

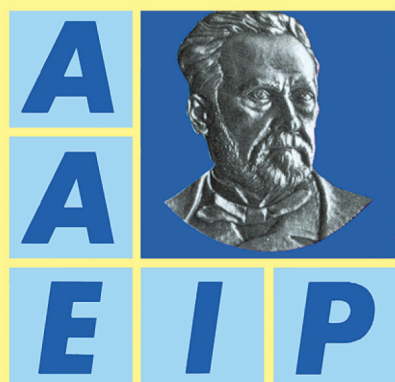
---

# ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

---



*Cinquantenaire*



DÉCEMBRE 2004

Vol. 46 - N° 181

ONCOLOGIE

---



**ASSOCIATION  
DES ANCIENS ÉLÈVES  
DE L'INSTITUT PASTEUR**

# SOMMAIRE

## ONCOLOGIE\*

- **CANCERS : DE LEURS ORIGINES  
A LEUR MAITRISE** p. 156  
*Guy de THE*

- **LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B -  
Mécanismes de l'apoptose** p. 158  
*Jean-Pierre KOLB*

- **ONCOGENETIQUE DES CANCERS  
DU COLON** p. 166  
*Eric JULLIAN*

- **LES GRANDES ETAPES DANS  
LE TRAITEMENT DU CANCER** p. 172  
*Yvonne LE GARREC*

- HOMMAGE A ALAIN LEBLANC** p. 174  
*Michel DUBOS*

## ASSEMBLEE GENERALE 2004 AU PAYS DE LOUIS PASTEUR

- Procès-verbal p. 176
- Autour de l'Assemblée générale p. 184

## VIE DE L'ASSOCIATION

- \* Programme du Regain 2004-2005 p. 191

## NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

- \* Enseignement p. 193
- \* Recherche p. 198
- \* International p. 198

## TRIBUNE LIBRE

- \* En souvenir de Bruno HURTREL p. 200
- \* Echo de presse p. 200

## INFORMATIONS

p. 201

## LIVRES

- Nos lectures p. 203

## CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS

ET SECRETARIAT p. 206

*\* L'équipe rédactionnelle s'est heurtée à des difficultés inattendues pour constituer la partie scientifique de ce bulletin, consacré à la cancérologie. Elle vous prie de bien vouloir excuser le retard qui en est résulté dans la publication de ce 4<sup>e</sup> numéro de l'année 2004.*

## COTISATION ET ABONNEMENT<sup>1</sup>

Cotisation annuelle (2005) .....	26 euros
Abonnement (2005) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association .....	40 euros
Abonnement d'un an : 2005 (4 numéros) pour les non membres .....	52 euros
Prix du numéro.....	13 euros

<sup>1</sup> tarifs dégressifs pour les couples adhérents, les retraités et les étudiants (voir Rubrique "Vie de l'Association").

Bulletin publié par **L'ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR**

Directeur de la Publication : Docteur **Michel DUBOS**

La revue comprend 52 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 61684 - Dépôt légal 4<sup>ème</sup> trimestre 2004

Conception-Edition : OPAS RCS Paris B 333 953 123  
41, rue Saint-Sébastien - 75011 PARIS - Tél. 01 49 29 11 20  
Editeur Conseil : J.P. KALFON - Impression en CEE.



## CANCERS : DE LEURS ORIGINES A LEUR MAITRISE

*Guy de THE<sup>1</sup>,  
Institut Pasteur, Paris*

*Dès le début des années 1970, le Professeur Guy de THE s'est intéressé au rôle prépondérant du virus d'Epstein-Barr dans le lymphome de Burkitt et le cancer du nasopharynx. Les études épidémiologiques sur la répartition géographique de ces deux entités lui ont permis de mettre en évidence l'importance de facteurs associés d'origine virale, parasitaire (malaria) ou alimentaire (nitrosamines). L'augmentation actuellement observée du nombre de cancers remet en lumière l'importance des facteurs environnementaux.*

La recherche intensive sur le cancer a commencé avec la naissance du siècle dernier et, malgré le travail de milliers de chercheurs de différentes disciplines pendant tout le vingtième siècle, la maladie cancéreuse tue encore plus d'un tiers des habitants des pays industrialisés. On a cru qu'il existait des régions où le cancer était absent, tel le continent africain dans les années cinquante. Mais ceci était dû au fait que les maladies infectieuses et parasitaires laissaient une espérance de vie trop courte pour donner des chances aux maladies dégénératives de l'âge adulte de se développer cliniquement. Par ailleurs, si l'on considère le nombre de nouveaux cas de cancer par tranches d'âge en ne tenant pas compte des autres causes de mortalité, cette incidence ne varie qu'assez peu autour du monde, tandis que les différences varient de un à mille, lorsqu'on considère un type de cancer particulier. C'est le cas des tumeurs viro-induites telles les lymphomes en Afrique, les cancers primitifs du foie en Afrique et Asie, les sarcomes de Kaposi devenant épidémiques après l'épidémie de VIH-SIDA.

Les origines du cancer sont à rechercher dans un désordre de différentes classes de gènes qui contrôlent soit le cycle cellulaire et la mitose, soit la différenciation cellulaire, soit encore l'apoptose. Ainsi, contrairement à ce que l'on espérait depuis cent ans, il ne semble pas exister un "final common way", c'est-à-dire un désordre spécifique ayant une cause unique commune à toutes les proliférations tumorales. La nature de ces différents désordres génétiques a fait et fait encore l'objet de très nombreuses recherches en biologie moléculaire, certaines ayant entraîné des retombées cliniques.

Nouveau défi scientifique de taille : ces désordres génétiques paraissent pouvoir être sous l'influence de facteurs d'environnement, que ceux-ci soient physiques, tels que rayonnements ionisants et agents chimiques ou microbiologiques. Parmi les facteurs chimiques, on connaît d'innombrables

cancérogènes et, parmi les agents cancérogènes microbiologiques, certains virus comme celui de l'hépatite B ou C, des virus herpès, etc. Ces facteurs environnementaux influenceraient l'expression des gènes contrôlant, soit le cycle cellulaire, soit la différenciation cellulaire, soit encore l'apoptose. Par ailleurs, on connaît l'existence de nombreux gènes, qu'ils soient de prédisposition ou de résistance à telle ou telle maladie, mais on est encore loin de comprendre comment certaines habitudes culturelles peuvent influencer sur ces gènes de prédisposition ou de résistance. Cette connaissance permettrait d'entrevoir à la fois une prévention et une thérapeutique individualisées en fonction du patrimoine génétique de chacun. Pour donner un exemple, on sait que le tabagisme par cigarette augmente le risque de cancer du poumon de plusieurs centaines de fois par rapport aux non-fumeurs. Mais on sait aussi qu'il existe des facteurs génétiques de résistance à ce cancer du poumon qui font que certains grands fumeurs ne développent pas de cancer et des gènes de prédisposition qui font que de petits fumeurs peuvent développer des cancers foudroyants.

Enfin, l'état immunitaire d'un individu joue un rôle encore mal élucidé mais certain, dans l'évolution clinique de la maladie cancéreuse, puisque l'on sait que certaines cellules tumorales, par exemple dans les cancers viraux induits, sont reconnues par le système immunitaire de type cellulaire.

La thérapeutique anticancéreuse a fait d'immenses progrès dans la deuxième moitié du XXe siècle et la survie moyenne des malades cancéreux s'est significativement allongée au cours des vingt dernières années. Toute l'approche thérapeutique occidentale a été basée sur la destruction des cellules tumorales. Pour preuve, tout le langage en cancérologie ne parle que de bataille, de guerre, de victoire et jamais de conversion. C'est pourquoi la découverte sino-française sur les leucémies pro-myélocytaires prend une dimension historique. L'équipe de Shanghai du Professeur WANG puis du Professeur

<sup>1</sup> Professeur honoraire et ancien chef de l'unité d'Epidémiologie des virus oncogènes à l'Institut Pasteur, Directeur de recherche honoraire au CNRS, membre de l'Académie nationale de Médecine et membre de l'Académie des Sciences.



CHEN ZHU et celle de l'école de l'hôpital Saint Louis de Laurent DEGOS et collaborateurs ont montré que les cellules promyélocytaires sous l'effet d'un traitement par l'acide rétinolique trans et de doses filées de dérivés arsenicaux induisent une réversion de l'état leucémique vers l'état normal dans lequel les cellules redeviennent dépendantes des cytokines régulatrices. Un des grands défis du XXI<sup>e</sup> siècle sera de tenter de développer des approches thérapeutiques permettant cette réversion de cellules cancéreuses vers l'état normal, tout en affinant bien entendu les armes de destruction ciblées sur les seules cellules tumorales.

Mais c'est au niveau de l'approche préventive des cancers que les difficultés majeures demeurent. On connaît fort bien le rôle du tabagisme dans le cancer du poumon. Malgré cela le tabagisme chez les jeunes femmes augmente dans tous les pays occidentaux où l'on assiste, impuissant, à une épidémie naissante de ce type de cancer ! Mais, qu'il s'agisse de tabagisme ou d'habitudes alimentaires favorisant l'obésité et les maladies cardio-vasculaires, l'on touche à des habitudes culturelles qu'il est très difficile de modifier par voie législative ou réglementaire. C'est une évolution progressive de la société qui peut-être prendra place, permettant à l'individu de devenir maître de son destin par le contrôle de son comportement.

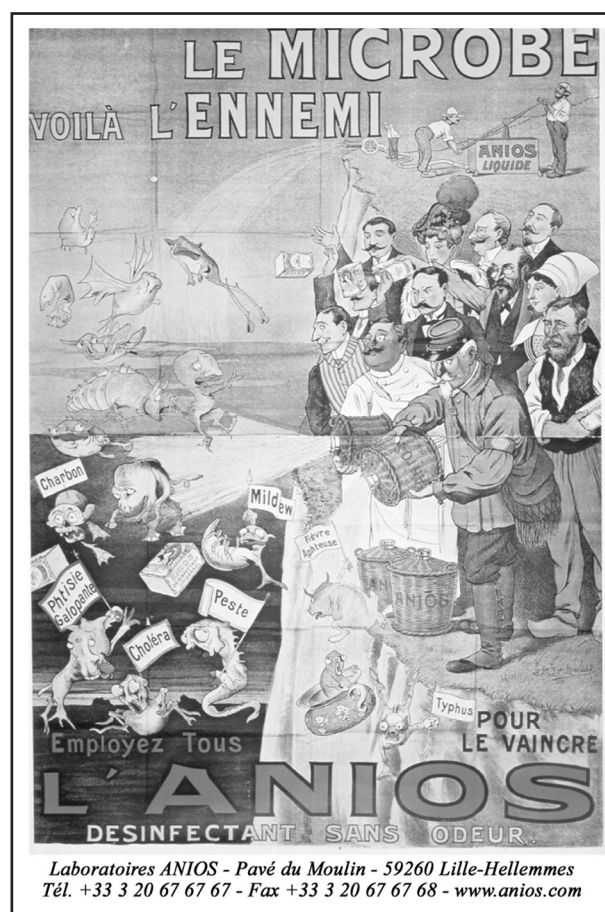
A la lumière ce qui précède, on voit à quel point la lutte contre le cancer n'est pas seulement un problème de recherches

en laboratoire, mais bien aussi un problème de société, les deux ne pouvant être appréhendés que par des approches interdisciplinaires.

La prévention secondaire des cancers est théoriquement facile à mettre en place puisqu'il s'agit de détecter précocement et de traiter des lésions précancéreuses ou des cancers à leur début. Dans nos pays occidentaux, la surveillance gynécologique, mise en place lors de l'utilisation de la pilule anticonceptionnelle a permis de détecter les dysplasies du col de l'utérus et de les traiter et d'éviter ainsi les cancers invasifs dont le nombre diminue régulièrement.

