pasteur dans les années à venir mobiliseront l'ensemble des personnels. À cette fin, la direction générale a conduit, en concertation avec les scientifiques et l'ensemble de la communauté pasteurienne, une réflexion afin de définir une vision pour l'Institut Pasteur. Ce travail, approuvé ensuite par le conseil d'administration, a permis de dégager une vision à moyen terme. Les axes ainsi dégagés permettront de guider l'action de l'Institut Pasteur dans les années à venir.

120^{ème}
anniversaire

2008

une année d'exception

Cent vingt ans après sa création, l'Institut Pasteur demeure l'un des premiers centres de recherche biomédicale au monde et confirme son ambition à le rester. En écho à cet engagement, une année de célébration pour un anniversaire hors norme.

Grande cause nationale

Le label « grande cause nationale » a été attribué à l'Institut Pasteur par le Premier ministre, François Fillon.

Au-delà de la reconnaissance des services rendus à la santé mondiale et des compétences de ses chercheurs, c'est aussi une affirmation du bien-fondé de son activité de levée de fonds.



Enfin un Nobel contre le sida.

« LIBÉRATION »
7/10/2008

Le prix Nobel de médecine à Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier

Le 20 mai 1983, la première description du virus responsable du sida par une équipe de l'Institut Pasteur était publiée dans la célèbre revue scientifique *Science*.

Vingt-cinq ans plus tard, le prix Nobel de médecine a été décerné aux professeurs Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, tous deux à l'origine de ces travaux.

C'est en décembre 1982 que l'aventure de l'isolement d'un virus alors inconnu – et dont on ne sait pas encore qu'il sera à l'origine d'une exceptionnelle pandémie – démarre à l'Institut Pasteur.

Sur le conseil de Françoise Brun-Vézinet qui travaille avec lui en tant que médecin virologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, le clinicien Willy Rozenbaum contacte l'unité d'Oncologie virale à l'Institut Pasteur, spécialisée dans les relations rétrovirus-cancers. L'équipe, associée à celle de Jean-Claude Chermann et dirigée par Luc Montagnier, engage alors les recherches, et l'essentiel des travaux sur le nouveau virus est réalisé par Françoise Barré-Sinoussi. Celle-ci met au jour, à partir de la première biopsie ganglionnaire d'un patient au stade de « présida » (avant l'apparition d'une

immunodéficience profonde), le Lymphadenopathy Associated Virus ou LAV, qui sera rebaptisé VIH « virus de l'immunodéficience humaine ».

De cette découverte découleront quelques mois plus tard la description de la séquence du virus, par des biologistes moléculaires de l'Institut Pasteur, et l'élaboration des premiers tests de dépistage. Par la suite, l'élucidation du cycle de réplication virale permettra la mise au point de plusieurs classes nouvelles d'antiviraux.

Aujourd'hui, malgré les remarquables progrès accomplis, notamment dans le domaine des trithérapies, le sida reste un fléau mondial. À l'Institut Pasteur, une douzaine d'unités sont mobilisées contre le sida, dont celle de Françoise Barré-Sinoussi, toutes impliquées dans les différents aspects de l'infection et du mode d'action et de propagation du VIH.



La première Française à recevoir un prix Nobel de médecine est une pasteurienne dans l'âme et une combattante intraitable contre le sida.

« LE MONDE » 8/10/2008

Des rendez-vous partout en France...

Tout au long de cette année, l'Institut Pasteur est allé à la rencontre du grand public à travers des manifestations de tout genre. Retour sur une mobilisation générale aux quatre coins de l'Hexagone.

Musique et science au diapason

Le 17 septembre, à l'occasion du 120^e anniversaire de l'Institut Pasteur, le Théâtre des Champs-Élysées, prêté pour l'occasion par la Caisse des dépôts et consignations, accueillait l'Ensemble orchestral de Paris, dirigé par Hans Laureyn, pour un fabuleux

concert classique. Portées par les solistes Ivry Gitlis, célèbre violoniste israélien, Brigitte Engerer, pianiste de renommée internationale, et Sébastien Van Kuijk, violoncelliste, les œuvres de Gabriel Fauré, Jean-Sébastien Bach ou encore Camille Saint-Saëns étaient à l'honneur. Les bénéfices de cette soirée ont été directement reversés au profit des recherches de l'Institut.



Visite guidée au cœur de la recherche pasteurienne

L'Institut Pasteur a ouvert ses portes au grand public pendant deux jours dans le cadre de la Fête de la science. Une opération réussie grâce à la mobilisation d'une grande partie des équipes pasteuriennes réunies autour d'un parcours ludique : visites de laboratoires, discussions avec les chercheurs, conférences scientifiques, découverte du Réseau international des Instituts Pasteur, ateliers expérimentaux et forums des métiers pour les jeunes.



... L'Institut Pasteur, saint des saints de la recherche, ouvre ses portes au public.



FRANCE INTER
23/11/2008



Des conférences partout en France

Près de 200 conférences sur des thèmes relatifs à l'histoire et aux activités de recherche de l'Institut Pasteur ont été organisées tout au long de l'année.



Grand succès pour la deuxième édition du Pasteurdon

Pour sa deuxième édition, le Pasteurdon, opération de sensibilisation et d'appel aux dons, a récolté plus d'un million d'euros au profit des programmes de recherche de l'Institut Pasteur. Du 20 au 27 septembre, le Pasteurdon, parrainé par des artistes, soutenu par de grandes entreprises françaises et relayé par les plus grandes radios nationales, a invité le public à soutenir activement la recherche scientifique. Des événements ont été organisés partout en France par des municipalités et par des associations qui ont aussi reçu des conférenciers de l'Institut Pasteur.



« En direct de l'Institut Pasteur »

Lors de la deuxième édition du Pasteurdon, France Inter et RMC se sont invitées à l'Institut Pasteur pour deux journées radiophoniques exceptionnelles. L'occasion pour ces deux grandes radios nationales de marquer leur soutien à l'opération. La matinale de France Inter, *Le Sept dix*, ainsi que *Le téléphone sonne* et *Les Grandes Gueules* de RMC ont donné la parole aux chercheurs de l'Institut et permis aux auditeurs de dialoguer avec eux.

...et des rencontres scientifiques

La célébration des 120 ans était l'occasion pour l'Institut Pasteur de revenir sur les grandes découvertes qui ont marqué son histoire, mais également de s'affirmer comme un acteur incontournable de la santé publique et de la recherche scientifique actuelle.

Les 25 ans de la découverte du VIH

Le congrès « 25 ans de VIH », inauguré par Roselyne Bachelot-Narquin, ministre de la Santé, a fait le point sur les connaissances actuelles du virus et sur les dernières avancées en matière d'essais cliniques. Les plus grands spécialistes internationaux étaient réunis, parmi lesquels Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier, pour rappeler comment la découverte du VIH a transformé radicalement le monde de la recherche, mais aussi et surtout pour dégager les axes majeurs de recherches qui permettront de continuer à lutter contre le virus.



Durant trois jours, un colloque organisé à Paris va se pencher sur les principales évolutions de la lutte contre la maladie.
« LA CROIX » 20/05/2008

La recherche sur les maladies infectieuses : un défi planétaire

L'Institut Pasteur et le Réseau international des Instituts Pasteur ont organisé une conférence scientifique internationale, « La recherche sur les maladies infectieuses : un défi planétaire ». 330 scientifiques ont assisté à ce colloque où ont été abordées la compréhension des mécanismes moléculaires des maladies, les avancées dans le contrôle de ces maladies ainsi que les problématiques de la recherche sur le terrain.

Le rendez-vous international des maladies infectieuses

La 7^e conférence Louis Pasteur sur les maladies infectieuses a réuni plus de 460 participants, dont les meilleurs experts mondiaux en épidémiologie, santé publique, microbiologie et immunologie. Les concepts et les méthodologies les plus modernes dans le domaine de la recherche sur les maladies infectieuses ont été présentés. Surveillance de l'émergence de nouvelles maladies infectieuses, compréhension de leur pathogénie, modélisation et contrôle des épidémies, découverte de nouveaux traitements ou vaccins étaient au centre des débats.

Célébration du centenaire du prix Nobel d'Élie Metchnikoff

En 1908, Élie Metchnikoff recevait le prix Nobel de physiologie et médecine pour ses travaux sur les phagocytes, des recherches fondatrices dans le domaine de l'immunologie. L'Institut Pasteur a rendu hommage à ce grand chercheur en réunissant plus de 300 participants pour un colloque intitulé « L'héritage de Metchnikoff en 2008 ». Des chercheurs de renommée internationale ont montré combien 100 ans plus tard l'héritage de Metchnikoff restait d'actualité. Parmi eux, Sidney Brenner du Salk Institute for Biological Studies aux États-Unis et Prix Nobel de physiologie et médecine 2002.



Pasteur tourné vers l'avenir (...),
les défis nouveaux à relever pour
améliorer la santé mondiale.

« LE QUOTIDIEN DU MÉDECIN »
18/11/2008

120^{ème}
anniversaire

L'enjeu de la santé mondiale clôture les cérémonies des 120 ans

Le colloque « La santé : un défi majeur pour le développement durable dans le monde » a été organisé le 14 novembre, 120 ans jour pour jour après l'inauguration de l'Institut Pasteur. Cette manifestation a bénéficié du soutien exceptionnel de sanofi-aventis et a permis de débattre des problèmes aigus de santé publique qui affectent les sociétés modernes des pays industrialisés et des pays en voie de développement. Après l'ouverture du congrès par le Premier ministre, François Fillon, deux sessions ont rassemblé les interventions des responsables industriels et scientifiques qui ont discuté de l'organisation, du financement, des collaborations en matière de santé publique et du thème si stratégique de la coopération Nord-Sud dans ce domaine. Les allocutions de Safiatou Thiam, ministre de la Santé et de la Prévention du Sénégal, ainsi que celles de Roselyne Bachelot-Narquin, ministre de la Santé, et de Valérie Pécresse, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, sont venues clore cette matinée.



1^{re} ligne de gauche à droite : Federico Mayor, président de la Fondation Culture de la paix, Elias A. Zerhouni, ancien directeur des National Institutes of Health, Alice Dautry, directrice générale de l'Institut Pasteur, Roselyne Bachelot-Narquin, ministre de la Santé, François Ailleret, président du conseil d'administration de l'Institut Pasteur, Mark Walport, directeur du Wellcome Trust, Safiatou Thiam, ministre de la Santé et de la Prévention du Sénégal. 2^e ligne : François Fillon, Premier ministre, Valérie Pécresse, ministre de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, Androulla Vassiliou, commissaire européen à la Santé. 3^e ligne : Elias A. Zerhouni, Robert Sebbag, vice-président accès au médicament de sanofi-aventis, Daniel Vasella, président et administrateur délégué du conseil d'administration de Novartis SA.

Pose de la première pierre du centre de Biologie intégrative des maladies émergentes



Pasteur soigne les maladies émergentes.

« L'USINE NOUVELLE »
10/04/2008

L'objectif du futur centre de Biologie intégrative des maladies émergentes de l'Institut Pasteur est de renforcer la réactivité de l'Institut avec des moyens technologiques de pointe pour faire face aux nouvelles maladies menaçant la santé mondiale.

Ce projet vise en particulier à apporter des réponses au risque de propagation de maladies virales ou bactériennes (grippe aviaire, chikungunya, SRAS, cancers d'origine infectieuse...), à l'apparition de résistances aux médicaments, ainsi qu'aux

problèmes posés par l'émergence de nouvelles pathologies et par l'accroissement des maladies liées au vieillissement de la population. Le nouveau centre qui verra le jour en 2011-2012 associera des équipes pluridisciplinaires,

dotées des moyens technologiques les plus avancés. À terme, près de 16 000 m² accueilleront 350 scientifiques, ingénieurs et techniciens, au sein d'unités de recherche nouvellement créées et issues d'un redéploiement interne.



60 millions d'euros pour un nouveau centre de recherche de l'Institut Pasteur.



« LES ÉCHOS »
24/10/2008



Le 23 octobre a été posée la première pierre du futur centre de Biologie intégrative des maladies émergentes.

Cet événement a eu lieu en présence de Valérie Pécresse, ministre de la Recherche et de l'Enseignement supérieur, de Bertrand Delanoë, maire de Paris, et de Marc Lipinski, vice-président du conseil régional d'Île-de-France chargé de l'Enseignement supérieur, de la Recherche et de l'Innovation scientifique et technique. Célébrée devant un parterre constitué d'élus, de donateurs de l'Institut et de chercheurs, cette cérémonie fut l'occasion de remercier chaque contributeur pour son soutien. En effet, un

investissement de 60 M€ HT est nécessaire à la construction du bâtiment et au financement des équipements technologiques. L'État (10 M€), la région Île-de-France (10 M€) et la Ville de Paris (3 M€) ont décidé d'apporter leur concours, témoignant ainsi de la priorité accordée à ce projet ambitieux. L'Institut Pasteur pourra y contribuer sur ses fonds propres à hauteur du tiers, soit 20 M€, les 17 M€ restant étant recherchés auprès de mécènes privés, particuliers, sociétés ou fondations, motivés à soutenir une telle entreprise.



01

la découverte scientifique pour une santé durable

 **C'est en se situant au plus haut niveau de la recherche et au plus près de son utilité pour la société** que l'Institut Pasteur travaille chaque jour à lutter contre les

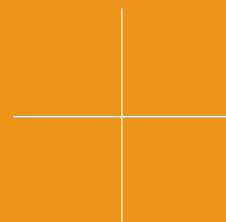
maladies infectieuses les plus répandues (sida, tuberculose, paludisme), les maladies émergentes (chikungunya, dengue, grippe aviaire...) et les maladies dites « négligées » (maladies du sommeil, de Chagas, leishmanioses...).

Les travaux de l'Institut Pasteur concernent également certaines maladies génétiques et des atteintes du système nerveux, handicaps sensoriels, maladies métaboliques, maladies psychiatriques, dépendance aux drogues et vieillissement.

En amont des maladies, des laboratoires participent à une meilleure connaissance du vivant, en étudiant le développement embryonnaire, le système immunitaire, la structure des molécules ou encore certaines fonctions du cerveau.



- 16 **recherche**
- 50 **santé publique**
- 60 **enseignement**
- 64 **international**

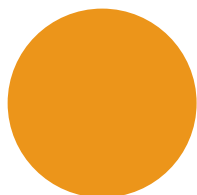




une **recherche**
multidisciplinaire
performante

Recherche

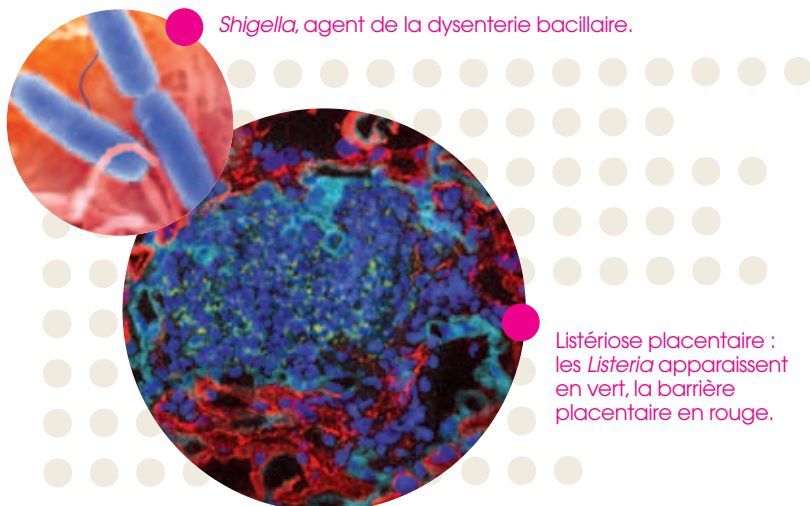
Afin de développer une recherche pluridisciplinaire, innovante et performante tout en gardant le souci d'accélérer le passage des résultats de cette recherche vers leurs applications au bénéfice de la santé humaine, l'Institut Pasteur a développé une structure souple permettant d'exploiter les synergies des différents laboratoires et de multiplier les partenariats. Ainsi, dix départements scientifiques regroupent 130 unités et laboratoires en fonction de leur problématique de recherche.



- Biologie cellulaire et infection
- Biologie du développement
- Biologie structurale et chimie
- Génomes et génétique
- Immunologie
- Infection et épidémiologie
- Microbiologie
- Neurosciences
- Parasitologie et mycologie
- Virologie

Le département analyse les interactions entre les agents infectieux 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'orientation des activités du département est fortement liée au développement de nouvelles techniques, dont l'imagerie et l'analyse d'images ou la postgénomique.

Biologie cellulaire et infection



Shigella, agent de la dysenterie bacillaire.

Listériose placentaire : les *Listeria* apparaissent en vert, la barrière placentaire en rouge.

Lorsqu'un pathogène rencontre une cellule, celle-ci très souvent ne peut empêcher l'infection de commencer : le pathogène adhère à sa surface et éventuellement entre. C'est alors le début d'une lutte programmée contre l'envahisseur. 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.

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* : une bactérie qui neutralise les défenses immunitaires

Shigella, responsable de la dysenterie bacillaire, fait des ravages chez les jeunes enfants, en particulier dans les pays tropicaux. La maladie commence par l'invasion des cellules intestinales.

L'unité de Pathogénie microbienne moléculaire s'intéresse à diverses facettes de l'infection et a en particulier montré comment les cellules sentent l'arrivée de cette bactérie et déclenchent des signaux d'alarme causant une rupture ou même une destruction de la barrière épithéliale intestinale. Elle a 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 *Shigella*.

repères

● SHIGELLA MODULE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE INNÉE

L'unité de Pathogénie microbienne moléculaire a découvert comment *Shigella*, bactérie responsable d'une maladie inflammatoire aiguë de l'intestin, parvient à contrôler les premières

défenses immunitaires, pour survivre puis envahir la muqueuse. La compréhension de tels mécanismes ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes, non seulement pour le traitement de la shigellose mais aussi de l'ensemble des pathologies infectieuses de l'intestin.

● UNE CARTOGRAPHIE DES TERRITOIRES DE GÈNES DE LA LEVURE

Le groupe à cinq ans Imagerie et modélisation a développé et validé une technique informatique qui analyse automatiquement les images de milliers de cellules et génère des cartographies

●●● La listériose, une maladie en recrudescence dans les pays développés

L'infection par *Listeria* est une infection d'origine alimentaire grave puisqu'elle provoque non seulement des infections intestinales, mais aussi des méningites et des avortements (le taux de mortalité est de 30 %). Les *Listeria* contaminent relativement facilement les aliments et sont capables de se multiplier à basse température (4 °C, la température des réfrigérateurs). L'unité des Interactions bactéries-cellules essaie de comprendre les différentes étapes de l'infection en analysant les composants et les propriétés spécifiques de la bactérie, les interactions de la bactérie avec les cellules et les signalisations et réponses cellulaires de l'hôte. Certains concepts sont ensuite généralisés à d'autres pathogènes. Les résultats obtenus au niveau des cellules sont ensuite validés au niveau de l'animal entier et ont récemment permis de comprendre comment la bactérie traverse la barrière intestinale et la barrière materno-fœtale.

Des agents infectieux très surveillés

●●● Les chlamydias

L'unité de Biologie des interactions cellulaires étudie l'infection par *Chlamydia*. Ces bactéries sont responsables d'infections pulmonaires, de maladies sexuellement transmises, de cécités et pourraient être impliquées dans l'athérosclérose. Elles ne peuvent pas être facilement cultivées car elles ont la particularité de se développer exclusivement à l'intérieur d'une cellule eucaryote. Elles profitent donc des études et des concepts établis sur les bactéries modèles. L'unité étudie leur voie d'entrée et leurs interactions avec les cellules hôtes,



Près de **165** personnes

8 unités, **3** groupes à 5 ans

2 plates-formes, **1** laboratoire associé

6 entités rattachées

en particulier le rôle de protéines sécrétées dans les cellules hôtes.

●●● Les amibes

Les amibes 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. L'unité de Biologie cellulaire du parasitisme s'intéresse à la motilité de ce parasite et à son rôle dans l'infection, avec pour but ultime de pouvoir diagnostiquer facilement l'infection et la traiter. Elle étudie également la chimiotaxie, c'est-à-dire l'attraction de l'amibe vers un composé chimique qui peut avoir un lien avec la réponse immunitaire. Enfin, elle s'intéresse à l'inflammation produite au cours de l'amibiase en utilisant surtout des modèles *ex vivo*.

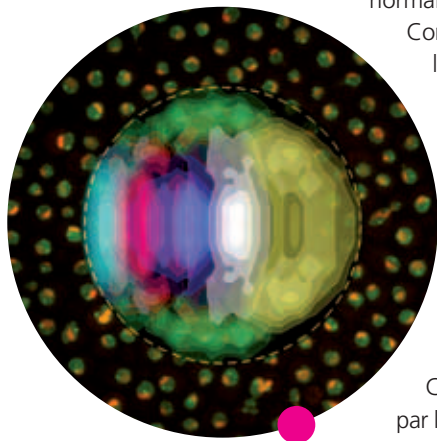
de haute résolution de territoires de gènes dans la levure.

Il a notamment découvert que l'organisation territoriale des gènes était beaucoup plus poussée que ce qui avait été jusque-là observé. Ces résultats ont des implications importantes dans la compréhension de l'expression génique.

● LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DE *LISTERIA*

En 2008, l'unité des Interactions bactéries-cellules, en collaboration avec le groupe à cinq ans Micro-organismes et barrières de l'hôte a découvert comment la bactérie responsable de la listériose est capable de traverser le placenta

de la femme enceinte pour provoquer des infections graves parfois mortelles du fœtus, des naissances prématurées et des infections chez le nouveau-né. C'est la première fois que le mécanisme moléculaire permettant à une bactérie pathogène de franchir le placenta *in vivo* est ainsi découvert.



Cartographie à haute résolution des territoires de gènes. Le fond de l'image montre des noyaux de levure observés au microscope à fluorescence ; le point vert brillant indique la position du gène, la structure rouge celle du nucléole, un sous-compartiment nucléaire. Au centre, le cercle symbolise un noyau de levure et montre la probabilité de présence de plusieurs gènes (représentés de couleurs différentes), calculée automatiquement à partir des images de plusieurs milliers de cellules. Cette représentation révèle un niveau d'organisation spatiale précédemment insoupçonné.
Réf. : Berger et al., *Nature Methods* 2008.

••• Les prions

Les prions 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, le lieu de cette transformation et la propagation des cellules dans le cerveau, c'est l'un des thèmes majeurs de recherche de l'unité Trafic membranaire et pathogénèse.

La cellule, objet d'études

Comprendre une maladie infectieuse passe par la compréhension des événements normaux qui se déroulent dans une cellule à toutes les phases de la vie, du développement de l'embryon à la mort. Plusieurs phénomènes fondamentaux sont étudiés.

••• Les signalisations cellulaires

Les cellules d'un organisme reçoivent en permanence des signaux de l'extérieur qui les conduisent à proliférer ou non, à se différencier en d'autres types cellulaires, ou à mourir. Lorsqu'une cellule cesse d'obéir à ces signaux, elle peut se transformer en cellule cancéreuse. Le laboratoire de Signalisation moléculaire et activation cellulaire est impliqué dans l'étude de deux voies de signalisation, NF- κ B impliquée dans la réponse immune à l'infection par des pathogènes variés et la voie Notch qui joue un rôle important au cours du développement de l'œuf jusqu'à l'adulte.

Le laboratoire tente de comprendre comment les signaux reçus par la membrane externe de la cellule sont transmis jusqu'au noyau.

••• La migration cellulaire

La migration cellulaire permet la mise en place des tissus et des organes, l'acheminement des cellules immunitaires vers les lieux d'infection, la cicatrisation des tissus lésés ou encore la dissémination des cellules tumorales au cours des métastases. La machinerie cellulaire définit un axe de polarité avant-arrière dans la direction de la migration dont la mise en place et la régulation par les facteurs extracellulaires jouent un rôle prépondérant dans l'initiation et le contrôle de la migration. Les travaux

du groupe à cinq ans Polarité et migration cellulaire ont pour objectif de déterminer les mécanismes moléculaires qui accompagnent la polarisation et la migration des cellules pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. Les chercheurs s'intéressent plus particulièrement à la migration cellulaire au sein du système nerveux central (cerveau et moelle épinière).

L'unité d'Organisation nucléaire et oncogénèse se consacre à l'étude des mécanismes moléculaires et cellulaires de l'oncogénèse et notamment la voie de signalisation SUMO qui entraîne des modifications de protéines du noyau.

L'imagerie quantitative au service de la recherche

L'unité d'Analyses d'images quantitative conçoit des méthodes et des programmes de traitement et d'analyse d'images pour extraire, quantifier et modéliser l'information contenue dans les images issues de la recherche biologique. Elle aide à déchiffrer les relations spatio-temporelles complexes qui gouvernent les phénomènes biologiques.

Le groupe à cinq ans Imagerie et modélisation, comme son intitulé l'indique, essaie aussi d'exploiter au maximum les données d'imagerie afin de mieux comprendre des événements fondamentaux tels que la transcription.

Le groupe à cinq ans Dynamique des interactions hôte/pathogène étudie les voies de signalisation d'une cellule entre le moment où une bactérie entre dans la cellule et le moment où la cellule commence à réagir : quantification du temps, de l'intensité et de la durée des signaux.



Le département cherche à comprendre, sur le plan fondamental, comment un organisme multicellulaire tel que l'homme, ayant un fonctionnement hautement intégré et sophistiqué, peut se construire à partir d'un œuf fécondé. Comment l'information génétique est-elle interprétée au cours de la différenciation afin de permettre à des cellules ayant des identités et des rôles distincts d'émerger ? Quels types de communication assurent leur parfaite coordination ? Comment les cellules souches sont-elles régulées pour remplacer avec précision les cellules déficientes ?

Biologie du développement



Élevage de Danios zébrés dans l'unité de recherche Macrophages et développement de l'immunité.

Si la recherche fondamentale est absolument centrale à la mission du département de Biologie du développement, les sujets de recherche touchent des domaines multiples qui sont très largement liés aux préoccupations de santé publique, comme les études sur les cellules souches et leurs applications éventuelles en thérapie cellulaire : épigénétique et cancer, développement et maladie congénitale.

Les sujets de recherche des sept unités, des deux unités postulantes et du groupe à cinq ans peuvent être regroupés autour de quatre problématiques centrales :

- Comment les tissus et les organes sont-ils formés ? Quelles sont les cellules qui y contribuent, quels sont les mouvements et les migrations cellulaires nécessaires à ces assemblages ? Comment les cellules communiquent-elles entre elles ? Quelle « signalisation » permet aux cellules de se retrouver pendant le processus de formation des organes ?
- Quelle est l'identité de chaque cellule, établie et maintenue à travers les mécanismes de programmation spécifiques, dont l'épigénétique ? Quels sont les apports à cette programmation des différents mécanismes épigénétiques, tels que ARN non codant, micro-ARN, épissage alternatif, modifications chromatiniques ?
- Quelle est la nature de la cellule souche et des cellules souches-tissus spécifiques ? Quels sont leur rôle et leur mécanisme de régulation pendant l'embryogenèse et chez l'adulte ? Comment assurent-elles la formation des tissus, et quelle est leur contribution à la maintenance de ces tissus et des organes chez l'adulte ?
- Quels sont les rôles respectifs de l'inné et des facteurs non génétiques dans le phénotype déve-

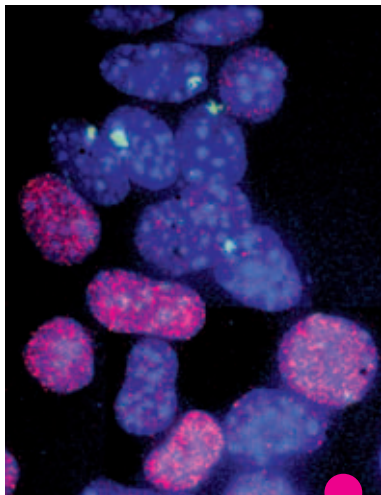
repères

INSUFFISANCE OVARIENNE : UNE CAUSE GÉNÉTIQUE IDENTIFIÉE

L'unité de Génétique du développement humain étudie les circuits génétiques et développementaux impliqués dans la détermination du sexe. Elle a récemment identifié et expliqué une cause génétique majeure de certains cas d'insuffisance

ovarienne. En analysant des familles touchées par des troubles du développement testiculaire, les chercheurs ont noté divers problèmes de développement et de fonction des ovaires chez certaines femmes de la même famille. L'étude génétique a permis d'identifier chez ces femmes des mutations différentes dans un gène particulier nommé NR5A1 qui joue un rôle clé dans le développement sexuel. Il ne contrôle pas

seulement la formation du testicule et de l'ovaire, mais intervient aussi dans la régulation de la biosynthèse des hormones produites par ces gonades. Des mutations de ce gène ont également été observées dans environ 10 % des cas sporadiques d'insuffisance ovarienne étudiés, un résultat d'une importance notable si l'on considère que l'insuffisance ovarienne concerne au minimum 1 % de la population féminine.



Cellules souches embryonnaires femelles en cours de différenciation. L'inactivation du chromosome X, identifiée par l'accumulation des ARNs Xist (en vert) au niveau du chromosome X inactif, est induite uniquement dans les cellules qui ont perdu le facteur de pluripotence (en rouge).

loppé par l'individu ? Quelles sont les contributions génétiques et non génétiques à la résistance de l'hôte aux maladies infectieuses et/ou aux maladies congénitales et métaboliques ?

De multiples modèles

Si la souris, système d'expérimentation des mammifères par excellence, reste l'organisme modèle utilisé par la majorité des laboratoires du département, ces dernières années ont vu une diversification certaine avec la constitution de plusieurs groupes performants d'expérimentations sur la drosophile, une mouche qui présente des capacités génétiques importantes, et dont les données sur le développement sont facilement disponibles. De même, plusieurs groupes s'intéressent à un poisson particulier, le Danio zébré, facilement manipulable, et qui par sa transparence permet l'observation d'étapes précoces de l'embryogenèse.

Des collaborations nationales et internationales fructueuses et multiples

La multidisciplinarité des projets de recherche est une donnée essentielle. Aussi les collaborations scientifiques sont-elles multiples, au sein du département et avec des entités scientifiques d'autres départements. Quelques exemples : la résistance génétique de l'hôte aux maladies infectieuses est étudiée avec le département de Virologie ; l'apport de l'épigénétique à l'infection avec le département de Biologie cellulaire et infection ; la programmation de la cellule avec le département Génomes et génétique.

Les chercheurs du département sont également très actifs sur le plan international, et de nombreuses collaborations et de multiples participations dans des projets internationaux sont à constater (Union européenne). À un niveau plus institutionnel, le département a cherché ces dernières années à développer ses participations aux programmes de recherche des Instituts Pasteur du Réseau international (Istituto Pasteur-Fondazione Cenci Bolognetti) et à développer des contacts avec des instituts de recherche au Japon, en Chine et en Inde (Center for Developmental Biology de l'Institut Riken, à Kobe-Japon).

Recherche et enjeux pour la recherche 2009

L'étude sur la détermination du sexe ainsi que dans une moindre mesure le travail sur l'inactivation du chromosome X montrent comment des aspects totalement fondamentaux de la biologie du développement peuvent avoir des retombées translationnelles et même des applications cliniques directes. Améliorer la communication scientifique, afin de permettre à la recherche fondamentale en biologie du développement d'être plus facilement perçue comme partie intégrante de la recherche biomédicale qu'elle est, reste un des objectifs clés pour l'année à venir.

Sur le plan scientifique, une meilleure intégration de la génomique et de la bio-informatique dans la pratique quotidienne du département reste à achever.

repères

L'INACTIVATION DU CHROMOSOME X RIME AVEC DIFFÉRENCIATION

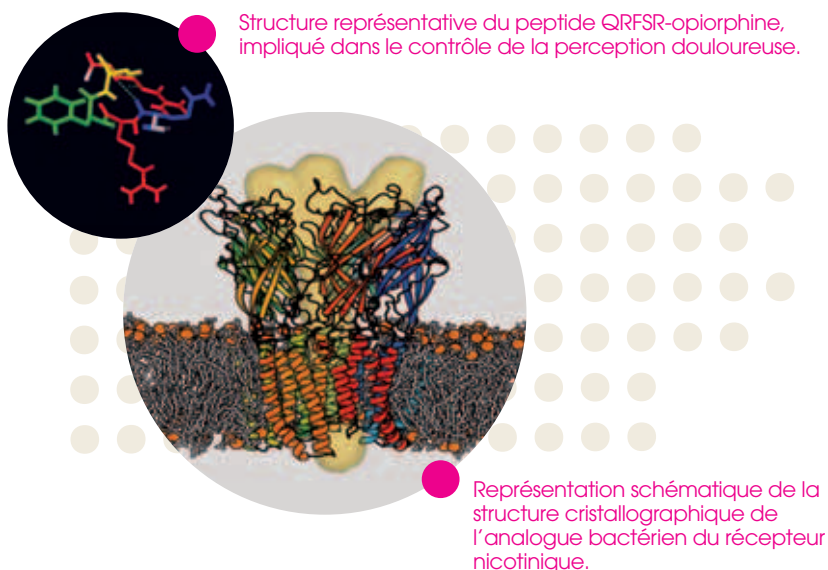
Chez les mammifères, la présence de deux chromosomes X chez la femelle et d'un seul chez le mâle crée un déséquilibre potentiel du produit des gènes du chromosome X. Cette différence de dose est compensée par l'inactivation de l'un des deux

chromosomes X, mis en place lors du développement embryonnaire femelle précoce. Processus complexe, l'inactivation implique de nombreux facteurs. Les travaux menés par l'unité de Génétique moléculaire murine montrent comment la mise en place de cette inactivation est contrôlée par les facteurs de pluripotence, capables de maintenir une cellule à son état indifférencié. Ces résultats démontrent que les

gènes maîtres de l'état indifférencié régulent directement l'inactivation. Ils ouvrent ainsi de nouvelles pistes de recherche sur les mécanismes de reprogrammation épigénétique ayant lieu au cours de l'embryogenèse, ainsi que pour la reprogrammation des cellules adultes à des fins de thérapie cellulaire à travers la dérivation des cellules iPS (Induced Pluripotent Stem Cells).

Les chercheurs du département étudient la structure tridimensionnelle des molécules pour comprendre les processus cellulaires, les fonctions de ces molécules et leur rôle dans les pathologies. Les mécanismes de maladies infectieuses (comme la tuberculose, la maladie de Chagas ou le paludisme), les processus liés au cancer et à des maladies génétiques sont aussi analysés. Les scientifiques conçoivent également des outils chimiques pour explorer ces mécanismes, interférer avec eux et concevoir des vaccins ou des thérapies.

Biologie structurale et chimie



Des technologies de pointe au service de l'approche structurale

Le département dispose d'outils de pointe très complémentaires pour déterminer la structure tridimensionnelle des protéines (et d'autres molécules biologiques) comme la cristallographie, la résonance magnétique nucléaire (RMN), la modélisation, complétées par la caractérisation biochimique et biophysique.

La modélisation moléculaire joue un rôle clé dans la détermination des structures ou leur exploitation, et l'expertise du département dans l'utilisation de cette méthode est reconnue à l'étranger. D'ailleurs, une session de formation sur la modélisation est proposée sur le campus à une vingtaine d'étudiants du monde entier tous les deux ans.

La cristallographie, voie principale de la biologie structurale, permet de visualiser la structure tridimensionnelle grâce à des données de haute précision et de grande qualité. Elle est idéale pour engager des études de conception de médicaments sur des cibles potentielles.

La RMN permet également d'accéder à la structure des molécules mais de plus petite taille. Les molécules sont étudiées dans leur environnement naturel. La RMN permet d'obtenir des informations sur les mouvements des molécules qui sont importantes pour leur fonction. Enfin, c'est un outil puissant pour étudier les interactions moléculaires, notamment les interactions faibles.

L'Institut Pasteur a organisé, pour la huitième fois, en janvier 2008, un colloque international sur la

repères

● DES RÉSULTATS PROMETTEURS POUR UN VACCIN ANTI-SHIGELLA

En collaboration avec l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire, l'unité de Chimie organique a conçu un premier vaccin glycoconjugué semi-synthétique apte à déclencher l'immunité protectrice contre la dysenterie bacillaire endémique provoquée par la bactérie *Shigella*. Les résultats prometteurs obtenus *in vivo* chez la souris ont conduit à envisager une étude clinique

visant à faire la preuve de concept chez l'homme pour ce candidat vaccin. Des études précliniques sont entreprises dans ce sens.