Dans cet esprit, nous avons pu mettre en place en Chine du Sud une détection précoce du cancer du rhinopharynx (endémique pour 200 millions de chinois cantonnais), par un test sérologique simple dirigée contre les antigènes de structure et antigènes précoces du virus EBV, agent de la mononucléose infectieuse dans nos pays, et à l'origine du lymphome de Burkitt chez les enfants africains.

En conclusion, le siècle qui commence verra, nous espérons, la maîtrise de ces maladies dégénératives grâce à l'approche scientifique certes, mais aussi grâce à une volonté politique et à une prise de conscience culturelle de l'importance de nos comportements pour notre devenir individuel aussi bien que collectif.





## LEUCEMIE LYMPHOÏDE CHRONIQUE B - MÉCANISMES DE RÉSISTANCE À L'APOPTOSE -

*Catherine KERN, Christian BILLARD,  
Claire QUINEY et Jean-Pierre KOLB<sup>1</sup>  
INSERM E355, Paris*

*Le rôle de l'apoptose dans la régulation de la multiplication cellulaire est capital. Le blocage anormal de ce suicide cellulaire constitue une étape décisive dans la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. M. Jean-Pierre KOLB nous présente clairement les processus complexes qui interviennent dans l'équilibre fragile entre multiplication, survie des cellules normales et prolifération anarchique des cellules cancéreuses. Les travaux des auteurs sont porteurs d'espoir pour les malades atteints de leucémie lymphoïde chronique B et de maladies auto-immunes*

### RÉSUMÉ

La leucémie lymphoïde chronique B (ou LLC-B) est la leucémie actuellement la plus répandue chez les adultes dans les pays occidentaux. C'est une maladie hématologique systémique qui reste pour l'instant une maladie incurable. L'accumulation des cellules chez les patients résulte essentiellement d'une résistance à l'induction d'apoptose ou mort cellulaire programmée. La présente revue donne quelques aperçus des mécanismes de résistance. Sont détaillées plus avant les contributions de notre laboratoire qui a identifié deux des mécanismes impliqués. Il s'agit, d'une part, de la mise en évidence dans ces cellules leucémiques d'une NO synthase endogène produisant du monoxyde d'azote qui exerce un rôle anti-apoptotique. D'autre part, nous avons observé que les cellules de LLC-B exprimaient à leur membrane les molécules BAFF et APRIL, deux membres de la famille du TNF, qui favorisaient par un processus autocrine la survie des cellules tumorales. Une meilleure connaissance des phénomènes par lesquels les LLC-B sont résistantes à l'apoptose devrait permettre de définir de nouvelles cibles et des approches thérapeutiques visant à rétablir un processus normal de mort cellulaire dans ces cellules tumorales.

### I - LLC-B : CARACTÉRISTIQUES ET DIAGNOSTIC

Chaque année, 15 nouveaux cas de LLC-B sont enregistrés pour 100.000 habitants. C'est à l'occasion d'une altération de l'état général, d'infections ou de la découverte d'adénopathies chez un sujet de plus de 50 ans que l'on décèle la maladie. C'est une maladie rare avant 40 ans, qui n'existe pas chez l'enfant, et exceptionnelle en Extrême-Orient. Elle touche en moyenne deux fois plus d'hommes que de femmes. Il existe un faible pourcentage (5-10%) de formes familiales, caractérisées par une détection à un âge plus précoce de 10 ans que les formes sporadiques. L'étiologie de ces formes familiales pourrait être liée à des facteurs environnementaux et leur fréquence tend à augmenter.

Le diagnostic de LLC-B est porté en analysant le sang périphérique des patients et en appliquant les critères du NCI-WG "National Cancer Institute-Sponsored Working Group Guidelines for Chronic Lymphocytic Leukemia" et du IWCLL "International Workshop on Chronic Lymphocytic Leukemia". Il repose sur plusieurs critères [4] : la lymphocytose sanguine est un signe constant, généralement modérée (20.000 à 50.000 lymphocytes /mm<sup>3</sup>), parfois considérable (dépassant 100.000 lymphocytes /mm<sup>3</sup>) ou au contraire à peine marquée (5.000 à

10.000 lymphocytes /mm<sup>3</sup>). Les lymphocytes de LLC-B sont de petits lymphocytes matures, avec un cytoplasme peu abondant, un noyau régulier dont la chromatine est dense et le nucléole non visible. Une analyse immuno-phénotypique des lymphocytes sanguins par cytométrie en flux, montre l'existence d'un clone B exprimant CD19 ou CD20 et une chaîne légère d'immunoglobuline monotypique.

Le diagnostic de la LLC-B est basé sur le score de Matutes, l'existence d'au moins 4 des 5 critères suivants affirmant le diagnostic : i) présence de faibles taux d'immunoglobulines de membrane ; ii) expression du marqueur CD5 ; iii) expression du marqueur CD23 ; iv) expression faible, voire inexistante de CD79b ; v) absence de FMC7.

### II - CLASSIFICATIONS CLINIQUES

Les classifications de BINET [3] et de RAI [12] sont utilisées pour établir le pronostic des patients. Basées sur la lymphocytose, le taux d'hémoglobine, les anomalies plaquettaires et le nombre d'aires ganglionnaires atteintes, elles définissent trois groupes différant par leur pronostic, ce qui permet de guider l'attitude thérapeutique et de distinguer les malades qui doivent être traités d'emblée de ceux pour lesquels l'abstention est légitime.

<sup>1</sup> INSERM E355, Centre de Recherches Biomédicales des Cordeliers - 15 rue de l'École de Médecine - 75005 Paris. Tél/télec. : 01 43 25 63 44. Courriel : jpkolb@bhd.c.jussieu.fr



Il n'existe pas d'anomalie génétique caractéristique de la LLC-B, même si on observe des aberrations multiples dont la fréquence cumulée atteint 70% des cas, telles les délétions 13q, 11q, 17p et la trisomie 12. Les gènes correspondants n'ont pas tous été identifiés, mais incluent des suppresseurs de tumeurs (délétions) et des oncogènes (trisomie 12). Les anomalies affectant le gène de p53 (17p), molécule impliquée dans la réparation de l'ADN et le contrôle de l'apoptose, augmentent avec la sévérité de la pathologie.

Plusieurs paramètres sériques ont été identifiés comme facteurs pronostics de la LLC-B. Des niveaux élevés de thymidine-kinase et de  $\beta_2$ -microglobuline sont reconnus comme facteurs de risque. De même pour la forme soluble, sCD23, de la molécule CD23/ Fc $\epsilon$ RII, récepteur de faible affinité des IgE.

Chez approximativement 50% des patients LLC-B, on observe des mutations somatiques des gènes de la région variable (V) des chaînes lourdes (H) des immunoglobulines, ou gènes V<sub>H</sub>. Ceci est corrélé avec un bon pronostic, alors que la présence de gènes IgVH non mutés est associée à un mauvais pronostic. Ces deux groupes présentent toutefois un transcriptome similaire à celui de lymphocytes B mémoires, suggérant que le génotype non muté des LLC-B ne correspond pas à des cellules B naïves mais à des lymphocytes B ayant croisé l'antigène. De plus, il existe des biais significatifs dans l'usage de certains fragments V, laissant suspecter que les LLC-B "non mutées" proviendraient de lymphocytes B ayant rencontré un type d'antigènes spécifiques, alors que ceux présentant des Ig "mutées" seraient plus certainement stochastiques. Une composante infectieuse dans le développement des LLC-B n'est donc pas une hypothèse à écarter.

Étant donné la difficulté à réaliser en routine le séquençage des gènes IgV<sub>H</sub>, des marqueurs de substitution aux mutations V<sub>H</sub> ont été recherchés. Des études par "DNA microarray" (puces à ADN) ont identifié des gènes exprimés différemment entre les deux sous-types de LLC-B. Le gène ZAP-70 est celui qui différencie le mieux les patients à IgV<sub>H</sub> mutés des non mutés et son expression est en passe d'être mesurée en routine dans les laboratoires d'hématologie clinique. Cependant, la relation entre cette protéine tyrosine-kinase (connue pour intervenir dans la signalisation *via* le récepteur à l'antigène des lymphocytes T) et les mutations V<sub>H</sub> n'est pas encore clairement élucidée.

Un autre marqueur de substitution éventuel est la protéine AID (activation-induced cytidine deaminase), enzyme impliquée notamment dans les phénomènes d'hypermutation somatique et de commutation isotypique des Ig. Oppezzo *et al.* [11] ont montré que AID était exprimée de manière constitutive par les LLC-B à Ig non mutées. L'expression de AID dans les lymphocytes B humains normaux serait restreinte à la sous-population CD19<sup>+</sup>CD38<sup>+</sup>IgD<sup>-</sup> des centres germinatifs et cette molécule fait actuellement l'objet de nombreuses recherches.

### III - CARACTÉRISTIQUES BIOLOGIQUES GÉNÉRALES DES LLC-B

Les LLC-B sont caractérisées par une accumulation progressive de lymphocytes B monoclonaux CD5<sup>+</sup> arrêtés en phase G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> du cycle cellulaire et dont la majorité surexprime

le CD23. La plupart des cellules tumorales se divise lentement mais une fraction de cellules a été décrite proliférant dans les ganglions lymphatiques et dans la moelle osseuse, qui pourrait nourrir la population s'accumulant dans le sang. Cependant, l'accumulation des cellules leucémiques semble résulter d'un taux abaissé de mortalité par déficit d'apoptose (encore appelée mort cellulaire programmée), plutôt que d'une prolifération accrue. Des défauts dans le déclenchement de l'apoptose contribuent également à la chimiorésistance.

L'apoptose (mot signifiant en grec la chute des feuilles en automne) est un processus physiologique normal qui joue un rôle déterminant dans le développement embryonnaire et dans le fonctionnement et l'homéostasie du système immunitaire. Son initiation inappropriée contribue à l'étiologie de nombreuses pathologies, dont des maladies neurodégénératives. À l'inverse, un défaut dans l'induction d'apoptose peut mener à des pathologies comme le développement de tumeurs et de cancers.

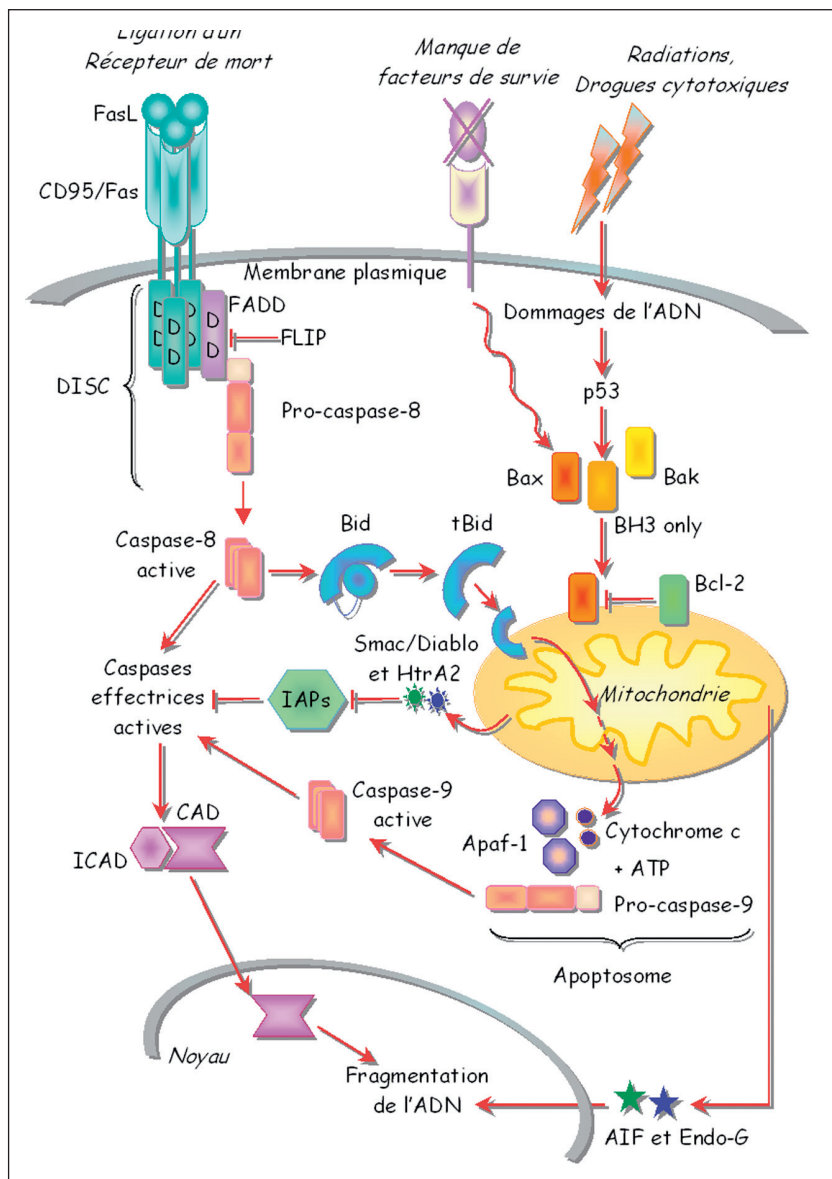
### IV - INTRODUCTION À L'APOPTOSE

L'apoptose est définie comme une "auto-destruction cellulaire génétiquement contrôlée". La membrane plasmique commence à bourgeonner et exprime des signaux permettant la phagocytose ultérieure de la cellule. Cette dernière diminue de volume et perd ses contacts avec les cellules voisines. La chromatine se condense et se fragmente en mono- et oligonucléosomes de 180-200 paires de bases. Finalement, la cellule se décompose en vésicules entourées d'une membrane : les corps apoptotiques. Ceux-ci sont rapidement phagocytés par les cellules spécialisées environnantes, évitant ainsi la libération du contenu cytoplasmique et toute possibilité d'inflammation locale.

Le processus apoptotique est régulé aux niveaux intra- et extracellulaire. Les mécanismes moléculaires en jeu dans la signalisation et l'exécution sont complexes et pas encore complètement élucidés (Fig. 1).

### V - FAMILLE DES CASPASES

Les changements morphologiques et cellulaires au cours de l'apoptose sont dus, directement ou indirectement, à l'action d'une famille de protéases très conservées. Ces protéases possèdent un site catalytique à cystéine, leur conférant une spécificité de reconnaissance et de clivage au niveau des résidus aspartates. De nombreux substrats des caspases ont été identifiés dont le clivage conduit soit à l'activation de protéines participant au déroulement de l'apoptose (pro-caspases en aval, endonucléases), soit à l'inactivation de protéines impliquées dans le maintien de l'intégrité cellulaire (actine, lamines nucléaires, facteur ICAD/DFP45), la réparation de l'ADN (PARP, topoisomérase II) ou la régulation du cycle cellulaire (p21<sup>WAF1/CIP1</sup>, p27<sup>kip1</sup>, pRb). Les protéines anti-apoptotiques Bcl-2 et Bcl-x<sub>L</sub> sont inactivées par clivage protéolytique, alors que la protéine pro-apoptotique Bid "BH3 interacting domain death agonist" doit être clivée par la caspase-8 pour être active.



**Figure 1 : Vue d'ensemble des voies de signalisation impliquées dans l'apoptose**

- Dans la voie "intrinsèque" ou mitochondriale de l'apoptose, des signaux générés par divers stress, comme des dommages à l'ADN, résultent en l'induction de facteurs pro-apoptotiques, via, par exemple, la stimulation du facteur "senseur et de transactivation p53. Ces derniers incluent des membres de la famille "BH3-only" comme Bax (Bcl-2 associated X protein) ou Bak (Bcl-2 antagonist killer 1). Ces protéines antagonisent l'effet anti-apoptotique de Bcl-2 (et de molécules apparentées) au niveau de la mitochondrie (et du réticulum endoplasmique) et facilitent la formation du pore de transition de perméabilité (PTP). Ceci permet le relâchement de facteurs variés tels que le cytochrome c et APAF-1 (apoptosis protease associated factor 1) qui, en présence de dATP et de la procaspase-9 constituent "l'apoptosome", résultant en l'activation de la caspase-9 qui va activer en aval des caspases "effectrices" comme la caspase-3. Les mitochondries relâchent également AIF (apoptosis-inducing factor 1) qui peut stimuler directement la fragmentation d'ADN dans le noyau, ainsi que des molécules telles Smac/Diablo et HtrA2. Ces dernières interagissent avec les membres de la famille des IAP (inhibitor of apoptosis proteins, including cIAP-1, IAP-2, XIAP, survivins) et neutralisent l'effet antagoniste des IAP sur les caspases.
- Dans la voie dite "extrinsèque", ou "apoptose induite par des récepteurs", la liaison à un récepteur de mort, tel que CD95/APO-1/Fas à son ligand FasL (sous forme membranaire ou soluble), résulte via la protéine adaptatrice FADD (Fas-associated death domain protein) en l'activation de la caspase-8 (FLICE) via la formation d'une entité "DISC" (death-induced signaling complex). Cette étape peut être inhibée par cFLIP (FLICE inhibitory protein), molécule qui entre en compétition avec FADD pour la liaison de la caspase-8. Celle-ci, une fois activée, peut cliver et activer différentes caspases effectrices (caspases-3, -6 et -7). Ces dernières peuvent cliver de nombreux substrats, notamment ICAD (inhibitor of CAD), autorisant le relâchement de CAD (caspase-activated DNase) du complexe, sa migration vers le noyau et sa capacité à procéder à des clivages internucléosomiaux de l'ADN. De façon alternative et/ou complémentaire dans ce mécanisme d'apoptose induite par des récepteurs, la caspase 8 peut cliver la molécule "BH-3 only" Bid (Bcl-2 interacting domain), un membre de la famille de molécules Bcl-2/Bax qui joue un rôle dans le contrôle de la perméabilité mitochondriale décrite précédemment. La forme tronquée de Bid ou tBid peut ensuite moduler l'activité des complexes Bcl-2/Bax en séquestrant Bcl-2 et en permettant le relâchement de Bax et son insertion dans la membrane des mitochondries. Ceci provoque, comme mentionné auparavant, le relâchement, à partir de la matrice mitochondriale et de l'espace intermembranaire mitochondrial, de différentes molécules dans le cytoplasme qui vont constituer l'apoptosome avec la pro-caspase-9. Ceci résulte en l'activation de la caspase-9 et le déroulement complet des phases tardives de l'apoptose.

Finalement, le clivage de ICAD "inhibitor of CAD" par la caspase-3 permet la libération de la DNase CAD "caspase-activated DNase" active et l'initiation de la dégradation inter-nucléosomiale des chromosomes (Fig.1).

Dans les cellules de LLC-B, le défaut d'apoptose n'est pas dû à l'absence des caspases, mais à un défaut dans la voie de signalisation conduisant à leur activation. La réinduction d'apoptose par des agents chimiothérapeutiques "classiques" est annulée en présence d'un inhibiteur des caspases, démontrant que celles-ci jouent un rôle important dans l'efficacité de ces drogues.

## VI - MEMBRES DE LA FAMILLE BCL-2

Ces molécules apparentées incluent des protéines anti- ou pro-apoptotiques. Les membres de la famille anti-apoptotique, dont le prototype est Bcl-2, possèdent quatre motifs conservés BH "Bcl-2 homology domain" (BH1 à BH4). Les membres de la famille pro-apoptotique de type Bax ressemblent à Bcl-2, à l'exception du domaine BH4 propre aux molécules anti-apoptotiques. Enfin, d'autres partenaires pro-



apoptotiques "BH3-only" ne possèdent que le domaine BH3. Les protéines anti-apoptotiques ont en majorité une localisation membranaire constitutive, au niveau du réticulum endoplasmique, des mitochondries et de l'enveloppe nucléaire. Les protéines pro-apoptotiques sont cytosoliques, l'induction de l'apoptose provoquant leur migration vers la membrane mitochondriale.

Ces protéines forment des homo- ou des hétérodimères et le rapport d'expression entre les protéines pro- et anti-apoptotiques, ainsi que le niveau de phosphorylation de certaines d'entre elles, détermine la sensibilité de la cellule à l'apoptose, notamment en contrôlant les changements de potentiel transmembranaire mitochondrial, de pH cytosolique, l'état redox de la cellule et le relâchement par les mitochondries de divers effecteurs de l'apoptose. Sont ainsi libérés des facteurs pro-apoptotiques, comme le cytochrome c, l'endonucléase G, AIF "apoptosis inducing factor", Smac/Diablo, Omi/HtrA2 et les pro-caspases -2, -3, -8 et -9.

Le cytochrome c, une fois libéré dans le cytosol se fixe à Apaf-1, permettant son oligomérisation et le recrutement puis l'activation de la pro-caspase-9, formant ainsi l'apoptosome. La caspase-9 peut ensuite activer des caspases en aval comme la -3, la -6 ou la -7. Les protéine Smac/Diablo et Omi/HtrA2 interagissent avec les IAP (inhibitor of apoptosis) pour bloquer leur effet inhibiteur de caspases et donc induire l'apoptose. Quant à AIF et l'endonucléase G, elles migrent vers le noyau où elles induisent une fragmentation d'ADN caspase-indépendante. Le réticulum endoplasmique jouerait le même rôle que les mitochondries de réserve de molécules pro-apoptotiques, dont la libération serait contrôlée également par les membres de la famille Bcl-2. Une cause majeure du déficit en apoptose dans la LLC-B est la surexpression (indépendante d'une translocation) de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. Plus généralement, le profil d'expression des gènes de la famille Bcl-2 penche vers la prévention d'apoptose.

## VII - LES IAP

Les **protéines IAP** "inhibitor of apoptosis proteins" et la protéine apparentée "survivine" inhibent l'apoptose induite par un large spectre de stimuli et agissent en aval de la cascade apoptotique en liant et inhibant l'activité de certaines caspases. Cet effet inhibiteur est inversé par des protéines comme Smac/Diablo et Omi/HtrA2 relâchées par les mitochondries, réinduisant de ce fait un processus d'apoptose.

La **survivine** est présente dans les ganglions lymphatiques des patients, restreinte aux pseudofollicules. Ces cellules prolifèrent activement et expriment Bcl-2. Dans des biopsies de moelle osseuse, des cellules CD5+ et survivine+ ont été détectées dans des foyers tumoraux au milieu des cellules T. La survivine pourrait donc contrôler le pool proliférant de LLC-B.

## VIII - NO ET LLC-B

Le monoxyde d'azote (NO) est un biomédiateur synthétisé chez les mammifères par les NO-synthases ou NOS. Ces enzymes héminiques catalysent l'oxydation de la L-arginine en N-hydro-L-arginine, puis de celle-ci en L-citrulline et NO (Fig. 2). Il existe trois isoformes de NOS : la neuronale NOS<sub>n</sub> ou **NOS-I**, l'inductible NOS<sub>i</sub> ou **NOS-II**, et l'endothéliale NOS<sub>e</sub> ou **NOS-III**. Deux de ces NOS (NOS-I et -III) sont exprimées de manière constitutive et synthétisent le NO en réponse à une augmentation de Ca<sup>2+</sup> ou après phosphorylation (NOS-III). La NOS<sub>i</sub> ou NOS-II requiert normalement une induction transcriptionnelle en réponse à des médiateurs pro-inflammatoires et des cytokines.