RMN en biologie. Des chercheurs internationaux de haut niveau se sont retrouvés pour échanger sur la place de la RMN dans la biologie. Avec des présentations de projets biologiques et de percées technologiques réalisables avec la RMN, cet événement au fort retentissement dans la communauté scientifique vient conforter la position de référence de l'Institut Pasteur dans la pratique de la biologie structurale et l'utilisation de technologies de pointe.

Les voies de recherche

... Des structures au grand jour

Le département a résolu les structures tridimensionnelles de nombreuses protéines cruciales pour différents pathogènes susceptibles de représenter des cibles de médicaments. L'unité

de Biochimie structurale a déterminé les structures des protéines comme des kinases et de protéines impliquées dans la synthèse de la paroi cellulaire de *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent infectieux responsable de la tuberculose. Fort de cette découverte, il s'agit à présent de concevoir les inhibiteurs de ces protéines pour empêcher la formation de la paroi et donc la propagation du pathogène.

L'unité de Biochimie structurale et cellulaire a résolu, en collaboration avec l'unité de Virologie structurale, département de Virologie, la structure du domaine de régulation de la protéine NEMO. NEMO joue un rôle central dans la régulation de la voie NF- κ B. Celle-ci est impliquée dans de nombreux cancers via le contrôle de l'apoptose (ou mort programmée) de certaines cellules. Des études sont en cours pour trouver des inhibiteurs de la fonction de NEMO qui pourraient conduire à l'élaboration de nouveaux médicaments anticancéreux.

... La conception de molécules thérapeutiques

Comprendre la fonction des protéines et leurs interactions avec d'autres molécules est essentiel pour contrer certains mécanismes pathogènes, concevoir un vaccin ou un agent thérapeutique. Lorsque le rôle d'une protéine dans le développement d'une maladie est identifié, c'est une cible thérapeutique qui est révélée.

Une fois la cible potentielle identifiée et caractérisée, le département est en mesure de réaliser le criblage informatique de plusieurs centaines de milliers de molécules virtuelles (activité de l'unité de Bio-informatique structurale). Ce criblage vir-

9 unités
6 plates-formes
150 personnes

repères

● LES PROMESSES D'UN VACCIN THÉRAPEUTIQUE ANTITUMORAL

Des travaux menés de concert avec l'unité de Régulation immunitaire et vaccinologie ont abouti à la conception de MAG : Tn3, une molécule de synthèse basée sur l'antigène Tn. Ce candidat vaccin cible potentiellement les adénocarcinomes, en particulier les cancers du sein, du poumon et de la prostate.

Les résultats *in vivo* obtenus notamment chez la souris conduisent à envisager un essai clinique de phase I/II pour MAG : Tn3. Des études précliniques se poursuivent dans ce sens.

tuel prédit l'interaction de la molécule avec la protéine. Les meilleures molécules (normalement quelques centaines) peuvent être testées au laboratoire.

Par ailleurs, une activité de criblage expérimentale de molécules sur des modèles de maladies infectieuses comme la tuberculose, le paludisme ou le chikungunya, soutenue par la région Île-de-France, permet une activité de recherche en chimie biologique-chimie médicinale (activité de l'unité de Chimie organique). Les objectifs de ces recherches sont multiples; la découverte d'un composé inhibiteur sélectif pourra être un outil moléculaire très utile à l'étude d'un processus biochimique particulier. Par ailleurs, la mise en évidence de l'efficacité de tels inhibiteurs sur culture cellulaire, voire sur modèle animal, permet d'envisager un programme de mise au point de médicaments nouveaux, notamment dans le domaine de l'infectiologie.

L'unité de Chimie organique contribue dans ce domaine à plusieurs programmes pluridisciplinaires impliquant la caractérisation biochimique et structurale de protéines d'intérêt thérapeutique et la synthèse de nouvelles entités chimiques dérivées de nucléosides. L'objectif de ces travaux est de valider les cibles retenues pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes. L'unité postulante de Chimie des biomolécules conçoit des molécules biologiquement actives qui présentent un intérêt d'un point de vue thérapeutique ou préventif. Un candidat vaccin antitumoral ainsi qu'un candidat vaccin anti-*Shigella* synthétique ont été élaborés dans le laboratoire. Ils sont en études précliniques.



La caractérisation moléculaire et fonctionnelle d'un nouveau médiateur peptidique impliqué dans le contrôle de la perception douloureuse chez l'homme représente des pistes moléculaires pouvant mener à des candidats médicaments innovants dans le traitement des douleurs aiguës et/ou chroniques. Les approches de criblage virtuel et expérimental menées dans le département visent à sélectionner des dérivés mimétiques fonctionnels de la molécule naturelle présentant des conformations bioactives plus stables.

Valider les cibles retenues pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes.

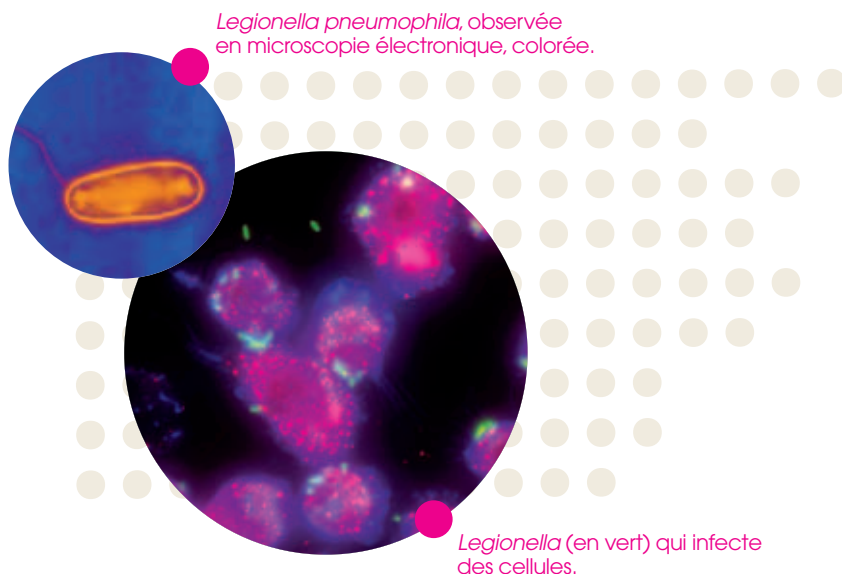
● BLOQUER L'ENTRÉE DU VIH DANS LES CELLULES

L'entrée du VIH dans les cellules nécessite des contacts étroits de l'enveloppe virale avec les récepteurs CD4 et les corécepteurs CCR5-CXCR4 cellulaires. Des glycoconjugués très prometteurs qui ciblent simultanément les zones d'interaction sur l'enveloppe virale sont en cours de développement.



En découvrant sans cesse de nouveaux gènes, mettant en lumière de nouvelles fonctions biologiques, la génomique multiplie les questions encore sans réponse. La curiosité est le moteur du département de Génomes et génétique qui étudie l'histoire de l'humanité et, à travers elle, la sensibilité et la résistance aux infections.

Génomes et génétique



Le département explore l'information génétique de l'organisme humain et des micro-organismes tels que les bactéries ou les levures. Ces recherches d'abord fondamentales cherchent à comprendre la vie proprement dite, mais également, dans le cas de microbes pathogènes, les modes de vie et les déterminants de leur caractère pathogène. La tuberculose, la maladie du légionnaire, le paludisme et plus encore les pathogènes qui en sont à l'origine sont au centre des travaux. Le département participe à des programmes de recherches internationaux tels que le Malaria Genomic Epidemiology Network. En génétique humaine, les études portent sur les populations et leur sensibilité ou résistance aux épidémies. Cinq laboratoires du département utilisent l'informatique comme principal outil d'études. Ils analysent les interactions entre des réseaux biologiques complexes, pratiquent des analyses *in silico* de génomes pour notamment en faire apparaître les propriétés biologiques. Ils gèrent également des bases de données essentielles aux chercheurs.

Génétique humaine

L'unité de Génétique évolutive humaine se concentre sur les différents facteurs (sélection, démographie, génomique) impliqués dans la variabilité du génome humain et cherche à reconstruire une partie de l'histoire de l'humanité. Elle étudie également la diversité dans les régions génomiques impliquées dans la réponse immunitaire ou l'interaction hôte-pathogène avec laquelle on peut découvrir les traces de la sélection naturelle. En utilisant une approche évolutive, l'unité cherche à savoir comment les agents infectieux ont exercé des pressions sélecti-

repères

● L'HISTOIRE DES PYGMÉES ET DES AGRICULTEURS BANTOUS D'AFRIQUE CENTRALE

L'unité de Génétique évolutive humaine a étudié l'histoire démographique et génétique des Pygmées et des agriculteurs bantous de l'Afrique centrale. Les deux groupes auraient commencé à diverger à partir d'une population ancestrale commune il n'y a pas plus de 70 000 ans. Ils sont restés isolés les uns des autres, avant

d'échanger à nouveau des gènes, il y a 40 000 ans, par l'intermédiaire de mariages entre femmes pygmées et hommes agriculteurs. Ces résultats pourraient servir de base à l'étude de l'impact de la sédentarisation sur l'évolution du génome et en particulier sur la vulnérabilité ou la résistance à certains agents pathogènes.

ves sur les gènes humains, quels gènes ont joué un rôle biologique chez les hôtes survivants, quel est le rôle des gènes dans l'immunité.

Les chercheurs ont permis d'identifier un ensemble de plus de 580 gènes qui ont vraisemblablement contribué à la diversité morphologique des populations et à leurs différences en termes de sensibilité aux maladies. Ce travail ouvre des pistes d'investigation importantes pour l'étude des gènes de prédisposition à différentes pathologies.

Avec environ 20 000 gènes constituant notre génome, les raisons d'être unique ne manquent pas. Il serait limitatif d'attribuer une caractéristique à un gène. La notion de réseau complexe d'interactions entre ces gènes est au contraire indispensable à appréhender. Ainsi les recherches de génétique humaine de l'Institut Pasteur sont multifactorielles : ce sont tous les déterminants génétiques qui interviennent dans un phénomène au sein d'une population naturelle qui sont étudiés. C'est le cas pour l'étude de la sensibilité ou la résistance au paludisme ou à la tuberculose par exemple.

Génétique et bactéries

Plusieurs unités étudient la génomique de bactéries modèles ou pathogènes. L'unité de Plasticité du génome microbien étudie par exemple la capacité des bactéries à acquérir et échanger des gènes, une étonnante façon d'évoluer rapidement et efficacement. Concernant le bacille de la tuberculose, les recherches menées par l'unité de Génétique mycobactérienne visent à comprendre, au niveau moléculaire, les interactions entre ce pathogène et les cellules du malade infecté, en vue de développer de nouveaux moyens de pré-



vention et de traitement contre la maladie. Les scientifiques cherchent aussi à comprendre les facteurs de l'hôte impliqués dans l'infection, et ont par exemple permis l'identification du récepteur majeur du bacille sur ses cellules cibles.

La légionnelle, une bactérie pathogène, est au centre des recherches de l'unité de Biologie des bactéries intracellulaires qui ont comparé le contenu génomique de dizaines de souches de cette bactérie responsable de la « maladie du légionnaire ». Leur étude ouvre la voie à la mise au point de tests de diagnostic rapide, qui font aujourd'hui défaut pour la surveillance de l'envi-

repères

● LES CUTs : CRYPTIC UNSTABLE TRANSCRIPTS

L'unité de Génétique des interactions macromoléculaires a fait une découverte fondamentale dans la façon dont s'expriment les gènes chez les cellules eucaryotes. Chez les bactéries, la régulation des gènes se fait habituellement au moment de la transcription.

L'équipe a montré que chez les levures, modèles de cellules eucaryotes, la polymérase qui met en œuvre la transcription des gènes en ARN le fait de façon aléatoire, et dans les deux directions à partir d'un point donné du brin d'ADN. Ces ARN, appelés CUTs, naissent et meurent presque instantanément par un complexe de dégradation très efficace.

Ils ont une durée de vie très courte et sont très difficiles à observer. En créant des mutants lui permettant d'observer une dégradation ralentie des ARN, l'unité a caractérisé le phénomène et cartographié tous les sites où il se produit chez la levure.

ronnement et donc pour une prévention efficace de la légionellose.

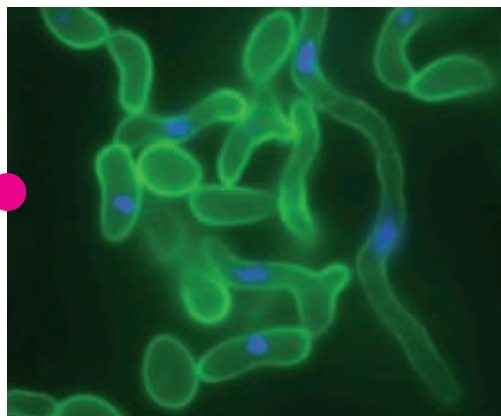
D'autres unités utilisent des méthodes de génomique moderne pour caractériser les souches de bactéries comme les streptocoques ou les *Vibrio*. Elles étudient notamment l'évolution de ces bactéries.

La biologie synthétique pour reconstruire la cellule

La biologie synthétique marque une évolution importante de la recherche biologique actuelle. Elle combine les principes et moyens du génie génétique pour créer des molécules informatives différentes de celles qui existent dans la nature, visant à construire des systèmes et des fonctions biologiques nouveaux (génome artificiel, nouveaux acides aminés...). Une de ces motivations : produire artificiellement des génomes plus performants que ceux qui ont été naturellement produits ou qui pourraient l'être naturellement. L'augmentation de la complexité, l'introduction de nouvelles fonctionnalités dans les acides aminés sont de véritables défis pour la biologie des prochaines années.

Le groupe de Biologie systémique a ainsi modifié la bactérie *Escherichia coli*, une bactérie intestinale, afin de démontrer le mécanisme permettant de passer d'un état monocellulaire à un état pluricellulaire. Les bactéries fabriquées étaient interdépendantes et ne pouvaient vivre les unes sans les autres. Les recherches de l'unité de Génétique des génomes bactériens ont conduit à l'élargissement du code génétique et, par là, à la synthèse d'acides aminés totalement nouveaux.

Cellules de *Candida albicans*, champignon unicellulaire responsable de candidoses. Noyaux en bleu.



Les levures : des champignons si proches de l'homme

Les levures sont des champignons unicellulaires qui partagent une origine évolutive commune suffisamment récente avec les animaux et donc avec l'homme. On les retrouve partout dans l'environnement : sur les plantes, les hommes, dans la fermentation alcoolique et la fabrication du pain, dans les tubes digestifs d'insectes... Certaines d'entre elles sont des pathogènes de l'homme comme *Candida albicans*, une levure qui peut être mortelle et pour laquelle il n'existe pas d'antibiotique. Ces levures sont des modèles pour étudier les mécanismes fondamentaux du fonctionnement d'une cellule eucaryote, mécanismes pour la plupart transposables aux cellules humaines.

L'unité de Biologie et pathogénicité fongique, qui étudie ces levures, cherche notamment à savoir comment se forment les biofilms de ces champignons, à caractériser la voie de signalisation qui engendre la pathogénèse. Elle réalise également le typage de souches. Cette unité a caractérisé un nouveau mécanisme, la perte d'hétérozygotie qui fait évoluer les génomes de cette levure.

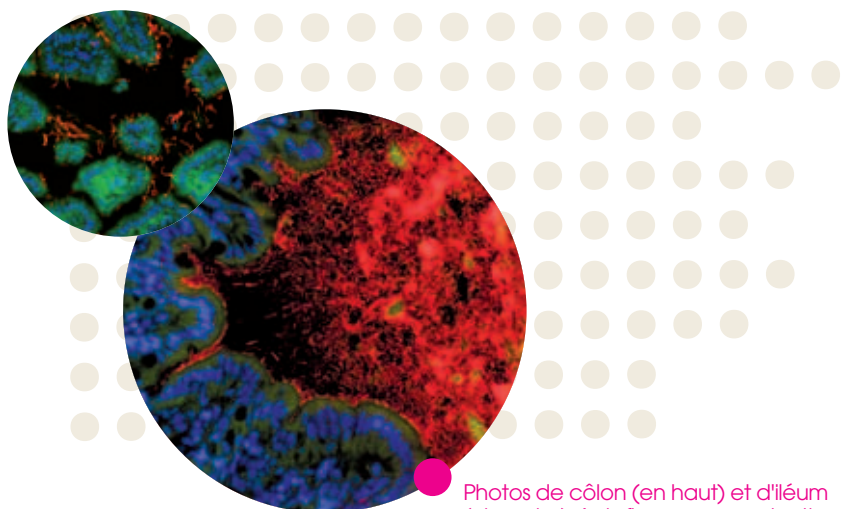
L'instabilité des génomes et leurs conséquences tant au niveau de l'évolution que des pathologies génétiques chez l'homme font l'objet de recherche au sein de l'unité Génétique moléculaire des levures. Les scientifiques ont découvert un nouveau mécanisme moléculaire responsable de la duplication fréquente et aléatoire de grands morceaux de chromosomes conduisant à un déséquilibre du nombre de gènes et à des instabilités génomiques.

Séquençage et génotypage

Le département bénéficie d'un nouvel équipement de séquençage haut débit à la pointe de la technologie, un véritable point fort de l'Institut Pasteur. C'est une révolution dans le domaine de l'étude des populations de micro-organismes pathogènes, de l'expression génétique et surtout de la modification des génomes et de l'épigénèse. La plate-forme de génotypage réalise quant à elle le typage des organismes pathogènes et la génétique des populations. Enfin, l'équipe Intégration et analyse génomique met en œuvre des méthodes informatiques pour l'analyse et la gestion des données génomiques et postgénomiques afin de faciliter leur analyse par des algorithmes multiples.

Le département comprend 11 unités de recherche, trois groupes à cinq ans, un laboratoire et deux plates-formes. Près de 200 personnes y travaillent. Deux équipes du département Infection et épidémiologie et une équipe d'un institut du Réseau international des Instituts Pasteur y sont associées. Les recherches qui y sont menées vont des travaux les plus fondamentaux à des études cliniques, en passant par la construction de modèles murins permettant d'analyser *in vivo* les mécanismes responsables de maladies humaines.

Immunologie



Photos de côlon (en haut) et d'iléum (ci-contre). Autofluorescence des tissus en vert, bactéries commensales en rouge, noyaux des cellules en bleu.

Immunité innée et immunité acquise

On sait maintenant que nous avons « deux systèmes immunitaires » : un système immunitaire ancien et un système immunitaire moderne. Le système ancien confère une immunité « innée ». Les cellules, principalement myéloïdes, qui le constituent possèdent des récepteurs pour un nombre restreint de « motifs » moléculaires conservés par de nombreux micro-organismes, elles peuvent ainsi agir sur les pathogènes et les détruire. Ces cellules étant nombreuses et fonctionnelles d'emblée, la réponse immunitaire innée est immédiate.

Le système immunitaire moderne confère une immunité « acquise ». Les lymphocytes qui le constituent possèdent des récepteurs capables de « reconnaître » spécifiquement de très nombreuses molécules (les antigènes). Parce qu'un lymphocyte n'exprime qu'un seul de ces récepteurs, parce que le nombre de lymphocytes est fini et parce que le répertoire du système immunitaire est immense, les lymphocytes capables de reconnaître un antigène donné sont peu nombreux. Ils doivent d'abord se multiplier et se différencier en cellules productrices d'anticorps ou en cellules cytotoxiques par exemple, pour agir sur l'antigène. La réponse immunitaire acquise prend plusieurs jours pour s'établir.

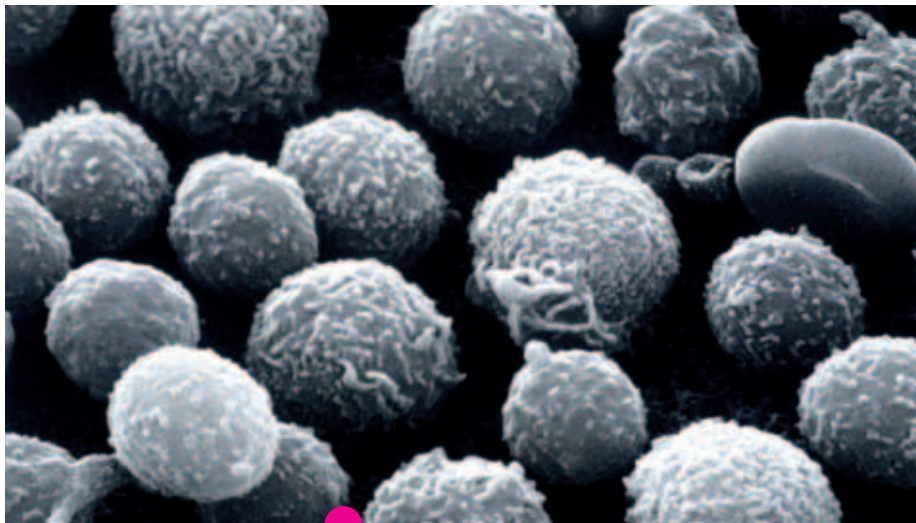
Le système immunitaire moderne n'a pas remplacé l'ancien, tous deux coopèrent. Des cellules de l'immunité innée, les cellules dendritiques, captent et dégradent l'antigène, puis associent les fragments qui en dérivent à leurs molécules d'histocompatibilité pour les « présenter » aux

repères

● BACTÉRIES ET SYSTÈME IMMUNITAIRE EN ÉQUILIBRE

Le groupe à cinq ans Développement des tissus lymphoïdes étudie les interactions entre la flore commensale et le système immunitaire. Le déchiffrement de ce dialogue a révélé comment s'établit et se maintient l'homéostasie intestinale. La reconnaissance des bactéries intestinales par

les récepteurs de l'immunité innée induit la constitution et la maturation des tissus lymphoïdes impliqués dans l'immunité adaptative qui contrôle en retour la flore commensale.



Lymphocytes et hématie
(membrane lisse)
en microscopie
électronique à balayage.

lymphocytes T. Cette coopération est nécessaire pour que se développe une immunité acquise. Lorsque des anticorps ont été produits, ceux-ci se fixent sur des récepteurs pour les anticorps exprimés par de nombreuses cellules myéloïdes, auxquelles ils confèrent de véritables récepteurs d'antigène. Les anticorps « enrôlent » les cellules de l'immunité innée dans l'immunité acquise.

Le département étudie la différenciation des cellules des deux systèmes et leur organisation en tissus lymphoïdes, la mise en route des réponses immunitaires innée et acquise et leurs effets biologiques, protecteurs et pathogènes, les mécanismes de régulation qui les contrôlent et leurs dérèglements.

Développement et homéostasie du système immunitaire

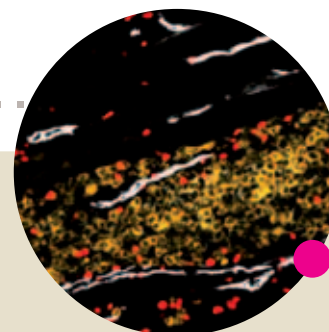
Certaines équipes étudient la construction du système immunitaire, à partir des tous premiers précurseurs hématopoïétiques qui apparaissent dans le sac vitellin chez l'embryon de souris et leur organisation en tissus lymphoïdes. Une équipe explore les mécanismes qui engendrent les mutations somatiques qui contrôlent l'affinité des anticorps. D'autres étudient l'homéostasie qui maintient l'équilibre des différentes populations lymphoïdes après qu'elles se sont multipliées au cours de la réponse immunitaire, et comment des mécanismes de mort cellulaire sont programmés qui éliminent les cellules autoréactives et les cellules transformées.

Réponses immunitaires et pathologies

Les réponses immunitaires protègent contre les infections, contre certains cancers aussi. Des équipes étudient les mécanismes protecteurs de l'immunité anti-infectieuse ou anticancéreuse. 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

repères



Visualisation
de l'entrée des
lymphocytes T
cytotoxiques
(rouge) dans la
tumeur (jaune).

LES LENTEURS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE EN CAUSE

Le groupe à cinq ans Dynamique des réponses immunes a visualisé en temps réel, par microscopie à deux photons, des interactions *in vivo* entre cellules T cytotoxiques CD8 et cellules tumorales, dans un modèle

de thérapie cellulaire. L'étude a révélé que les cellules T tuent les cellules tumorales individuellement par un processus qui dure en moyenne six heures. Cette lenteur explique en partie l'inefficacité du système immunitaire à éliminer les cellules cancéreuses.

l'auto-immunité, ou lorsque leur intensité est trop importante, comme dans les maladies inflammatoires et allergiques. Les réponses immunitaires doivent donc être étroitement contrôlées. Plusieurs équipes étudient les mécanismes de régulation qui assurent ce contrôle, leurs dérèglements et, éventuellement, leur utilisation à des fins thérapeutiques.

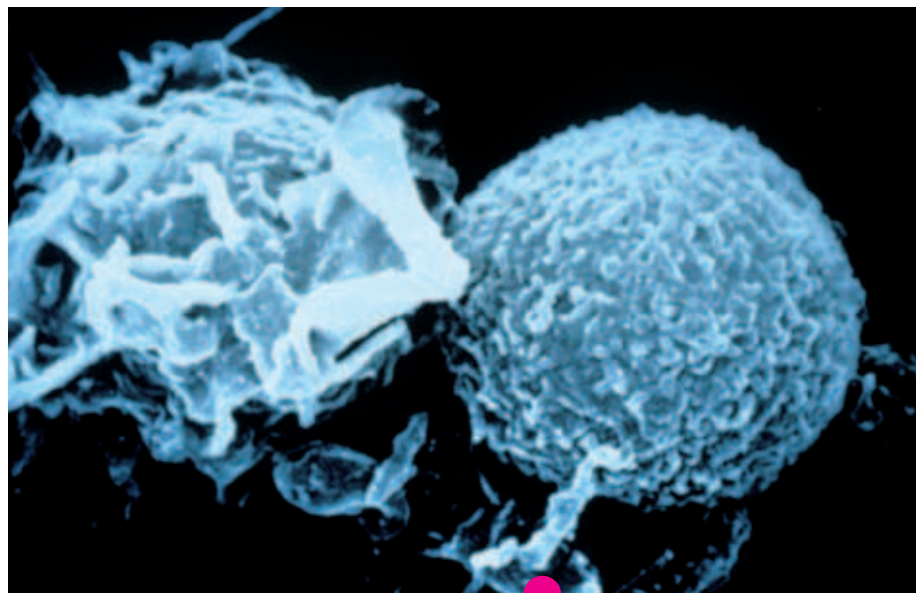
Des souris et des hommes...

Les techniques de recombinaison génétique et de transgénèse ont permis la construction de souris génétiquement modifiées qui fournissent de puissants outils analytiques pour déterminer les rôles biologiques des molécules immunitaires. Les souris ne sont cependant pas des hommes. Le département s'est donc impliqué dans la construction et l'étude de souris « humanisées » chez lesquelles des molécules clés du système immunitaire, voire les cellules immunitaires, auront été remplacées par leurs homologues humains.

Ainsi, des souris dont les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité ont été remplacées par leurs équivalents humains deviennent capables de présenter les antigènes de la même façon que l'homme. Ces souris permettent d'explorer l'immunité antivirale et d'identifier des peptides immunogènes pour l'homme, qui pourront être utilisés pour produire des vaccins.

De même, des souris dont les récepteurs d'anticorps ont été remplacés par leurs homologues humains permettent d'explorer les maladies inflammatoires induites par des anticorps comme les allergies ou certaines maladies auto-immunes. Elles permettront également d'évaluer l'efficacité et la toxicité d'anticorps thérapeutiques et de les optimiser.

Enfin, des souris dépourvues de système immunitaire, parce que les gènes dont l'expression est nécessaire au développement des cellules immunitaires ont été inactivés, peuvent être « reconstituées » par des cellules lymphoïdes humaines et acquérir ainsi un système immunitaire humain. Elles permettent d'étudier les réponses immunitaires humaines... chez la souris. Elles peuvent également accepter des tissus humains comme des cellules hépatiques et être infectées par des virus responsables de maladies humaines comme l'hépatite C. Elles permettent donc d'étudier les réponses immunitaires des cellules humaines *in vivo*.



Contact entre macrophage (à gauche) et lymphocyte en microscopie électronique à balayage.

Rapport entre les immunologies fondamentale et clinique

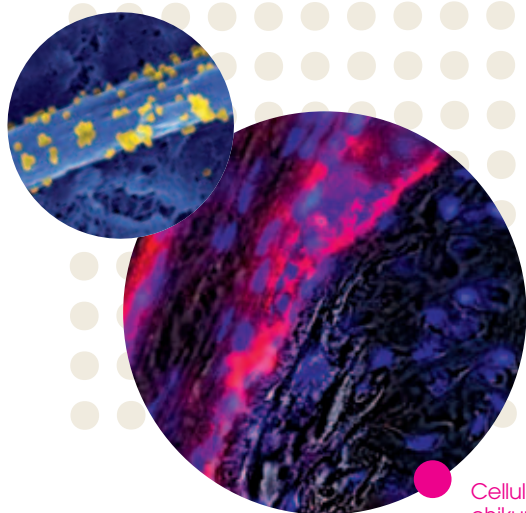
Le département s'est engagé dans la recherche en immunologie humaine. Il est en effet important de confronter les résultats de la recherche fondamentale, observés dans des modèles, *in vitro* ou *in vivo* chez l'animal, à la réalité de la physiologie et des pathologies humaines.

Dans ce but, un centre d'Immunologie humaine (CIH) a été créé en 2008, où peuvent se rencontrer et travailler ensemble chercheurs et cliniciens. Le CIH a pour objectif non seulement de développer une recherche translationnelle permettant d'appliquer à des situations cliniques des concepts développés dans des modèles expérimentaux, mais également et, peut être surtout, d'élaborer les modèles expérimentaux permettant de répondre aux questions posées par les pathologies humaines. La pathologie est souvent un formidable révélateur de la physiologie. Rattaché au département d'Immunologie et à l'Imagopole, le CIH est ouvert aux chercheurs de l'ensemble du campus et aux cliniciens intéressés.

Un centre d'Immunologie humaine a été créé en 2008, où peuvent se rencontrer et travailler ensemble chercheurs et cliniciens.

Multidisciplinaire, le département a notamment recours à l'immunologie, l'épidémiologie, la bactériologie, la virologie pour étudier les maladies infectieuses dans leur globalité : réservoirs et modes de transmission des agents pathogènes, facteurs de virulence des pathogènes, processus physiopathologiques de l'hôte, réponse immunitaire innée et place des vaccins.

Infection et épidémiologie



Cellules infectées par le virus du chikungunya. Le virus est coloré en jaune (en haut) et en rouge (ci-contre).

Parmi les infections étudiées : les infections nosocomiales, pulmonaires, fongiques, entériques, la listériose, les méningites, la coqueluche, la résistance aux antibiotiques, le sepsis, le sida, la rage, le chikungunya, les hépatites virales et des viroses émergentes. Des maladies souvent graves qui sont des problèmes de santé publique.

La réactivité face aux maladies émergentes

Les maladies infectieuses émergentes sont une vraie menace pour la santé humaine, et la lutte contre ces nouveaux agents pathogènes est une priorité de l'Institut Pasteur. Ainsi, le département comprend la Cellule biologique d'intervention d'urgence (CIBU), disponible 24 heures sur 24 et 7 jours sur 7, qui intervient sur l'émergence à potentiel épidémique. Beaucoup de ses travaux portent sur la grippe aviaire. D'autres sont axés sur les facteurs d'émergence dans le réservoir environnemental comme les facteurs susceptibles de faciliter le passage du virus de la grippe aviaire à l'homme. La CIBU s'appuie sur des centres de référence, elle a des compétences particulières pour aider au diagnostic des agents biologiques ou pour établir ce diagnostic. Avec la CIBU, l'Institut Pasteur bénéficie d'un dispositif d'intervention très réactif.

Les voies de recherche

Les chercheurs du groupe à 5 ans Micro-organismes et barrières de l'hôte ont découvert le mécanisme moléculaire permettant à *Listeria monocytogenes*, bactérie responsable de la listériose, de traverser la barrière placentaire chez la femme enceinte.

repères

● DIAGNOSTIC INFECTIEUX POUR LA MALADIE DE VERNEUIL

L'équipe du centre médical de l'Institut Pasteur a découvert grâce à la collaboration fructueuse de scientifiques et de cliniciens que la maladie de Verneuil, une affection cutanée chronique souvent traitée par corticoïdes, pourrait être une maladie infectieuse.

En effet, les traitements par antibiothérapies se sont révélés très efficaces. Ces observations ouvrent de nouvelles voies d'investigation très prometteuses.

Le laboratoire des Bactéries pathogènes entériques, qui comprend le Centre national de référence (CNR-Salm) ainsi que le centre collaborateur de l'OMS pour les *Salmonella*, a participé au séquençage de 19 souches représentatives de la biodiversité de *Salmonella enterica*, dont 11 provenaient de la collection du CNR salmonelles. Après analyse, il apparaît que l'évolution des génomes se caractérise par une perte continue de gènes ainsi qu'une sélection adaptative de mutations conférant la résistance aux antibiotiques chez les souches asiatiques.

Recherche biomédicale et santé publique

Une étude multisite menée par l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes en collaboration avec les Instituts Pasteur du Réseau international a mis en évidence l'importance de la pneumocystose parmi les infections pulmonaires opportunistes chez les patients infectés par le VIH en Asie, alors qu'elle est beaucoup plus rare en Afrique. Un algorithme diagnostique de la pneumocystose reposant sur des critères cliniques, radiologiques et biologiques simples a d'ailleurs été développé pour les pays d'Asie.

Dans le cadre de ses travaux sur la cryptococcose, cette maladie opportuniste affectant particulièrement les personnes infectées par le VIH, l'unité de Mycologie moléculaire a défini des paramètres biologiques justifiant la prescription d'imagerie cérébrale indépendamment de l'existence de troubles neurologiques au moment du diagnostic. Les conclusions de ces études ont ensuite été étayées par une étude observationnelle sur le

meilleur protocole thérapeutique à mettre en œuvre.

L'unité Immunité antivirale, biothérapie et vaccins a été chargée de suivre les réponses immunologiques lors d'un essai clinique visant à évaluer l'efficacité d'un vaccin oral contre *Shigella*, la bactérie responsable de la forme épidémique de la shigellose, une maladie diarrhéique grave et souvent meurtrière. Ce vaccin s'avère bien toléré et induit une réponse immunitaire dont le niveau laisse présager une protection satisfaisante après une seule administration. Les chercheurs ont désormais l'espoir de pouvoir développer un vaccin efficace et facile à administrer.

De nombreuses études cliniques sont conduites avec des cliniciens et des centres hospitaliers partenaires.



repères

● DE NOUVEAUX RÉSULTATS SUR LE CHIKUNGUNYA

Les chercheurs du groupe à cinq ans Micro-organismes et barrières de l'hôte ont développé le premier modèle animal capable de mimer les formes sévères et bénignes de la maladie véhiculée par le virus du chikungunya. Ces travaux ont permis d'identifier les cibles tissulaires et cellulaires principales du virus. En outre, grâce à une vaste étude

prospective réalisée chez plus de 7 500 femmes enceintes, la transmission mère-enfant de ce virus a été prouvée, montrant un risque de transmission accru au moment de l'accouchement.



Les maladies à prévention vaccinale et les conséquences de la vaccination généralisée sur la transmission de la maladie, sur l'évolution du germe ciblé et l'immunité de la population, sont l'objet des études menées par l'unité de Prévention et thérapie moléculaires des maladies humaines. En 2008, celle-ci a montré que la vaccination contre la coqueluche à l'aide de la bactérie entière inactivée est un succès si la couverture vaccinale est élevée. Mais cette immunité reste limitée dans le temps et contrôle uniquement les germes identiques aux souches vaccinales. Circulent toujours des germes légèrement différents et tout aussi virulents. Ceux-ci sont la cible de vaccins sous-unitaires pouvant contrôler l'ensemble des isolats virulents, comme cela est le cas pour la diphtérie. Cette étude a abouti cette année à la modification des recommandations vaccinales françaises qui ont étendu la couverture vaccinale à tous les personnels de santé et à tous les adultes n'ayant pas bénéficié de vaccination au cours de ces dix dernières années.

Du lit du malade au laboratoire

Au travers de plusieurs unités spécialistes des risques épidémiologiques, des centres nationaux de référence qu'il héberge, mais aussi du centre médical et du centre de recherche vaccinale et biomédicale, le département développe une importante activité de santé publique. Pour mener à bien ces investigations chez l'homme, de

nombreuses études cliniques et épidémiologiques sont conduites avec des cliniciens de centres hospitaliers partenaires.