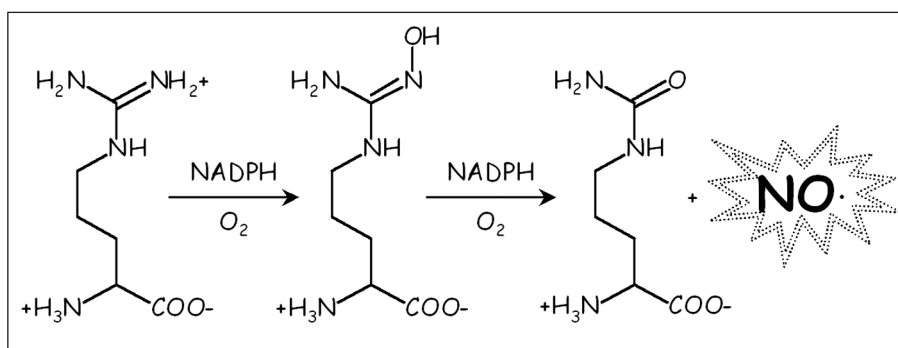


Figure 2 : Réactions enzymatiques catalysées par les NO synthases

Le monoxyde d'azote (NO) est un biomédiateur synthétisé chez les mammifères par les NO-synthases ou NOS. Ces enzymes héminiques catalysent l'oxydation séquentielle de la L-arginine en N-hydro-L-arginine, puis de celle-ci en L-citrulline et NO, en utilisant le NADPH "β-nicotinamide adénine dinucléotide réduit" et l'O<sub>2</sub> comme co-substrats, ainsi que l'hème, le FAD "flavine mononucléotide", le FMN "flavine adénine dinucléotide", et la tétrahydrobioptérine (BH<sub>4</sub>) comme co-facteurs.

Le NO est un gaz radicalaire qui module de nombreuses fonctions biologiques du fait de sa réactivité avec des molécules variées. Il joue un rôle soit pro-apoptotique, soit anti-apoptotique dans divers types de cellules normales et tumorales, en fonction de la quantité produite, de son interaction avec des molécules comme le fer, les thiols, les protéines ou les espèces activées de l'oxygène, ou encore l'état redox de la cellule [7].

Notre laboratoire a montré que les LLC-B expriment spontanément une NOS-II active, stimulée par ligation du CD23, et qui libère du NO exerçant un effet anti-apoptotique sur ces cellules. Les inhibiteurs de NOS provoquent la réversion de cet effet anti-apoptotique [15]. Des cytokines comme l'IL-4 ou l'IFN-γ induisent aussi une augmentation d'expression de la NOS-II. Récemment, un variant d'épissage de la NOS-II, caractérisé par la délétion complète de l'exon 14 et préférentiellement exprimé dans les lymphocytes B normaux en comparaison avec les cellules de LLC-B a été identifié ; de plus, l'existence d'un autre variant d'épissage comportant une délétion des exons 13-16 est corrélée à une survie plus courte chez les patients [14].

La production endogène de NO par les cellules de LLC-B pourrait donc leur apporter un avantage sélectif grâce à





la résistance envers le processus apoptotique. Nous avons exploré une nouvelle approche thérapeutique basée sur l'inhibition de la production endogène de NO. Nous avons donc testé la capacité pro-apoptotique éventuelle sur les LLC-B d'agents pharmacologiques déjà reconnus ou soupçonnés d'être des modulateurs de la NOS-II.

Notre choix s'est porté sur le **resvératrol**, une phytoalexine d'origine végétale, ainsi que des **polyphénols stilbènes** analogues isolés de dérivés de la vigne. Nous avons montré que ces dérivés inhibent la croissance cellulaire, induisent l'apoptose dans des lignées cellulaires B et favorisent aussi l'apoptose dans des lymphocytes B isolés de patients LLC-B en diminuant l'expression de la protéine anti-apoptotique Bcl-2 et en induisant une diminution du potentiel transmembranaire mitochondrial ( $\Delta\Psi_m$ ) et une activation des caspases. L'apoptose induite par le resvératrol et ses analogues est corrélée avec une diminution d'expression de la NOS-II et de la production de NO. Ces résultats suggèrent que le resvératrol et ses analogues, par leurs propriétés anti-prolifératives et pro-apoptotiques, pourraient être utilisés comme thérapie adjuvante et *ex vivo* pour purger les autogreffes de moelle osseuse des cellules leucémiques [13, 1].

Nous nous sommes donc interrogés sur l'importance de la voie NO et de son inhibition dans le contrôle de l'apoptose dans ces cellules leucémiques. Dans cette optique, nous avons analysé les effets du **flavopiridol**, un inhibiteur de cdk "cyclin-dependent kinases" qui possède une très forte activité apoptotique *in vitro* sur les LLC-B, des essais cliniques étant d'ailleurs en cours. La structure de cette molécule, ainsi que celle du resvératrol et de la **viniférine** sont présentées dans la Figure 3.

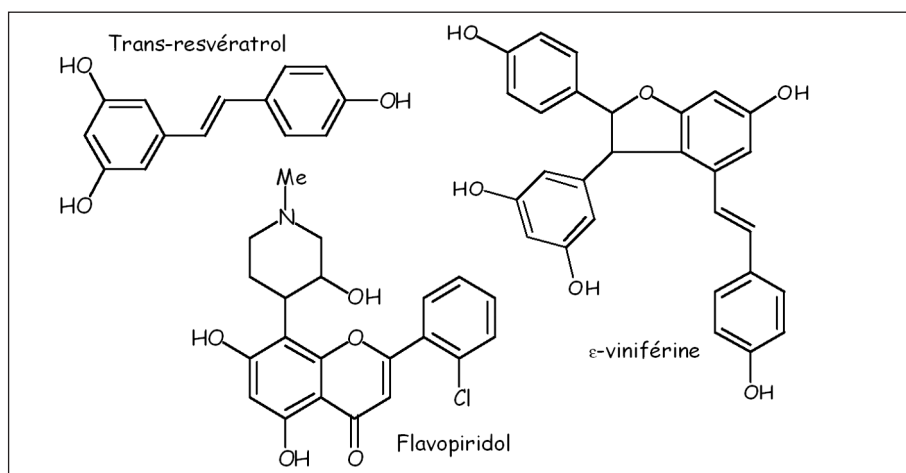


Figure 3 : Formules du flavopiridol, du trans-resvératrol et de son dimère, l' $\epsilon$ -viniférine.

Nos travaux ont montré que l'action apoptotique du flavopiridol mettait en jeu l'activation de la caspase-3 et le clivage dépendant des caspases de p27<sup>kip1</sup>, un régulateur négatif du cycle cellulaire, accompagné de l'apparition du fragment

p23, ce dernier possédant des propriétés apoptotiques. En outre, on observe la dissipation du potentiel transmembranaire mitochondrial ( $\Delta\Psi_m$ ) et une réduction de Bcl-2. Ces effets sont corrélés à une inhibition de la production de NO résultant d'une suppression très forte de l'expression de la NOS-II par suite de son clivage par une voie dépendante des caspases, impliquant possiblement le protéasome. L'action pro-apoptotique du flavopiridol est inversée partiellement par de faibles concentrations d'un donneur de NO chimique, suggérant que l'inhibition d'expression de la NOS-II et la production de NO seraient des conditions préalables à l'entrée des cellules leucémiques en apoptose [2]. Combiner le flavopiridol avec des agents thérapeutiques dépendants du cycle pourrait donc augmenter l'efficacité de ces derniers et serait intéressant à envisager comme thérapie.

Nous avons également analysé comment le NO bloque l'apoptose dans les LLC-B. Plusieurs mécanismes sont impliqués dans ce phénomène et notamment une inhibition des caspases, NO se fixant et inhibant la cystéine présente dans le site actif de ces protéases [6]. Une étude par "DNA microarray" des gènes modulés par traitement de cellules LLC-B avec un inhibiteur de NOS-II nous a permis d'identifier quelques gènes dont l'analyse plus approfondie pourrait permettre de mieux comprendre le phénomène de résistance à l'apoptose des LLC-B *via* la voie du NO.

## IX. BAFF ET APRIL

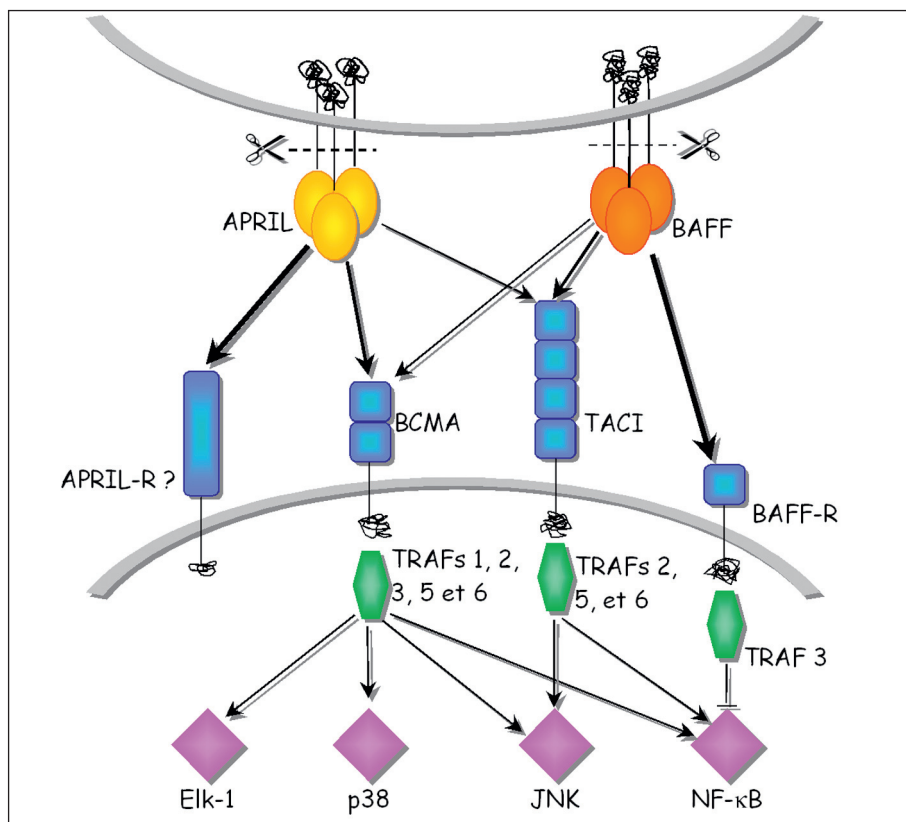
● **BAFF** "B cell activation factor of the TNF family" et son homologue appelé APRIL "a proliferation inducing ligand" appartiennent à la superfamille du TNF (tumor necrosis factor) et ont en commun plusieurs caractéristiques, bien que leurs effets ne soient pas redondants. Ce sont des protéines transmembranaires de type II, qui donnent des formes solubles suite à leur clivage par des protéases. A l'origine, BAFF fut trouvée spécifiquement exprimée à la surface des cellules myéloïdes présentatrices d'antigènes. La protéine BAFF dérivée des macrophages et des cellules dendritiques est une molécule clé par laquelle les cellules présentatrices d'antigènes régulent les réponses prolifératives des cellules B humaines à des stimuli indépendants des cellules T. APRIL n'est presque pas détectée dans les tissus normaux, mais est fortement exprimée dans plusieurs cellules tumorales *in vivo* et *in vitro* et en stimule la croissance.

● **Trois récepteurs** de BAFF et APRIL ont été découverts et sont exprimés surtout sur les lymphocytes B normaux. Les deux molécules lient avec une haute affinité deux membres de la superfamille des récepteurs au TNF, BCMA ("B cell maturation antigen" et TACI ("transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand-interactor"). BAFF, mais pas APRIL, lie un troisième récepteur nommé BAFF-R ou BR3. Réciproquement l'existence d'un



récepteur spécifique d'APRIL a été démontrée, mais celui-ci n'est pas encore bien caractérisé (Fig. 4).

et la survie des lymphocytes T mais aussi de cellules non lymphoïdes [9]. L'expression de BAFF et APRIL par les cellules dendritiques conduit, *via* leur interaction avec leurs récepteurs sur les lymphocytes B, à la commutation isotypique des Ig et à la différenciation terminale plasmocytoïde de ces lymphocytes. Ce système de ligands/récepteurs joue donc un rôle clé dans la survie et la différenciation des cellules B.



**Figure 4 : Les molécules BLYS/BAFF et APRIL et leurs récepteurs**

Les deux molécules homologues BAFF et APRIL, de la famille du TNF, partagent deux récepteurs homologues, BCMA et TACI, tous deux membres de la famille des récepteurs du TNF (TNF-R). Cependant, l'affinité de BCMA pour APRIL est supérieure à celle qu'il a pour BAFF alors que c'est l'inverse pour TACI. BAFF lie aussi spécifiquement un troisième récepteur, BAFF-R, membre lui aussi, mais plus distant, de la famille des TNF-R et présentant peu d'homologie avec TACI et BCMA. L'existence, en symétrie, d'un récepteur spécifique pour APRIL, APRIL-R, est très vraisemblable mais celui-ci n'a pas encore été complètement caractérisé. BAFF et APRIL peuvent tous deux donner naissance à des formes solubles *via* leur clivage par des furines convertases (et éventuellement d'autres protéases). Les divers TRAF (TNF receptor associated factors) recrutés par les différents récepteurs sont indiqués, résultant dans l'activation des MAP kinases p38 ou JNK (Jun kinase) et l'activation ou la modulation des facteurs de transcription NF-κB et Elk-1.

Les deux molécules BAFF et APRIL existent sous forme transmembranaire et soluble, et peuvent induire dans les lymphocytes B des signaux prolongeant leur survie. La molécule BAFF est impliquée dans la survie et la prolifération des lymphocytes B. Sa forme soluble est aussi détectée dans des sérums de patients atteints de maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux disséminé ou l'arthrite rhumatoïde. Quant à APRIL, son ARNm est détecté à des niveaux beaucoup plus élevés dans des cellules cancéreuses *in vivo* et *in vitro* que dans les tissus normaux. De plus, il stimule la croissance tumorale.

BAFF est un facteur de survie et de maturation pour les lymphocytes B essentiellement *via* BAFF-R, et sa surexpression conduit à des pathologies auto-immunes et des néoplasies B. APRIL joue un rôle dans la réponse aux antigènes T-indépendants de type II

L'importance de BAFF dans le développement de pathologies auto-immunes chez l'homme est soulignée par la détection d'une élévation du taux sérique de sBAFF pour un pourcentage significatif de patients atteints de différentes maladies rhumatoïdes d'origine auto-immune, en corrélation avec le taux d'auto-anticorps. L'interaction de BAFF avec ses récepteurs semble être aussi un élément important dans la pathogenèse du lupus érythémateux disséminé chez l'homme. Le syndrome de Sjögren est également associé à des niveaux circulants élevés de BAFF et à sa surexpression dans les glandes salivaires. L'analyse des formes solubles de BAFF et APRIL dans le liquide synovial de patients atteints d'arthrite montre une augmentation significative de celles-ci dans les arthrites inflammatoires.

Nos travaux ont montré que les ARNm de BAFF et APRIL sont présents dans les lymphocytes B isolés d'individus normaux (sang et amygdales) et de patients LLC-B. Par Western Blot, des niveaux similaires de protéines BAFF et APRIL sont détectés dans les lysats de cellules normales et leucémiques purifiées. Cependant, par cytométrie en flux, un pourcentage significatif de cellules B leucémiques présente BAFF et APRIL à leur surface, contrairement aux cellules B sanguines normales CD19<sup>+</sup> [5]. Nos données sont en accord avec celles de NOVAK *et al.* [10] qui ont rapporté la même présence aberrante de BAFF et APRIL au niveau des ARNm et de l'expression membranaire par certains patients

LLC-B. En accord avec les observations de NOVAK *et al.* qui ont décrit la présence des trois récepteurs TACI, BCMA et BAFF-R sur les cellules leucémiques de LLC-B, nous avons détecté la présence des ARNm de TACI et BAFF-R dans ces cellules.

L'addition de BAFF et APRIL recombinant à des cellules de LLC-B résulte en une protection contre l'apoptose spontanée et induite par le flavopiridol. BAFF et APRIL induisent aussi une stimulation faible mais significative du facteur de transcription NF-κB dont on connaît le rôle favorisant la survie. Cette augmentation modeste n'est pas surprenante, puisque le niveau basal d'activation de NF-κB dans les cellules leucémiques est déjà élevé et contribue à leur résistance à l'apoptose. De plus, l'effet protecteur de BAFF et APRIL est bloqué en présence



de diéthyl-dithiocarbamate (DETC), un inhibiteur de l'activation de NF-κB.

Réciproquement, l'addition sur les cellules B leucémiques de BCMA-Fc soluble (qui lie BAFF et APRIL et empêche ces molécules d'interagir avec leurs récepteurs) ou d'anticorps anti-BAFF ou anti-APRIL (pour antagoniser les effets des cytokines correspondantes secrétées de manière autocrine) induit significativement l'apoptose des cellules.

L'expression de BAFF à la surface des cellules B de LLC-B, mais pas des B normaux, nous a conduit à rechercher des formes solubles de cette molécule dans le sérum de patients LLC-B. Grâce à la technique très sensible de spectrométrie de masse par SELDI-TOF (Fig. 5), nous avons mis en évidence la présence d'une forme soluble de BAFF dans le sérum des patients LLC-B mais pas dans celui de donneurs de sang normal. Nous sommes actuellement en train d'analyser des corrélations possibles entre le niveau de BAFF soluble et les paramètres cliniques.

Nos résultats suggèrent que chez les patients LLC-B, BAFF, APRIL (formes membranaires et solubles) et leurs récepteurs correspondants, BCMA, TACI et BAFF-R, jouent un rôle crucial dans la survie des cellules leucémiques plutôt par un mécanisme autocrine que paracrine, mais la contribution des deux peut être envisagée [5].

Quel que soit le mécanisme, on peut espérer qu'empêcher BAFF et APRIL d'exercer leur action *in vivo* devrait être d'un intérêt thérapeutique pour les patients LLC-B. Plusieurs moyens sont à disposition pour atteindre ce but, comme l'injection d'anticorps neutralisants ou de formes solubles de leurs récepteurs. De plus, le ciblage spécifique des cellules leucémiques avec des siRNA "small interference RNA" pour BAFF et APRIL peut être envisagé. Une meilleure connaissance des voies de signalisation activées par ces molécules induisant la survie des LLC-B peut conduire à de nouvelles approches thérapeutiques. Ceci apporte l'espoir de manipuler le système BAFF/APRIL à des fins thérapeutiques chez l'homme. Des essais cliniques de phase I comportant l'injection d'anticorps neutralisants anti-BAFF chez des patients atteints de pathologies auto-immunes comme le lupus sont en cours d'évaluation. Inversement, l'injection de sBAFF a été envisagée pour stimuler le système immunitaire en cas de déficience.

## CONCLUSION

Les quelques exemples détaillés ci-dessus montrent que les cellules tumorales de LLC-B présentent de multiples altérations leur permettant de résister à l'induction d'apoptose et leur

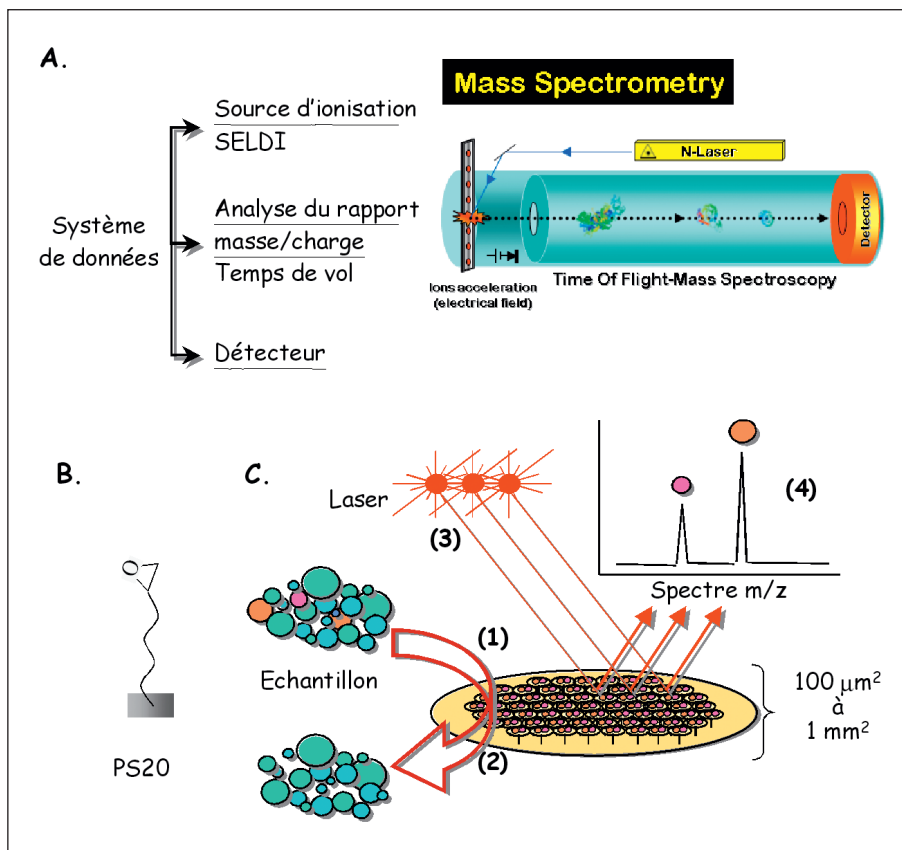


Figure 5 : Principe du SELDI-TOF MS

### A/ Principe de la spectrométrie de masse (SMS) par SELDI-TOF CypherGen

La technique SELDI-TOF MS "surface enhanced laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry" est dérivée du MALDI "matrix assisted laser desorption/ionization" et permet l'analyse des protéines sur des surfaces affines qui augmentent leur capture et/ou leur désorption. Pour chaque protéine, le ratio masse/charge ( $m/z$ ) est estimé par son temps de vol dans un tube sous vide séparant la surface affine et le détecteur. Cette analyse a été réalisée en collaboration avec la société Neurolab (Paris, France).

**B/ Support de "Protein chip" PS20 :** surface amine activée par un époxyde et permettant le greffage de différentes molécules (anticorps).

**C/ Principe de la détection** (1) Dépôt sur la "proteinChip" de l'échantillon contenant les protéines cibles. (2) Rétention des protéines ciblées capturées et élimination des autres par lavage. (3) Désorption des protéines cibles par laser. (4) Analyse par temps de vol et obtention du spectre masse/charge ( $m/z$ ).