Par exemple, l'unité Cytokines et inflammation a pour objectif d'identifier les mécanismes moléculaires qui régissent l'altération du statut immuno-logique des patients en soins intensifs les rendant particulièrement susceptibles de développer des infections nosocomiales. Par ailleurs, elle met en place des études pour définir la combinaison idéale de biomarqueurs qui permettrait de définir de façon précoce et fiable la survenue d'infection.

Les unités collaborent également beaucoup avec les instituts du Réseau international, dont une quarantaine de chercheurs sont rattachés au département. En réalisant un tiers de la recherche clinique de l'Institut Pasteur, les équipes du département appliquent les principes de la recherche translationnelle : du lit du malade au laboratoire et du laboratoire au lit du malade, ils permettent la mise en application médicale des résultats issus de la recherche fondamentale et réciproquement.

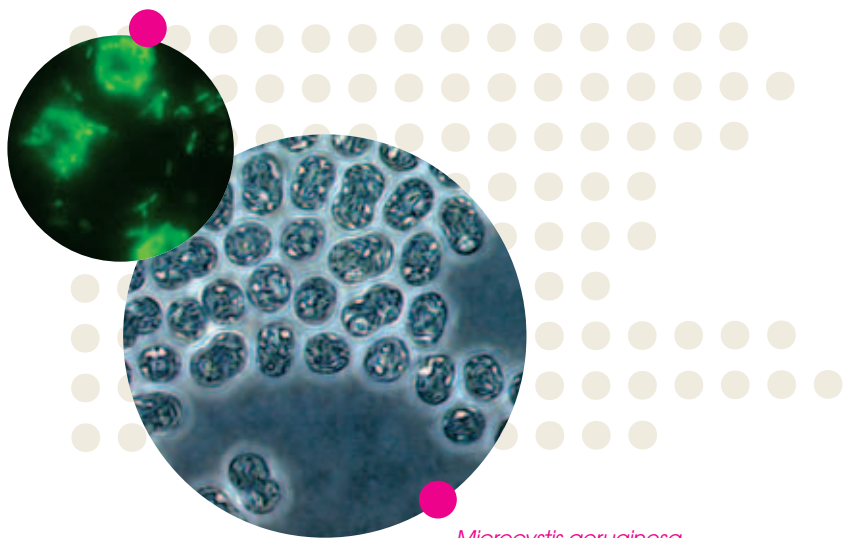
Un enseignement unique sur le risque infectieux

Le mastère de Santé publique, mis en place récemment au sein de l'école Pasteur-CNAM de Santé publique, représente un moyen important de renforcer la recherche en santé publique de l'Institut Pasteur : surveillance, essais cliniques, vaccinologie, entomologie et microbiologie médicale sont autant de parcours possibles de la spécialisation « risque infectieux » du mastère, grâce notamment aux 11 cours créés lors de ces cinq dernières années. Ce mastère développe des collaborations avec les chercheurs des Instituts Pasteur du Réseau international qui interviennent dans les cours dispensés.

Quand bactérie rime avec infection, les méningites, la peste, la maladie du charbon ou les maladies nosocomiales deviennent des sujets de recherche du département de Microbiologie. Mais, au-delà de ces pathologies, ce sont les secrets du monde microbien en tant que tel qui intéressent les chercheurs.

Microbiologie

Étude sur le développement de biofilm : adhésion de bactéries (bâtonnets verts) sur des particules micrométriques.



Microcystis aeruginosa, cyanobactérie d'eau douce.

Les scientifiques du département de Microbiologie travaillent sur divers micro-organismes (bactéries, archées, parasites) et leurs virus. Ils cherchent d'abord à connaître leur mode de vie unique et leurs interactions avec l'environnement en dehors de toute action pathogène. Ils étudient également les principes pathogènes de ces systèmes modèles avec l'objectif plus appliqué de trouver de nouveaux traitements aux infections bactériennes. Au cours des dix dernières années, l'intérêt pour la microbiologie a rebondi, grâce à l'évolution spectaculaire de la génomique, de l'imagerie cellulaire et de l'écologie moléculaire. Autant d'outils et d'approches utilisés par les chercheurs. Le département regroupe aussi les collections de l'Institut Pasteur, comme la collection de champignons et la collection de bactéries qui contient la première collection au monde de cyanobactéries.

Des micro-organismes pathogènes

Plusieurs unités du département s'intéressent à des micro-organismes pathogènes à l'origine de maladies graves, souvent mortelles : la peste, la maladie du charbon ou Anthrax, les maladies nosocomiales, l'ulcère et le cancer gastrique causé par la bactérie *Helicobacter pylori*, le botulisme... Les principales activités de l'unité de recherche des *Yersinia* (bactérie responsable de la peste) portent par exemple sur l'analyse des transferts horizontaux de gènes, l'évolution bactérienne, les bases moléculaires de la pathogenèse, les réponses immunitaires, physiopathologiques et génétiques de l'hôte à l'infection, et la résistance aux antibiotiques des espèces pathogènes.

repères

● DES VIRUS STABLES POUR LES NANOTECHNOLOGIES

L'unité de Biologie moléculaire du gène chez les extrémophiles travaille sur des archées, ces microorganismes se trouvant dans les sources chaudes terrestres, et les virus qui les infectent. Ce sont des virus aux formes particulières dont les protéines sont très stables à haute température et peuvent être intéressantes dans des utilisations biotechnologiques.

Les scientifiques ont notamment démontré qu'on pouvait greffer des molécules réactives sur des particules virales qui permettraient d'assembler d'autres structures. Ces structures seront ensuite utilisées pour construire de nouveaux matériaux plus complexes pour les nanotechnologies par exemple.



Les bactéries pathogènes à Gram positif (entérocoques, streptocoques et staphylocoques) sont responsables d'au moins un tiers des infections bactériennes chez l'homme, dont les angines, les méningites et pneumonies, ainsi que des intoxications alimentaires, des maladies de peau et des infections graves à choc toxique. L'activité de l'unité de Biologie des bactéries à Gram positif vise à élucider les bases moléculaires de la virulence de ces bactéries pour mieux comprendre le scénario physiopathologique du processus infectieux et contribuer au développement de nouvelles thérapeutiques ou d'outils pour le traitement des infections qu'elles causent.

Des bactéries telles que les spirochètes font aussi l'objet de recherches.

Elles sont la cause de la syphilis, de la maladie de Lyme et de la leptospirose. L'unité de Biologie des spirochètes étudie les facteurs de virulence chez les leptospires pathogènes. Elle a développé cette année les premiers outils génétiques capables d'inactiver les gènes de ces bactéries. Des techniques importantes pour déterminer la fonction de ces gènes.

Un mode de vie sous surveillance

Dans la plupart des environnements, les bactéries se développent associées aux surfaces et forment des populations fixées et enrobées d'une matrice

autoproduite appelée biofilm. Fréquemment nuisible en milieux industriels, la formation de biofilms sur l'instrumentation médicale constitue une source de contamination contribuant au développement d'infections nosocomiales.

L'unité Génétique des biofilms cherche à identifier les facteurs cellulaires essentiels pour la formation du biofilm mature et à mettre en évidence des fonctions et des réponses physiologiques caractéristiques de cet environnement (échanges génétiques, adhésion, communication interbactérienne, modalités de résistance aux antibiotiques).

Ces travaux pourraient également fournir des pistes pour le développement de stratégies destinées à prévenir ou contrôler la formation de biofilms dans des situations où ceux-ci constituent un problème sanitaire, industriel ou écologique.

Des unités travaillent sur le transport et les membranes des bactéries qui contribuent à leur alimentation. Le fer, par exemple, est essentiel pour de nombreuses réactions enzymatiques, mais il est peu soluble. Pour satisfaire leur besoin en fer, les bactéries ont développé des systèmes pour le solubiliser et le séquestrer. L'unité des Membranes bactériennes se consacre principalement à l'étude d'un système original d'acquisition de l'hème, cette molécule qui assure le transport du fer. Elle entre dans la structure de nombreuses protéines dont l'une des plus connues est l'hémoglobine. Les études englobent aussi bien la régulation de l'expression des gènes que la détermination du mécanisme d'action de chacune des protéines de ce système d'acquisition de l'hème.

repères

● PREMIER SÉQUENÇAGE DU GÉNOME D'UNE CYANOBACTÉRIE D'EAU DOUCE

L'unité des Cyanobactéries a réalisé le séquençage du génome d'une cyanobactérie d'eau douce hépatotoxique du genre *Microcystis*, très répandue sur les cinq continents. Lors des proliférations de la cyanobactérie *Microcystis aeruginosa*, un nombre restreint de génotypes est sélectionné au sein des populations. Cette sélection s'opère

à une échelle très locale. Ces changements dans la composition génotypique des populations en phase de prolifération sont liés en partie à la sélection et la contre-sélection de clones capables ou non de produire des toxines hépatiques (microcystines). Ce même résultat a été observé chez une autre cyanobactérie, *Planktothrix agardhii*.

Des bactéries aux intérêts écologiques

Apparues il y a environ trois milliards d'années, les cyanobactéries sont à l'origine de la présence d'oxygène sur notre planète. Colonisant la plupart des écosystèmes, elles peuvent constituer une source de nuisances pour l'homme et son environnement, notamment par leur capacité à synthétiser des toxines. L'unité des Cyanobactéries développe les connaissances sur le génome, la physiologie et la biodiversité de ces cyanobactéries pour mieux comprendre leurs capacités adaptatives dans des conditions environnementales fluctuantes, élucider le rôle et les voies de biosynthèse des métabolites secondaires toxiques et/ou bioactifs qu'elles produisent, et exploiter leurs potentialités biotechnologiques.

La résistance aux antibiotiques et les alternatives thérapeutiques

Le groupe Biologie et génétique de la paroi bactérienne étudie le métabolisme du peptidoglycane (PGN), qui confère rigidité et forme à la bactérie. L'objectif à long terme est de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques en ciblant le métabolisme du PGN et de mieux comprendre les mécanismes de résistance aux antibiotiques, un véritable problème de santé publique.

Les bactéries peuvent aussi modifier la cible de l'antibiotique ou l'antibiotique lui-même. L'unité des Agents antibactériens étudie les mécanismes moléculaires de résistances aux antibiotiques chez

 14 unités, 1 collection de bactéries et 1 collection de champignons

les bactéries: le support génétique, les mécanismes biochimiques, l'expression hétérospécifique, l'évolution et la dissémination de la résistance aux antibiotiques. L'unité a récemment mis en évidence un nouveau véhicule de transfert de gènes des bactéries aux cellules de mammifères.

De nouvelles alternatives aux antibiotiques sont également à l'étude. Les bactériophages, ces virus qui infectent uniquement des bactéries, n'ont cessé d'être exploités par les chercheurs comme moyens de lutte contre les bactéries, puis comme modèles pour l'étude de mécanismes cellulaires fondamentaux (réplication, transcription, régulation...) et, plus récemment, comme outils en biotechnologie. L'unité Biologie moléculaire du gène chez les extrêmophiles effectue des recherches sur les relations bactériophages/bactéries. Ces études devraient permettre de mieux appréhender l'utilisation des bactériophages pour combattre les bactéries infectieuses: c'est la phagothérapie.

● UNE NOUVELLE APPROCHE POUR L'ÉTUDE DES BIOFILMS

L'unité Génétique des biofilms a développé une approche multidisciplinaire combinant biophysique, cytométrie en flux et génétique bactérienne, qui permet la mesure simultanée de plusieurs paramètres avec une résolution de quelques secondes lors des interactions bactéries-surfaces.

Cela donne des informations nouvelles sur les étapes très précoces de l'adhésion et ouvre des perspectives pour l'étude de la physiologie des bactéries en contact avec des surfaces, une étape déterminante pour le développement du biofilm.

L'originalité des recherches menées dans le département est celle d'une recherche fondamentale qui vise à comprendre les principes du fonctionnement du système nerveux, ceux qui relèvent de l'inné, de l'acquis et de leur dialogue. Ainsi, les recherches portent-elles sur plusieurs pathologies, handicaps et anomalies de comportements : autisme, certaines maladies neurodégénératives, surdité et dépendance tabagique.

Neuroscience



En bas et en haut (à plus fort grossissement), touffes ciliaires des cellules ciliées impliquées dans la transmission du signal sonore chez la souris.

Au cours des dernières années, les analyses génétiques menées par plusieurs unités du département ont permis des avancées spectaculaires dans la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires dont l'atteinte est à l'origine de ces déficits. Les équipes de recherche s'attachent au décryptage des fonctions du système nerveux à différents niveaux : moléculaire, cellulaire, dialogue synaptique (physiologie synaptique et sa physiopathologie dans le cadre de l'autisme) et circuits neuronaux. Le département s'attache aussi à développer des techniques d'imagerie, de génétique et de biologie moléculaire dont la résolution ouvre de nouveaux champs d'investigation.

Une connaissance fine du système nerveux central

... À l'échelle moléculaire

Le groupe à cinq ans Récepteurs-canaux s'intéresse aux récepteurs spécifiques du cerveau qui sont activés par l'acétylcholine et la nicotine. Ses travaux ont permis d'identifier et d'isoler des ancêtres de ces protéines chez les bactéries, ces derniers possédant une structure simplifiée favorable aux études structurales. Ce groupe a ainsi pu établir la première structure tridimensionnelle à résolution atomique d'un récepteur bactérien dans son état actif (étude réalisée en collaboration avec l'unité Dynamique structurale des macromolécules).

... Au niveau des circuits neuronaux

L'acétylcholine, un neurotransmetteur, joue un rôle important dans le système nerveux central, où il est impliqué dans la mémoire et l'apprentissage, et dans le système nerveux périphérique. L'unité de Neurobiologie intégrative des systèmes choli-

repères

● DISTORDRE LES SONS POUR MIEUX ENTENDRE

Une étude menée par l'unité de Génétique et physiologie de l'audition a révélé comment l'oreille interne distord les sons : cette distorsion fait partie des étapes essentielles de traitement des messages sonores par l'organe de l'audition, avant qu'ils ne soient codés sous forme de signaux électriques pour être transmis au cerveau.

Elle améliore l'intelligibilité de la parole. Cette avancée permet d'améliorer l'interprétation de certains tests audiologiques de pratique courante, et en particulier utilisés pour dépister la surdité du nouveau-né.

nergiques s'intéresse à la façon dont l'acétylcholine module les réseaux dopaminergiques qui sous-tendent certaines fonctions cognitives et notamment celle dite « de la récompense ». Ces chercheurs étudient également l'addiction à la nicotine. Ils ont pour objectif de comprendre la composition moléculaire et cellulaire des réseaux neuronaux mis en jeu et établissent des corrélations entre présence d'un récepteur particulier à un neurotransmetteur dans un sous-type cellulaire donné et un comportement particulier. Ils ont commencé à explorer comment le système cholinergique, et donc la nicotine, protège contre les neurodégénérescences présentes dans les maladies de Parkinson et d'Alzheimer.

••• Ses propriétés de plasticité et de renouvellement

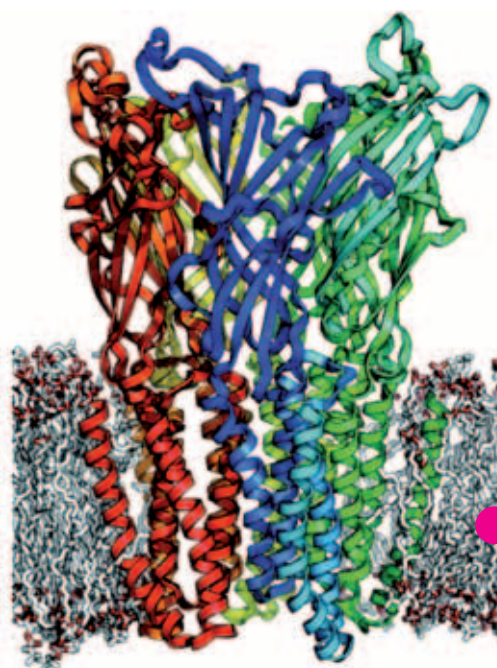
L'unité Perception et mémoire vient d'identifier une nouvelle source de production de neurones dans le cerveau adulte. Ces travaux apportent la preuve des capacités intrinsèques du cerveau à s'autoréparer. Ils ouvrent ainsi des perspectives inattendues pour le développement de thérapies, notamment pour le traitement des pathologies neurodégénératives, comme la maladie de Parkinson ou la chorée de Huntington. L'équipe a montré que les cellules souches de type glial, capables de se transformer en neurones, sont localisées non seulement dans la zone sous-ventriculaire du cerveau, mais également tout le long d'un tunnel dans lequel migrent les nouveaux neurones, ainsi que dans le bulbe olfactif. Les régions dites « neurogéniques » du cerveau adulte sont donc bien plus vastes que l'on croyait. Cette équipe étudie aussi le rapport que ces cellules entretiennent avec les réseaux cellulaires préexistants.

L'approche génétique au cœur des recherches

••• Élargir les connaissances sur la surdité et sur les principes du fonctionnement du système auditif

La surdité sévère ou profonde touche un enfant sur 700 à la naissance et un enfant sur 500 avant l'âge adulte. Pour les enfants sourds profonds à la naissance, l'acquisition du langage parlé est particulièrement difficile. Un quart des personnes au-delà de 65 ans souffre de « malentendance », ce qui gêne leurs échanges conversationnels et conduit à l'amenuisement de leurs liens sociaux. L'unité de Génétique et physiologie de l'audition

On sait aujourd'hui que dans les pays développés, environ les trois quarts des surdités du sujet jeune sont héréditaires.



Structure tridimensionnelle d'un ancêtre bactérien des récepteurs nicotiniques, représenté enchâssé dans la membrane externe.

● STRUCTURE TRIDIMENSIONNELLE D'UN HOMOLOGUE DU RÉCEPTEUR NICOTINIQUE

Le groupe à cinq ans Récepteurs-canaux a établi la première structure tridimensionnelle à résolution atomique d'un récepteur bactérien dans son état actif, récepteur ancêtre du récepteur des vertébrés à l'acétylcholine et à la nicotine, en collaboration avec l'unité Dynamique structurale des macromolécules. Les données obtenues ouvrent de nombreuses

perspectives pour comprendre les mécanismes qui assurent la communication neuronale, ainsi que leur modulation par les drogues (nicotine, alcool) et les composés thérapeutiques (anxiolytiques, anesthésiques généraux). Elles aideront aussi à la conception de nouvelles molécules actives sur ces récepteurs.

s'attache à élucider les mécanismes moléculaires du fonctionnement de la cochlée, organe sensoriel auditif. L'approche génétique développée a permis d'élucider plusieurs aspects de son développement et de son fonctionnement et en particulier de la touffe ciliaire, la structure réceptrice du son des cellules sensorielles auditives. Ils ont ainsi identifié une vingtaine de gènes dont le déficit conduit à une surdité. Ainsi, on sait aujourd'hui que dans les pays développés, environ les trois quarts des surdités du sujet jeune sont héréditaires. Ces recherches ont permis d'améliorer grandement la qualité du conseil génétique donné aux familles et la prise en charge des malentendants. Elles permettent de prévenir certaines formes de surdité héréditaire déclenchées par la prise de certains médicaments ou l'exposition au bruit et de faire bénéficier des enfants, qui en étaient jusque-là privés, d'une implantation cochléaire grâce au décryptage des atteintes dans chacune des formes de surdité. La maladie de Usher qui associe une cécité par atteinte de la rétine à la surdité est un axe majeur des recherches de cette unité, tant sur le plan de la connaissance fondamentale que du transfert de ces connaissances pour guider le développement d'approches thérapeutiques.

La surdité de la personne vieillissante ou presbycusie fait aussi l'objet de recherches qui visent à la découverte de ses facteurs de prédisposition génétique et environnementaux, dans un objectif de prévention et de traitement.

... L'amélioration de la vie des autistes

Plus d'un enfant sur 200 souffre d'autisme, un syndrome complexe caractérisé par des altérations graves du développement dans la communication et les interactions sociales.

L'autisme ne peut être diagnostiqué avant l'âge de 3 ans. Dans la majorité des cas, il s'accompagne d'un retard mental. Dans le cas contraire, on

parle d'autisme de haut niveau. Il n'existe pas de thérapie de l'autisme. L'unité Génétique humaine et fonctions cognitives a identifié des mutations génétiques associées à l'autisme. Elle a récemment découvert *Shank3*, un gène impliqué dans la mise en place des contacts entre les neurones, c'est-à-dire de la formation de synapses.

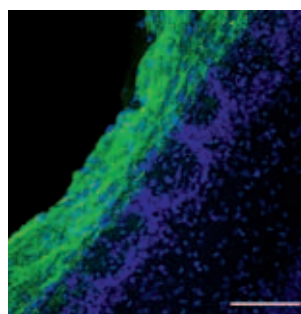
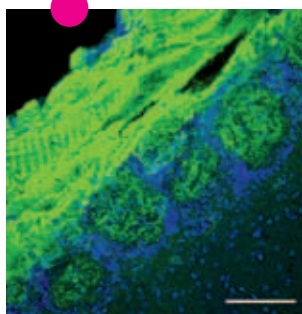
L'équipe s'intéresse aussi à une hormone qui joue un rôle essentiel dans la régulation des rythmes biologiques, la mélatonine. Plusieurs études avaient trouvé des taux bas de mélatonine chez des patients atteints d'autisme. Les chercheurs de cette unité ont montré que certains jeunes autistes présentaient des anomalies de la synthèse de cette hormone. Des applications thérapeutiques découlent directement de cette découverte : chez les enfants autistes, la prise de mélatonine améliore le sommeil.

Les espoirs de la thérapie génique

... Un essai thérapeutique pour la maladie de Sanfilippo en préparation

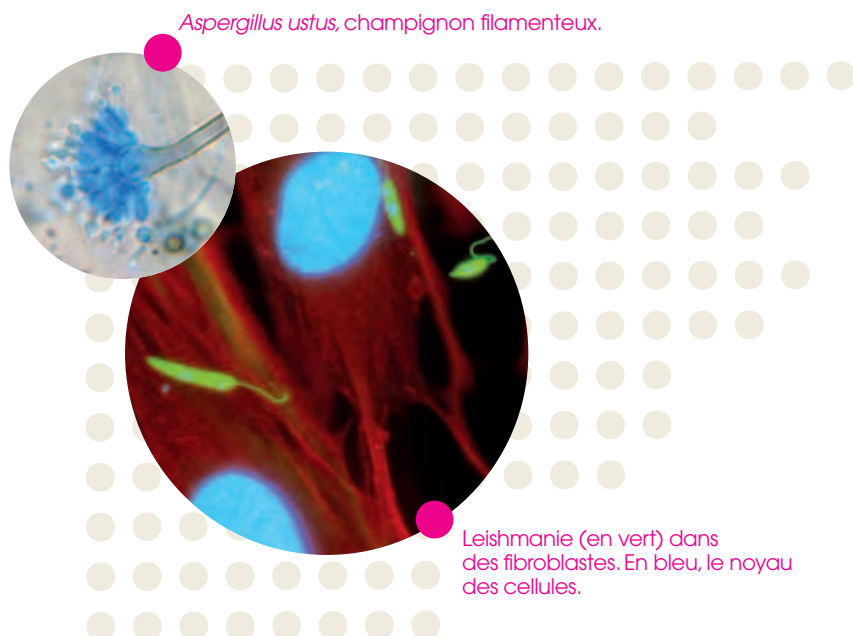
L'unité Rétrovirus et transfert génétique a montré que la thérapie génique pourrait être bénéfique dans la maladie de Sanfilippo. Cette maladie génétique rare de l'enfant est due au déficit d'une enzyme qui provoque l'accumulation de saccharides dans les cellules. Ses conséquences se manifestent dès l'âge de 3 ans par des troubles du comportement qui précèdent l'installation d'un retard mental qui va entraîner progressivement un arrêt de la parole, puis de la marche. À partir de 7 ou 8 ans, les enfants ne communiquent plus et sont fortement dépendants. Actuellement, il n'existe aucun traitement contre cette maladie. Après avoir démontré chez l'animal qu'en apportant aux cellules du cerveau l'enzyme qui leur manque, celles-ci retrouvent un état normal, l'unité prépare un essai de thérapie génique chez des enfants malades. Cet essai se réalisera avec le service de Neurologie pédiatrique de l'hôpital du Kremlin-Bicêtre. Pour pouvoir juger de l'efficacité de ce traitement chez les enfants, les chercheurs collectent des données épidémiologiques sur l'évolution naturelle de la maladie au niveau européen et travaillent à la définition des marqueurs biologiques qui permettent de mesurer les effets du traitement. Ils approfondissent également leur compréhension du dysfonctionnement au niveau des cellules nerveuses.

Une lésion de l'épithélium olfactif se traduit par l'absence d'innervation du bulbe olfactif. À gauche, le marquage en vert témoigne de la présence de terminaisons sensorielles issues de l'épithélium olfactif. En cas de lésions, photo de droite, il n'y a plus de terminaisons sensorielles innervant le glomérule du bulbe olfactif.



Le département étudie trois parasites eucaryotes majeurs responsables de maladies graves aux répercussions sanitaires et économiques importantes dans les pays en développement : *Plasmodium spp* (agent du paludisme), *Leishmania spp* (agent de la leishmaniose) et *Trypanosoma brucei* (agent de la maladie du sommeil), ainsi que le moustique *Anopheles* vecteur des *Plasmodium*. Il étudie également les mycoses à *Aspergillus fumigatus*, de pronostic souvent fatal chez les personnes immunodéprimées.

Parasitologie et mycologie



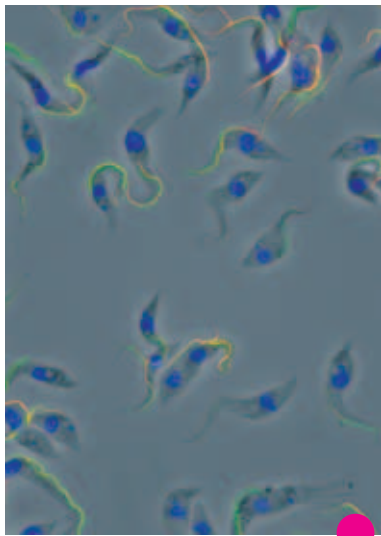
Les travaux du département associent recherche fondamentale sur des modèles *in vitro* et *in vivo* à des recherches biomédicales, des travaux de terrain et des essais cliniques de vaccins. De nouveaux modèles et outils expérimentaux sont développés pour mieux comprendre les interactions dynamiques que ces micro-organismes établissent avec leur hôte, les bases fondamentales du parasitisme et de la transmission par les vecteurs, de l'invasion de l'hôte par le champignon ainsi que les facteurs de virulence, la pathologie et les stratégies de survie de ces divers microbes. Les recherches de ce département ont bénéficié du soutien du fonds dédié Combattre les maladies parasitaires cofinancé par sanofi-aventis et le ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur.

Plasmodium et paludisme : un enjeu de santé publique

Le paludisme touche chaque année environ 500 millions de personnes dans le monde et provoque 1,5 million à 3 millions de décès. Aucun vaccin n'est aujourd'hui disponible. Les médicaments disponibles perdent de leur efficacité en raison des multirésistances développées par les *Plasmodium*. Quant aux moustiques *Anopheles* vecteurs, ils deviennent résistants aux insecticides. Les travaux du département visent à mieux comprendre les relations entre les microbes eucaryotes et leur(s) hôte(s) pour développer de nouveaux moyens de prévention, de traitement ou de contrôle de ces maladies. Les collaborations avec le Réseau international des Instituts Pasteur font partie intégrante de ces programmes.

La recherche fondamentale pour comprendre la relation hôte/parasite

Les recherches concernent toutes les phases du cycle biologique du parasite *Plasmodium*, depuis le moustique jusqu'à l'hôte mammifère. L'unité de Génétique et génomique des insectes vecteurs dissèque les bases génétiques de la transmission du parasite par le moustique anophèle. Une cartographie génétique du moustique a permis d'identifier des gènes contribuant à la résistance naturelle du moustique au parasite. L'unité cherche à développer de nouveaux outils



Trypanosoma brucei,
trypanosome africain,
agent de la maladie du
sommeil.

pour empêcher ou limiter la transmission par ce vecteur. L'Institut Pasteur possède avec le Centre de production et d'infection des anophèles (CePIA) un outil précieux pour produire en masse différentes lignées de moustiques vecteurs et étudier comment la physiologie des moustiques influence la transmission.

La phase d'invasion préhépatique et le développement intra-hépatique de *Plasmodium* qui précède la phase de développement au sein des globules rouges sont étudiés par l'unité de Biologie et génétique du paludisme. À l'aide d'imagerie quantitative chez un modèle murin d'infection, l'unité a mis en évidence un nouveau stade de développement du parasite, le développement dans la peau, et montré le rôle indispensable joué par la traversée cellulaire du parasite pour permettre le développement du parasite au sein des hépatocytes. L'unité a aussi développé de nouveaux outils puissants de mutagenèse conditionnelle. La phase hépatique des parasites chez l'homme est étudiée dans l'unité de Parasitologie médicale pour le parasite humain *P. falciparum*, qui associe développement de vaccins et recherche fondamentale sur les processus immuns interférant avec les stades intra-hépatiques et/ou les stades sanguins.

La phase de développement de *P. falciparum*, au sein des globules rouges, qui non seulement provoque la maladie mais également permet la transmission des parasites au moustique, est étudiée dans plusieurs modèles *in vitro*. L'unité d'Immunologie moléculaire des parasites analyse les étapes nécessaires à la pénétration du parasite dans le globule rouge et les modifications de la

membrane du globule rouge consécutives au remodelage par des protéines parasitaires. Ces modifications portent sur les propriétés mécaniques, adhésives et antigéniques du globule rouge infecté, et influencent le devenir des parasites dans la rate, un des acteurs majeurs de la clairance parasitaire.

L'unité Biologie des interactions hôte-parasite étudie les mécanismes moléculaires de l'adhésion des parasites aux cellules endothéliales et le contrôle de l'expression du répertoire de gènes impliqués dans ce processus.

Explorer les interactions leishmanies/hôtes mammifères: du niveau moléculaire à l'imagerie *in vivo*

Leishmania spp., parasite responsable de la leishmaniose, est transmis par un insecte hématoophage, la femelle phlébotome. C'est dans les zones tropicales et subtropicales où cohabitent les phlébotomes et le réservoir de mammifères sauvages que surviennent les leishmanioses humaines – leishmanioses cutanées et/ou viscérales.

L'unité d'Immunophysiologie et parasitisme intracellulaire explore comment *Leishmania* détourne ou remodèle les niches cellulaires – macrophages, cellules dendritiques – et tissulaires – peau, ganglion lymphatique drainant – pour s'établir durablement chez l'hôte mammifère. À l'aide de méthodes d'imagerie à haut contenu *in vitro* ou d'imagerie quantitative *in vivo*, l'unité a mis au point des systèmes expérimentaux qui permettent de cribler

repères

● VERS DE NOUVEAUX TRAITEMENTS ET MOYENS DE LUTTE CONTRE LE PALUDISME

Le laboratoire de Vaccinologie parasitaire étudie des candidats vaccins situés à la surface des formes infectant les globules rouges. Les recherches portent sur de nouvelles formulations permettant d'augmenter la réponse immune et les préparations de lots cliniques de protéines présentant un repliement mimant au mieux la conformation de l'antigène à la surface du parasite.

Un vaccin visant à protéger les femmes enceintes en empêchant la colonisation placentaire par les parasites est développé par l'unité Biologie des interactions hôte-parasite. Plusieurs vaccins sont en développement et en phase clinique dans l'unité de Parasitologie biomédicale. L'unité d'Immunologie moléculaire des parasites développe des recherches vers de nouveaux

l'efficacité de nouvelles molécules ciblant les leishmanies intracellulaires en cours de multiplication.

Le groupe à cinq ans Virulence parasitaire cherche à déchiffrer les voies de signalisation au cours du développement de *Leishmania* dans des cellules de mammifères. Il a identifié de nouvelles protéines-kinases et un nouveau complexe de protéines phosphorylées qui sont spécifiques du stade pathogénique du parasite. Ces nouveaux facteurs sont étudiés comme nouvelles cibles thérapeutiques.

Trypanosome et maladie du sommeil : explorer la biogenèse et le remodelage du flagelle du parasite

Maladie dite « négligée », la maladie du sommeil couvre environ 36 pays de l'Afrique subsaharienne dont 50 000 à 70 000 personnes seraient infectées chaque année. Le trypanosome responsable de cette pathologie a un flagelle qui lui permet de se mouvoir dans le sang et les tissus nerveux. Les recherches de l'unité postulante de Biologie cellulaire des trypanosomes visent à comprendre le rôle du flagelle dans la vie cellulaire du trypanosome, en particulier lors des phases précoces de l'infection chez la mouche tsé-tsé et l'hôte vertébré. Pour ce faire, l'unité a développé les outils pour étudier l'infection par imagerie avec des trypanosomes fluorescents. L'identification et l'analyse moléculaire de nouvelles protéines de membrane et l'étude de la biogenèse du flagelle et de ses éléments sensoriels auront des retombées dans l'étude de certaines maladies génétiques chez l'homme.

140 personnes

10 unités travaillent sur les parasites dont

6 sur le *Plasmodium*, parasite du paludisme

1 unité travaille sur les champignons

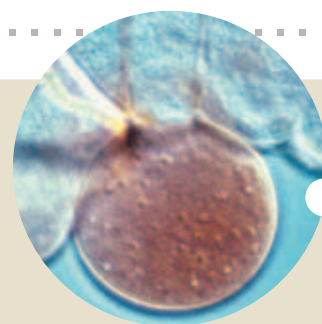
1 unité sur un insecte vecteur le moustique *Anopheles*

Les voies de recherche en mycologie

L'unité des *Aspergillus* étudie un champignon, *Aspergillus fumigatus*, dont les conidies, présentes dans l'atmosphère, sont inhalées par les êtres humains. Ce champignon provoque des pathologies respiratoires graves, souvent mortelles chez les patients immunodéprimés greffés ou sous traitement immunosuppresseur, et ce malgré des traitements antifongiques extrêmement onéreux. L'unité explore les interactions moléculaires et immunologiques entre l'hôte et le champignon au cours de l'aspergillose et étudie les différentes étapes de la biosynthèse de la paroi cellulaire, critique pour le développement de tous les champignons. Ces recherches ouvrent de nouvelles perspectives pour le diagnostic et le développement de nouvelles thérapeutiques ciblant des processus essentiels.

médicaments qui inhibent les protéases impliquées dans le processus d'invasion du globule rouge. En Guyane, au Cambodge, au Sénégal, au Niger ou encore à Madagascar, certains chercheurs rattachés au département de Parasitologie et mycologie de l'Institut Pasteur explorent l'impact du polymorphisme des populations de parasites,

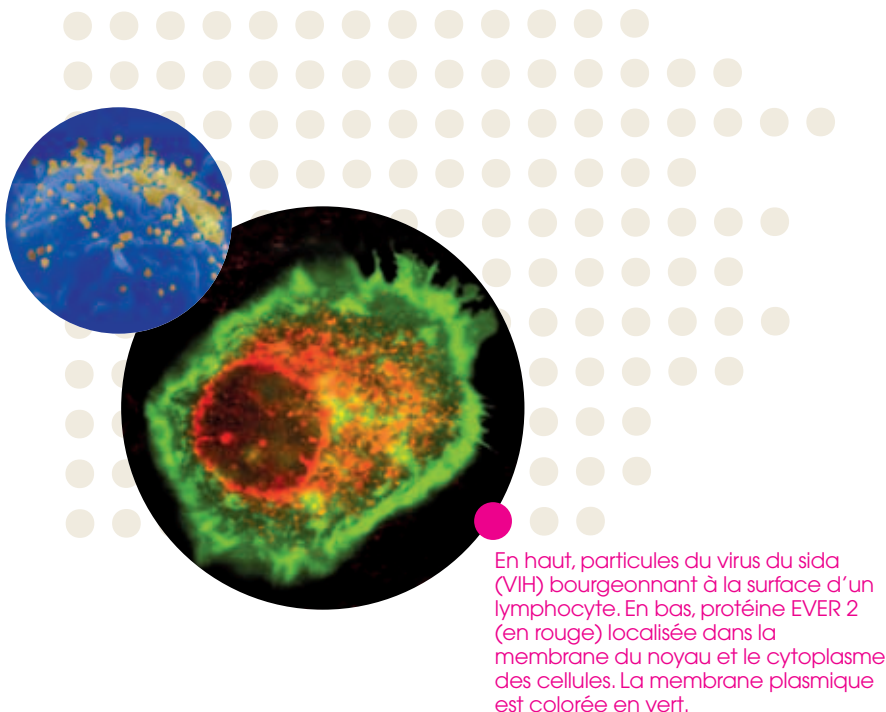
de vecteurs et des populations humaines *Plasmodium* dans diverses conditions épidémiologiques de transmission. Ils étudient les conséquences des politiques de contrôle mises en place et participent à la surveillance des résistances aux antipaludiques et aux insecticides.