Les auteurs remercient vivement J.F. CORNUEL (Neurolab) pour sa contribution.

conférant ainsi un avantage sélectif expliquant leur accumulation chez les patients atteints, malgré le faible pourcentage de cellules se divisant activement. Cette résistance résulte soit d'une inhibition des voies principales de déclenchement de la mort cellulaire programmée, soit d'une réponse exacerbée à des facteurs de survie.

Une meilleure connaissance de ces voies biochimiques est donc primordiale si l'on vise à réinduire un processus apoptotique pseudo-normal dans ces cellules [7]. En effet, des études récentes semblent indiquer qu'un challenge pour la thérapie des cancers en général consiste à induire une "mort douce" des cellules tumorales par apoptose, qui préserve l'intégrité des membranes cellulaires et évite en grande partie le relâchement de substances intracellulaires. En effet, la destruc-



tion trop agressive des cellules tumorales par le phénomène de nécrose conduit à la libération de substances comme des protéines du type "high mobility group B" qui favorisent la multiplication des cellules cancéreuses résiduelles, allant ainsi à l'encontre du but recherché.

### MOTS-CLÉS

CANCER, APOPTOSE, LEUCÉMIE, LYMPHOÏDE B, NO, BAFF, APRIL

## BIBLIOGRAPHIE

1. BILLARD C, IZARD JC, ROMAN V, KERN C, MATHIOT C, MENTZ F, and KOLB, J.P. Comparative antiproliferative and apoptotic effects of resveratrol,  $\epsilon$ -viniferin and grape-derived polyphenols (vineatrols) on chronic B lymphocytic leukemia cells and normal human lymphocytes. *Leukemia and Lymphoma*. 2002, **43**: 1991-2002.
2. BILLARD C, KERN C, TANG R, AJCHENBAUM-CYMBALISTA F, and KOLB, JP. Flavopiridol down-regulates the expression of both the inducible NO synthase and p27<sup>kip1</sup> in malignant cells from B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia*. 2003. **17**: 2435-43.
3. BINET JL, AUQUIER A, DIGHIERO G, CHASTANG C, PIGUET H, GOASGUEN J, VAUGIER G, POTRON G, COLONA P, OBERLING F, THOMAS M, TCHERNIA G, JACQUILLAT C, BOIVIN P, LESTY C, DUAULT MT, MONCONDUIT M, BELABBES S, GREMY F. A new prognostic classification of chronic lymphocytic leukemia derived from a multivariate survival analysis. *Cancer* 1981, **48**: 198-206.
3. DIGHIERO G. Recommandations pour le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement de la leucémie lymphoïde chronique. *Hématologie* 2003, **9**: 79-88.
5. KERN C, CORNUEL JF, BILLARD C, TANG R, ROUILLARD D, STEUNOU V, DEFRANCE T, AJCHENBAUM-CYMBALISTA F, SIMONIN PY, FELDBLUM S. and KOLB JP. Involvement of BAFF and APRIL in the resistance to apoptosis of B-CLL through an autocrine pathway. *Blood*. 2004, **103**: 679-88.
6. KOLB, J.P. Mechanisms involved in the pro- and anti-apoptotic role of NO in human leukemia. *Leukemia*. 2000. **14**: 1685-94.
7. KOLB JP. Rôle pro- et anti-apoptotique du monoxyde d'azote, NO. *C. R. Acad. Sci. III*. 2001. **324**: 1-12.
8. KOLB JP, KERN C, QUINEY C, ROMAN V and BILLARD C. Re-establishment of a normal apoptotic process as a therapeutic approach in B-CLL. *Current Drug Targets – Cardiovascular and Hematological Disorders*. 2003, **3**: 261-86.
9. MACKAY F, AMBROSE C. The TNF family members BAFF and APRIL: the growing complexity. *Cytokine Growth Factor Rev* 2003, **14**: 311-24.
10. NOVAK AJ, BRAM RJ, KAY NE, JELINEK DF. Aberrant expression of B-lymphocyte stimulator by B chronic lymphocytic leukemia cells: a mechanism for survival. *Blood* 2002, **100**: 2973-9.
11. OPPEZZO P, VUILLIER F, VASCONCELOS Y, DUMAS G, MAGNAC C, PAYELLE-BROGARD B, PRITSCH O, DIGHIERO G. Chronic lymphocytic leukemia B cells expressing AID display dissociation between class switch recombination and somatic hypermutation. *Blood* 2003, **101**: 4029-32.
12. RAI KR, HAN T. Prognostic factors and clinical staging in chronic lymphocytic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1990, **4**: 447-56.
13. ROMAN V, BILLARD C, KERN C, FERRY-DUMAZET H, IZARD JC, MOHAMMAD R, MOSSALAYI DM and KOLB JP. Analysis of resveratrol-induced apoptosis in human B cell chronic leukemia. *Br. J. Haematol*. 2002. **117**: 842-851.
14. TISCORNIA AC, CAYOTA A, LANDONI AI, BRITO C, OPPEZZO P, VUILLIER F, ROBELLO C, DIGHIERO G, GABUS R, PRITSCH O. Post-transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthase in chronic lymphocytic leukemia B cells in pro- and antiapoptotic culture conditions. *Leukemia* 2004, **18**: 48-56.
15. ZHAO H, DUGAS N, MATHIOT C, DELMER A, DUGAS B, SIGAUX F, KOLB JP. B-cell chronic lymphocytic leukemia cells express a functional inducible nitric oxide synthase displaying anti-apoptotic activity. *Blood* 1998, **92**: 1031-43.



## ONCOGENETIQUE DES CANCERS DU COLON

*Eric JULLIAN<sup>1</sup>  
Hôpital Cochin, Paris*

*Nous remercions le Docteur Eric JULLIAN d'avoir fait, dans cet article, une analyse détaillée des cancers du côlon et en particulier des cancers coliques familiaux non polyposiques, qui représentent 4 % des cancers colo-rectaux, ces derniers étant la deuxième cause de mortalité par cancer en France. Il fait un bilan très clair des voies ouvertes par les avancées de la génétique qui permettent de pratiquer un diagnostic précoce sur le sujet porteur de la tumeur, lui offrant une perspective de traitement favorable, et, dans le cas des formes familiales, d'assurer aux apparentés un examen préventif des facteurs de risque.*

### RÉSUMÉ

Le cancer colorectal est le second cancer mortel en France après celui du poumon. On distingue deux formes principales, les cancers sporadiques et les cancers familiaux. Ces derniers représentent environ 10 % de l'ensemble. La quasi-totalité des cancers coliques se développent à la suite d'une succession d'évènements génétiques qui vont altérer des oncogènes ou des gènes suppresseurs de tumeur. Un modèle pathologique, le modèle de VOGELSTEIN, a été développé grâce à l'accessibilité des lésions par voie endoscopique.

Dans les cancers héréditaires du côlon, on distingue la polypose familiale liée à des anomalies du gène APC (pour Adenomatous Polyposis of the Colon) et les cancers héréditaires non polyposiques (HNPCC) qui sont la conséquence d'anomalies constitutionnelles au niveau des gènes du système de réparation des mésappariements de l'ADN. Le syndrome HNPCC représente en France 1.400 nouveaux cas par an actuellement. La conduite diagnostique de cette pathologie est détaillée dans le cadre de l'oncogénétique.

Le cancer en France est, depuis 1991, la première cause de décès chez les individus de sexe masculin. Il est placé second, en ce qui concerne les femmes, après les maladies cardiovasculaires. Environ 150.000 personnes (soit 1 sur 4) meurent chaque année d'un cancer. Sans tenir compte du sexe, le premier cancer en nombre est celui des poumons (24.000 morts/an). Le cancer recto-colique est le numéro deux avec 16.000 décès et 36.000 nouveaux cas par an. Autant le premier est masculin à plus de 75% et nous connaissons son responsable, le tabac, autant le second est singulier à plusieurs titres. Il y a tout d'abord une répartition entre les deux sexes quasi égale. Il ne semble pas être lié à un comportement toxicomaniaque (tabac ou alcool). Ses mécanismes physiopathologiques sont connus en grande partie (modèle génétique), son dépistage est possible et la survie est excellente lorsqu'il est traité à un stade précoce (> 90% à 5 ans). C'est un cancer de l'adulte, avec seulement 6% des cas avant 50 ans. L'âge moyen du diagnostic est de 70 ans.

### I - LES DIFFERENTS TYPES DE CANCERS COLORECTAUX

Dans tous les types de cancers, c'est l'accumulation d'altérations génétiques qui va engager les cellules dans le processus de cancérogenèse. Ces altérations sont principalement des instabilités chromosomiques, des instabilités des microsattellites et des perturbations du profil de méthylation [2, 12]. Les cibles de ces altérations sont les oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeur. Dans le cancer colorectal, c'est l'instabilité chromosomique qui est la plus fréquente (85% des cas). Pour ce dernier, qu'il soit sporadique ou familial, il suit un modèle physiopathologique commun élaboré principalement à la suite des recherches de l'équipe de Bert VOGELSTEIN [4].

#### A - LE MODELE DE VOGELSTEIN

En 1990, FEARON et VOGELSTEIN ont publié un modèle génétique du cancer colorectal [4], à partir de leurs travaux et

<sup>1</sup> Laboratoire d'Oncogénétique - Pavillon Cornil - Groupe Hospitalier Cochin-Saint Vincent de Paul-La Roche Guyon - 27 rue du faubourg Saint Jacques - 75014 Paris  
Téléphone : 01 58 41 12 18 - Télécopie : 01 58 41 12 23 - Courriel : eric.jullian@cch.ap-hop-paris.fr



de ceux de nombreuses autres équipes. Ce modèle a pu être développé pour ce type de cancer du fait de la possibilité d'observer l'évolution des lésions de façon directe à l'aide d'un colonoscope (voie endoscopique). Les auteurs ont ainsi décrit anatomiquement l'évolution locale des tumeurs à des stades différents. Ils ont pu également prélever le tissu tumoral et en faire le génotype. L'évolution des remaniements génétiques s'étend sur 7 stades, de l'épithélium normal au cancer métastatique (Fig. 1).

adénome de plus en plus gros (tumeur bénigne précancéreuse) avec une activation de l'oncogène ki-ras (chromosome 12) puis la perte d'une autre région (DCC pour Deleted in Colon Cancer) contenant un autre gène suppresseur de tumeur sur le chromosome 18. A ce stade, nous sommes en présence d'un adénome tardif qui va devenir un cancer *in situ* à la faveur d'un remaniement touchant le locus du gène p53 sur le bras court du chromosome 17. Ensuite, d'autres remaniements génétiques viendront s'accumuler pour transformer ce cancer *in situ* en cancer invasif et métastatique.

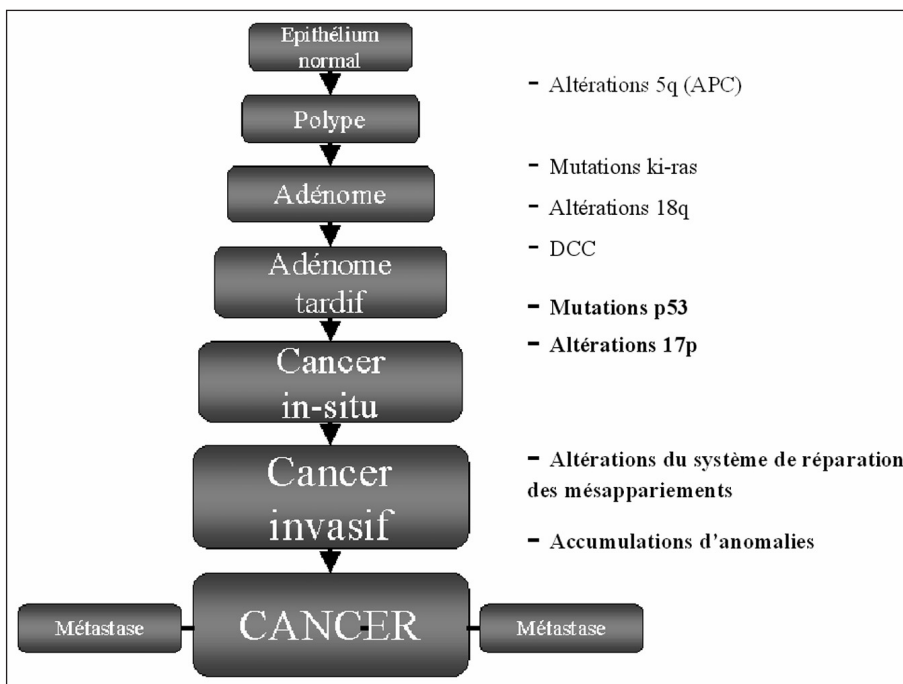


Figure 1 : Modèle de tumorigénèse colique de VOGELSTEIN. Succession des anomalies génétiques somatiques accumulées par l'épithélium intestinal.

L'étape initiale du processus de tumorigénèse est toujours la même ; ce processus met en jeu un remaniement du gène APC qui va rendre l'épithélium intestinal hyperprolifératif. Nous rappelons que les cellules de l'intestin possèdent déjà un rythme de renouvellement assez élevé, tous les 3 à 5 jours). Dans un article récent, les mêmes auteurs ont repris ce modèle en y ajoutant les données génétiques les plus actuelles qui confirment ces premières observations. Le produit du gène APC est décrit comme le gardien du monde "malin" (Gatekeeper) et les événements ultérieurs, une fois la barrière vers le cancer levée, mettent en jeu des altérations de produits de gènes "fossoyeurs" (Caretakers) qui ne sont plus en mesure de diriger les cellules transformées vers la voie de l'apoptose, ouvrant celle de la tumorigénèse.

Ce modèle est commun à tous les cancers colorectaux, sporadiques et familiaux. Dans les cancers sporadiques, l'accumulation des anomalies génétiques a lieu au sein de la tumeur, ce sont des événements somatiques. Pour les cancers familiaux, les anomalies génétiques constitutionnelles sont déjà

Ils ont analysé les pertes de matériel chromosomique au cours des différentes étapes de transformation. L'événement le plus précoce dans la transformation d'un épithélium normal en polype est la perte du locus du gène suppresseur de tumeur APC sur le chromosome 5. Ensuite ce polype va grossir en un

présentes. Dans la polyposse familiale, ce sont les étapes précoces qui sont accélérées (mutations du gène APC) d'où un grand nombre de polypes. Dans les cancers de type HNPCC, ce sont les étapes tardives qui sont accélérées (mutations des gènes de réparation) d'où une transformation maligne rapide au sein d'un côlon qui présente peu de polypes (Fig. 2).

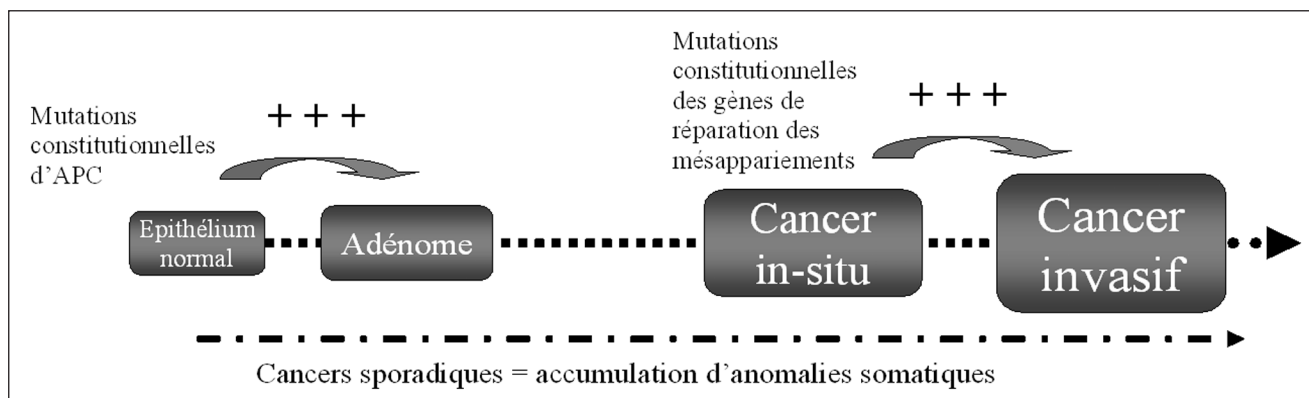


Figure 2 : Modèle de VOGELSTEIN appliqué aux cancers familiaux. Dans la polyposse familiale colique la première étape est accélérée contrairement aux cancers de type HNPCC pour lesquels ce sont les étapes tardives (invasion et métastases) qui sont favorisées.



## B - LES CANCERS SPORADIQUES

Ils représentent 70% de tous les cancers colorectaux. Ils sont plus fréquents dans les pays occidentaux et semblent être liés à une alimentation riche en graisses et pauvre en fibres. Conformément à ce qui a été décrit dans le modèle de VOGELSTEIN, le cancer sporadique va suivre une évolution selon le modèle tumoral allant du polype au cancer invasif. Mais les patients ne présenteront pas constitutionnellement d'anomalies génétiques au niveau des principaux gènes impliqués dans le processus (APC, Ki-ras, DCC, ...). Ces cancers sont plus fréquents au niveau du côlon gauche (Fig. 3).

## C - LES CANCERS FAMILIAUX

On estime que 25% des cancers coliques sont la conséquence de prédispositions familiales mais, dans seulement un cinquième de ces cancers, des anomalies génétiques constitutionnelles ont été mises en évidence.

### 1 - La polypose familiale colique

C'est une maladie héréditaire autosomique dominante à pénétrance<sup>2</sup> presque complète dont le gène morbide est APC. On estime que cette pathologie représente 1% des cancers colorectaux. La localisation du locus morbide en 5q a été décrite en 1986 [6] et le gène APC a été identifié simultanément et indépendamment par deux équipes en 1991, le groupe de Bert VOGELSTEIN à Baltimore en collaboration avec le groupe de Yusuke NAKAMURA à Tokyo [11] et le groupe de Ray WHITE à Salt Lake City [11]. Le gène APC a un rôle suppresseur de tumeur, sa protéine intervient dans la voie de signalisation Wnt/ $\beta$ -caténine et interagit avec les microtubules. Cette dernière caractéristique pourrait être à l'origine de l'intervention de la protéine d'APC dans l'instabilité chromosomique présente dans la majorité des cancers colorectaux (85%). Le gène APC comprend 15 exons et une région codante de 8,5 kb. Les mutations génèrent en général une protéine tronquée. Les patients atteints développent des centaines de polypes au sein de leur côlon dès l'adolescence. Sans traitement, ils développent généralement un cancer vers l'âge de trente ans.

2 - L'autre forme de **cancer colique familial** est une forme **non polyposique**. Elle sera développée dans le chapitre qui suit.

## II - LES CANCERS COLIQUES FAMILIAUX NON POLYPOSIQUES (HNPCC)

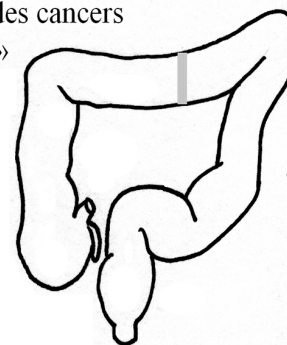
Ces cancers familiaux sont nommés HNPCC d'après l'abréviation anglo-saxonne d'Hereditary Non Polyposis Colon Cancer. Ces cancers représentent actuellement en France 1.400 nouveaux cas index par an, soit environ 4% de l'ensemble des cancers recto-coliques.

Ce type de cancer familial a été soupçonné dès 1898 par le Dr WARTHIN (Etats-Unis d'Amérique) qui fut sensibilisé par le grand nombre de cas de cancers dans la famille de sa couturière. Pendant près d'un siècle, ce phénomène est resté

### Côlon droit :

- 1/3 des cancers sporadiques

- majorité des cancers « HNPCC »



### Côlon gauche :

- 2/3 des cancers sporadiques

Figure 3 : Epidémiologie du cancer du côlon.

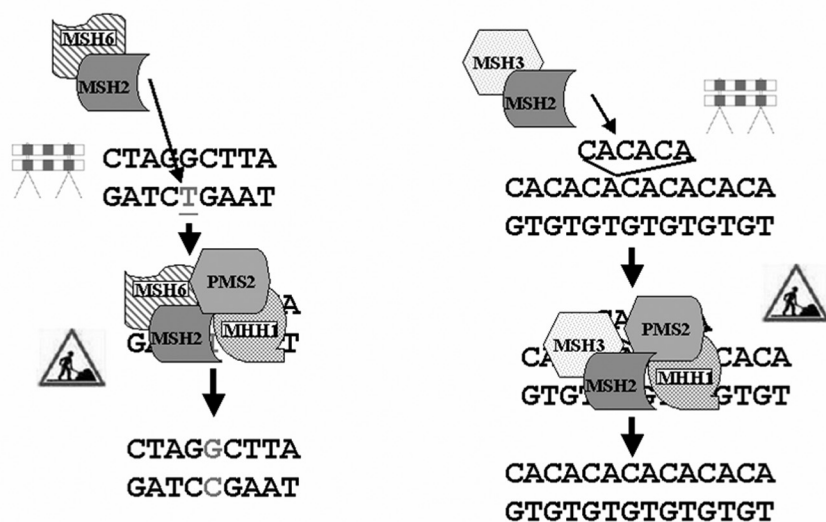
mal expliqué. David LYNCH a complété la description de cette maladie (syndrome de Lynch) et a décrit les autres formes de tumeurs associées, telles que les cancers de l'endomètre, le cancer de l'estomac,... Ce n'est qu'en 1993 que le groupe de Bert VOGELSTEIN et celui d'Albert de LA CHAPELLE ont associé ce syndrome avec une maladie génétique autosomique dominante dont le locus morbide se trouve en position 2p16. Ils montrèrent également que les tumeurs de ces patients présentaient un phénotype instable. Ces résultats ont conduit à la découverte des gènes de réparation des mésappariements (MMR pour MisMatch Repair, cf. ci-après). Les premières mutations constitutionnelles décrites l'ont été pour le gène MSH2. Actuellement, les cancers de type HNPCC présentent, dans 90% des cas, des mutations ou des remaniements au niveau des gènes MSH2 et MLH1. Les autres gènes du système MMR sont plus rarement impliqués [5, 8].

## A - LES GENES DE REPARATION DE L'ADN

L'ADN est soumis à un grand nombre d'agressions chimiques ou physiques qui altèrent l'information génétique. De plus au cours de la division cellulaire, l'étape de réplication introduit des erreurs dans la copie de cette même information. On estime à 25.000 le nombre de bases altérées par jour (0.000416 %) et par cellule sur l'ensemble de l'organisme. Il existe un grand nombre de gènes (environ 130) qui codent pour des produits de réparation de l'ADN, tant au niveau de la phase interphasique qu'au cours de la phase de réplication. Les principaux systèmes de réparation sont : l'excision de base, l'excision de nucléotide et la réparation des mésappariements [9, 14].

Dans le cadre des cancers HNPCC, c'est le système de réparation des mésappariements qui est en cause (Mismatch Repair = MMR). Les gènes du système MMR codent pour les protéines MLH1, MSH2, MSH3, MSH6, PMS1 et PMS2 [10]. C'est un système de réparation de l'ADN déjà présent chez les

<sup>2</sup> Force d'expression d'un gène, traduite en pourcentage d'individus porteurs de ce gène chez lesquels il s'exprime.