Oocyste de *Plasmodium*, implanté sur la paroi du tube digestif du moustique, renfermant des sporozoïtes.

Les 22 unités du département sont spécialisées dans l'étude des virus, leur organisation moléculaire, les interactions virus/hôte et les déterminants de pathogénicité. Les mécanismes d'infection par un virus, son arrivée dans la cellule, sa multiplication, sa propagation dans l'organisme, sa transmission d'un individu à un autre, sa dissémination sont autant de sujets de recherche.

Virologie



Parmi les virus étudiés : les arbovirus transmis par des insectes et causant des maladies comme la dengue, la fièvre jaune, la fièvre de la vallée du Rift, les rétrovirus tels que le VIH ou le HTLV, des virus respiratoires, des virus à l'origine de cancers comme les papillomavirus ou les virus des hépatites B et C.

La compréhension de la pathogenèse virale

Des travaux visent à comprendre la pathogenèse virale et les mécanismes par lesquels un virus peut provoquer une maladie. La compréhension des réponses de l'hôte à l'infection, tant au niveau de la cellule infectée qu'à celui de l'organisme dans son ensemble, permet de clarifier ces mécanismes. Les papillomavirus humains, par exemple, sont à l'origine de lésions bénignes (verrues, condylomes) mais également de cancers ano-génitaux, en particulier les cancers du col de l'utérus. Or les HPV appartenant au genre *bêta* ne provoquent pas de lésions dans la population générale. Les chercheurs de l'unité Génétique, papillomavirus et cancer humain ont montré que deux protéines cellulaires (EVER1 et EVER2) contrôlent l'infection par les HPV. Ces protéines forment un complexe avec la protéine transporteuse de zinc ZnT-1 et régulent négativement le trafic du zinc dans la cellule et la synthèse de facteurs cellulaires nécessaires à la multiplication du virus. Une protéine virale (E5) est capable d'inhiber les protéines EVER et ZnT-1. L'absence de protéine E5 chez les HPV *bêta* pourrait expliquer le caractère asymptomatique de ces virus dans les conditions naturelles.

repères

● DES AFFECTIONS NEUROLOGIQUES EN PARTIE EXPLIQUÉES

Le virus HTLV-1, qui infecte 15 à 20 millions de personnes dans le monde, est associé à diverses manifestations cliniques, dont certains désordres neurologiques. Il pénètre le système nerveux central en franchissant la barrière hémato-encéphalique au moyen de lymphocytes de

la circulation sanguine. L'unité Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes a montré que les lymphocytes infectés par HTLV-1 sont capables d'altérer l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique en augmentant sa perméabilité aux petites molécules. Ils sont également

En collaboration avec les plates-formes technologiques, les scientifiques du département développent des essais de criblage sophistiqués pour identifier et valider des cibles virales utilisées ensuite dans la recherche de thérapies.

La sensibilité génétique à l'infection

En collaboration avec le département Génomes et génétique, les chercheurs étudient la sensibilité génétique ou la résistance aux maladies infectieuses et notamment pourquoi certaines personnes ou certaines ethnies sont plus résistantes que d'autres aux virus. Dans le cas du VIH, les chercheurs de l'unité de Régulation des infections rétrovirales s'intéressent à des sujets fréquemment exposés au virus mais non infectés. Ils cherchent à déterminer si leurs défenses naturelles sont à l'origine de leur protection contre le VIH. Ces travaux ont déjà permis de mettre en évidence l'implication de cellules de l'immunité innée. Ils sont réalisés avec les Instituts Pasteur du Cambodge, de Bangui et de Hô Chi Minh-Ville. Des recherches ont en outre suggéré que, chez certaines personnes, des mécanismes de résistance de cellules cibles à l'infection par le VIH contribuent à la protection contre l'infection. Des mécanismes de restriction qui affectent soit l'entrée virale, soit des étapes postérieures à l'entrée dans les lymphocytes ont notamment été identifiés.

Génétique inverse et candidats vaccins

Avec la génétique inverse, on peut maintenant introduire des mutations dans le génome viral et

Avec la génétique inverse, on peut maintenant introduire des mutations dans le génome viral et altérer l'expression de certaines protéines virales.

altérer l'expression de certaines protéines virales comme celle des facteurs de virulence afin de produire des virus atténués ou avirulents. L'unité de Génétique moléculaire des bunyavirus travaille sur le virus de la fièvre de la vallée du Rift, un virus qui affecte les ruminants et cause une fièvre hémorragique lorsqu'il est transmis aux humains. En 2008, le laboratoire a montré que le virus code pour une protéine non structurale NSs qui inhibe la réponse innée en réprimant le promoteur de l'interféron. Cette répression a un rôle majeur dans la virulence du virus. Ce laboratoire a montré qu'un virus dans lequel le gène de NSs est éliminé est un très bon candidat vaccinal.

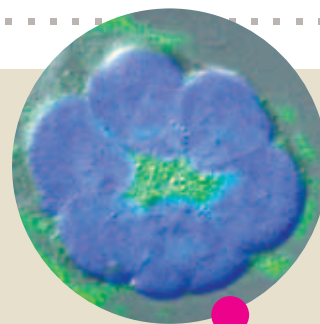
Surveillance et recherches cliniques

Les travaux de recherche fondamentale sont croisés avec des recherches cliniques impliquant le suivi de cohortes de patients.

Le Centre national de référence (CNR) de la grippe, par exemple, a identifié dans la saison 2007-2008 une émergence de virus résistant naturellement au Tamiflu, en absence de l'utilisation du médicament. L'unité de Génétique molé-

capables de migrer au travers de monocouches de cellules endothéliales, pouvant elles-mêmes être infectées par le virus. La corrélation de ces observations avec des données anatomopathologiques permet de mieux comprendre certains mécanismes impliqués dans la rupture de la barrière

hémato-encéphalique, événement déterminant dans le cadre de nombreuses pathologies neurodégénératives, qu'elles soient d'origine virale ou non.



Cellules endothéliales cérébrales (noyau en bleu) infectées par le virus HTLV-1 (protéine virale p24 en vert).



culaire des virus à ARN a alors montré que la résistance était liée à la mutation de l'enzyme virale, qui avait déjà été signalée comme affectant la viabilité du virus. La comparaison des activités enzymatiques de l'enzyme des souches circulant en 2008 avec celle du virus des saisons précédentes a montré une évolution naturelle ayant plus d'affinité pour le substrat, ainsi qu'une meilleure activité enzymatique. Ce résultat explique la meilleure viabilité des virus présentant la mutation.

De plus, le CNR des papillomavirus humains (HPV) nouvellement créé doit contribuer sous l'égide de l'Institut de veille sanitaire à la surveillance des

HPV en France. Une mission primordiale, dans le contexte de la récente arrivée des premiers vaccins contre l'infection par les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus.

La réactivité face aux maladies émergentes

En plus de son rôle d'observatoire microbiologique des maladies transmissibles connues, l'Institut Pasteur se doit d'être présent là où émergent des maladies nouvelles. Le département de Virologie est au centre de cette dynamique. Un groupe, dédié à la découverte de virus émergents et constitué de l'unité d'Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes, en interaction avec la CIBU, a été créé pour identifier rapidement de nouveaux agents pathogènes responsables de grandes crises sanitaires.

La virologie : discipline sans frontières

Le département met en œuvre de nombreuses synergies avec les autres départements de l'Institut Pasteur et des groupes du Réseau international des Instituts Pasteur. L'Institut Pasteur du Cambodge, par exemple, suit les cas de H5N1, en forte interaction avec l'unité de la grippe. À Madagascar, les équipes travaillent sur le virus de la poliomyélite.

En effet, la couverture de vaccination insuffisante dans cette région du globe a entraîné le virus à se recombiner avec des virus locaux, créant de nouveau des cas de poliomyélite, maladie pourtant quasiment éradiquée.

repères

● L'APOBEC3 SURPASSÉE

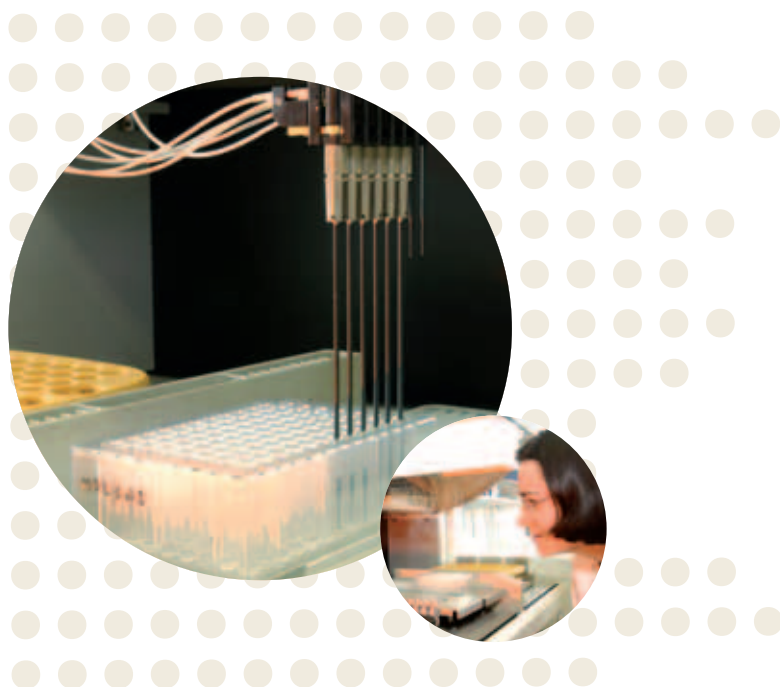
Au sein d'une cellule, la protéine APOBEC3 exerce son pouvoir antiviral en intervenant au moment de la transcription et de la réplication de l'ADN. L'apparition d'un grand nombre de mutations au cours de ce processus génère des virus totalement défectueux.

À partir de biopsie humaine, les chercheurs de l'unité de Rétrovirologie moléculaire ont investigué la possible action d'APOBEC3 sur le génome des papillomavirus humains (HPV), virus notamment responsable du cancer du col de l'utérus. Il s'avère que si les génomes de HPV1 et HPV16 présentent des mutations typiques de l'action d'APOBEC3,

en cas de surexpression de cette enzyme, le génome humain peut également en être la cible. D'ordinaire, ces altérations sont éliminées par les systèmes de corrections cellulaires, dépassés ici par le spectre trop important de mutations, conduisant la cellule infectée vers le cancer.

La recherche en biologie dépend de plus en plus de technologies complexes, coûteuses et en évolution rapide. L'Institut Pasteur a consacré des moyens importants pour le développement de ses plates-formes technologiques : la Génopole Pasteur-Île-de-France, l'Imagopole ainsi que des plates-formes offrant outils et expertise en biophysique, en séquençage de protéines, en transgénèse murine, un groupe de logiciels et banques de données, un centre de production d'anophèles et les collections de micro-organismes regroupées dans le centre de Ressources biologiques.

Plates-formes technologiques



Genopole Institut Pasteur

Le développement rapide de nouvelles technologies d'analyse moléculaire et génomique a transformé la recherche biomédicale. L'Institut Pasteur a mis en place des plates-formes technologiques permettant de mutualiser l'accès à ces technologies et à l'expertise nécessaire à leur application. Ces plates-formes regroupées au sein de la Genopole Institut Pasteur reflètent une cohérence, du séquençage des génomes à l'étude de leur fonctionnement et à la caractérisation des protéines qui en dérivent, cibles d'approches médicamenteuses et vaccinales modernes. Quatre-vingts chercheurs, ingénieurs et techniciens, aux compétences variées et complémentaires, participent à des projets dans les domaines de la recherche fondamentale et de la santé et ont cosigné plus de 70 publications en 2008.

L'analyse de l'information génétique est basée sur le séquençage des génomes complets et sur la caractérisation des polymorphismes. L'analyse ciblée de gènes candidats ou l'étude du polymorphisme à l'échelle du génome complet ont permis la découverte de gènes de prédisposition à différentes maladies chez l'homme ou dans des organismes modèles. L'étude du transcriptome au moyen de puces à ADN permet de comprendre la physiologie des micro-organismes et la réponse de l'hôte à une infection. Ces méthodes sont aussi appliquées à des questions comme l'identification de petits ARN régulateurs ou l'étude du développement de l'embryon.

La Genopole propose pour l'analyse des macromolécules un panel complet de technologies : allant de la production de protéines recombinantes dans des systèmes procaryotes ou eucaryotes à leur caractérisation par des méthodes physico-chimiques. Différentes technologies de protéomique et de biochimie analytique sont disponibles pour l'analyse de protéines purifiées ou de préparations complexes. Ces méthodes permettent d'aborder des problématiques très diverses sur les modifications post-traductionnelles des protéines, les régulations cellulaires, le trafic intracellulaire ou l'organisation des complexes macromoléculaires. L'automatisation de la cristallisation des macromolécules biologiques contribue au développement de la biologie structurale à l'Institut Pasteur. L'énergétique et la dynamique des macromolécules biologiques, leur assem-

La Genopole propose un panel complet de technologies : allant de la production de protéines recombinantes à leur caractérisation par des méthodes physico-chimiques.

blage en complexes et l'interaction avec des ligands peuvent être abordés au moyen de 15 instruments de biophysique. Cet ensemble cohérent d'approches a été labellisé en 2008 par le groupement d'intérêt scientifique IBISA et a reçu un support financier de la région Île-de-France.

La plate-forme Génomique des pathogènes et santé publique, soutenue par l'Institut de veille sanitaire, assure un soutien auprès des centres nationaux de référence et des laboratoires de veille microbiologique français, pour le typage des organismes pathogènes et la génétique des populations. Cette structure intervient aussi en cas de bio-urgence et fait partie du dispositif mis en place au sein de l'Institut Pasteur en cas de pandémie de grippe aviaire.

L'informatique a un rôle majeur pour le traitement des données produites par ces approches haut débit. L'équipe Intégration et analyse génomiques met en œuvre les méthodes informatiques pour l'analyse et la gestion des données génomiques et postgénomiques, afin de faciliter leur analyse par des algorithmes multiples.

L'installation du séquenceur très haut débit Solexa permet à la Genopole d'aborder des questions nouvelles comme l'analyse génomique des populations de micro-organismes pathogènes, la caractérisation des ARN codants et non codants et la modification des génomes responsable de régulations épigénétiques. Les applications vont de la compréhension du phénomène d'émergence, la découverte de nouveaux agents pathogènes, à l'analyse du développement des cancers. Un groupe de recherche fédérant des informaticiens de différentes équipes de la Genopole a été mis en place pour répondre aux défis (bio-)informatiques que représentent les informations générées par cette nouvelle technologie.

Imagopole

L'Imagopole ou Pôle dynamique moléculaire et fonctionnel regroupe quatre « plates-formes technologiques » : la Cytométrie en flux, l'Imagerie dynamique, la Microscopie ultrastructurale et très récemment le centre d'Immunologie humaine. Il fait partie de la Technopole de l'Institut Pasteur. Avec ses 35 ingénieurs-techniciens permanents de recherche, l'Imagopole est engagée dans des projets de recherche scientifique nécessitant des techniques conventionnelles ou élaborées d'imagerie au niveau moléculaire et/ou cellulaire. L'Imagopole propose à la communauté scientifique son expertise dans des techniques de pointe en imagerie optique, électronique et en cytométrie pour l'étude des maladies infectieuses.

Ce pôle a pour but de fournir aux scientifiques :

- l'accès aux technologies et expertises de pointe ;
- une contribution originale en termes de développement technologique pour les projets de recherche qui l'exigent ;
- des locaux labellisés « laboratoires biologiques » de niveaux P2 à P3, spécialement adaptés aux analyses de matériels biologiques permettant de réaliser des expériences sur cellules vivantes et sur des agents infectieux.

L'Imagopole a obtenu fin 2007 la certification ISO 9001-2000 pour la réalisation de prestations en microscopie photonique, électronique et en cytométrie. Cette certification valide l'engagement de l'Imagopole à améliorer en permanence la qualité de ses prestations et les relations avec ses utilisateurs.

••• 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). 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 responsables 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 chikungu-

nya. L'examen de matériels infectieux nécessitera l'installation de plus d'équipements dans des laboratoires sécurisés mais également l'acquisition de méthodes d'imagerie automatisée en cytométrie et en imagerie photonique permettant ainsi l'imagerie de cellule vivante à haut débit.

••• Quelques exemples de projets

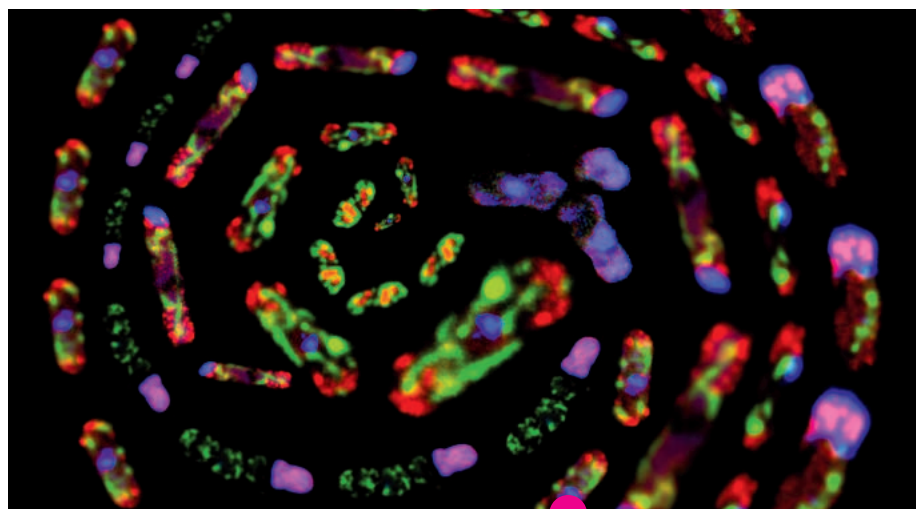
Développement d'une approche de microscopie corrélative

Les ingénieurs de l'Imagopole travaillent à la mise en place d'une approche corrélative qui permet de combiner les données obtenues par la (cryo-)microscopie à fluorescence avec l'information structurale obtenue en 2D par la (cryo-)MET et en 3D par (cryo-)tomographie électronique. La localisation de structures marquées en fluorescence sur l'échantillon congelé s'effectue par une nouvelle technique, la cryo-microscopie à fluorescence, implantée dans l'Imagopole. Cette nouvelle approche sera appliquée à différentes problématiques de l'Institut Pasteur, comme l'étude des bactéries pathogènes isolées ou les relations hôtes-pathogènes.

Acquisition de systèmes d'imagerie pour le criblage

L'étude des processus des maladies infectieuses nécessite l'analyse de la dynamique d'interaction hôte-pathogène aussi bien au niveau moléculaire que cellulaire. La localisation de ces événements au sein de cellules vivantes, leur mesure et leur quantification sont essentiellement basées sur l'utilisation des techniques d'imagerie. Ces techniques apportent des informations majeures et nouvelles pour comprendre les mécanismes à un niveau moléculaire, fonctionnel et structural. Entre autres, elles nécessitent l'analyse quantitative d'images à haute résolution en deux et trois dimensions, couplées à un échantillonnage statistiquement significatif.

En 2009, de nouveaux systèmes d'imageries à haut débit et à haute résolution pour le criblage de cellules adhérentes et non adhérentes seront mis à la disposition des scientifiques pour permettre d'avoir une information quantitative hautement résolue au sein d'une cellule unique associée à un échantillonnage élevé. Ces systèmes de criblage seront également reliés à une base de données qui permettra la visualisation,



Vue artistique de levures *Schizosaccharomyces pombe* analysées en microscopie à fluorescence à haute résolution. Acquisition et montage par L. Chatre, (Équipe de M. Ricchetti, département d'Immunologie et, depuis avril 2008, département de Génomes et génétique.)

l'analyse et le partage des images biologiques au sein de l'Institut Pasteur. Ce projet est financé par la région Île-de-France (projet SESAME 2007).

Développement d'un système pour l'étude de la distribution de l'oxygène dans les cellules

La bactérie *Shigella flexneri* infecte l'épithélium du côlon humain en envahissant les cellules épithéliales de faible pH et de faible teneur en oxygène. La bactérie provoque alors la phagocytose de la cellule et induit son apoptose. Ce qui provoque une dysenterie bacillaire chez l'homme.

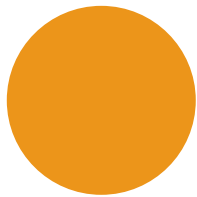
La recherche se concentre sur le développement d'un système permettant l'identification d'une corrélation entre la virulence bactérienne et la distribution d'oxygène dans les cellules et les tissus. Par l'utilisation de capteurs fluorescents sensibles à l'oxygène, est étudiée la distribution d'oxygène de cellules et de tissus, avant et pendant l'infection bactérienne. *Shigella flexneri* sera utilisée comme modèle bactérien, les variations de fluorescence seront suivies par la modulation du temps de vie du marqueur fluorescent.



de la santé publique
aux **applications**
de la recherche

Santé publique

Depuis sa création, l'Institut Pasteur a toujours contribué à l'amélioration de la santé par ses découvertes.



Il a mis en place les meilleures conditions pour faciliter et accélérer le passage de la recherche dite « académique » à ses applications : renforcement de la recherche clinique, collaboration avec le monde hospitalier mais également développement des partenariats avec le monde industriel. Au-delà d'un besoin de progrès médical accéléré, les situations d'alerte épidémique, voire pandémique, commandent des réactions immédiates. L'Institut Pasteur, grâce à ses structures spécialisées que sont les centres nationaux de référence pour la France et les centres collaborateurs de l'OMS pour le monde, est un acteur indispensable et reconnu pour la surveillance et la caractérisation des maladies infectieuses (expertise, diagnostic, surveillance, recherche).

- Recherche clinique et santé publique
- Centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS
- Applications de la recherche

L'Institut Pasteur a toujours contribué à assurer dans les meilleures conditions le passage de ses découvertes à leurs applications dans le domaine de la santé humaine. La direction médicale a pour mission de créer des passerelles avec le monde hospitalier pour renforcer les collaborations en recherche translationnelle et recherche clinique.

Recherche clinique et santé publique



La direction médicale coordonne des structures d'appui à la recherche clinique. La création du pôle intégré de Recherche clinique ou la redéfinition du périmètre de la plate-forme de Ressources biologiques témoignent de la volonté de l'Institut Pasteur d'articuler encore plus étroitement recherche clinique et recherche exploratoire.

La recherche clinique

••• Un pôle intégré de Recherche clinique (PIRC) en appui aux chercheurs

Ce pôle a en charge :

- les candidats vaccins actuellement en développement sur le campus dans les domaines du paludisme, du VIH et de la cancérologie. Le PIRC travaille en étroite collaboration avec le CIC Cochin et les industriels ;
- la coordination du comité de recherche clinique qui a pour missions d'examiner la conformité réglementaire, juridique, éthique et organisationnelle des projets de recherche clinique émanant des équipes pasteuriennes et des organismes extérieurs (type ANRS, AP-HP...) avec lesquels elles collaborent. Dans un contexte où le cadre réglementaire se durcit d'année en année, le comité de recherche clinique épaula et conseille les chercheurs du campus et du Réseau international des Instituts Pasteur dans leurs démarches le plus en amont possible. En 2008, 35 projets de recherche clinique ont été examinés par ce comité.

Un conseiller pour l'éthique de la recherche clinique a été recruté par la direction médicale



Une bio-banque est à la disposition des équipes de recherche et peut répondre aux besoins des autorités sanitaires.

en 2008 pour apporter son expertise, notamment sur les problématiques de mise en place de projets de recherche clinique dans les pays en développement.

... Un nouveau périmètre pour la plate-forme d'Investigation clinique et accès aux ressources biologiques (ICAReB)

La plate-forme d'Investigation clinique et accès aux ressources biologiques est une structure clé de la recherche clinique de l'Institut Pasteur. Certifiée ISO 9001 en 2007, elle assure le recrutement de cohortes de personnes en bonne santé et malades et gère une bio-banque ayant pour but d'héberger dans des conditions optimales du matériel biologique humain avec les données cliniques et biologiques attenantes. Cette bio-banque est à la disposition des équipes de recherche et peut répondre aux besoins des autorités sanitaires.

La mise en place et l'ouverture de cette plate-forme vers le monde hospitalier et les structures européennes et internationales (telles que l'OMS) de bio-banques est en cohérence avec la nouvelle

réglementation sur les collections biologiques et le besoin croissant d'accéder à du matériel biologique dans des conditions strictement encadrées aux plans réglementaire et éthique.

Elle est également en charge du recensement lancé par le ministère de la Recherche (décret n° 2007-1220 du 10 août 2007 relatif au prélèvement, à la conservation et à la préparation à des fins scientifiques d'éléments du corps humains, pris pour l'application, notamment des articles L. 1243.3 et L. 1243.4 du Code de la santé publique) de toutes les collections d'échantillons biologiques d'origine humaine, un chantier d'envergure qui mobilise l'ensemble des équipes de recherche du campus et du Réseau international des Institut Pasteur hébergeant de telles collections.

Le centre médical

... Les premiers pas vers la certification

Le centre médical de l'Institut Pasteur (CMIP) est la seule entité de l'institut en contact direct avec le public au travers du centre de vaccinations



internationales et de médecine des voyages, des consultations de maladies infectieuses et d'allergologie et du laboratoire d'analyses médicales.

L'année 2008 a été marquée par le lancement de la démarche de certification du CMIP qui vise à renforcer encore la qualité et la fiabilité des activités de soins et valoriser l'action du CMIP auprès du public et des acteurs de santé.

Le centre médical de l'Institut Pasteur est le premier centre médical à entamer ce processus, une démarche suivie de près par la Haute Autorité de santé qui pourrait s'appuyer sur cette démarche pilote pour conduire d'autres centres sur cette même voie.

Cinq groupes de travail impliquant le personnel du CMIP, un comité de pilotage restreint et le conseil de direction du CMIP sont impliqués dans cette démarche.

••• Formation médicale continue

La première session de formation médicale continue organisée conjointement avec le service infectiologie de l'hôpital Necker a vu le jour cette année. Elle vient illustrer le partenariat des deux établissements au travers du centre d'infectiologie Necker-Pasteur.

Trois sessions ont été organisées pour des médecins parisiens : « Prise en charge de l'infection à VIH : du diagnostic au suivi », « Vaccinations et conseils avant voyage », « Les bonnes pratiques dans le diagnostic et le traitement des maladies infectieuses communautaires ».

••• Recherche clinique

Le centre médical poursuit également une activité de recherche clinique active sur plusieurs projets : médicaments antirétroviraux contre le VIH, recherche de cause infectieuse à des pathologies telles que la maladie de Verneuil, troubles de l'olfaction, etc.

88 347 vaccinations

16 274 consultations
pour maladies infectieuses

8 046 consultations d'allergologie

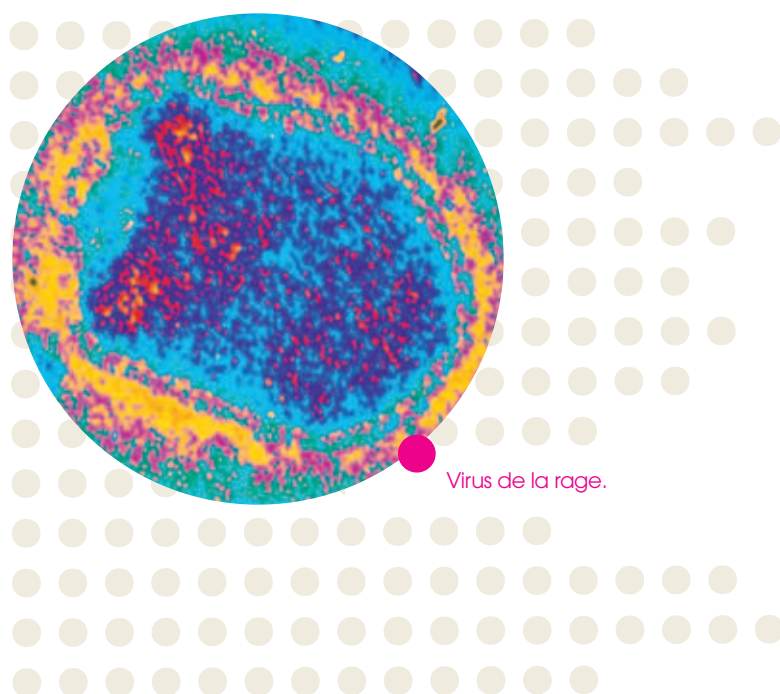
14 348 analyses
au laboratoire médical

+ 20 % par rapport à 2007

3 142 consultations sur la rage
(avec une capacité de
mobilisation immédiate
en cas d'alerte sanitaire)

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 de veille sanitaire.

Centres nationaux de référence et centres collaborateurs de l'OMS



Virus de la rage.

Vingt-trois unités de recherche de l'Institut Pasteur ont été désignées par le ministère de la Santé, pour cinq ans (mandat 2006-2010), comme CNR (21) ou laboratoires associés (2). Huit 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.

L'activité des CNR et CCOMS bénéficie de l'environnement scientifique des unités qui les hébergent et des structures d'appui, notamment la plate-forme de Santé publique et la Cellule d'intervention biologique d'urgence, pour développer des outils et des recherches utiles aux missions qui leur sont confiées.

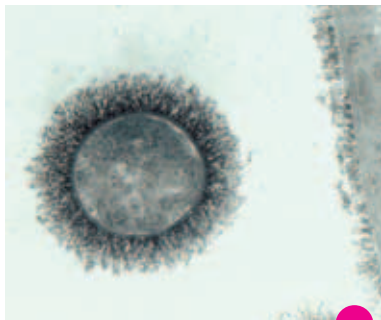
CNR du Virus *Influenzae*/Grippe (région Nord)

Le CNR du Virus *Influenzae* (région Nord) assure le suivi des souches circulantes au regard des souches vaccinales et de la sensibilité aux antiviraux.

Lors de la saison 2007-2008, l'épidémie de grippe d'intensité modérée a été dominée par la circulation de virus grippaux A(H1N1) et, de façon plus tardive, par celle des virus de type B. Les virus A(H3N2) n'ont été détectés que de façon sporadique. Au plan antigénique, la majorité des virus A(H1N1) et A(H3N2) ainsi que les virus de type B étaient distincts des souches vaccinales respectives. Cette saison a été marquée par l'émergence de virus A(H1N1) naturellement résistants à l'oseltamivir (Tamiflu®) en France comme en Europe avec une prévalence variant de 1 % pour l'Italie jusqu'à 67 % pour la Norvège. Dans le nord de la France, les virus résistants sont devenus majoritaires au cours de la saison. Selon un gradient géographique les prévalences s'établissant à 61 % pour le Nord-Ouest, 55 % en Île-de-France, et 40 % pour le Nord-Est.

CNR du Charbon

Trois cas de charbon humain sont survenus en décembre dans le département de la Moselle. Pour un des cas, l'identification a été réalisée à partir de la souche isolée chez le patient. Pour les deux autres, en l'absence d'isolement d'une souche, les patients ayant été placés sous antibiothérapie, le diagnostic rétrospectif a été réalisé par sérologie. Il a été montré qu'il s'agissait d'une contamination à partir d'un animal infecté (abatage clandestin d'un bovin), ce qui a déclenché une enquête épidémiologique.



Bacillus anthracis capsulé a un aspect chevelu. Il est l'agent de la maladie du charbon qui affecte les animaux à sabots (moutons, chèvres, vaches...) et éventuellement l'homme, mais n'est pas contagieuse (grossissement x 35 000).

CNR de la Coqueluche et autres bordetelloses

Le CNR de la Coqueluche et autres bordetelloses a poursuivi le développement d'outils diagnostiques de la coqueluche et l'analyse des isolats circulant en France.

Les isolats de l'ère prévaccinale ne circulent plus et ont été contrôlés par la vaccination des enfants avec un vaccin à germes entiers.

Cependant, des isolats tout aussi virulents continuent de circuler. Le remplacement du vaccin à germes entiers par un vaccin ne ciblant plus que la virulence devrait permettre de contrôler l'ensemble des isolats virulents si la couverture vaccinale chez l'adolescent et l'adulte est suffisamment élevée. La surveillance de la maladie doit donc se poursuivre, ce d'autant plus que quelques isolats dépourvus de l'expression de certains facteurs de virulence sont observés.

CNR pour la Rage

Au cours de l'année 2008, le CNR pour la Rage a dû faire face à un grand nombre d'alertes, qui ont entraîné une augmentation d'activité de près de 70 % ainsi qu'un accroissement du nombre de consultations et de traitements antirabiques en France.

Trois cas de rage canine liés à des importations illégales ont été identifiés par le CNR.

- Février : un cas en Seine-et-Marne (importation du Maroc) avec identification rétrospective d'une chaîne de transmission de deux cas de rage canine autochtone. La survenue de ce cas a entraîné la perte du statut de pays indemne de rage terrestre des animaux.

- Avril : un cas dans le Var (introduction illégale en Belgique provenant de république de Gambie).

- Novembre : un cas en Isère, (adoption en Espagne).

Le typage du virus a été réalisé très rapidement au CNR et a directement contribué à l'enquête épidémiologique. Le CNR a participé activement à la campagne d'informations et, pour le cas de Seine-et-Marne, grâce à une antenne mobile du centre antirabique de l'Institut Pasteur, à l'information et la prise en charge des patients et des sujets exposés justifiant d'un traitement antirabique.

Cette série de cas de rage canine ainsi que les deux cas isolés qui ont suivi sont sans précédent depuis 1924 en France. Ils soulignent l'importance de maintenir un niveau de vigilance élevé vis-à-vis de la rage en France et notamment du risque lié aux importations illégales d'animaux domestiques en provenance en particulier d'Afrique du Nord.

Par ailleurs, en mai 2008, le CNR a confirmé le diagnostic de rage chez un résident guyanais décédé au centre hospitalier de Cayenne. Le virus identifié est un lyssavirus provenant d'une chauve-souris hématophage, un virus enzootique dans cette région. Il s'agit du premier cas humain de ce type identifié dans le département de la Guyane. Le CNR a été un acteur central apportant son expertise scientifique, médicale et épidémiologique aux autorités sanitaires et aux centres antirabiques impliqués.

Le CNR contribue à limiter la propagation d'une nouvelle épizootie de rage canine en France ainsi que les conséquences en santé publique des cycles existant en France métropolitaine et dans les départements d'outre-mer.

repères

● CRÉATION DU CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS

L'unité de génétique Papillomavirus et cancer humain de l'Institut Pasteur a été désignée en 2008 Centre national de référence des papillomavirus humains (CNR HPV). Ce CNR a tout particulièrement pour mission la mise en place d'un réseau de laboratoires d'analyses virologiques afin de surveiller la distribution des papillomavirus chez

les femmes vaccinées et non vaccinées. Après la récente mise sur le marché des premiers vaccins préventifs contre le cancer du col de l'utérus, les analyses doivent permettre de détecter l'éventuelle émergence de nouveaux génotypes ou de variants des virus présents dans les vaccins. Des études épidémiologiques chez des femmes

CNR des Méningocoques

Le département de Seine-Maritime connaît depuis 2003 une situation d'hyperendémie d'infections invasives à méningocoques de séro-groupe B, en lien avec la circulation d'une souche particulière de méningocoque (B:14:P1.7,16.) Il n'existe pas de vaccin contre les souches du séro-groupe B.

Trois vaccins disponibles de type OMV (Outer Membrane Vesicale) exprimant l'ensemble des protéines d'enveloppe de la souche épidémique, ont été testés en Norvège, à Cuba et en Nouvelle-Zélande. Ce type de vaccin, et notamment le MenBvac™ norvégien, était susceptible d'aider au contrôle de la situation épidémique en Seine-Maritime. S'appuyant sur ces données, le CNR a montré :

- que la souche utilisée pour le vaccin norvégien était proche phénotypiquement et génotypiquement de la souche normande ;
- en collaboration avec l'Institut norvégien de santé publique (NIPH), que les anticorps des sérums de sujets vaccinés avec le vaccin MenBvac™ présentaient une activité bactéricide contre la souche locale à un titre équivalent à celui obtenu contre la souche vaccinale.

Ces résultats ont permis au comité technique des vaccinations de recommander la vaccination avec le vaccin MenBvac® des enfants et adolescents de 1 à 19 ans les plus exposés dans ce département. Le CNR a ensuite réalisé deux études chez les enfants vaccinés (1-5 ans), qui ont permis de montrer l'immunogénicité du vaccin et de modifier le schéma vaccinal initial en passant de trois doses plus un rappel à deux doses plus un rappel. Enfin, le CNR a participé en 2008 à une étude de

portage asymptomatique dans le même département pour mieux comprendre la circulation des souches B:14:P1.7,16.

CNR Bactéries anaérobies et botulisme

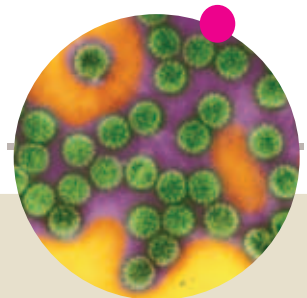
Au cours de l'année 2008, huit cas de botulisme ont été diagnostiqués (cinq cas de type A, trois de type B). Les cinq cas de type A (correspondant à deux foyers) ont développé une forme très sévère justifiant une réanimation intensive et une sérothérapie. Deux foyers de type A et un cas de type B avaient pour origine une cause alimentaire. Les autres cas concernaient un botulisme néonatal et un botulisme par blessure.

Le botulisme dans les élevages industriels de volailles, bien qu'en diminution par rapport à 2006-2007, reste préoccupant en 2008 (37 foyers positifs sur 95 analysés).

Plate-forme Génomique des pathogènes et santé publique (PF8)

Trois ans après sa création, les premiers projets initiés en collaboration avec ses laboratoires partenaires (notamment le CNRS) ont donné lieu à 15 articles en 2008. Une étude publiée dans *PLoS Pathogens* a permis de mieux comprendre l'évolution des souches de *Listeria monocytogenes* et de leur virulence. Un projet de bio-informatique a abouti à un système de standardisation et d'échange international de données de génotypage microbien par la méthode des « minisatellites ».

Papillomavirus.
Ils sont la cause de
néoplasies en général
bénignes (verrues) et
parfois malignes (cancer
du col de l'utérus).
Image colorisée.



non vaccinées ou immunodéprimées doivent en outre permettre d'estimer la prévalence et la nature des HPV présents au niveau de la sphère génitale.

Le CNR HPV assurera, pour les autorités sanitaires, des missions d'expertise, de surveillance, d'alerte,

de formation et d'assistance technique aux laboratoires. Il est notamment chargé d'évaluer les performances des tests de diagnostic susceptibles d'arriver sur le marché. Il devra développer de nouvelles techniques de génotypage des virus pour le diagnostic et de titrages des anticorps pour le suivi des personnes

vaccinées. Ces travaux fourniront des données utiles à l'Institut de veille sanitaire pour l'évaluation de la politique vaccinale. Ils permettront également de définir les génotypes devant être inclus dans les vaccins de deuxième génération contre les papillomavirus.



Applications de la recherche

L'Institut Pasteur a depuis toujours l'ambition de se situer au plus haut niveau de la recherche et au plus près de son utilité pour la société. Les résultats de sa recherche permettent la mise au point de nouveaux moyens de diagnostic, de prévention ou de traitement des maladies et donnent lieu à de nombreux brevets ou contrats de licence. Des partenariats avec le monde industriel sont noués pour faire bénéficier rapidement le public de ces avancées scientifiques.



L'Institut Pasteur a su conserver sa très grande liberté quant à ses axes de recherches, une force enviée par nombre de centres de recherche. Il noue également des partenariats avec le monde industriel pour faire bénéficier rapidement le public de ces avancées scientifiques et est engagé depuis peu dans un nouveau mode de collaboration avec les industriels de la santé aboutissant à des programmes de recherche en association, une démarche innovante pour faciliter le dialogue et construire une recherche efficiente.

Le développement des contrats de R et D : application et transfert de technologies

L'Institut Pasteur renforce sa stratégie de partenariats en développant le nombre et les montants individuels de ses contrats de R et D. La direction des Applications de la recherche et des relations industrielles contribue à la réalisation d'une cartographie des activités présentant les domaines d'excellence de l'Institut, unité par unité.

Programmes de recherche en association, démarches communes entre scientifiques de l'Institut et scientifiques industriels, accord de première information, participation commune à des congrès scientifiques, programmes internationaux... les démarches sont multiples et fructueuses.

Ainsi ont été passés en 2008 : 39 contrats de recherche, complétés par 20 contrats d'expertise, 32 contrats de consultance réalisés par les scientifiques de l'Institut à la demande d'industriels, et 41 contrats d'échange de matériel biologique, à côté de 86 contrats de licence qui permettent la mise sur le marché notamment de nombreux kits de diagnostic.

Les programmes globaux de recherche en association

Les programmes de R et D conduisent souvent les équipes à tenter d'insérer un programme de recherche dans le programme déjà existant d'un partenaire en apportant une technologie, une recherche de produits, des éléments diagnostic ou une approche vaccinale, insertion qui représente un challenge souvent complexe. Pourtant, les besoins des industriels ont changé : ils cherchent à

approfondir leurs connaissances en matière de recherches fondamentales et font évoluer leur modèle de recherche traditionnel. Le formidable essor des biotechnologies accentue ce mouvement.

Dans ce contexte, l'Institut Pasteur est à l'initiative d'une nouvelle démarche de partage d'expertise et de discussion stratégique proposant aux industriels une réflexion en commun sur leurs besoins et conduisant au financement de programmes de recherche en association. Ces travaux leur garantissent un accès privilégié à un travail de recherche académique qui pourra donner lieu à des mises en application. Les besoins sont déterminés entre les scientifiques de l'Institut Pasteur et les chercheurs de l'entreprise. L'industriel revient vers l'Institut avec la validation de thèmes de besoins en connaissance et de thèmes de recherche fondamentale pour lesquels il a un intérêt. Un *workshop* est organisé qui donne lieu à des échanges libres sur des questions scientifiques plus précises. Enfin, les programmes de recherche globaux sont finalisés et contractualisés. Ils sont aussi larges que possible et sur trois à cinq ans minimum.

Cette démarche engagée depuis six mois a conduit à 16 négociations dont certaines devraient se concrétiser dans les mois qui viennent.

L'Institut Pasteur souhaite élargir ce travail à d'autres secteurs de l'industrie. Les besoins sont nombreux dans les domaines de la nutrition ou de l'environnement. Des partenariats avec Danone, L'Oréal, Saint-Gobain ou Vivendi sont déjà en cours. La mise en place d'une chaire de l'innovation, un lieu d'échanges où problématiques industrielles et sociétales rencontreraient la recherche, pourrait faciliter ce dialogue entre entrepreneurs et scientifiques et construire des approches efficaces.

Accélérer les applications avec des financements adaptés

L'Institut Pasteur a lancé la mise en place d'un nouveau fonds de financement des preuves de concept des projets de recherche. Kurma, c'est son nom, permettra d'accélérer le processus de maturation des programmes des scientifiques les plus à même de déboucher sur des applications industrielles, vers la passation d'accords de

licences ou la création d'entreprises nouvelles de biotechnologies par exemple. Cette démarche innovante menée en partenariat avec un établissement financier pourra mettre à disposition d'un programme jusqu'à deux millions d'euros pour l'amener plus rapidement à un stade préclinique réglementaire dans le cas d'un produit ou démontrer l'intérêt de concepts de projets plus fondamentaux. En 2008, deux nouvelles entreprises ont été créées, qui se rajoutent aux 15 déjà établies au cours des huit dernières années. L'effet d'entraînement conduit à étudier 12 nouveaux projets de création d'entreprises.

De même, sa labellisation Institut Carnot, depuis deux ans, permet à l'Institut Pasteur de mobiliser le fonds d'entraînement au développement de recherche partenariale, un fonds public facilitant l'application de la recherche par des industriels. Les actions concertées entre unités de recherche de l'Institut et des centres de recherche extérieurs sont facilitées. Plus les contrats avec les industriels sont nombreux, plus le financement Carnot est élevé, une bonne façon de dynamiser la stratégie de partenariats.

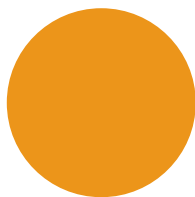
La protection des travaux de recherche

La découverte scientifique est le fondement de l'Institut Pasteur, où la détection de l'innovation est continue et systématique. Une procédure simplifiée et rapide d'enregistrement des déclarations d'invention a été mise en place. L'information en retour sur la vie de ces brevets vers les scientifiques a été améliorée. Quatre-vingt-onze déclarations d'invention ont été ouvertes donnant lieu au dépôt de 45 demandes prioritaires de brevets, notamment dans les domaines du diagnostic et des thérapies. En interaction avec les correspondants des dix départements de recherche, le portefeuille brevets de l'Institut Pasteur est évalué très régulièrement afin d'être optimisé. Avant l'ouverture des phases nationales, les plus coûteuses, l'Institut Pasteur dispose de 30 mois pour évaluer le caractère utile ou non d'un brevet. En moyenne, une déclaration d'invention sur dix fait l'objet d'un brevet étendu et confirmé au-delà de 30 mois.



la transmission du **savoir et**
des valeurs pasteurien**nes**

Depuis la création en 1889 du premier cours de microbiologie au monde, le « cours de microbie technique », l'enseignement reste une priorité de l'Institut Pasteur. En 2008, 396 élèves de 53 nationalités ont suivi ses cours. À la fois théoriques et pratiques, ils sont assurés par des enseignants-chercheurs de l'Institut. Cette année est notamment marquée par l'inauguration du nouveau centre d'enseignement, l'arrivée de la première promotion de l'école Pasteur-CNAM de santé publique et les partenariats renouvelés avec les universités. L'Institut Pasteur fait évoluer en permanence les cours qu'il propose pour répondre au mieux aux attentes des jeunes chercheurs et aux problématiques de la société de demain.



Une structure dynamique pour des cours de haute qualité

L'Institut Pasteur collabore depuis de nombreuses années avec les universités françaises dans les domaines de l'enseignement et de la recherche. Douze des cours de l'Institut Pasteur sont d'ailleurs accrédités comme unités d'enseignement de 2^e année du master Recherche de différentes universités de la région parisienne, René-Descartes (P5), Pierre-et-Marie-Curie (P6), Denis-Diderot (P7), Paris-11-Orsay et Versailles-Saint-Quentin.

Vingt-cinq cours sont dispensés, couvrant un large spectre de disciplines allant de la microbiologie fondamentale, issue de la prestigieuse lignée du « grand cours » de l'Institut Pasteur, aux domaines les plus actuels de la recherche, comme la génomique ou les neurosciences. Ces cours sont destinés aux diplômés des universités françaises, des centres hospitaliers universitaires et des grandes écoles, ainsi qu'aux diplômés étrangers.

En 2008, l'Institut Pasteur et l'université Pierre-et-Marie-Curie (P6) ont signé un nouvel accord-cadre qui permettra d'intensifier les relations partenariales en matière de recherche (collaborations entre laboratoires, création d'équipes ou d'unités mixtes de recherche communes), en matière d'enseignement au niveau master (implication croisée d'enseignants-chercheurs et accueil réciproque de stagiaires) et en matière de formation par la recherche (accueil et encadrement de doctorants, actions de formation doctorale commune).

L'École pasteurienne d'infectiologie (EPI) propose huit cours spécifiques sur l'épidémiologie et la santé publique dans le domaine des maladies infectieuses. Ces cours servent de socle à la spécialisation Risque infectieux du mastère spécialisé en santé publique offert pour la première fois en 2008. Ce mastère, accrédité par la Conférence des grandes écoles, et réalisé en collaboration avec le Conservatoire national des arts et métiers (CNAM) bénéficie de la complémentarité des enseignements de l'Institut Pasteur (épidémiologie, risque infectieux) et du CNAM (biostatistique, économie et droit de la santé, analyse des politiques de santé, risque non infectieux). Les étudiants peuvent choisir entre plusieurs parcours au sein de la spécialisation Risque infectieux :

De nouveaux locaux conçus pour convenir aussi bien à des cours pratiques de biologie qu'à des enseignements théoriques et d'informatique.





L'Institut Pasteur propose un programme PhD international en sciences de la Vie et biomédecine.

surveillance, recherche clinique, vaccinologie, entomologie et microbiologie médicale. Après un tronc commun sur la santé publique et plusieurs semaines de cours sur le risque infectieux, ces étudiants effectuent un stage de six mois dans l'un des instituts du Réseau international des Instituts Pasteur.

Ce mastère développe aussi les collaborations avec les instituts du réseau qui interviennent dans les cours dispensés et renforce la qualité des outils et des projets sur le risque infectieux.

Des conditions optimales pour un enseignement unique et reconnu

Le 16 avril 2008, l'Institut Pasteur inaugurait son nouveau centre d'enseignement dans le pavillon Louis-Martin de l'ancien hôpital Pasteur qui a été, l'an dernier, transformé complètement, à l'exception des façades dont l'aspect d'origine a été préservé.

Ces nouveaux locaux ont été conçus pour convenir aussi bien à des cours pratiques de biologie, grâce aux salles équipées de matériel scientifique, de postes de sécurité microbiologique, qu'à des enseignements théoriques et d'informatique dans les salles équipées de matériel de vidéo-projection et d'ordinateurs.

Une grande diversité scientifique et géographique des élèves

Le centre d'enseignement accueille scientifiques, médecins, pharmaciens, ingénieurs, vétérinaires du monde entier. Ainsi, en 2008, la moitié des étudiants était d'origine étrangère, et 53 nationalités étaient représentées. C'est pourquoi certains cours sont donnés en anglais.

L'Institut Pasteur propose à des étudiants venant d'universités étrangères un programme PhD international en sciences de la vie et biomédecine : le Pasteur-Paris University International Doctoral Program. Ce cursus qui doit débuter en septembre 2009 s'étalera sur trois ans. Il a fait l'objet d'accords avec les universités René-Descartes (P5), Pierre-et-Marie-Curie (P6) et Denis-Diderot (P7). Ce programme participera au rayonnement de la culture pasteurienne française à l'étranger.

Mécanismes du vivant

- **Analyse des génomes** : approches expérimentales et bio-informatiques pour l'étude des génomes.
- **Biochimie des protéines** : formation théorique et pratique sur les propriétés structurales et fonctionnelles des protéines.
- **Biologie moléculaire de la cellule**
- **Développement et plasticité du système nerveux** : formation pratique et théorique dans les domaines les plus actuels de la recherche en neuroscience.
- **Génétique cellulaire et moléculaire** : aspects conceptuels et techniques de génétique somatique et germinale et d'épigénétique.
- **Génétique de la souris** : études des gènes, de leurs fonctions et des interactions de leurs produits, au niveau cellulaire, tissulaire et de l'organisme.
- **Immunologie approfondie** : conférences, des travaux pratiques et séminaires, portant sur l'étude d'immunologie fondamentale.
- **Rôles multiples de l'ARN** : étude des ARN, de la synthèse à la dégradation via leur maturation et leurs rôles dans l'expression des gènes.

Biologie des micro-organismes

- **Bactériologie médicale** : étude de nombreux genres bactériens d'intérêt médical humain, vétérinaire et de l'environnement – morphologie, métabolisme, biochimie, antibiogramme, outils moléculaires pour le diagnostic des bactéries à culture difficile ou non cultivables.
- **Microbiologie générale** : conférences et travaux pratiques sur les avancées les plus récentes en microbiologie moléculaire et cellulaire.
- **Mycologie médicale** : cours théoriques et pratiques destinés à de futurs hospitalo-universitaires ayant déjà des bases pratiques de mycologie médicale.
- **Outils moléculaires et épidémiologie de la tuberculose** : cours théoriques et pratiques sur le typage moléculaire des bacilles de la tuberculose et ses applications clinico-épidémiologiques et fondamentales.
- **Virologie fondamentale** : étude de la cellule hôte et des diverses familles virales.
- **Virologie systématique** : enseignements théoriques et pratiques centrés sur la classification des virus, les relations hôte-virus, la transmission des infections virales et les méthodes de diagnostic, les propriétés structurales et biologiques des différentes familles de virus d'intérêt médical et vétérinaire.

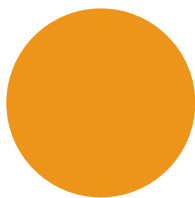
Épidémiologie et santé publique

- **Analyse de données avec Stata** : analyses de données univariées et multivariées (régression logistique, modèles de cox) à l'aide du logiciel Stata.
- **Arthropodes vecteurs et santé humaine** : connaissances fondamentales sur la transmission et le contrôle des maladies vectorielles.
- **Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque** : connaissances sur les agents infectieux, leurs écosystèmes, leurs modes de transmission, leur impact sanitaire et les moyens de les contrôler.
- **Création et gestion de bases de données sous microsoft Access et Epidata** : construction et gestion d'une base de données sous Access et Epidata.
- **Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales** : bases de l'épidémiologie et de la biostatistique, initiation aux méthodes d'évaluation des tests diagnostiques.
- **Génétique humaine et maladies infectieuses** : génétique épidémiologique et des populations des maladies infectieuses.
- **Introduction aux bases de l'épidémiologie des biostatistiques et validation des tests diagnostiques** : formation à la méthodologie et à la pratique des essais cliniques.
- **Recherche sur la personne et éthique appliquée** : formation aux règles de la recherche sur la personne, en comprendre le rationnel éthique et se les approprier au travers de cas concrets.
- **Surveillance, alerte et investigation des épidémies** : acquisition des connaissances (surveillance, alerte et investigation des épidémies) nécessaire au renforcement de l'aide à la décision.
- **Sécurité sanitaire des aliments et analyse de risque** : formation théorique et pratique à l'évaluation quantitative des risques liés aux aliments contaminés.
- **Sécurité transfusionnelle infectieuse** : enseignement sur les infections transmissibles par la transfusion.
- **Vaccinologie** : l'objectif de ce cours est d'offrir une vision intégrée de la vaccinologie allant des données scientifiques, médicales et de santé publique qui justifient le développement d'un vaccin jusqu'à sa mise à disposition aux populations dans les contextes distincts des pays riches et pauvres.



la **force** d'un réseau de **coopération mondiale**

Qu'il s'agisse de développer de grands projets en partenariat avec des organismes internationaux publics ou privés, de créer des interfaces dans un certain nombre de pays ou de promouvoir le développement de pôles régionaux partout autour du globe, l'Institut Pasteur est reconnu comme le partenaire incontournable de ces grands programmes scientifiques.



L'Institut Pasteur développe deux volets de collaborations internationales, via des coopérations européennes et internationales sur toutes les thématiques scientifiques et médicales de l'Institut et via le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) qui regroupe aujourd'hui 32 instituts à travers le monde.

Collaborations internationales

Fort d'une présence sur les cinq continents, l'Institut Pasteur est un allié stratégique majeur des missions de l'Organisation mondiale de la santé dans le domaine des maladies infectieuses avec huit centres collaborateurs de l'OMS à Paris, dix dans le Réseau international des Instituts

Pasteur ainsi que 26 centres nationaux de référence reconnus au sein du Réseau international. En janvier 2008, la visite de Margaret Chan, directrice générale de l'OMS, a conforté le projet de création d'un centre collaborateur OMS mondial pour la Grippe à l'Institut Pasteur.

La Coopération AmSud-Pasteur est un réseau de 63 partenaires en Amérique latine.

Un programme sur les méningites bactériennes en Afrique (Mali, Burkina Faso, Niger) et un programme sur la grippe en Asie et en Afrique sont soutenus respectivement par les ministères français des Affaires étrangères et de la Santé.

En 2008, plusieurs conventions ont été signées ou renouvelées avec des fondations privées, des instituts et des universités tels que le Wellcome Trust en Grande-Bretagne, l'université Harvard aux États-Unis, le National Institute of Infectious Disease (NIID) au Japon, l'université Mahidol en Thaïlande, l'Agence universitaire de la francophonie (AUF). Deux accords de partenariat avec le Mexique ont été initiés au moment des visites du ministre de la Santé mexicain, J.A. Córdova Villalobos, et de J.C. Romero Hicks, directeur général du Conseil national de science et technologie mexicain (CoNaCYT), et ont été signés début 2009.

L'Institut Pasteur a également reçu la visite de Zsuzsanna Jakab, directrice de l'European Center for Disease Prevention and Control (ECDC) à Stockholm.

Le Réseau international des Instituts Pasteur

Le Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) est un partenariat d'instituts de recherche et de santé publique répartis sur les cinq continents. Né de la volonté de Louis Pasteur de lutter contre les maladies infectieuses dans les pays où elles apparaissent, le Réseau participe à cet effort



La venue du ministre mexicain de la Santé, José Ángel Córdova Villalobos, à l'Institut Pasteur le 23 mai 2008 a permis de renforcer les partenariats pour la recherche scientifique entre l'Institut Pasteur et le Mexique dans le domaine des maladies infectieuses.



Margaret Chan, directrice générale de l'OMS, lors de sa venue à l'Institut Pasteur en janvier 2008.

Le Réseau international des Instituts Pasteur est un partenariat d'instituts de recherche et de santé publique répartis sur les cinq continents.

au travers d'une activité de recherche internationale de qualité.

Le souhait de Pasteur et celui des directeurs qui lui ont succédé était de contribuer à une recherche de valeur « mondiale » tout en protégeant les populations. La formation des chercheurs locaux sert à en assurer la pérennité : ce sont aujourd'hui pour la plupart des instituts indépendants ancrés dans leurs contextes nationaux.

Il s'agit donc d'un réseau de partenariat volontaire et uni par des valeurs communes, renforcé par des échanges nombreux d'idées, de person-

nes, de connaissances et de savoir. Ainsi, le Réseau international des Instituts Pasteur fait valoir les mots de Louis Pasteur : « La science n'a pas de patrie, ou plutôt la patrie de la science embrasse l'humanité tout entière. »

Les activités du Réseau se déclinent au travers des trois missions pasteuriennes – la recherche scientifique, la santé publique et la formation – avec un accent sur :

- les grandes maladies pandémiques (VIH/sida, tuberculose, paludisme...) qui posent un obstacle à la réalisation des « objectifs du millénaire » de l'ONU ;
- la recherche en amont pour les nouveaux vaccins et thérapies ;
- les maladies émergentes (dengue, encéphalites, fièvres hémorragiques, chikungunya...) ;
- les activités de sécurité sanitaire (veille et alerte en cas d'épidémie) ;
- la surveillance et la recherche sur les résistances aux traitements anti-infectieux ;
- les maladies négligées (rage, méningites, diarrhées, leishmanioses...).

Pour chacune de ces thématiques, l'Institut Pasteur et le Réseau international sont reconnus comme des partenaires incontournables par les ministères de la Santé en France et à l'étranger, les grandes organisations internationales telles que l'OMS et l'Union européenne, les fondations privées et les principaux instituts de recherche et de santé publique, nationaux et internationaux, en France (IRD, INSERM, CNRS, CIRAD, InVS) et dans le monde.

repères

● INTERVENTIONS EN CAS D'ÉPIDÉMIES

La Cellule biologique d'intervention d'urgence et le RIIP sont intervenus récemment dans différentes situations épidémiques : grippe aviaire au Cambodge (Institut Pasteur du Cambodge)

et au Cameroun (Centre Pasteur du Cameroun), fièvre jaune en Mauritanie (Institut Pasteur de Dakar), dengue au Paraguay (Institut Pasteur de la Guyane), méningite au Niger (CERMES), encéphalite au Vietnam, fièvre et dengue en Côte d'Ivoire.

● ENSEIGNEMENTS INTERNATIONAUX

Plus de 100 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 également organisés

Parmi les exemples de partenariats établis au sein du RIIP :

- l'Agence française de développement finance le projet régional SISEA – Surveillance et investigation des situations épidémiques en Asie du Sud-Est, qui associe les trois Instituts Pasteur du Vietnam en collaboration avec le Cambodge, le Laos et la Chine ;
- l'Alliance pour le développement, en collaboration avec le ministère des Affaires étrangères, Veolia et Sanofi, travaille avec le RIIP sur un projet au Vietnam de lutte biologique contre la dengue par le mésocyclope ;
- le département de la Santé américain (United States Department of Health and Human Services, HHS) et l'Institut Pasteur ont signé un accord de coopération pour l'appui, le renforcement des capacités et la formation dans le cadre d'un programme sur la surveillance de la grippe en Asie du Sud-Est (Cambodge, Laos, Vietnam) et en Afrique (Côte d'Ivoire, Cameroun, Sénégal, RCA, Madagascar).

Un laboratoire de Biosécurité de niveau 3 (P3 ou BSL3) à l'Institut Pasteur du Cambodge a été inauguré par Mme Rama Yade, secrétaire d'État chargée des Affaires étrangères et des Droits de l'homme, et le docteur Mam Bun Heng, secrétaire d'État du ministère de la Santé du Cambodge, le 25 avril 2008. Un autre laboratoire de Biosécurité P3 est en cours de construction à l'Institut Pasteur de Madagascar. Les travaux de l'Institut Pasteur du Laos sont en cours, et le changement de statut de la future Fondation Institut Pasteur de Dakar est en cours de finalisation.



Chiffres clés

Bourses en 2008

95 bourses délivrées :

57 études

38 stages

11 bourses du RIIP :

7 thèses

4 congrès

8 bourses AmSud-Pasteur

6 bourses financées conjointement avec la Fondation Pierre Ledoux – Jeunesse internationale

au sein même du RIIP. En 2008, 16 cours financés par le RIIP ont été dispensés dans 11 pays différents dont cinq en Afrique, sept en Asie, trois en Amérique latine et un au Moyen-Orient. Certains cours régionaux ont lieu chaque année, tels que l'atelier paludisme à l'Institut

Pasteur de Madagascar, les cours de virologie et d'immunologie du Centre de recherche HKU-Pasteur et les cours sur la surveillance des salmonelloses coorganisés avec l'OMS au Cameroun et à Saint-Petersbourg. D'autres enseignements internationaux soutenus par

l'Institut Pasteur sont organisés dans le monde comme les cours régionaux AmSud-Pasteur.



Le développement de l'Institut Pasteur repose pour une large part sur celui de l'ensemble des personnes qui constituent la communauté pasteurienne,

diverse en métiers, culture et statuts. Une attention particulière est apportée au déroulement de la carrière des personnels, au statut des stagiaires, au développement de la formation et au dialogue social.

L'équilibre économique de l'Institut Pasteur repose sur trois sources de financement : produits de la générosité publique et du patrimoine qu'elle a permis de constituer, subventions de l'État, ressources contractuelles, issues notamment de la propriété intellectuelle, qui donnent à l'Institut une responsabilité particulière vis-à-vis de ses différents partenaires.

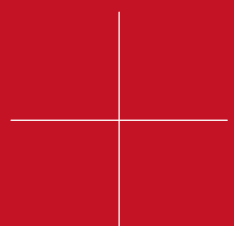


expertises et ressources

70 **équipes**

72 financement

77 communication



L'année 2008 a principalement été marquée par la mise en œuvre d'une politique de gestion des compétences illustrée, notamment en matière de formation, par le développement de parcours professionnels. Elle a également été rythmée par une activité recrutement/accueil particulièrement soutenue.

Les équipes pasteuriennes : la vraie richesse de l'Institut

Formation professionnelle

En 2008, ce sont près de 1 100 actions de formation qui ont été réalisées dans le cadre du plan annuel pour un budget de 1,3 M€.

L'accompagnement des nouveaux responsables d'entité au management d'équipe, les formations à la gestion de projet, tout comme celles liées à la communication (relations avec les médias...), ont constitué autant d'axes prioritaires complétant l'offre habituelle en matière de formations spécifiques aux métiers de la recherche. L'accent a également été mis sur l'accueil des jeunes chercheurs, notamment non francophones pour lesquels des cours, en liaison avec l'Alliance française, ont été proposés.

Parallèlement, des parcours professionnels destinés à répondre aux besoins d'évolution des com-

pétences ont été engagés cette année, en liaison étroite avec des prestataires reconnus dans leur domaine et travaillant de longue date avec l'Institut Pasteur, comme par exemple l'université de Paris-7 ou le GRETA. Ces parcours qui seront poursuivis et développés l'an prochain couvrent l'ensemble de la filière laboratoire.

Par ailleurs, en complément des actions menées au titre du plan de formation, les actions réalisées à l'initiative des salariés ont rencontré un succès croissant, qu'il s'agisse du DIF, droit individuel à la formation, de la VAE, validation des acquis de l'expérience, ou encore du bilan de compétences. Pour mener au mieux cette politique de gestion des compétences, le service Formation fait évoluer son organisation en confiant la gestion financière des actions à un partenaire extérieur. Cette nouvelle organisation, opérationnelle en 2009, permettra au service de se concentrer prioritairement sur son cœur de métier.

Recrutement, accueil

L'année 2008 a été rythmée par une forte activité en termes de recrutements permanents ou temporaires. 63 salariés ont ainsi été recrutés en CDI et 24 ont vu leur CDD transformés en CDI. Près de 280 embauches sous CDD ont également été réalisées. Pour la moitié, ces contrats temporaires concernent des jeunes chercheurs (doctorants, postdoctorants) accueillis principalement dans le cadre d'une aide financière individuelle à la formation par la recherche, mais aussi dans le cadre d'une convention internationale, ou de jeunes chercheurs étrangers séjournant temporairement en France.





L'Institut Pasteur a poursuivi, par ailleurs, sa politique d'accueil de jeunes apprentis préparant, au sein d'équipes pasteurienues, un diplôme allant du BEP au master professionnel, initiée il y a trois ans. Ce sont, en moyenne, une dizaine d'apprentis qui sont accueillis chaque année.

Quant aux stagiaires, toujours très nombreux (445 accueillis dans l'année), ils bénéficient, conformément à la loi pour l'égalité des chances, d'une gratification de stage si celui-ci est supérieur à trois mois. Cela a représenté un effort financier de 451 000 € et concerné 214 stagiaires pour 2008.

Relations sociales

Dans le cadre de la négociation annuelle 2008, plusieurs mesures salariales, à caractère général ou catégoriel, ont pu être conclues. Ainsi, une augmentation générale des salaires de 1,3 %, à compter du 1^{er} mars, a été appliquée, en complément, d'une part, d'une prime exceptionnelle versée à l'occasion du 120^e anniversaire de l'Institut Pasteur et, d'autre part, d'une enveloppe budgétaire de 2 % de la masse indiciaire destinée à accompagner les augmentations individuelles (cette enveloppe a, par ailleurs, été portée à 2,2 % pour les personnels cadres de recherche). À noter qu'en moyenne, chaque année, un pasteurien sur deux bénéficie d'une augmentation individuelle. Enfin, une augmentation, sous forme d'attribution de points d'indice supplémentaires pour les salaires les moins élevés, a été décidée.

Plusieurs grands « chantiers » sociaux ont, par ailleurs, été engagés cette année (GPEC, emploi des seniors...); ils devraient se concrétiser en 2009.

Quelques chiffres

L'effectif total de l'Institut Pasteur au 31 décembre 2008 était de

2 654 personnes

1 933 salariés relevaient uniquement de l'Institut Pasteur

147 appartenaient au CNRS dont **96** chercheurs

87 appartenaient à l'Inserm dont **61** chercheurs

39 salariés étaient des enseignants-chercheurs universitaires

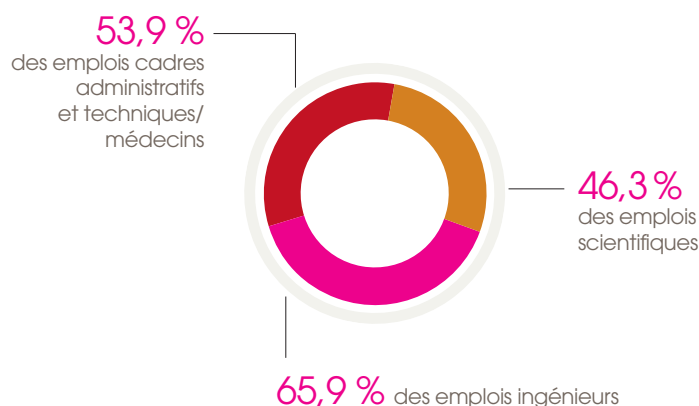
207 stagiaires de **60** nationalités étaient accueillis sur le campus

1 933 salariés de l'Institut Pasteur se répartissent en :

1 173 femmes **60,7 %**

760 hommes **39,3 %**

Les femmes représentent **50,7 %** des emplois cadres dont :



Un financement **diversifié**

Ressources courantes en 2008 **239,3 M€**

94,4 M€

Revenus des activités propres

43,1 %



Les redevances industrielles, 40,2 M€ et 18,4 % des ressources, constituent un enjeu essentiel pour l'Institut Pasteur. Elles résultent directement des travaux de recherche menés sur le campus. Elles sont en légère progression compte tenu de la renégociation de contrats existants.

Les ventes et prestations, 18,9 M€ et 8,6 % des ressources, comprennent des activités liées à la valorisation (expertises, conseils pour industriels...), des activités de santé publique menées au sein du centre médical et des activités de services rendus notamment aux Instituts du réseau. Ces revenus sont stables dans le temps.

Les contrats de recherche, 35,3 M€ et 16,1 % des ressources, sont cette année encore en progression, aussi bien pour les contrats publics avec la montée en puissance de l'Agence nationale de recherche (ANR) et les grands programmes destinés aux instituts du réseau, que pour les financements européens et étrangers.

67,7 M€

Mécénat et produits du patrimoine

30,9 %



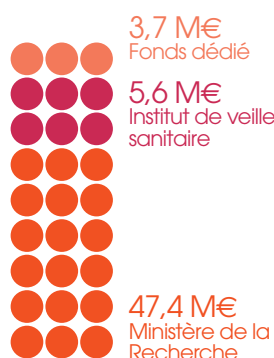
Les produits du patrimoine (25,8 M€) regroupent les produits financiers courants, les loyers des immeubles de rapport et les produits agricoles de propriétés inscrits au patrimoine de l'Institut.

Le mécénat (41,9 M€) recouvre l'ensemble des dons et legs ainsi que la taxe d'apprentissage. La progression sensible du montant des dons collectés en 2008 résulte à la fois du développement des campagnes de collecte auprès des particuliers et des efforts de communication engagés tout au long de l'année. Ils prennent en compte depuis 2005, et pour la dernière année en 2008, 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 diminution, compte tenu de la diminution du nombre des nouveaux legs constatée depuis quelques années. Les montants comptabilisés en 2008 correspondent à des legs terminés, pour la plupart ouverts au cours des années précédentes.

56,7 M€

Subventions de l'État

25,9 %



Elles sont constituées pour l'essentiel par la subvention du ministère chargé de la Recherche qui est légèrement en retrait par rapport à l'an passé et qui s'élève à **47,4 M€**.

Elles 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 : **5,6 M€**.

L'Institut Pasteur bénéficie depuis 2005 d'une **dotation de l'État de 4 M€**, financée sur le compte d'affectation spéciale et destinée à soutenir les programmes de recherche sur les maladies parasitaires, parallèlement à l'aide apportée par la société sanofi-aventis. Ce financement s'est achevé en fin d'année 2008.

20,5 M€

Non répartis

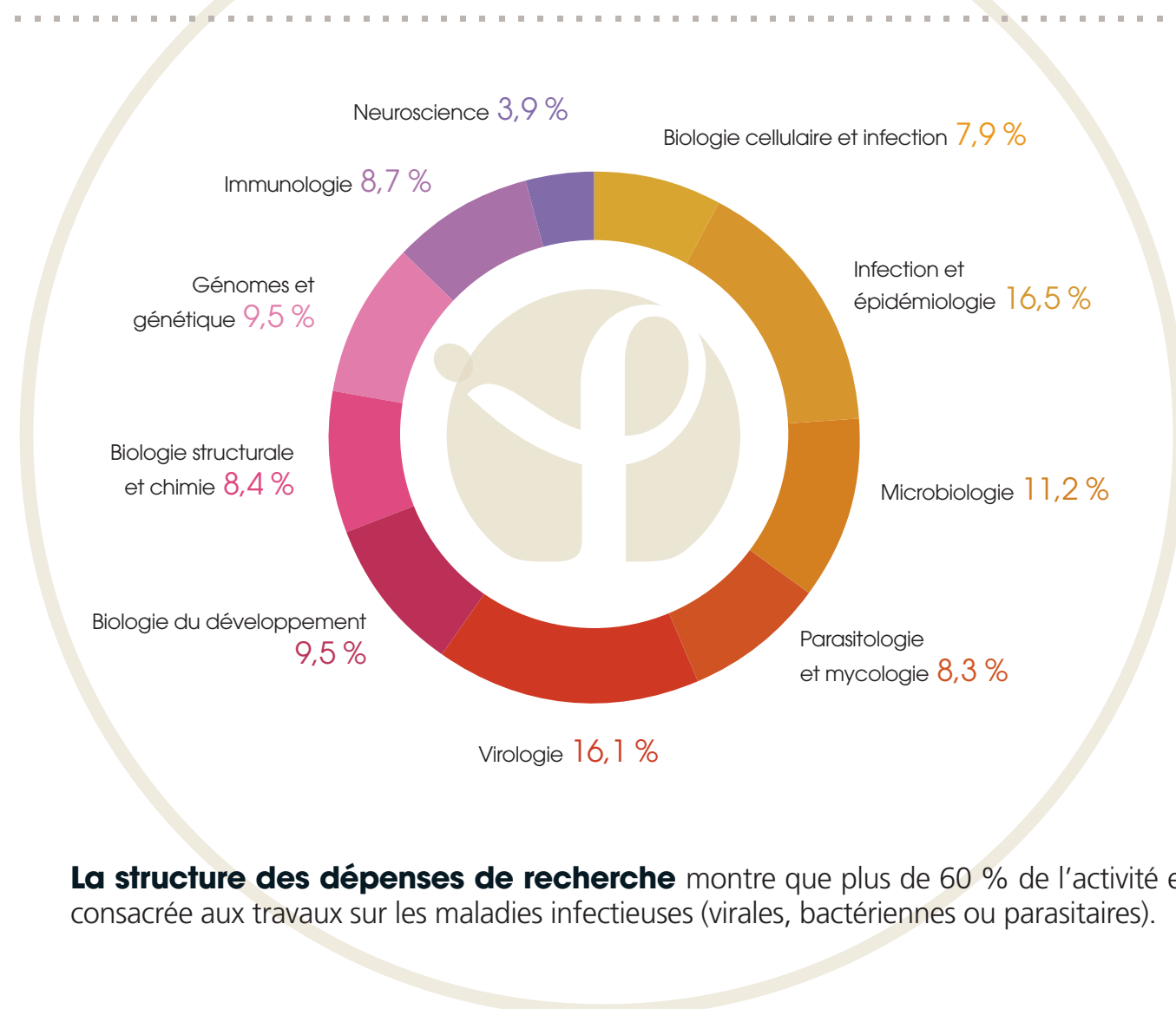
0,1 %



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

Charges courantes en 2008 237,4 M€

110,7 M€	90,3 M€	10,2 M€	26,2 M€
Frais de personnel	Fonctionnement	Amortissement	Provisions et engagements à réaliser



La structure des dépenses de recherche montre que plus de 60 % de l'activité est consacrée aux travaux sur les maladies infectieuses (virales, bactériennes ou parasitaires).

En 2008, le résultat courant s'élève à 1,8 M€, en retrait de 7,3 M€ par rapport à l'exercice précédent. Il intègre d'une part le résultat financier correspondant aux revenus des placements (20,5 M€) et d'autre part un transfert des ressources exceptionnelles de legs pour 6 M€. Le déficit net s'élève cette année à 111 M€ et est essentiellement dû aux baisses significatives enregistrées sur l'ensemble des marchés financiers mondiaux qui nous ont contraint de constater des provisions exceptionnelles sur notre portefeuille de placement à long terme pour 132 M€.

La situation **financière**

Les opérations courantes

Les produits courants progressent en moyenne de 2,2 % par rapport à 2007 avec des évolutions contrastées selon les postes. Les subventions de l'Etat sont en légère diminution, les redevances industrielles sont en progression cette année et les revenus du mécénat enregistrent une diminution sensible, imputable aux legs. Ces évolutions mettent clairement en évidence la fragilité des ressources financières de l'Institut Pasteur.

Les dépenses courantes augmentent de 5,9 % par rapport à 2007, avec une hausse sensible des frais de personnel qui tient compte pour cette année encore du recrutement d'une vingtaine de post-doctorants supplémentaires, précédemment rémunérés sur des libéralités.

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 2008 par un déficit de - 112,2 M€ (contre un excédent de 33,4 M€ en 2007). 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 6 M€ en 2008). En 2008, le montant ainsi comptabilisé en produits exceptionnels s'élève à 18,5 M€ (contre 17,1 M€ en 2007).

Au total, les legs comptabilisés en 2008, en ressources courantes et en ressources exceptionnelles atteignent 41,4 M€ contre 42,3 M€ en 2007.

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. En 2008, les marchés financiers ont connu de grands bouleversements et l'indice moyen s'est effondré pour s'établir à - 18,1 %.

Le rendement global de notre portefeuille pour 2008 est de - 16,7 %, et, bien qu'il soit négatif, reste légèrement supérieur à l'indice de référence. Le rendement annuel moyen sur les cinq dernières années est de 1,4 %.

Ces résultats se situent de façon générale en retrait par rapport à l'an passé, mettant ainsi en évidence que le financement des opérations courantes de l'Institut Pasteur reste fragile et 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 la poursuite du soutien de l'Etat.

Depuis l'origine, la générosité des particuliers et des entreprises est au cœur de l'ADN de l'Institut Pasteur. 2008, année de célébration des 120 ans, est marquée par une nouvelle étape dans le développement de cette importante source de revenus avec une hausse continue des dons et du mécénat.

Dons et legs

Dons

Avec 18 millions d'euros, l'année 2008 est une année historique en matière de dons pour l'Institut Pasteur, les dons en provenance des personnes physiques ou morales progressent de 10 % par rapport à 2007. Un effort particulier en direction des entreprises a permis une progression des conventions de mécénats signés : Fondation Le Roch Les Mousquetaires, Janssen-Cilag, Orange, Tarifol... et le renouvellement de partenariats importants comme Danone par exemple. D'autres contacts en cours devraient aboutir prochainement. Au total avec le soutien important de sanofi-aventis, le mécénat des entreprises dépasse les 8 millions d'euros en 2008.

Concernant les particuliers, 50 000 nouveaux donateurs ont rejoint les soutiens actifs de l'Institut Pasteur. En outre le nombre de donateurs qui sont passés en prélèvement automatique a

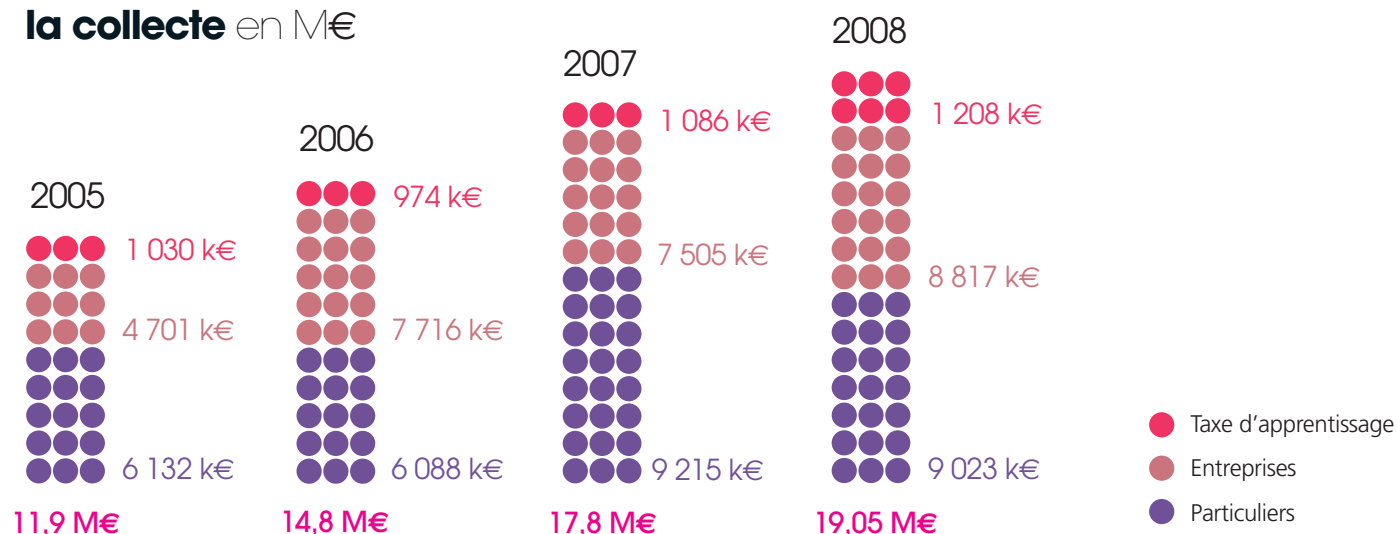
largement augmenté ainsi que le nombre de grands donateurs. L'année 2008 a été d'une richesse exceptionnelle permettant à l'Institut Pasteur d'offrir à ses différents publics – donateurs, particuliers et entreprises – de très nombreuses occasions de rencontre avec ses chercheurs et ses équipes.

Les journées portes ouvertes ont été une occasion d'échange et de partage avec le grand public, et le gala au Théâtre des Champs-Élysées, organisé grâce à un prêt de la Caisse des dépôts et au soutien de nombreuses entreprises, aura donné l'occasion aux donateurs de participer à une soirée prestigieuse tout en contribuant au financement des recherches de l'Institut.

Legs, donations et assurances-vie

Le soutien du public s'exprime également par les legs et assurances-vie qui sont consentis à l'Institut Pasteur, et qui rappelons-le sont exoné-

Évolution de la collecte en M€





Concert de la Garde républicaine donné à l'Institut Pasteur à l'occasion de la remise d'un chèque de 20 000 € par le Rotary Club de Versailles le 17 avril 2008.

rés de tout droit de mutation. En 2008, ce sont 95 legs et donations qui ont été soumis au bureau du Conseil pour un montant de 26,3 M€ soit une légère hausse par rapport à 2007 alors qu'aucun legs exceptionnel n'a été reçu.

Le règlement des libéralités est plus rapide depuis la réforme du régime de la tutelle en matière de legs, mise en place en 2007, et qui a allégé et simplifié les formalités administratives, lesquelles sont dans la plupart des cas réduites à quelques semaines seulement pour obtenir le certificat de non-opposition. Les libéralités comptabilisées cette année s'établissent à 41,4 M€, un montant stable par rapport à 2007.

La nouvelle législation en matière de mécénat ainsi que les nouveaux statuts de l'Institut Pasteur permettent d'exploiter de nouvelles voies en matière de philanthropie (fonds de dotations, fondations sous égide) dont les premiers chantiers ont été lancés dès cette année et qui seront réalisés dans les prochaines années.

Mécénat international

L'année 2008 a vu la poursuite des activités des associations d'amis de l'Institut Pasteur à New York, Montréal, Hong Kong et Tokyo, qui œuvrent pour la notoriété de l'Institut Pasteur et suscitent des dons et des legs. En 2008, une quinzaine de chercheurs postdoctoraux américains, japonais et canadiens étaient présents sur le campus, financés par ces associations.

**En 2008,
le nombre
de donateurs
a augmenté
de 10 %.**

Grâce à la générosité de M^{me} Anne Cox Chambers, présidente de l'American Advisory Board de la Pasteur Foundation, le musée Pasteur a rénové la petite salle à manger de l'ancien appartement de Louis Pasteur. Par ailleurs, le gala annuel de la Pasteur Foundation à New York a permis de recueillir plus de 1,1 million de dollars. Le gala annuel à Montréal ainsi qu'un grand colloque organisé à Tokyo en liaison avec le grand quotidien économique *Nikkei* ont contribué à la notoriété de l'Institut Pasteur.

Taxe d'apprentissage

Le versement de la taxe d'apprentissage constitue pour les entreprises une autre forme de soutien possible en plus du mécénat.

Le centre d'enseignement de l'Institut Pasteur est en grande partie financé par la collecte de la taxe d'apprentissage. Grâce à d'importants efforts d'information et de communication, le montant progresse pour atteindre 1,2 million d'euros (+ 9 %).

Éthique et transparence

Les comptes de l'Institut Pasteur sont contrôlés par un commissaire aux comptes et soumis à l'approbation du conseil d'administration. La collecte de fonds de l'Institut Pasteur est également agréée par le Comité de la charte, qui veille à la transparence et la rigueur de la gestion des organismes affiliés. Enfin, les donateurs sont régulièrement tenus informés, notamment par *La Lettre de l'Institut Pasteur* et par le site internet qui leur est dédié : aiderpasteur.fr. Chaque année, ils reçoivent leur reçu fiscal, un extrait des comptes et, sur simple demande, le rapport d'activité complet.

L'année a été riche pour l'image et la notoriété de l'Institut Pasteur, déclaré « Grande cause nationale 2008 ». Le 120^e anniversaire a été l'occasion de communiquer très largement, de renforcer ainsi le dispositif visant à faire de l'Institut Pasteur une cause reconnue de différents publics, et d'accroître très sensiblement les fonds collectés en faveur de la recherche.

Communication

Une stratégie de reconnaissance dans l'univers de la collecte

L'Institut Pasteur bénéficie d'une reconnaissance et d'une renommée indéniables. Il est souvent identifié comme un acteur majeur dans la lutte contre les maladies infectieuses, mais demeurerait encore peu présent dans l'univers de la philanthropie et du don. La stratégie de communication poursuivie depuis 2006 a pour objectif de développer la notoriété et le positionnement de l'Institut Pasteur parmi les grandes causes à soutenir pour à terme intégrer les causes préférées des donateurs. Depuis trois ans, l'Institut Pasteur a décliné cette stratégie auprès de tous ses publics, alliant les moyens traditionnels d'une

communication d'image : brochures, poursuite de Pasteur Le mag, sites internet, conférences, campagne publicitaire et des initiatives plus innovantes dans l'univers de la collecte. Cette stratégie a atteint son point d'orgue cette année avec la célébration du 120^e anniversaire.

2008, au-devant de la scène pour le 120^e anniversaire

Avec plus de 19 millions d'euros collectés en 2008, une progression des dons de particuliers, de grands donateurs, d'entreprises, et une présence médiatique particulièrement forte, le bilan de 2008 est très positif. L'Institut Pasteur a su développer sa visibilité auprès du public et renforcer son image d'excellence dans la recherche. Le



Avec plus de 19 millions d'euros collectés en 2008, le bilan est très positif.

109 conférences grand public organisées en région en 2008,
9 750 participants

**Le Pasteurdon,
pour sa deuxième
édition, a collecté
près d'un million
d'euros.**

120^e anniversaire a d'ailleurs été une formidable caisse de résonance pour la communication. Les événements se sont succédé, impliquant scientifiques, donateurs, personnalités politiques, presse et grand public : le Pasteurdon, la cérémonie de pose de la première pierre du centre de Biologie intégrative des maladies émergentes, le concert de musique classique donné au Théâtre des Champs-Élysées au profit de la recherche, les conférences scientifiques... Les portes ouvertes des 22 et 23 novembre ont clôturé avec succès cet anniversaire en accueillant près de 20 000 personnes sur le campus. En point d'orgue, l'Institut Pasteur a également profité de l'événement exceptionnel qu'a été la remise du prix Nobel de médecine aux Professeurs Françoise Barré-Sinoussi et Luc Montagnier qui a mis en lumière l'excellence de la recherche pasteurienne en l'ancrant dans l'une de ses applications les plus directes : la lutte contre les virus.

Le succès renouvelé du Pasteurdon

Soutenu par Danone, Total et la Fondation Le Roch Les Mousquetaires et les magasins éponymes et grâce au relais des plus grandes radios

nationales, le Pasteurdon, pour sa deuxième édition, a collecté près d'un million d'euros. Il a aussi et surtout contribué à la médiatisation de l'Institut Pasteur. Pendant une semaine, les radios se sont mobilisées pour faire entendre la voix des scientifiques, parler du cœur de métier de l'Institut Pasteur, largement faire connaître le besoin de dons de l'Institut Pasteur et inciter leurs auditeurs à soutenir ses programmes de recherche. Avec deux émissions de radio en direct du campus sur France Inter et RMC, les chercheurs ont pu rendre plus concrète et accessible la recherche. De nombreuses municipalités et des associations en régions ont organisé des événements au profit du Pasteurdon et ont reçu, à cette occasion, les conférenciers de l'Institut.

Une mission de communication vers le public

L'Institut Pasteur a continué à valoriser ses recherches auprès du public. Sur la trentaine de communiqués de presse diffusés cette année, 15 ont présenté les avancées des travaux des chercheurs. Il a également organisé de nombreuses conférences à destination du grand public sur le campus ou en région.

Les conférences « Mystères de la science » ou « Du côté de chez M. Pasteur » ont rencontré beaucoup de succès. Tout au long de l'année, des pasteuriens ont proposé dans les écoles l'opération « mains sales-mains propres » pour sensibiliser le jeune public à l'hygiène et aux métiers scientifiques. Dans le cadre des 120 ans, des dizaines de conférences grand public ont été données partout en France. Le colloque organisé le jour anniversaire de l'inauguration de l'Institut Pasteur en 1888 sur le thème « La santé : un défi majeur pour la santé et le développement durable dans le monde » a été particulièrement suivi. Il a bénéficié du soutien de sanofi-aventis, partenaire de l'opération.





La campagne de communication sur les 120 ans de l'Institut Pasteur a remporté le Prix Empreintes Corporate Santé.



03

une organisation qui fait avancer la recherche

 **La gouvernance comprend la direction, le conseil d'administration et l'assemblée** qui permettent à l'Institut Pasteur de mener ses missions en alliant les nécessités d'une gestion rigoureuse et d'une réactivité forte.

La directrice générale est responsable de la politique générale et du bon fonctionnement de l'Institut qu'elle représente à l'extérieur. Nommée par le conseil d'administration, elle est assistée par un comité de direction et un conseil scientifique.

Le conseil d'administration règle, par ses délibérations, les affaires de l'Institut Pasteur. Il se prononce sur les orientations stratégiques présentées par la directrice générale. Il vote les budgets, approuve les comptes et fixe l'effectif budgétaire.

L'assemblée a une triple mission : approuver le rapport annuel du conseil d'administration, élire 16 membres du conseil d'administration et voter la modification des statuts sur proposition de ce dernier.



83 **conseil
d'administration**

84 comité de direction

85 conseil scientifique

Organisation générale de l'Institut Pasteur



Conseil d'administration

Mai 2009



Bureau du conseil d'administration

Président

François Ailleret

Directeur général honoraire EDF

Vice-président

Alain Fischer

Unité d'immunologie et d'hématologie pédiatriques, Hôpital Necker-enfants malades

Vice-président

Bernard Guirkingier

Directeur général délégué, Suez environnement

Trésorier

Vincent Berjot

Chef de service à la direction du Budget, ministère du Budget, des comptes publics et de la fonction publique

Secrétaire

Claude Leclerc

Chef de l'unité de Régulation immunitaire et vaccinologie, Institut Pasteur

Membre du bureau

Bruno Rémond

Conseiller maître à la Cour des comptes



Autres membres du conseil d'administration

Catherine Bréchnignac

Présidente du CNRS

Christian Devaux

Direction de la recherche et de l'innovation, ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche

Yves Farge

Président du comité des travaux - Académie des technologies

Antoine Gessain

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

Didier Houssin

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

Bruno Latour

Directeur scientifique, Sciences-Po

Benoît Lesaffre

Chef de la mission « stratégie et recherche » auprès du ministre de la Santé

Jean-Bernard Levy

Président du directoire, Vivendi

Daniel Louvard

Directeur de la section de Recherche, Institut Curie

Isabelle Pelletier-Doucement

Ingénieur dans l'unité postulante de Biologie des virus entériques, Institut Pasteur

Christine Petit

Chef de l'unité de Génétique et physiologie de l'audition, Institut Pasteur

Didier Sicard

Président du comité d'experts de l'Institut des données de santé, ancien chef du service de médecine interne de l'hôpital Cochin

André Syrota

Directeur général de l'INSERM

Patricia Tortevoe

Ingénieur dans l'unité d'Épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes, Institut Pasteur

Lionel Zinsou

Associé gérant, PAI Partners

Comité de direction de l'Institut Pasteur



Anthony PUGSLEY
Directeur général
adjoint scientifique

Alice DAUTRY
Directrice générale

Christophe MAURIET
Directeur général adjoint
administration

Armelle DELECLUSE
Directeur des ressources
humaines

Valérie GADAUD
Directeur financier



Alain GUEDON
Directeur des
applications de la
recherche et des
relations industrielles

Muriel ELIASZEWICZ
Directrice médicale

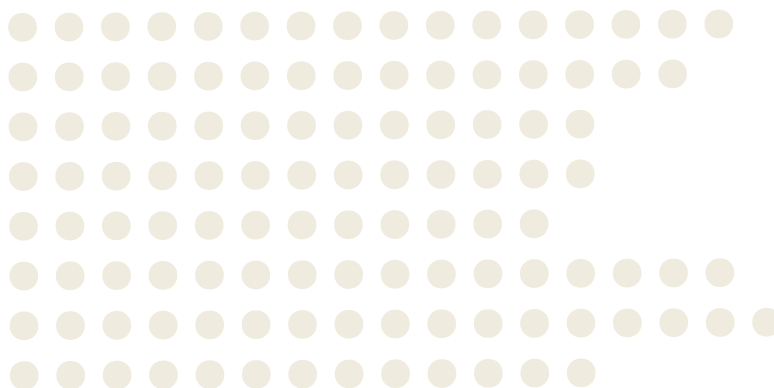
Sylvain COUDON
Directeur de la
communication et
du mécénat

Marie GLOMET
Directeur juridique

Isabelle SAINT GIRONS
Directrice des
enseignements

Alain ISRAEL
Directeur de
l'évaluation
scientifique

Yves CHARPAK
Directeur des affaires internationales
(absent)



Conseil scientifique

Membres pasteurien élus

Alain Jacquier, président

Responsable de l'unité Génétique
des interactions macromoléculaires

Nancy Guillen, vice-président

Responsable de l'unité de Biologie
cellulaire du parasitisme

Patrick Trieu-Cuot

Responsable de l'unité Biologie des
bactéries pathogènes à Gram +

Membres pasteurien nommés

Arnaud Fontanet, secrétaire

Responsable de l'unité de recherche et
d'expertise Épidémiologie des maladies
émergentes

Pierre-Marie Lledo

Responsable de l'unité Perception et
mémoire

Jean-François Nicolas

Responsable de l'unité de Biologie
moléculaire du développement

Olivier Schwartz

Responsable de l'unité Virus et immunité

Membres extérieurs

Lynn W. Enquist

Professeur
Département de Biologie moléculaire,
Université de Princeton

Jörg Hacker

Professeur
Robert Koch-Institut (RKI), Berlin

Gabriel Waksman

Professeur
École de Cristallographie,
Birbeck College, Londres
Département de Biochimie et biologie
moléculaire, University College, Londres

Per Brandtzaeg

Professeur
Département de Pathologie,
Université d'Oslo

Soren Brunak

Professeur
Directeur du Center for Biological
Sequence Analysis,
Technical University of Denmark, Lyngby

Richard Moxon

Professeur
Weatherall Institute of Molecular
Medicine
John Radcliffe Hospital, Headington,
Oxford

David Sibley

Professeur
Washington University School of
Medicine
Department of Molecular Microbiology,
St Louis, USA

Michel C. Nussenzweig

Professeur
Laboratory of Molecular Immunology
The Rockefeller University, Howard Hughes
Medical Institute, New York, USA



Institut Pasteur

Direction de la communication et du mécénat

25-28 rue du Docteur Roux

75724 Paris Cedex 15

www.pasteur.fr

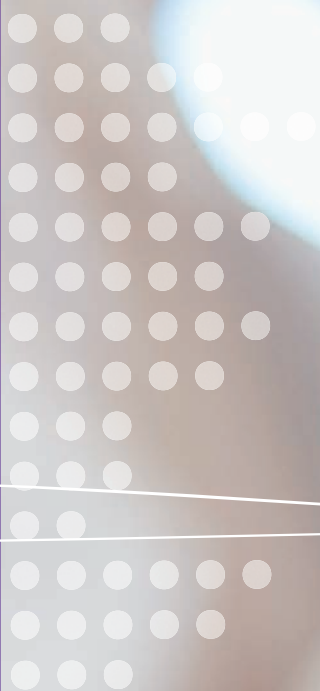
Institut Pasteur

Direction de la communication et du mécénat
25-28 rue du Docteur Roux
75724 Paris Cedex 15
www.pasteur.fr



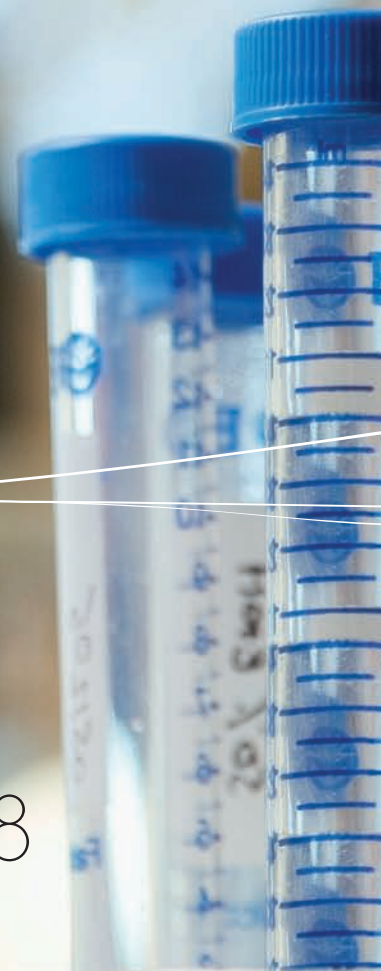


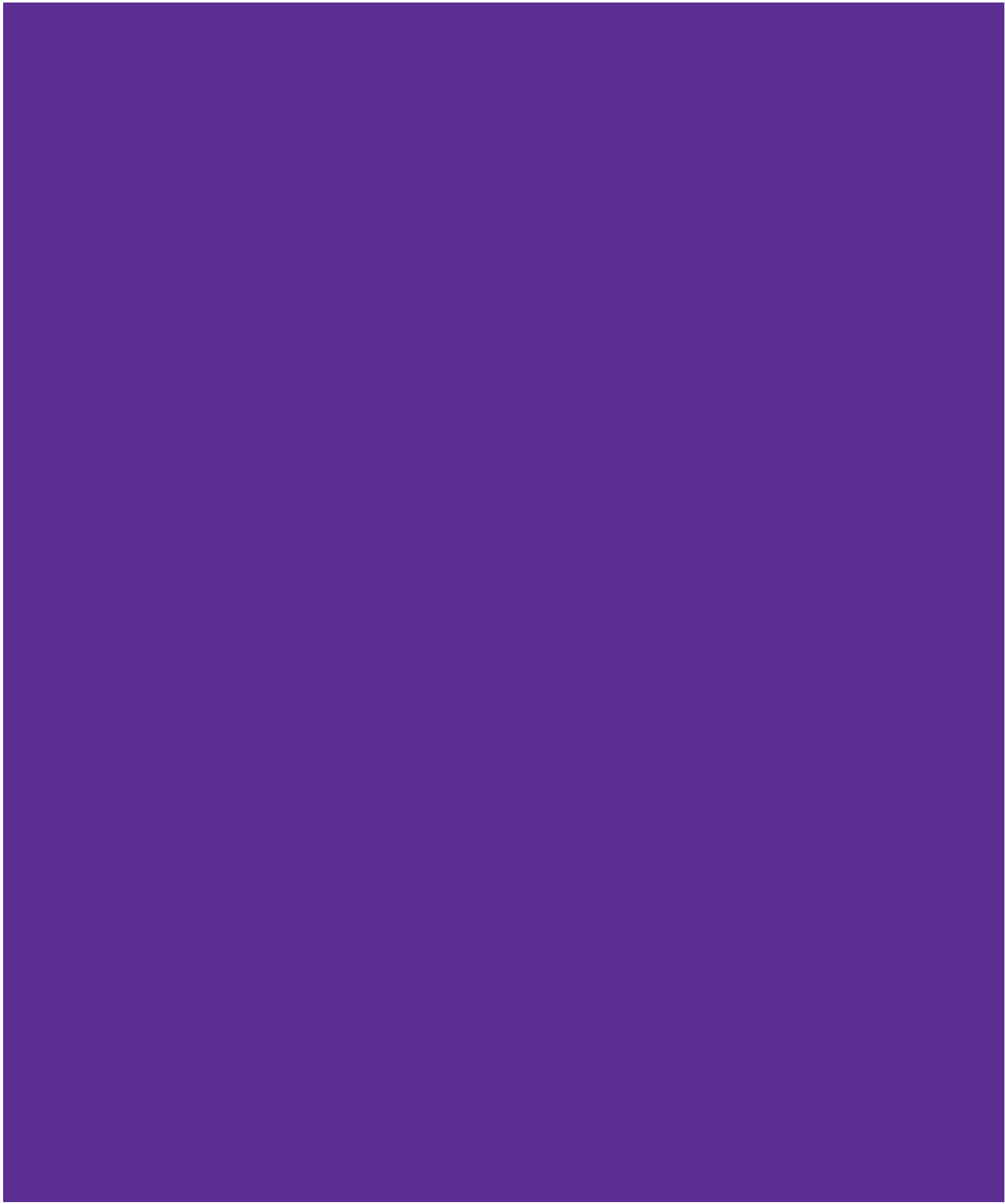
2008



Institut Pasteur

Comptes 2008





Sommaire

01

2 > 13

Bilan et compte
de résultat 2008

4

Les comptes de l'exercice

10 > 11

Bilan

12

Compte de résultat

13

**Tableau des flux
de trésorerie**



02

14 > 31

Annexe aux comptes
de l'exercice

15 > 17

**Règles et méthodes
comptables**

18 > 25

**Compléments d'informations
relatifs au bilan**

Note 1 Immobilisations incorporelles
et corporelles

Note 2 Immobilisations financières

Note 3a Titres de placement stables

Note 3b Valeurs mobilières
de placement

Note 4a Échéancier des créances
et des dettes

Note 4b Produits à recevoir
et charges à payer

Note 5 Fonds propres

Note 6 Subventions d'équipement

Note 7 Provisions pour risques
et charges

Note 8 Fonds dédiés

Note 9 Produits constatés d'avance

26 > 28

**Compléments d'informations
relatifs au compte de résultat**

Note 10 Produits d'exploitation

Note 11 Excédent financier

Note 12 Déficit exceptionnel

Note 13 Compte d'emploi
des ressources consolidé

29 > 30

Autres informations

Note 14 Engagements hors bilan

Note 15 Rémunération des dirigeants

Note 16 Effectif des salariés
au 31 décembre 2008

03

31 > 33

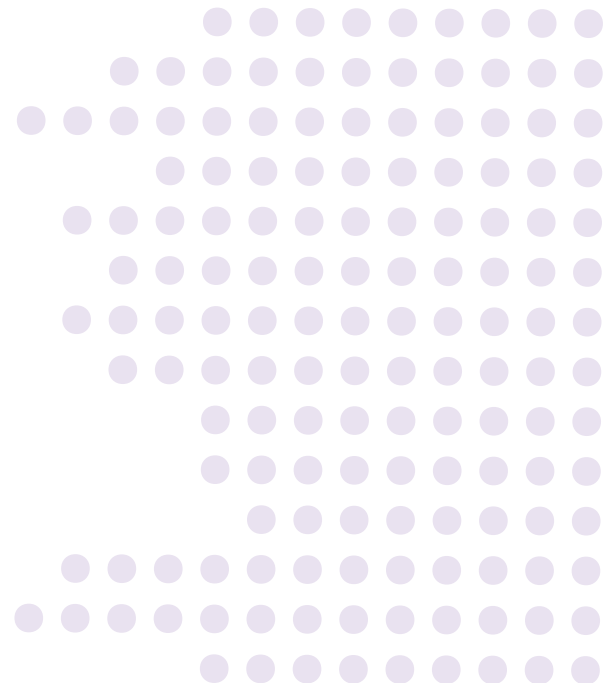
Rapports du commissaire
aux comptes

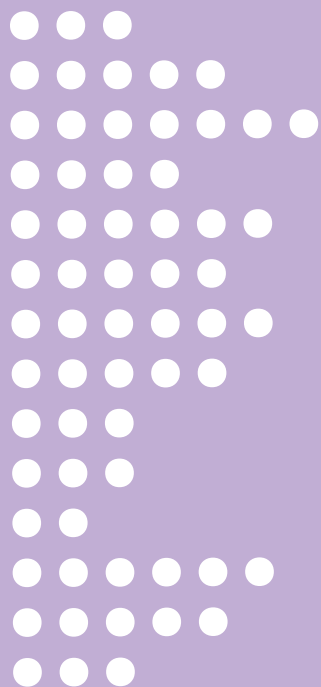
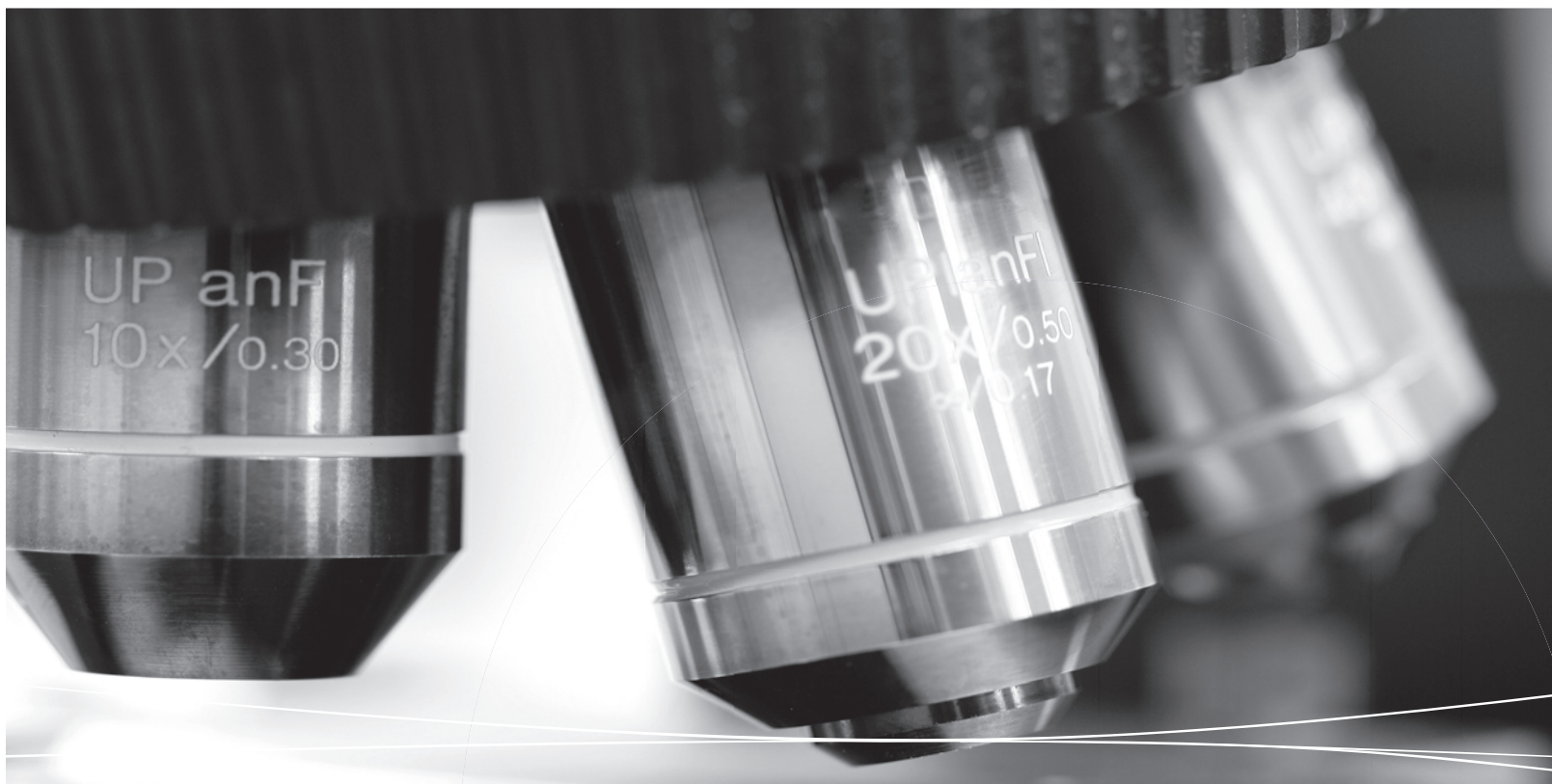
32

Rapport général

33

Rapport spécial





Bilan et compte de résultat

Les comptes de l'exercice



Note liminaire

À compter du 1^{er} janvier 2008, les comptes sociaux ainsi présentés concernent la Fondation Institut Pasteur de Paris et, en application des règles sociales et fiscales, ses établissements de Guadeloupe et de Guyane intégrés dans les comptes annuels de la Fondation. Les excédents ou déficits des établissements hors métropole sont présentés au compte de résultat sous trois rubriques de contribution aux excédents ou déficits d'exploitation, financiers et exceptionnels. L'incidence de ce changement de périmètre étant peu significative, il n'a pas été établi de comptes *pro forma* comparables pour l'exercice précédent.



Situation de l'Institut Pasteur durant l'exercice écoulé, progrès réalisés, difficultés rencontrées

Le **déficit net** s'élève en 2008 à **111,0 M€**, en raison d'un déficit exceptionnel très important.

L'**excédent courant** – après transfert exceptionnel des legs pour 6 M€ – reste positif de **1,8 M€** cette année. Il se compose du **résultat d'exploitation (- 18,1 M€)**, structurellement déficitaire, et de l'**excédent financier (19,9 M€)** correspondant aux revenus de nos placements et aux gains de change réalisés cette année.

Les **produits d'exploitation** continuent de progresser pour s'établir à **218,9 M€** cette année (214,8 M€ en 2007). Les **redevances nettes** des dépréciations baissent de **3,0 M€**, la résolution de certains litiges des années précédentes ayant permis de maintenir les redevances à un niveau comparable à celui des années passées. Par ailleurs, l'effort permanent de communication effectué depuis quelques années et les actions particulières entreprises en 2008 ont eu des effets très bénéfiques sur la **collecte de fonds** qui progresse de **1,5 M€**. Enfin, depuis 2007, un effort particulier est fait pour aider et inciter les chercheurs à répondre aux appels d'offres, permettant ainsi de constater une augmentation des **contrats de recherche** de **0,7 M€** en 2008.

Les **charges d'exploitation** progressent de 6,2 % (13,9 M€) pour s'établir à **236,8 M€** en 2008. Les **dépenses de personnel** progressent en 2008, compte tenu du recrutement d'une vingtaine de post-doctorants supplémentaires, précédemment recrutés sur des libéralités.

Les **versements effectués sur les contrats en copropriété** augmentent au même rythme que les redevances perçues. Les **frais de fonctionnement** sont en légère diminution, en raison d'un changement de méthode de comptabilisation des honoraires sur travaux et de la transformation de nos mandats de gestion des placements long terme en fonds commun de placement.

Le **résultat exceptionnel**, constitué d'une partie des legs et des résultats réalisés sur la gestion des titres de placement, s'élève à **- 112,8 M€** et constitue structurellement la plus grande part du résultat annuel. Les baisses significatives enregistrées cette année sur l'ensemble des marchés financiers mondiaux nous ont contraints à constater des **provisions exceptionnelles** sur notre portefeuille de placement à long terme pour 132,0 M€.

En millions d'euros

	2004	2005	2006	2007	2008
Produits d'exploitation	188,0	197,4	205,7	214,8	218,9
Charges d'exploitation	197,9	207,0	211,8	222,9	236,8
Déficit d'exploitation Institut Pasteur de Paris	- 9,9	- 9,6	- 6,1	- 8,1	- 17,9
Contribution des établissements hors métropole					- 0,2
Déficit d'exploitation	- 9,9	- 9,6	- 6,1	- 8,1	- 18,1
Produits financiers	14,7	18,1	17,4	18,4	20,5
Charges financières	1,2	0,3	0,9	1,2	0,6
Excédent financier Institut Pasteur de Paris	13,5	17,8	16,5	17,1	19,9
Contribution des établissements hors métropole					0,0
Excédent financier	13,5	17,8	16,5	17,1	19,9
Excédent/déficit courant (avant transfert exceptionnel des legs)	1,1	3,2	5,3	3,1	- 4,2
Excédent courant (après transfert exceptionnel des legs)	3,6	8,2	10,3	9,1	1,8
Produits exceptionnels	78,8	138,7	91,6	103,8	24,0
Charges exceptionnelles	30,6	40,6	47,2	70,4	136,2
Déficit exceptionnel Institut Pasteur de Paris	- 9,9	- 9,6	- 6,1	- 8,1	- 112,2
Contribution des établissements hors métropole					- 0,6
Excédent/déficit exceptionnel	48,2	98,1	44,4	33,4	- 112,8
Excédent/déficit net de l'exercice	51,8	106,3	54,7	42,4	- 111,0
Dont contribution des établissements hors métropole					- 0,8

Les produits d'exploitation

Les **produits d'exploitation** s'élèvent à **218,9 M€** et progressent ainsi en 2008 de **4,0 M€**, soit **+ 1,9 %** par rapport à 2007. Cette augmentation globale des « produits d'exploitation » est analysée, ci-dessous, à travers les variations les plus significatives.

Les redevances (+ 1,2 M€)

Les revenus issus des contrats de licence s'élèvent à 40,2 M€ et progressent de 1,2 M€ par rapport à l'an passé (+ 3,0 %). Ils sont également supérieurs au budget de 1,2 M€. Cette année encore, la résolution de certains litiges a permis de maintenir les redevances à un niveau comparable à celui des années passées.

Ceux issus des contrats de licence de brevets sont stables par rapport à 2007 (- 0,2 M€, soit - 0,8 %) bien que certains brevets tombent dans le domaine public. Ils s'élèvent à 32,4 M€ en 2008 contre 32,6 M€ en 2007.

Ceux issus des contrats de licence de marque s'élèvent à 7,8 M€ contre 6,4 M€ en 2007 et sont en progression significative par rapport à l'an passé (+ 1,4 M€, soit + 22,9 %) compte tenu de la renégociation d'un contrat de marque.

Les ventes, prestations et services divers (+ 0,4 M€)

Ces produits de natures très variées mais participant tous aux « revenus des activités propres » génèrent en 2008 un chiffre d'affaires total de 19,3 M€ en légère augmentation par rapport à l'an passé (+ 0,4 M€, soit + 2,1 %).

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, etc. qui restent stables depuis de nombreuses années.

Les subventions de l'État (- 0,3 M€)

La subvention du ministère chargé de l'Enseignement supérieur et de la Recherche est en légère diminution par rapport à 2007 (- 0,6 M€, soit - 1,3 %) en raison du gel des crédits accordés par l'État. Elle s'élève donc à 47,4 M€ en 2008 contre 48,0 M€ en 2007.

Par ailleurs et pour la dernière année, l'État, dans le cadre du « compte d'affectation spéciale », a versé une dotation de 4,0 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 8,0 M€ cette année.

Enfin, la subvention de l'Institut de veille sanitaire (InVS), qui contribue au financement des activités des centres nationaux de référence, augmente légèrement de 0,3 M€ pour s'élever en 2008 à 5,6 M€.

Les conventions et contrats de recherche (+ 0,8 M€)

Les contrats de recherche et développement avec l'industrie (3,5 M€) diminuent de 0,2 M€, les contrats et conventions de recherche avec le secteur public (14,2 M€) sont encore en progression cette année (0,7 M€) ainsi que les contrats internationaux et étrangers (10,8 M€) de 0,2 M€. Les autres financements restent stables à 6,6 M€.

La variation des contrats industriels de recherche et développement concerne essentiellement la recherche vaccins (+ 0,7 M€) et agroalimentaire (+ 0,5 M€) ainsi que les contrats thérapeutiques (- 1,0 M€).

La progression des financements publics sur projets correspond pour cette année, de nouveau, à la montée en puissance des contrats avec l'Agence nationale de recherche (ANR), pour les unités du campus (1,8 M€).

La progression des financements étrangers et internationaux est due pour l'essentiel aux financements accordés par la Fondation Bill et Melinda Gates et aux contrats européens, liés à la fin du 6^e PCRD et au démarrage du 7^e PCRD.

Les fonds reçus d'organismes privés (AFM, Ligue nationale contre le cancer, Raoul Follereau, Fondation de France, Fondation pour la recherche médicale...) progressent de 0,8 M€ en 2008. Par contre, et depuis plusieurs années, nous pouvons constater que la part des subventions d'équipement couvrant les amortissements diminue en raison de l'allongement des durées d'amortissements. Elle chute donc encore cette année de 1,0 M€ pour s'établir à 1,8 M€ contre 2,8 M€ en 2007.

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 13,7 M€ pour l'exercice 2008 contre 12,0 M€ l'année précédente, soit une progression de 1,7 M€. Ces montants correspondent donc, avec un an de décalage, à la part des conventions de recherche non employée en fin d'année.

Taxe d'apprentissage (+ 0,1 M€)

La taxe d'apprentissage perçue en qualité de dispensateur de formation s'élève à 1,2 M€, soit une augmentation de 11,3 % par rapport à l'an passé.

Les dons (+ 1,5 M€)

Les **dons** reçus s'élèvent à 17,4 M€ contre 15,9 M€ l'an passé et progressent encore cette année de 1,5 M€, soit + 9,3 %. Pour la deuxième année consécutive, l'opération Pasteurdon a connu un vif succès. Les progrès sont également particulièrement significatifs sur les dons des particuliers qui progressent de 13,8 %.

En incluant les produits exceptionnels, le montant des dons enregistré en 2008 s'élève à 17,7 M€ contre 16,4 M€ en 2007.

Les legs (- 2,5 M€)

Les **legs** diminuent de 2,5 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 6,0 M€ pour 2008 (identique à 2007), qui, sur décision du conseil d'administration, est prélevé sur la part unitaire qui excède le seuil de 0,3 M€. Le complément est affecté en ressources exceptionnelles.

Par ailleurs, depuis 2005 afin d'accélérer leur enregistrement dans les comptes annuels, 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 opérations de recette ou de dépense liées au bien concerné sont terminées ; ils sont alors immédiatement comptabilisés en produits.

En incluant les produits exceptionnels, le montant des legs comptabilisé en 2008 s'élève à 41,4 M€ contre 42,3 M€ en 2007, confirmant ainsi la tendance à la baisse enregistrée depuis quelques années, tant par le nombre de dossiers traités que par la valeur unitaire des legs perçus.

Loyers (+ 1,5 M€)

Les loyers s'élèvent à 4,9 M€ et augmentent de 1,5 M€ par rapport à l'an passé, en raison de la résolution d'un litige.

Les revenus des immeubles de rapport s'établissent à 4,0 M€ en 2008 contre 3,8 M€ en 2007, progressant ainsi en 2008 de 0,2 M€ (+ 5,9 %), en raison de travaux importants réalisés en 2007 dans certains immeubles et de leur mise en location en année pleine en 2008.

Les dividendes perçus des sociétés à prépondérance immobilière s'élèvent à 0,8 M€ en 2008, comparables à ceux perçus en 2007.

Reprises sur provisions (- 0,2 M€)

Ces reprises de provisions d'un montant total de 6,6 M€ en 2008 contre 6,8 M€ l'an passé concernent essentiellement des litiges connus et résolus en 2008, liés aux loyers (2,9 M€) et à la valorisation (2,7 M€).



Les charges d'exploitation

Les **charges d'exploitation** s'élèvent à **236,8 M€** et sont en augmentation de **13,8 M€ (+ 6,2 %)** par rapport à 2007. Par rapport au budget, elles augmentent de 6,9 M€ (+ 3,0 %).

Pour l'exercice 2008, l'évolution des dépenses d'exploitation s'analyse comme suit, selon les trois chapitres traditionnellement retenus pour l'établissement du budget :

- frais de personnel
110,7 M€, soit + 6,4 % par rapport à 2007 ;
- frais de fonctionnement
89,6 M€, soit + 5,0 % par rapport à 2007 ;
- amortissements, provisions et engagements
36,4 M€, soit + 8,3 % par rapport à 2007.

Les frais de personnel (110,7 M€), qui représentent environ la moitié des charges d'exploitation (46,7 % en 2008), augmentent de 6,7 M€ (+ 6,4 %) par rapport à 2007. Pour mémoire, le budget des frais de personnel s'établissait pour 2008 à 109,6 M€.

Cette évolution du poste « personnel » s'explique par les mesures principales suivantes :

- hausse générale des salaires pour 1,3 % ;
- mesures individuelles pour 2,0 %, soit un glissement pour vieillissement et technicité (GVT solde) évalué à 1,5 % ;
- évolution des effectifs pour 1,0 %, en raison du recrutement des post-doctorants rémunérés précédemment sur des libéralités (+ 20 post-doctorants et doctorants salariés entre 2007 et 2008) ;
- écarts de provisions (ARTT principalement, droits d'inventeurs et congés payés) qui impactent les comptes pour 2,4 %.

Le taux des charges sociales est passé de 41,3 % en 2007 à 42,2 % en 2008.

Les dépenses de fonctionnement s'élèvent à 89,6 M€ contre 85,3 M€ en 2007, progressant ainsi entre 2007 et 2008 de 4,3 M€ (+ 5,0 %).

Les principales variations sont les suivantes :

- sous le poste « achats de marchandises et matières premières » (- 0,1 M€), on constate une stabilisation des achats de consommables de base des laboratoires de recherche ;
- sous le poste « autres achats et charges externes » (- 1,7 M€), les variations significatives concernent les postes suivants :
 - les consommations de fluides (électricité, gaz, eau, chauffage) augmentent cette année de 0,4 M€, soit 10,6 %, en raison de l'augmentation générale des tarifs, bien qu'une diminution des consommations ait pu être constatée ;
 - les reversements de subventions perçues, notamment pour le compte du Réseau des Instituts Pasteur, progressent de 1,3 M€ par rapport à 2007 ;
 - les frais liés aux opérations de communications (publicité, affranchissements, diverses manifestations de prestige...) progressent de 1,0 M€ en 2008, compte tenu des nombreuses opérations menées ;
 - les honoraires diminuent (- 2,8 M€) en raison d'un changement de méthode de comptabilisation des honoraires sur travaux ;
 - les frais bancaires diminuent en raison de la transformation de nos mandats de gestion des placements à long terme en direct, en fonds communs de placement (- 1,5 M€) ;

- sous le poste « impôts et taxes » (- 0,4 M€), constitué principalement de la taxe sur salaires et la TVA non récupérable, les charges varient peu par rapport à l'an passé en raison d'un périmètre équivalent ;

- sous le poste « autres charges » (+ 6,5 M€), les redevances sur copropriétés de brevets à verser aux organismes copropriétaires progressent de 3,8 M€ par rapport à 2007, en raison de l'augmentation des revenus des redevances perçus en 2008 et de régularisations antérieures. Par ailleurs, ce poste constate la résolution cette année de deux litiges importants pour 3,5 M€, ne générant toutefois aucune charge sur l'exercice compte tenu de l'existence d'une provision pour risque enregistrée les années passées.

L'augmentation du poste « **amortissements, provisions, engagements à réaliser sur subventions attribuées** » (+ 2,8 M€) appelle les commentaires suivants :

- la dotation aux amortissements s'élève en 2008 à 10,2 M€ et reste stable par rapport à 2007 ;
- les provisions pour charges d'exploitation, dotées à hauteur de 4,8 M€ en 2008, concernent principalement un litige commercial ;
- les provisions pour risques et charges sont dotées à hauteur de 7,2 M€ contre 9,4 M€ en 2007, soit une diminution de 2,2 M€. Les provisions constituées sur l'exercice concernent les risques généraux liés à l'activité (3,0 M€), les risques sociaux (1,8 M€), les litiges en contrefaçon avec des industriels (1,1 M€), les litiges prud'homaux en cours (0,7 M€) et les engagements de retraite compte tenu du changement de la réglementation intervenu en 2008 (0,6 M€) ;
- le poste « engagements à réaliser sur subventions attribuées » (14,1 M€ en 2008), en augmentation de 0,4 M€ cette année, constate la part des subventions, libéralités 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 encore cette année sur les contrats et conventions de recherche.

Contribution aux résultats d'exploitation des établissements hors métropole

Les excédents ou déficits d'exploitation des Instituts Pasteur de Guadeloupe et de Guyane, intégrés dans les comptes de l'Institut Pasteur de Paris, s'élèvent respectivement à 0,2 M€ et - 0,4 M€.

Les opérations financières courantes

L'**excédent financier s'élève à 19,9 M€** et est en hausse par rapport à 2007 (+ 2,7 M€, + 16,0 %). Il est également supérieur au budget de 1,7 M€ en raison de la perception de revenus financiers supérieurs à ceux attendus et des gains de change réalisés cette année. Dans la continuité des exercices précédents, la progression des produits financiers à hauteur de 19,5 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.

Contribution aux résultats financiers des établissements hors métropole

Aucun excédent ou déficit financier significatif n'a été dégagé par les Instituts Pasteur de Guadeloupe et de Guyane.

Les opérations exceptionnelles

Le **déficit exceptionnel** de l'exercice 2008 s'élève à 112,2 M€ contre un excédent constaté en 2007 pour 33,4 M€, en baisse de 145,6 M€. Comme les années précédentes, les opérations exceptionnelles sont constituées d'une composante relative aux libéralités (dons et legs pour 18,5 M€ en 2008 contre 17,1 M€ en 2007) et d'une composante financière (moins-values nettes sur les titres du patrimoine de 132,6 M€ cette année contre une plus-value nette en 2007 de 13,5 M€). 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 - 16,3 % en 2008, à comparer au *benchmark* affichant un rendement de - 17,6 %.

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

- les produits exceptionnels s'élèvent à 24,0 M€ et sont ainsi en diminution de 79,8 M€ (- 76,9 %) par rapport à 2007. 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 17,1 M€ en 2007 à 18,5 M€ en 2008, en raison du caractère aléatoire de clôture des legs ;
 - les profits réalisés sur la cession des titres de placement stables et des valeurs mobilières de placement qui s'élèvent à 3,0 M€ en 2008 contre 81,2 M€ en 2007. Pour mémoire, la fin d'année 2007 avait enregistré la transformation de nos mandats de gestion en FCP, constatant ainsi la vente de l'ensemble de nos portefeuilles et la réalisation de nos plus ou moins-values ;
- les charges exceptionnelles s'élèvent à 136,2 M€ contre 70,4 M€ en 2007. Les provisions sur les portefeuilles titres sont élevées en 2008 en raison de la chute des marchés boursiers en 2008 (132,0 M€). Les pertes réalisées sur la cession des titres de placement stables et les valeurs mobilières de placement s'élèvent à 2,9 M€ en 2008.

Contribution aux résultats exceptionnels des établissements hors métropole

Les déficits exceptionnels des Instituts Pasteur de Guadeloupe et de Guyane, intégrés dans les comptes de l'Institut Pasteur de Paris, s'élèvent respectivement à - 0,2 M€ et - 0,4 M€.

Évolutions et perspectives d'avenir

Le financement des opérations courantes de l'Institut Pasteur reste fragile et 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 la poursuite du soutien 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

Deux modifications sont intervenues dans la présentation des comptes annuels et dans les méthodes d'évaluation.

• Changement de périmètre

À compter du 1^{er} janvier 2008, les Instituts de Guadeloupe et de Guyane sont intégrés dans les comptes annuels de la Fondation, ce qui s'est traduit par une augmentation des fonds propres de 2,6 M€ à cette date. Au 31 décembre 2008, les postes du bilan des établissements hors métropole nouvellement intégrés sont inclus dans chacun des postes correspondants du bilan de la Fondation. Les excédents ou déficits des établissements hors métropole sont présentés au compte de résultat sous trois rubriques de contribution aux excédents ou déficits d'exploitation, financiers et exceptionnels. L'incidence de ce changement de périmètre étant peu significative, il n'a pas été établi de comptes *pro forma* comparables pour l'exercice précédent.

• Honoraires

Les honoraires liés aux chantiers, alors constatés en charges, sont désormais intégrés au coût d'entrée de l'immobilisation et amortis sur la même durée que le composant associé.

Prises de participation dans l'exercice

Aucune prise de participation significative n'a été constatée sur l'exercice.

Compte rendu de l'activité des filiales

Les faits marquants à retenir, pour l'exercice 2008, concernent surtout les valorisations de nos start-up, qui chutent sans raisons objectives et sans qu'une perspective de stabilisation ne soit apparente. Cependant, ces valorisations restent supérieures à la valeur des titres de participation au bilan.

Anaconda Pharma

La valorisation de la participation faite au dernier cours connu est de 0,7 M€.

Ariana Pharma

Elle a levé 1,5 M€ le 8 juillet 2008 sur la base d'une valorisation *post-money* de 5,2 M€. La valorisation de notre participation est de 0,4 M€.

BT Pharma

Elle a levé 2,8 M€ en septembre 2008. La valeur de notre participation s'élève à 0,5 M€.

Collectis

Collectis a vu le cours de ses actions passer de 14,76 € le 7 février 2007 au moment de son introduction en levant 21,2 M€ à 5,40 € le 28 février 2009. Sa capitalisation est actuellement de 51,7 M€. La valorisation de notre participation est de 2,6 M€.

Diatos

Diatos a réalisé un *reverse take-over* sur Ore Pharmaceuticals, une société US cotée au NASDAQ, sur la base d'une valorisation des deux sociétés de 37,6 M€. La valorisation de notre participation est de 0,3 M€.

Génomik Vision

Génomik Vision a levé 4 M€ le 24 juillet 2008, sur la base d'une valorisation *post-money* de 10 M€. L'Institut Pasteur valorise sa participation à 0,6 M€.

Hybrigénics

Hybrigénics a une cotation de ses titres à 2,50 €, soit une capitalisation de 25,4 M€. L'Institut Pasteur atteint une valorisation de sa participation de 1,3 M€.

Au moment de son introduction le 18 décembre 2007, la capitalisation était de 87,9 M€.

Pasteur Mediavita

Cette société est en liquidation judiciaire.

Theraptosis

Cette société est en liquidation amiable.

Aucune particularité sur les autres participations (sociétés non cotées).

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, comprenant les comptes de l'Institut Pasteur de Paris, de la Guadeloupe et de la Guyane française ;
- 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

	2004	2005	2006	2007	2008
Actif immobilisé	94,9	104,5	108,1	123,6	152,0
Actif circulant	583,3	684,9	750,7	804,7	668,1
Comptes de régularisation	2,7	2,7	4,3	4,6	3,4
Total actif	680,9	792,1	863,1	932,9	823,5
Fonds propres	493,4	599,5	654,6	699,4	588,1
Autres fonds propres	22,1	18,2	15,8	14,4	28,1
Provisions pour risques et charges	45,7	50,6	35,1	39,6	41,0
Fonds dédiés	12,2	14,1	15,7	17,6	17,1
Dettes	67,1	68,2	76,0	85,2	78,4
Comptes de régularisation	40,4	41,5	65,9	76,7	70,8
Total passif	680,9	792,1	863,1	932,9	823,5

Compte de résultat

En millions d'euros

	2004	2005	2006	2007	2008
Produits d'exploitation	213,9	224,8	232,8	249,9	247,5
Charges d'exploitation	222,9	234,6	239,3	255,2	263,3
Déficit d'exploitation	- 9,0	- 9,8	- 6,5	- 5,3	- 15,8
Produits financiers	15,2	18,5	17,6	18,7	21,2
Charges financières	2,5	0,5	1,1	1,3	0,9
Excédent financier	12,7	18,0	16,5	17,4	20,3
Excédent courant	3,7	8,2	10,0	12,1	4,5
Produits exceptionnels	79,9	140,6	93,2	105,0	24,7
Charges exceptionnelles	31,3	41,5	47,8	71,8	138,3
Excédent exceptionnel	48,6	99,1	45,4	33,2	- 113,6
Excédent net	52,3	107,3	55,4	45,3	- 109,1



Bilan actif

En milliers d'euros

	31-12-2008			31-12-07
	Brut	Amortissements ou provisions	Net	Net
Immobilisations incorporelles (note 1)	2 844	2 679	165	222
Immobilisations corporelles (note 1)				
Terrains et immeubles d'exploitation	157 605	104 758	52 847	38 890
Matériel et mobilier	137 575	115 534	22 040	18 454
Agencements, aménagements, installations	21 157	20 479	678	83
Autres immobilisations	542	517	25	33
Immobilisations liées à l'exploitation	316 878	241 289	75 589	57 460
Terrains et immeubles de rapport	47 263	8 896	38 367	38 952
Immobilisations en cours	26 299		26 299	14 080
	390 440	250 185	140 255	110 493
Immobilisations financières (note 2)				
Titres de participation	3 040	1 645	1 395	1 148
Autres	2 134	67	2 066	2 118
	5 174	1 712	3 462	3 266
Actif immobilisé	398 458	254 577	143 881	113 981
Titres de placement stables (note 3a)	665 735	133 457	532 279	659 323
Stocks et en-cours	4 980	1 677	3 303	2 753
Créances d'exploitation (note 4a)	101 600	5 553	96 047	85 225
Valeurs mobilières de placement (note 3b)	8 244		8 244	22 658
Disponibilités	4 015		4 015	6 194
Actif circulant	784 574	140 686	643 888	776 153
Charges constatées d'avance	3 007		3 007	4 025
Écarts de conversion actif	329		329	477
Total actif	1 186 368	395 263	791 105	894 637
Engagements reçus legs nets à réaliser (note 14)				
Acceptés par le conseil d'administration			6 675	10 419
Autorisés par l'autorité de tutelle			46 697	45 838



Bilan passif

En milliers d'euros

	31-12-08	31-12-07
Fonds de dotation	610 787	593 726
Report à nouveau	65 075	39 686
Excédent ou déficit de l'exercice	- 110 209	42 450
Fonds propres métropole	565 653	675 862
Fonds propres hors métropole	1 877	
Fonds propres (note 5)	567 530	675 862
Subventions d'équipement	21 623	8 256
Autres fonds propres	21 623	8 256
Provisions pour risques et charges (note 7)	40 503	39 052
Fonds dédiés (note 8)	15 127	15 443
Dettes financières	1 042	5 954
Dettes fournisseurs	38 563	35 385
Dettes sociales et fiscales	27 619	23 377
Autres dettes	8 530	15 103
Dettes (note 4a)	75 754	79 820
Produits constatés d'avance (note 9)	70 519	76 191
Écarts de conversion passif	49	13
Total passif	791 105	894 637



Compte de résultat de l'exercice 2008

En milliers d'euros

	31-12-08	31-12-07
Produits d'exploitation (note 10)		
Redevances	40 197	39 018
Ventes, prestations et services divers	19 327	18 938
Subventions de l'État	56 730	57 085
Contrats et conventions	35 246	34 533
Taxe apprentissage	1 208	1 086
Dons	17 425	15 949
Legs	23 255	25 741
Loyers	4 868	3 411
Reprises sur provisions	6 638	6 882
Report des ressources non utilisées des exercices antérieurs	13 734	12 010
Transferts de charges	210	197
Total produits d'exploitation	218 838	214 848
Charges d'exploitation		
Achats marchandises, matières premières et variations de stocks	19 355	19 461
Autres achats et charges externes	50 781	52 533
Impôts et taxes	2 812	3 183
Personnel	110 724	103 981
Dotations aux amortissements et provisions	22 299	19 904
Engagements à réaliser sur subventions attribuées	14 137	13 734
Autres charges	16 653	10 150
Total charges d'exploitation	236 761	222 946
Contribution des établissements hors métropole	- 193	
Déficit d'exploitation	- 18 116	- 8 098
Produits financiers	20 530	18 352
Charges financières	632	1 192
Contribution des établissements hors métropole	30	
Excédent financier (note 11)	19 928	17 160
Excédent courant	1 812	9 062
Produits exceptionnels	24 009	103 832
Charges exceptionnelles	136 193	70 440
Contribution des établissements hors métropole	- 603	
Déficit exceptionnel (note 12)	- 112 787	33 391
Impôt sur les bénéfices		4
Déficit net	- 110 975	42 450



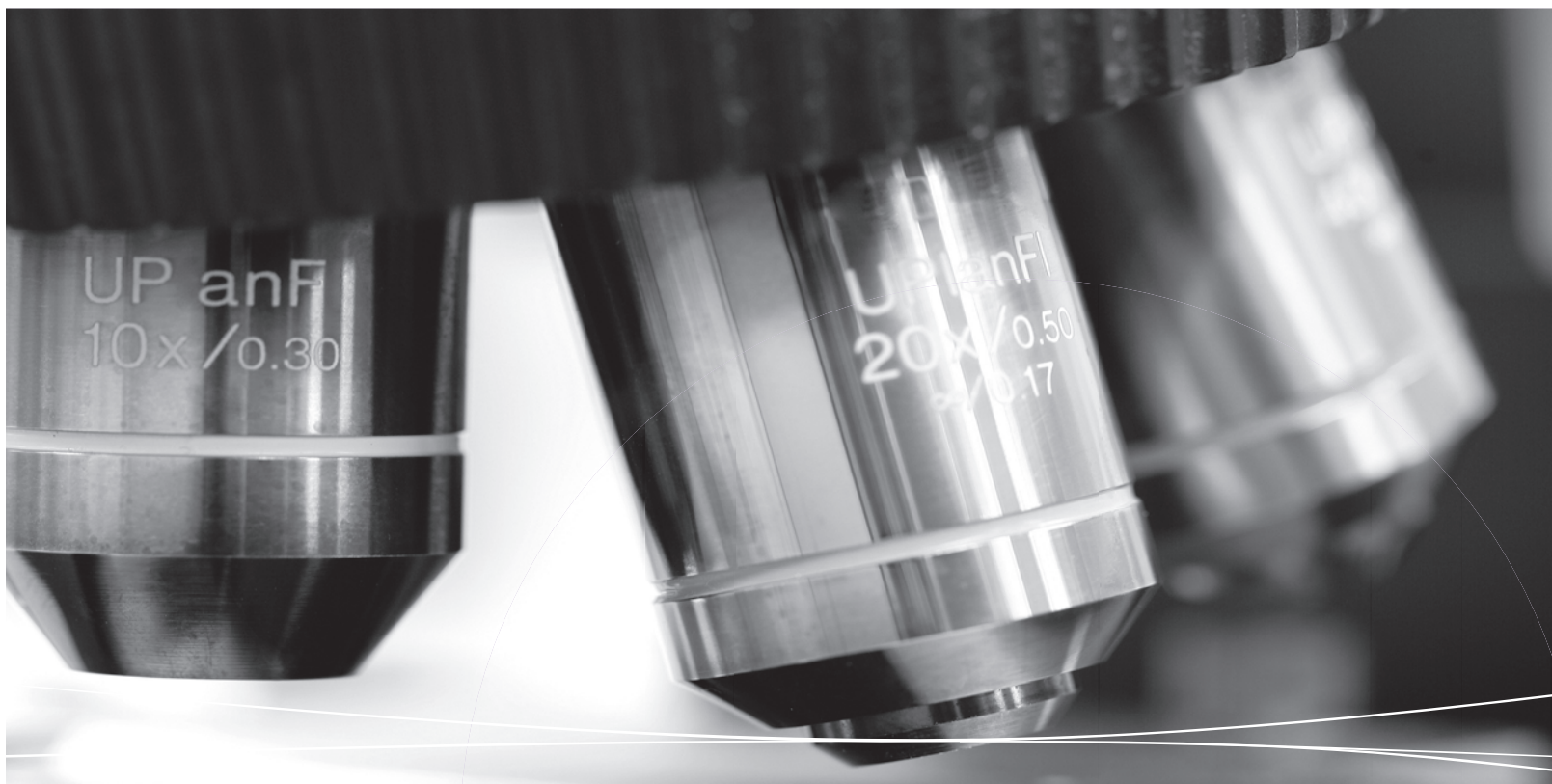
Tableau des flux de trésorerie 2008

En milliers d'euros

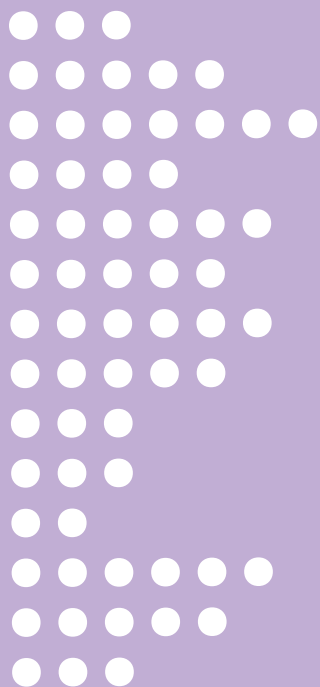
	31-12-08	31-12-07
Flux d'exploitation		
Résultat net	- 110 975	42 450
Amortissements et provisions des immobilisations corporelles	10 659	7 139
Amortissements et provisions pour dépréciation des immobilisations incorporelles et financières	- 110	276
Variation des provisions pour dépréciation d'actif circulant	136 339	- 30 622
Variation des provisions pour risques et charges	992	4 400
Variation des fonds dédiés	- 404	1 573
Variation des subventions d'équipement	- 1 957	- 3 482
Marge brute d'autofinancement	34 546	21 734
(Augmentation) diminution des besoins d'exploitation	- 18 990	3 302
Total flux d'exploitation	15 556	25 036
Flux liés aux investissements		
Acquisitions d'immobilisations incorporelles	- 42	- 134
Acquisitions d'immobilisations corporelles	- 38 079	- 24 114
Acquisitions d'immobilisations financières	- 47	- 574
Variation des subventions d'équipement	13 952	1 555
Cessions ou réductions d'actifs immobilisés	148	2 898
Variation des titres de placement stables	- 4 997	- 9 707
Total flux liés aux investissements	- 29 064	- 30 076
Flux des opérations de financement		
Apports au fonds de dotation		
Remboursements des emprunts ⁽²⁾	- 4 931	2 234
Total flux des opérations de financement	- 4 931	2 234
Variation de trésorerie	- 18 439	- 2 806
Trésorerie à l'ouverture de l'exercice⁽¹⁾	28 852	31 657
Trésorerie des entrées de périmètre	1 846	
Trésorerie à la clôture de l'exercice⁽¹⁾	12 259	28 852

(1) Disponibilités + valeurs mobilières de placement.

(2) Variation des positions créditrices de banques.



Annexe aux comptes de l'exercice



Règles et méthodes comptables

Les règles et méthodes comptables définies, ci-après, concernent la Fondation « Institut Pasteur de Paris » et ses établissements de Guadeloupe et de Guyane qui, à compter de l'exercice 2008, sont intégrés dans les comptes annuels de la Fondation. Cette intégration a pris effet au 1^{er} janvier 2008 et s'est traduite par une augmentation des fonds propres de 2,6 M€ à cette date. Au 31 décembre 2008, les postes du bilan des établissements hors métropole nouvellement intégrés sont inclus dans chacun des postes correspondants du bilan de la Fondation. Les excédents ou déficits des établissements hors métropole sont présentés au compte de résultat sous trois rubriques de contribution aux excédents ou déficits d'exploitation, financiers et exceptionnels. L'incidence de ce changement de périmètre étant peu significative, il n'a pas été établi de comptes *pro forma* comparables pour l'exercice précédent.

Les comptes annuels de l'exercice clos le 31 décembre 2008 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 :

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 de veille sanitaire) ;
- les subventions diverses et libéralités reçues d'organismes privés (Fondation de France, Ligue nationale contre le cancer, AFM, ARC, Fondation Recherche médicale, Sidaction, Pasteur Weizmann, Vaincre la mucoviscidose...) ;
- les subventions de taxe d'apprentissage reçues en qualité de dispensateur de formation.

Contrats et conventions de recherche

Les créances sur conventions de recherche pluriannuelles sont comptabilisées à l'actif pour leur intégralité à la date de leur acquisition définitive, le produit correspondant étant différé au passif (poste « produits constatés d'avance » sur conventions de recherche) jusqu'à ce qu'il soit réalisé, c'est-à-dire jusqu'à ce que les dépenses de recherche prévues par la convention soient effectivement supportées. Les produits constatés d'avance figurant au passif correspondent donc à des produits d'ores et déjà acquis pour les années futures et qui seront progressivement reconnus en compte de résultat en couverture des charges de recherche conformément aux dispositions de la convention de recherche.

Legs, successions et donations (libéralités)

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, un montant global de 6 000 000 d'euros pour 2008 (comme en 2007), fixé par décision du conseil d'administration prise au moment du vote du budget, est prélevé sur la part unitaire des libéralités supérieure à 300 000 euros normalement présentée en produits exceptionnels, et porté en ressources d'exploitation, pour contribuer à la couverture des amortissements. Le montant ainsi porté en ressources couvrantes 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 lots qui les composent.

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 6 000 000 d'euros pour 2008 (comme en 2007) 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 et l'évaluation des actifs ainsi que sur l'amortissement et la dépréciation éventuelle des actifs immobilisés.

Le coût d'entrée des actifs est constitué des éléments suivants :

- le prix d'achat, y compris les droits de douane et taxes non récupérables, après déduction des remises, rabais commerciaux et escomptes de règlement ;
 - tous les coûts directement attribuables engagés pour mettre l'actif en place et en état de fonctionner selon l'utilisation prévue par la direction (dont, depuis le 1^{er} janvier 2008, les honoraires de professionnels comme les architectes, géomètres, experts, évaluateurs, conseils ; les coûts de préparation du site et les frais de démolition nécessaires à la mise en place de l'immobilisation).
- La Fondation a choisi de continuer à comptabiliser directement en charges les éléments suivants :
- les coûts de développement ;
 - les frais d'acquisition des immobilisations (dont les honoraires d'acquisition versés à des agences ou notaires) ;
 - les 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 détenus par l'intermédiaire de fonds communs de placement (FCP) sont enregistrés au prix d'achat des parts des FCP concernés ;
- les titres cotés provenant de libéralités sont entrés sur la base de leurs cours de bourse à leur date d'entrée en portefeuille. Ceux non cotés 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 (généralement, la valeur boursière à la clôture) devient inférieure à la valeur d'entrée en portefeuille des titres. Cette règle n'est pas appliquée pour les titres de placement relatifs à des obligations provenant de legs reçus, en raison de leur conservation jusqu'à l'échéance.

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 70 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, des nouvelles dispositions de la loi Fillon à partir du 21 août 2003 et des autres dispositions existantes jusqu'à ce jour.

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'arrêt 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 ses opérations concernant notamment des réclamations formulées par des tiers (coinventeurs 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 2008	Variation périmètre	Acquisitions et poste à poste	Diminutions		Valeurs brutes fin 2008
				Cessions	Hors service et poste à poste	
Immobilisations incorporelles ⁽¹⁾	2 816		15		49	2 782
Immobilisations incorporelles hors métropole		35	27			62
Total immobilisations incorporelles		2 816		35	42	
Immobilisations corporelles						
Terrains d'exploitation	11 256					11 256
Immeubles d'exploitation	138 877		14 525	1 089	7 864	144 449
Terrains et immeubles hors métropole		1 878	21			1 899
	150 133	1 878	14 546	1 089	7 864	157 605
Matériel et outillage	106 406		8 622	210	2 060	112 758
Mobilier et matériel de bureau	17 746		1 229	408	773	17 794
Matériels et mobiliers hors métropole		6 238	839	54		7 023
	124 152	6 238	10 690	672	2 833	137 575
Agencements, aménagements, installations	19 185			25	1 606	17 554
Agencements, installations hors métropole		3 320	282			3 602
Autres immobilisations	309				7	303
Autres immobilisations hors métropole		239				239
Immobilisations liées à l'exploitation	293 780	11 675	25 518	1 786	12 310	316 878
Terrains de rapport	1 086				62	1 024
Immeubles de rapport	46 025		342	128		46 239
	47 111		342	128	62	47 263
Immobilisations en cours	14 080		30 170		17 951	26 299
	14 080		30 170		17 951	26 299
Total immobilisations corporelles	354 971	11 675	56 030	1 914	30 323	390 440
Total	357 787	11 710	56 072	1 914	30 372	393 284

(1) Les acquisitions de logiciels d'un montant supérieur à 10 K€ sont enregistrées en immobilisations incorporelles.
Les acquisitions importantes correspondent principalement aux travaux de rénovation de bâtiments.

Tableau des amortissements et provisions cumulés

En milliers d'euros

	Valeurs brutes 2008	Variation périmètre	Mouvements de l'année		Valeurs fin 2008
			Augmentations	Diminutions	
Immobilisations incorporelles	2 594		111	49	2 656
Immobilisations incorporelles hors métropole		11	12		23
Total immobilisations incorporelles	2 594	11	123	49	2 679
Immobilisations corporelles					
Terrains d'exploitation					
Immeubles d'exploitation	111 243		1 579	8 953	103 869
Terrains et immeubles hors métropole		826	63		889
	111 243	826	1 642	8 953	104 758
Matériel et outillage	89 333		6 646	2 258	93 722
Mobilier et matériel de bureau	16 365		1 020	1 282	16 104
Matériels et mobiliers hors métropole		5 396	366	54	5 709
	105 698	5 396	8 033	3 593	115 534
Agencements, aménagements, installations	19 103		77	1 631	17 548
Agencements, installations hors métropole		2 824	107		2 931
Autres immobilisations	276		14	7	283
Autres immobilisations hors métropole		233	1		234
Immobilisations liées à l'exploitation	236 320	9 279	9 874	14 184	241 289
Terrains de rapport	58		3	35	26
Immeubles de rapport	8 100		782	12	8 870
	8 158		785	47	8 896
Total immobilisations corporelles	244 478	9 279	10 659	14 230	250 185
Total	247 072	9 289	10 782	14 279	252 864

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 31-12-08	Prêts et avances consentis et non encore remboursés	Chiffre d'affaires hors taxes du dernier exercice connu	Bénéfice ou (perte) du dernier exercice connu
				Début 2008	Variation périmètre	Fin 2008						
Titres de participation				3 026		3 040	15	1 645	1 395	276		
Participations (détenues entre 10 % et 50 %)												
Biocortech	62	2 921	17,97 %	335		335			335		1 718	46
Théravectys	64	1 530	16,67 %	10		11	1		11		25	- 394
Anaconda Pharma	612	1 531	11,95 %	220		220			220		1 190	- 662
Texcell Holding	2 000	- 40	10,00 %	200		200			200	203	0	- 39
Autres participations (détenues à moins de 10 %)												
Ariana Pharma	71	1 777	9,17 %	80		80			80		155	-179
Génomix Vision	199	233	6,00 %	12		12			12	73	251	- 478
Collectis	479	26 861	5,30 %	13		13			13		8 344	2 150
Hybrigenics SA	980	7 037	5,19 %	569		569		153	416		1 278	- 3 940
BT Pharma	252	1 949	5,11 %	84		84			84		652	- 297
Pasteur Mediavita	500	- 1 095	5,00 %	1 361		1 361		1 361			452	- 487
Theraptosis	377	282	3,95 %	15		15		15			61	- 2 950
Diatos	2 161	- 673	1,13 %	80		98	18	81	17		349	- 5 156
Autres				47		42	- 4	34	8			
Autres immobilisations financières				2 118	77	2 134	- 61	67	2 066			
Participation effort construction				1 931		1 960	28		1 960			
Prêts												
Dépôts et cautionnements				187		97	- 89		97			
Immobilisations financières hors métropole					77	77		67	9			
Total				5 144	77	5 174	- 46	1 712	3 462			

Note 3a – Titres de placement stables

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

En milliers d'euros

	2008	2007
Obligations Europe	278 044	262 135
Monétaire	73 732	50 501
TCN Euroland	293	286
Actions Europe	178 226	209 538
Actions Amérique	77 857	78 907
Actions Asie	48 795	45 787
Fonds diversifiés	7 569	12 601
Coupons courus sur obligations	1 105	870
Provisions	- 133 384	- 1 365
Total net des titres cotés	532 237	659 261
Autres titres non cotés	115	112
Provisions	- 73	- 50
Total net des titres non cotés	42	62
Total	532 279	659 323

La valeur d'inventaire des titres cotés s'établit au 31 décembre 2008 à 532 724 K€ (661 001 K€ au 31 décembre 2007).

Note 3b – Valeurs mobilières de placement

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

En milliers d'euros

	2008	2007
Sicav monétaires	3 160	19 411
Sicav monétaires (contrat CE)	3 166	2 796
Dépôt à terme	486	451
Total métropole	6 812	22 658
Valeurs mobilières de placement hors métropole	1 433	776
Total général	8 244	23 434

La valeur de marché des Sicav monétaires s'élève au 31 décembre 2008 à 7 212 K€ (22 458 K€ au 31 décembre 2007).

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	87 220	86 786	376	58
Autres créances d'exploitation				
Créances fournisseurs	135	135		
Comptes courants	899	899		
État	7 143	7 143		
Autres	6 203	6 203		
Total	14 380	14 380		
Total créances d'exploitation	101 600	101 166	376	58
Dettes financières	1 042	1 042		
Dettes fournisseurs	38 563	38 563		
Dettes sociales et fiscales	27 619	27 619		
Autres dettes	8 530	8 530		
Total dettes	75 754	75 754		

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	1 114
Clients – factures à établir	24 826
Personnel – frais personnel à recevoir	65
Impôts et taxes à recevoir	3 680
Autres créances – produits à recevoir	5 579
Produits financiers à recevoir	5
Total produits à recevoir	35 269
Dettes (charges à payer)	
Frais financiers à payer	2
Fournisseurs – factures non parvenues	25 853
Personnel – charges à payer	11 322
Organismes sociaux – charges à payer	5 625
Impôts et taxes à payer	2 939
Clients – avoir à établir	668
Autres dettes – charges à payer	
Total charges à payer	46 409

Note 5 – Fonds propres

En milliers d'euros

	Situation début 2008	Variation périmètre	Affectation 2007	Excédent 2008	Situation fin 2008
Fonds de dotation ⁽¹⁾	593 726	1 202	17 061		611 989
Excédent ou déficit ⁽²⁾	42 450		- 42 450	- 110 975	- 110 975
Report à nouveau	39 686	1 440	25 389		66 516
Total fonds propres	675 862	2 642		- 110 975	567 530

(1) Affectation de la part supérieure à 300 000 € minorée d'un montant global de 6 000 000 € (article 19b des statuts-délégation du conseil d'administration du 24/04/2007).

(2) Dont contribution hors métropole – 766 K€.

Note 6 – Subventions d'équipement

En milliers d'euros

	État	Reçues Autres	Inscrites au compte de résultat	Valeur nette
Situation début 2008	2 120	22 014	- 15 879	8 256
Situation début exercice hors métropole	2 865	2 113	- 3 305	1 672
Subventions 2008	13 010	565		13 576
Subventions 2008 hors métropole		77		77
Reprise correspondant à des investissements entièrement amortis		- 5 028	5 028	
Amortissements de 2008 couverts par des subventions		- 114	- 1 595	- 1 709
Amortissements de 2008 couverts par des subventions hors métropole			- 248	- 248
Situation fin 2008	17 995	19 626	- 15 998	21 623

Note 7 – Provisions pour risques et charges

En milliers d'euros

	Solde début 2008	Variation périmètre	Dotations	Reprises sans objet	Reprises utilisées	Solde fin 2008
Risques généraux inhérents à l'activité de l'Institut Pasteur	3 500		4 877		- 500	7 877
Litige Evologic ⁽¹⁾	8 000			- 2 084	- 616	5 300
Litige HIV1 ⁽²⁾			1 100			1 100
Litige sur domaine de Marnes-la-Coquette	2 922				- 2 922	
Indemnités de départ en retraite ⁽³⁾	23 164		573	- 16		23 721
Indemnités de départ en retraite hors métropole		458	697	- 458		697
Instances prud'homales en cours	789		701	- 212		1 278
Divers (différence de change)	677		329	- 477		529
Situation fin 2008	39 051	458	8 278	- 3 247	- 4 039	40 503

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) La provision constituée concerne le litige connu publiquement avec Evologic et correspond à la meilleure estimation faite par l'Institut Pasteur mais ne couvrant pas l'intégralité des demandes de l'adversaire.

(2) Une provision a été constituée sur les procès en cours sur la contrefaçon HIV1.

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

- taux d'actualisation 5,75 %
- 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 : les hypothèses concernant le mode de départ à la retraite ont été modifiées pour tenir compte des évolutions réglementaires et de leur prise en compte par l'entreprise dans sa définition de sa politique en la matière.

Celle retenue au 31/12/2008 est la suivante :

– personnel administratif né avant le 1^{er} janvier 1958 } À l'initiative du salarié à 60 ans.

– personnel administratif né à partir du 1^{er} janvier 1958 } À l'initiative du salarié à 62 ans.

- L'indemnité de départ est soumise à charges sociales.

– personnel scientifique } À l'initiative de l'employeur à 70 ans.

- La loi de finance 2008 impose que toutes les mises à la retraite soient taxées à hauteur de 25 % de l'engagement à partir de 2008 et de 50 % à partir de 2009.

Note 8 – Fonds dédiés

En milliers d'euros

	Solde début 2008	Variation périmètre	Dotations	Reprises	Solde fin 2008
Sur contrats de recherche	13 734		14 137	- 13 734	14 137
Sur contrats de recherche hors métropole		88	38	- 88	38
Sur dons et legs affectés	1 709		951	- 1 709	951
Situation fin 2008	15 443	88	15 127	- 15 531	15 127

Note 9 – Produits constatés d'avance

En milliers d'euros

	2008	2007
Legs en cours	36 224	38 066
Conventions de recherche	31 679	30 372
Autres produits	2 607	7 753
Total métropole	70 510	76 191
PCA hors métropole	9	0
Total produits constatés d'avance	70 519	76 191

Les produits constatés d'avance figurent au passif en application des principes de reconnaissance des revenus sur legs, d'une part, et des revenus sur contrats et conventions de recherche pluriannuels d'autre part, présentés dans la note de description des règles et méthodes comptables. Les produits constatés d'avance sur legs seront enregistrés en produits d'exploitation au fur et à mesure de la clôture des lots de legs concernés. Les autres produits constatés d'avance, destinés généralement à couvrir des dépenses de recherche futures engagées, seront enregistrés en produits d'exploitation selon les conditions contractuelles les régissant.

Compléments d'informations relatifs au compte de résultat

Note 10 – Produits d'exploitation

En milliers d'euros

	31-12-08	31-12-07
Apport de l'État		
Subvention recherche	47 433	48 054
Compte d'affectation spéciale	3 700	3 700
Institut de veille sanitaire	5 598	5 330
	56 730	57 085
Revenus des activités propres		
Redevances industrielles	40 197	39 018
Ventes et services	18 930	18 563
Centre médical	5 188	4 807
Ventes et prestations	3 666	3 325
Remboursements de salaires	5 104	4 911
Autres produits	4 972	5 519
Contrats, conventions	35 246	34 533
Contrats industriels de R & D	3 499	3 679
Conventions et contrats publics de recherche	14 243	13 514
Contrats européens et internationaux	10 872	10 674
Autres conventions et libéralités	6 632	6 666
	94 373	92 113
Mécénat et produit du patrimoine		
Mécénat	41 888	42 776
Dons	13 725	12 249
Complément privé du CAS	3 700	3 700
Taxe d'apprentissage	1 208	1 086
Legs (part inférieure à 300 K€)	17 255	19 741
Legs (transfert des produits exceptionnels)	6 000	6 000
Produits du patrimoine	5 265	3 786
Loyers	4 868	3 411
Produits agricoles	397	375
	47 153	46 562
Reprises sur provisions	6 638	6 882
Report des ressources non utilisées des exercices antérieurs		
Contrats de recherche (fonds dédiés)	13 734	12 010
Transferts de charges	210	197
Total	218 838	214 848

Note 11 - Excédent financier

En milliers d'euros

	31-12-08	31-12-07
Produits financiers		
Revenus des participations	19 536	17 851
Autres intérêts et produits assimilés	43	60
Différences positives de change	474	172
Reprises sur provisions pour risques	477	268
Total	20 530	18 352
Charges financières		
Dotations aux amortissements et aux provisions	329	477
Intérêts et charges assimilées	8	27
Différences négatives de change	296	688
Total	632	1 192
Contribution des établissements hors métropole	30	5,6

Note 12 - Déficit exceptionnel

En milliers d'euros

	31-12-08	31-12-07
Produits exceptionnels		
<i>Sur opérations de gestion</i>		
Part des dons et legs > 300 000 €	24 495	23 061
Legs (transfert en produits d'exploitation)	- 6 000	- 6 000
Autres opérations de gestion	1 893	2 940
Reprises de provisions pour risque exceptionnel		
<i>Sur opérations en capital</i>	316	452
<i>Sur opérations financières</i>		
Profits sur cessions titres de placement	2 951	52 435
Reprises de provisions sur titres de placement	25	28 778
Profits sur cessions titres de participation et reprises de provision	329	2 165
Total	24 009	103 832
Charges exceptionnelles		
<i>Sur opérations de gestion</i>	953	1 813
<i>Sur opérations en capital</i>	155	190
<i>Sur opérations financières</i>		
Perte sur cessions titres de placement	2 922	68 046
Dotations aux provisions sur titres de placement	132 044	56
Perte sur cessions titres de participation et dotations aux provisions	119	336
Total	136 193	70 440
Contribution des établissements hors métropole	- 603	2

Note 13 – Compte d'emploi des ressources consolidé

En milliers d'euros

	2008	2007
Emplois		
Charges liées à la collecte de fonds		
Frais directs de recherche de fonds	4 270	3 396
Appel à la générosité publique	3 073	2 417
Traitement des dons	603	528
Gestion des legs	594	451
Frais de fonctionnement et autres charges	781	634
Information et communication	657	444
Frais de structure de la collecte	124	190
Total charges liées à la collecte	5 051	4 030
En pourcentage des montants collectés	8,5 %	6,8 %
Charges d'exploitation		
Missions de l'Institut Pasteur	176 055	167 746
Recherche	158 371	150 425
Actions de santé publique	14 318	13 857
Enseignement	3 366	3 464
Collecte de fonds	5 051	4 030
Charges de structure	21 679	19 561
Charges refacturées	7 770	7 835
Provisions	12 068	10 044
Engagements à réaliser	14 137	13 734
Total charges d'exploitation	236 761	222 950
Contribution au résultat exploitation hors métropole	193	
Excédent d'exploitation		
Charges financières	632	1 192
Contribution au résultat financier hors métropole		
Excédent financier	19 928	17 160
Charges courantes	237 586	224 142
Excédent courant	1 812	9 058
Charges exceptionnelles	136 193	70 440
Contribution au résultat exceptionnel hors métropole	603	
Excédent exceptionnel		33 392
Excédent net de l'exercice		42 450
Total	374 382	337 032

En milliers d'euros

	2008	2007
Ressources		
Ressources liées à la collecte de fonds		
Produits de la générosité du public	50 485	51 520
Collectés en France	50 260	50 699
– Dons non affectés	7 993	7 596
– Dons affectés ⁽¹⁾	915	1 435
– Legs non affectés	27 034	25 295
– Legs affectés ⁽¹⁾	14 319	16 373
Collectés à l'étranger	224	822
– Dons non affectés	31	11
– Dons affectés ⁽¹⁾	108	174
– Legs non affectés	85	637
– Legs affectés ⁽¹⁾	-	
Mécénat d'entreprises	8 816	7 501
Collectés en France	7 084	6 004
– Dons non affectés ⁽¹⁾	315	492
– Dons affectés ⁽¹⁾	6 770	5 512
Collectés à l'étranger	1 732	1 497
– Dons non affectés ⁽¹⁾	118	295
– Dons affectés ⁽¹⁾	1 614	1 202
Autres produits d'exploitation	71	27
Abonnements	14	16
Manifestations	57	11
Total ressources liées à la collecte	59 372	59 048
Dont :		
– produits d'exploitation	40 531	41 580
– produits exceptionnels	18 495	17 061
– subventions d'équipement	346	407
Produits d'exploitation		
Subventions de l'État	56 730	57 085
Redevances de brevets et licences	40 197	39 018
Ventes, prestations et services divers	19 256	18 911
Conventions et contrats de recherche	35 465	34 670
Collecte de fonds	40 531	41 580
Loyers	4 868	3 411
Taxe d'apprentissage	1 208	1 086
Reprises sur provisions d'exploitation	6 638	6 882
Report des ressources non encore utilisées	13 734	12 010
Transfert de charges	210	197
Total produits d'exploitation	218 838	214 848
Contribution au résultat exploitation hors métropole		
Déficit d'exploitation	-18 116	-8 102
Produits financiers	20 530	18 352
Contribution au résultat financier hors métropole	30	
Déficit financier		
Produits courants	239 399	233 200
Déficit courant		
Produits exceptionnels	24 009	103 832
Contribution au résultat exceptionnel hors métropole		
– liés à la collecte de fonds	18 495	17 061
– hors collecte de fonds	5 514	86 771
Déficit exceptionnel	112 787	
Déficit net de l'exercice	110 975	
Total	374 382	337 032

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

Immunologie	9 798 K€	Virologie	1 398 K€	Infection et épidémiologie	319 K€
Parasitologie et mycologie	4 189 K€	Neurosciences	704 K€	Biologie cellulaire et infection et Biologie du développement	261 K€
Recherche scientifique	3 590 K€	Actions internationales	527 K€	Microbiologie	168 K€
Cancer	1 772 K€	Sida	419 K€	Autres	581 K€



Autres informations

Note 14 - 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. Cette garantie a une durée de dix ans correspondant à la durée du prêt.

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 1 000 000 €. Au 31 décembre 2008, 900 000 € ont déjà été versés et 100 000 € 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 2 000 000 €. Au 31 décembre 2008, 1 398 000 € ont déjà été versés et 602 000 € restent à verser et constituent donc un engagement hors bilan.

Adhésion au Réseau thématique de recherche et de soins (RTRS) sur le handicap sensoriel

L'Institut Pasteur subventionne ce réseau à hauteur de 400 000 € pour une durée de cinq ans, soit 80 000 € par an. Au 31 décembre 2008, 160 000 € ont déjà été versés et 240 000 € restent à verser et constituent donc un engagement hors bilan.

Adhésion au Réseau thématique de recherche avancée (RTRA) en infectiologie

L'Institut Pasteur subventionne ce réseau à hauteur de 250 000 € pour une durée de cinq ans, soit 50 000 € par an. Au 31 décembre 2008, 100 000 € ont déjà été versés et 150 000 € restent à verser et constituent donc un engagement hors bilan.

Adhésion au Réseau thématique de recherche avancée (RTRA) GIP Canceropole

L'Institut Pasteur subventionne ce réseau à hauteur de 135 000 € pour une durée de neuf ans, soit 15 000 € par an. Au 31 décembre 2008, 15 000 € ont déjà été versés et 120 000 € restent à verser et constituent donc un engagement hors bilan.

Contrat crédit-bail sur du matériel scientifique (IP Guadeloupe) jusqu'au 31/08/2010

L'engagement hors bilan au 31/12/2008 s'élève à 64 558 €.

Droit individuel à la formation (DIF)

Le nombre d'heures créditées aux salariés de l'Institut Pasteur s'élève au 31 décembre 2008 à 149 036 heures.

Engagements reçus

Les engagements reçus sont exclusivement composés des legs et donations acceptés par le bureau du 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 2008	10 419	45 838	56 257
Legs acceptés sur l'exercice	26 322		26 322
Legs autorisés par l'administration sur l'exercice	- 30 066	30 066	0
Écart de réestimation par l'administration		8	8
Encaissements nets de l'exercice		- 30 506	- 30 506
Écart de réalisation sur legs terminés		1 290	1 290
Solde au 31 décembre 2008	6 675	46 696	53 371

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 87 706 K€ calculés comme suit :

En milliers d'euros

	Montant
Total des engagements reçus à la clôture (hors bilan ci-dessus)	53 371
Plus : produits constatés d'avance au bilan (encaissements nets des legs en cours)	36 224
Moins : charges constatées d'avance au bilan	- 1 889
Total estimé des legs et successions acceptés et en cours de réalisation	87 706
Dont :	
– produits à constater dans les résultats futurs	87 706
– montants à inscrire en fonds propres	
– montants à inscrire en subventions d'investissement	

Renseignements comparatifs concernant les legs :

En milliers d'euros

	2004	2005	2006	2007	2008
Hors bilan – flux annuels					
Legs acceptés par le bureau du conseil d'administration (y compris les modifications postérieures)	20 800	35 444	40 193	24 029	26 322
Legs numérotés ayant reçu l'autorisation de l'administration compétente	18 256	28 150	35 445	51 677	30 066
Effets en compte de résultat					
Part des legs terminés affectée à l'exploitation	24 383	27 373	21 952	25 741	23 254
Part des legs terminés portée en produits exceptionnels	37 459	53 555	9 846	16 565	18 183
Legs et successions acceptés et en cours de réalisation au 31 décembre de chaque année (analyse ci-avant)	116 298	79 152	99 749	92 280	87 706

Note 15 – 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 2008 à 1 607 456 euros.

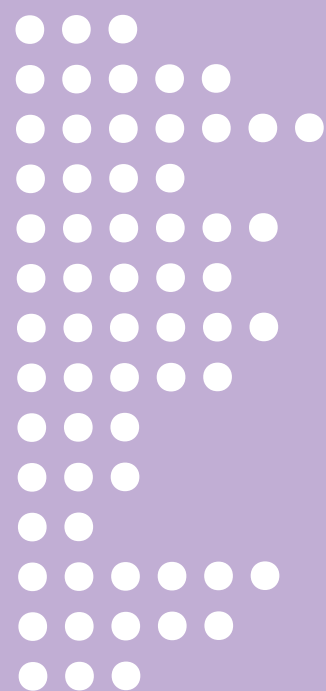
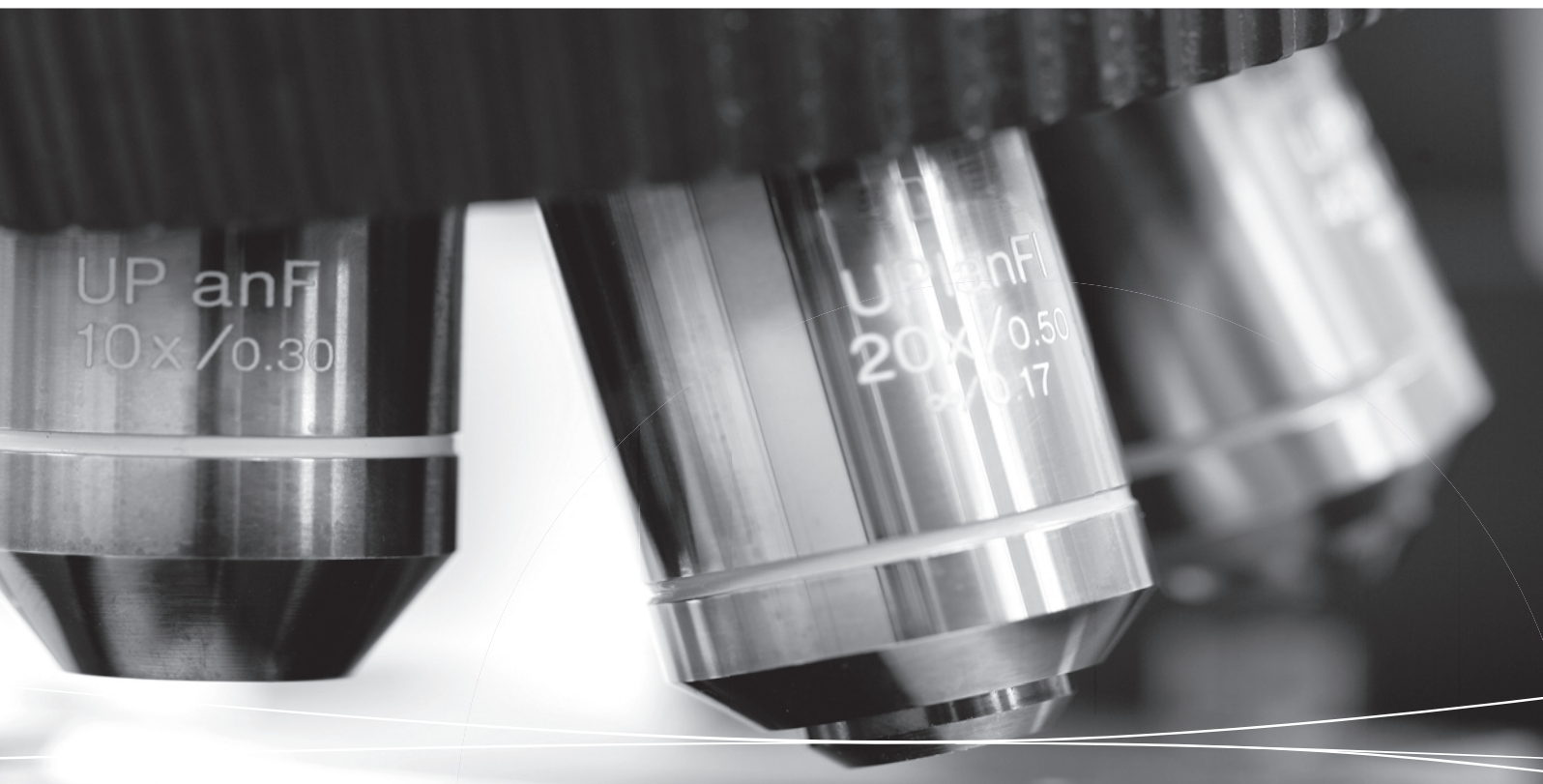
Par ailleurs, les rémunérations des trois plus hauts cadres dirigeants bénévoles et salariés ainsi que leurs avantages en nature se sont élevés, pour l'exercice 2008, à 364 126 euros, soit :

Mme Alice Dautry Directrice générale	154 416 €
M. Antony Pugsley Directeur général adjoint scientifique	112 029 €
M. Marc Mortureux Directeur général adjoint ressources	97 681 €

Note 16 – Effectif des salariés au 31 décembre 2008

	Femmes		Hommes		Total	
	2008	2007	2008	2007	2008	2007
Chercheurs	266	258	309	291	575	549
Chercheurs hors métropole	1	0	2	1	3	1
Ingénieurs, techniciens, administratifs	907	910	451	458	1 358	1 368
Ingénieurs, techniciens, administratifs hors métropole	73	73	38	43	111	116
Total	1 247	1 241	800	793	2 047	2 034

Il s'agit de l'effectif total, c'est-à-dire des salariés présents et ceux dont le contrat est temporairement suspendu.



Rapports du commissaire aux comptes

Rapport du commissaire aux comptes sur les comptes annuels

Exercice clos le 31 décembre 2008

**Aux membres du conseil d'administration
Aux membres de l'assemblée
Institut Pasteur
25-28 rue du Docteur Roux
75724 Paris Cedex 15**

Mesdames, Messieurs,

En exécution de la mission qui nous a été confiée par votre conseil d'administration en application de l'article 9 des statuts, nous vous présentons notre rapport relatif à l'exercice clos le 31 décembre 2008, 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 directeur général en application de l'article 14 des statuts. 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 d'exercice professionnel 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 vérifier, par sondages ou au moyen d'autres méthodes de sélection, les éléments justifiant des montants et informations figurant dans les comptes annuels. Il consiste également à apprécier les principes comptables suivis, les estimations significatives retenues et la présentation d'ensemble des comptes. Nous estimons que les éléments que nous avons collectés sont suffisants et appropriés pour fonder notre opinion.

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.

Sans remettre en cause l'opinion exprimée ci-dessus, nous attirons votre attention sur les changements comptables suivants :

- Changement de périmètre décrit dans l'introduction de la note de l'annexe détaillant les règles et méthodes comptables appliquées. Avec effet au 1^{er} janvier 2008, les comptes des Instituts de Guadeloupe et de Guyane, juridiquement rattachés à votre Fondation comme établissements secondaires, sont désormais intégrés aux comptes dans les conditions et avec les effets précisés dans l'annexe.
- Intégration des honoraires de professionnels dans le coût d'entrée des immobilisations corporelles à compter du 1^{er} janvier 2008, comme précisé dans le chapitre de l'annexe consacré aux règles et méthodes comptables (immobilisations incorporelles et corporelles).

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 10 (produits d'exploitation), 12 (excédent ou déficit exceptionnel) et 14 (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 potentiellement 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 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 9 avril 2009

Le commissaire aux comptes
PricewaterhouseCoopers Audit
Pierre Riou



Rapport spécial du commissaire aux comptes sur les conventions réglementées

Exercice clos le 31 décembre 2008

Aux membres du conseil d'administration
Aux membres de l'assemblée
Institut Pasteur
25-28 rue du Docteur Roux
75724 Paris Cedex 15

Mesdames, Messieurs,

En notre qualité de commissaire aux comptes de votre Fondation, nous vous présentons notre rapport sur les conventions réglementées.

En application de l'article R. 612-7 du Code de commerce, 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 2008.

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 R. 612-6 du Code de commerce, d'apprécier l'intérêt qui s'attachait à la conclusion de ces conventions en vue de leur approbation.

Convention conclue avec l'État au cours de l'exercice

Aux termes d'une convention cadre signée le 1^{er} février 2008 et organisant sur trois ans les conditions d'octroi de subventions annuelles, le montant de la subvention accordée par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche à l'Institut Pasteur de Paris au titre de l'année 2008 s'élève à 48 854 334 euros, dont 48 184 592 euros TTC ont été effectivement versés sur l'exercice 2008.

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.

Convention conclue avec Pasteur Médiavita

L'Institut Pasteur avait encaissé 20 000 euros sur l'exercice clos le 31 décembre 2007 au titre du protocole signé le 1^{er} juin 2004 relatif à l'émission d'obligations convertibles au bénéfice de l'Institut Pasteur, ramenant ainsi la dette de Pasteur Médiavita envers l'Institut Pasteur à 63 441 euros.

En 2008, la société Pasteur Médiavita a été mise en liquidation judiciaire de sorte que la créance de 63 441 euros encore détenue par l'Institut Pasteur et déclarée auprès du liquidateur a été reclassée en créances douteuses et intégralement provisionnée.

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 154 417 euros pour Mme Dautry (directrice générale), 112 030 euros pour M. Pugsley (directeur général adjoint scientifique), 97 681 euros pour M. Mortureux (directeur général adjoint ressources jusqu'au 3 avril 2008) et 45 494 euros pour M. Mauriet (directeur général adjoint administration depuis le 10 septembre 2008) au titre de l'exercice 2008.

Nous avons mis en œuvre les diligences que nous avons estimé nécessaires au regard de la doctrine professionnelle de la Compagnie nationale des commissaires aux comptes relative à cette mission. Ces diligences ont consisté à vérifier la concordance des informations qui nous ont été données avec les documents de base dont elles sont issues.

Fait à Neuilly-sur-Seine, le 9 avril 2009

Le commissaire aux comptes
PricewaterhouseCoopers Audit
Pierre Riou

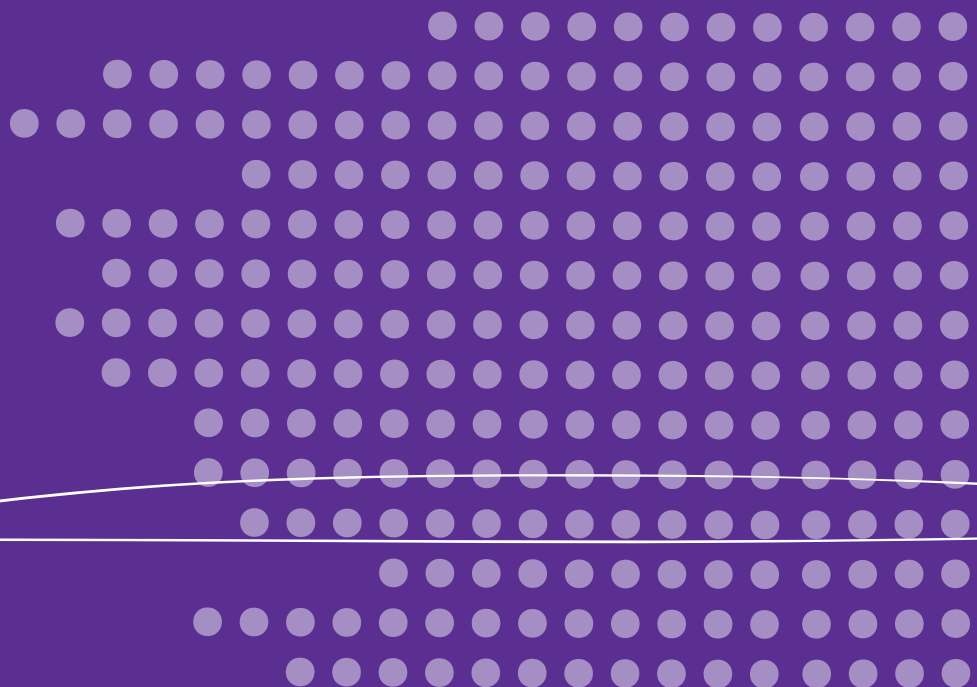
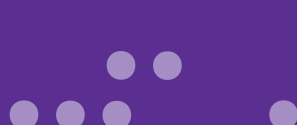
Institut Pasteur

Direction de la communication et du mécénat

25-28 rue du Docteur Roux

75724 Paris Cedex 15

www.pasteur.fr



Institut Pasteur