Néanmoins, dans près de 40% des cas, aucune anomalie génétique constitutionnelle n'est retrouvée. Une amélioration des résultats pourra être espérée si les techniques d'étude allèle par allèle se généralisent [15]. Lors de la recherche de remaniements génétiques à partir d'ADN leucocytaire, les deux allèles sont présents et interfèrent au moment des étapes d'amplification par PCR.

Figure 4 : Le système de réparation MMR : - A) Cas d'un mésappariement (exemple G-T). - B) Cas d'une boucle au niveau d'un microsatellite par suite du bégaiement de l'ADN polymérase lors de la réplication.

bactéries. Les gènes humains sont nommés en fonction des gènes découverts chez *Escherichia coli* qui possède deux gènes, MutL et MutS, participant à la réparation des mésappariements (par exemple MHL1 = MutL Homolog n° 1 et MSH2 = MutS Homolog n°2). Les protéines qui en découlent se lient pour former des dimères qui vont reconnaître les mésappariements et permettent la correction de ces défauts (Fig. 4). Les mutations des gènes de ce système de réparation entraînent un phénotype tumoral particulier qui correspond à une instabilité des microsatellites. Les microsatellites sont des séquences, composées de répétitions de motifs de 1 à 6 nucléotides réparties sur l'ensemble du génome, les répétitions de CA étant les plus représentatives. Ces microsatellites sont généralement très polymorphes d'un allèle à l'autre. Dans les tumeurs coliques, le phénotype instable (comparaison de l'ADN tumoral à celui des leucocytes pour des microsatellites informatifs) est en faveur d'une tumeur HNPCC (Fig. 5). Ce phénotype tumoral ajouté à une histoire familiale qui comporte l'ensemble des critères cliniques d'Amsterdam (Tableau I) doit conduire à une recherche de mutation constitutionnelle sur les gènes MSH2 (taille du gène = 80,10 kb, taille ARNm = 3145 b et 16 exons) et MLH1 (taille du gène = 57,36 kb, taille ARNm = 2524 b et 19 exons). La recherche de mutations constitutionnelles peut être orientée par une étude immuno-histochimique de la tumeur princeps avec des anticorps dirigés contre les protéines du système de réparation MMR. Une extinction du signal nucléaire MSH2 au niveau de la tumeur permettra de débiter préférentiellement par l'étude de ce gène en oncogénétique constitutionnelle. La recherche d'anomalies constitutionnelles peut bénéficier de techniques d'orientation telles la D-HPLC ou la SSCP, mais pour les mutations et les remaniements de petite taille, c'est le séquençage direct de produits de PCR qui est la technique de référence. Pour les anomalies plus complexes, il faut recourir à des techniques quantitatives pour pouvoir déterminer l'importance des pertes d'information génétique au niveau d'un allèle.

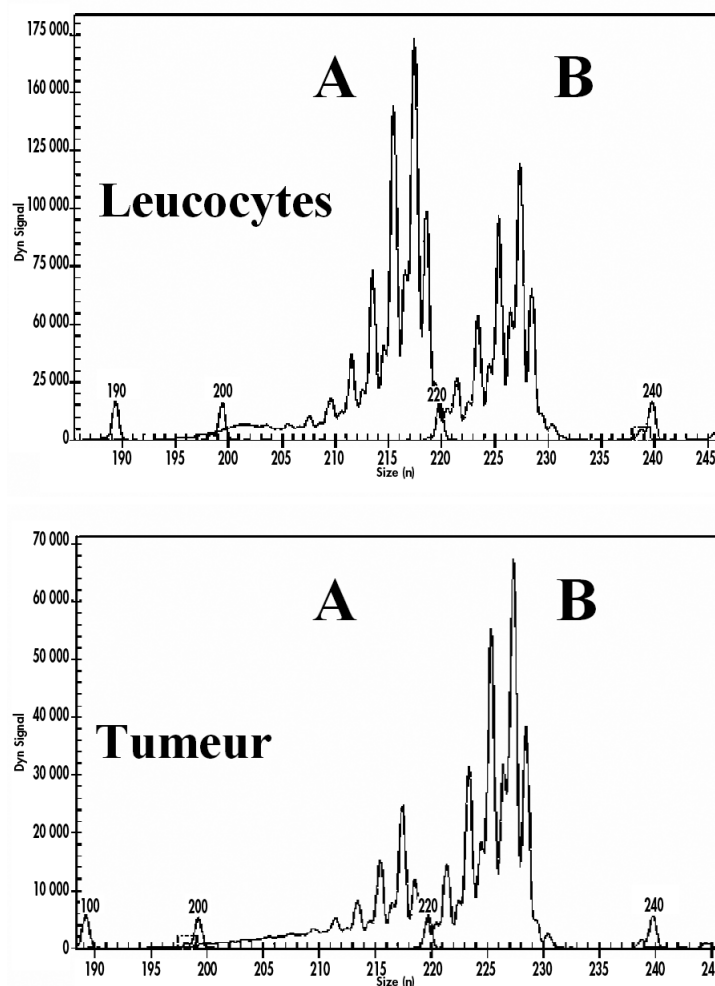


Figure 5 : Etude du statut instable d'une tumeur. Analyse de fragments fluorescents, 2 allèles (A et B) présents au sein de l'ADN leucocytaire pour le même microsatellite. Pour l'ADN tumoral, on note une perte de signal pour l'allèle A. Cette perte n'est pas totale en fonction du nombre de cellules non tumorales présentes dans l'échantillon. La tumeur prise pour exemple est considérée instable pour le marqueur étudié.





**B - LA DEMARCHE  
CLINICO-BIOLOGIQUE**

**1 - Le cas index d'une famille**

Le cas index va représenter la porte d'entrée familiale. Ce sera un patient de moins de 45 ans chez qui un diagnostic de cancer recto-colique va être posé. Dans la majorité des cas, il va pouvoir bénéficier d'une chirurgie d'exérèse. La tumeur sera étudiée du point de vue anatomo-pathologique et le diagnostic de cancer sera confirmé. La survenue de ce type de cancer chez un sujet jeune va entraîner une enquête familiale. La qualification familiale sera établie à partir de données généalogiques et cliniques définies par les critères d'Amsterdam (1991, modifiés en 1999 [3]) présentés dans le tableau I.

**Tableau I : Critères d'Amsterdam II.**

- au moins trois parents atteints d'un cancer faisant partie du spectre de la maladie (côlon-rectum, estomac, endomètre, ovaire, intestin grêle, uretère ou cavités excrétrices), dont un est parent au premier degré des deux autres
- au moins deux générations successives touchées
- un cancer découvert avant l'âge de 50 ans

*Les critères dits d'Amsterdam II (1999) Ils permettent de porter le diagnostic de syndrome HNPCC et de faire directement la recherche de mutation.*

Si les critères sont présents, une recherche biologique devant conduire à la mise en évidence d'une anomalie génétique sera entreprise. Les analyses génétiques constitutionnelles étant lourdes et coûteuses, plusieurs examens d'orientation peuvent être réalisés au niveau somatique à partir de la tumeur. La première étape consiste à déterminer l'existence d'une instabilité des microsatellites. Actuellement, une analyse de 5 marqueurs monomorphes par PCR à partir d'ADN tumoral permet de montrer le phénotype instable d'une tumeur [13]. Cet examen est considéré comme le plus sensible mais sa spécificité n'est pas absolue. Une deuxième étape, utilisant les techniques d'immuno-histochimie avec des anticorps dirigés contre les protéines du système de réparation MMR, permet d'orienter la recherche de mutation lorsqu'elle est positive, c'est-à-dire lorsqu'elle montre l'absence d'une protéine de réparation de ce système MMR.

La recherche génétique sera lancée si une tumeur se révèle être instable et le premier gène étudié pourra être déterminé par les résultats de l'immuno-histochimie dans les cas les plus favorables. Plusieurs stratégies peuvent être mises en œuvre pour trouver des remaniements au niveau des gènes de réparation MMR : D-HPLC, SSCP, séquençage direct de produits de PCR et Q RT-PCR pour les remaniements complexes ou de grandes tailles. Lorsque l'anomalie est découverte, son caractère pathologique doit être affirmé avant d'entreprendre un

diagnostic prédictif familial. En général, une mutation non-sens ou une délétion/insertion qui entraîne un décalage du cadre de lecture avec un codon stop précoce (protéine tronquée) amène un diagnostic de pathogénicité. Des mutations faux sens ou au niveau des sites d'épissage sont plus délicates d'interprétation. Des études des transcrits ou de la fonctionnalité des protéines mutées peuvent être nécessaires.

Comme tout test de génétique constitutionnelle, le diagnostic d'un remaniement pathologique sera confirmé par un deuxième prélèvement pratiqué à distance du premier. L'étude familiale sera entreprise après accord du cas index qui acceptera de révéler son diagnostic et après le recueil du consentement éclairé de chacun des apparentés.

**2 - Les apparentés**

Pour les membres de la famille d'un patient porteur d'un cancer colique de type HNPCC, la confirmation d'un risque génétique est une formalité du point de vue biologique. Il suffit de mettre en évidence la mutation considérée comme pathologique chez le cas index familial à partir d'un simple prélèvement de sang. Une confirmation sur un deuxième prélèvement indépendant est de règle. L'absence de mutation familiale renverra le patient dans le cas des individus sans risque familial pour ce type de cancer. La découverte de la mutation familiale permettra de mettre en place, pour les porteurs, d'un protocole de surveillance (coloscopies) et de traitement préventif (exérèse chirurgicale). Ces mesures contribueront à donner aux porteurs à risque une espérance de vie équivalente à ceux qui ne présentent pas l'anomalie.

**III - CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES**

Les progrès de l'analyse biologique ont permis de réaliser des diagnostics de cancers génétiques chez des patients symptomatiques. Ces données permettent ensuite de découvrir les apparentés à risque. Mais les technologies à mettre en œuvre sont encore lourdes et onéreuses. Il manque toujours un moyen rapide de lier un phénotype tumoral à un gène potentiellement altéré. L'immuno-histologie sur le tissu tumoral n'est pas suffisamment sensible ou spécifique.

Une voie possible est basée sur l'étude d'un échantillon de matière fécale. On y retrouve un très grand nombre de cellules desquamées de l'ensemble du tube digestif. Ces cellules, normales ou tumorales, ou du moins une partie de leur ADN, sont encore exploitables [1]. Mais l'hétérogénéité du matériel rend l'analyse génétique complexe.

En revanche, les progrès de la protéomique (spectrométrie de masse, MALDI-TOF), peuvent permettre d'envisager dans un avenir proche, un diagnostic sensible, spécifique et quantitatif sur les différentes protéines du système de réparation MMR tant au niveau d'une tumeur (du polype à l'adénome) que dans le sérum [7]. Dans ce cas, un individu asymptomatique pourrait bénéficier d'un diagnostic simple et non invasif.



ABSTRACT

ONCOGENETICS : AN EXAMPLE, THE HEREDITARY NON POLYPOSIS COLON CANCER

Colorectal cancer is the second leading cause of death by cancer in France, lung cancer is the first. Two types of colorectal cancer are described, the sporadic cases and the familial cases. The second ones are representing 10% of the total. Most of the colon cancers are developing because of the accumulation of genetic defects affecting oncogenes and tumour suppressor genes. Vogelstein presented a tumorigenesis model following endoscopic studies.

In hereditary colorectal cancers, there are two distinct diseases, the familial adenomatous polyposis due to mutations of the APC and the hereditary non polyposis colon cancer (HNPCC) resulting of constitutional defects in the mismatch repair genes system. Today, HNPCC represents 1400 new cases per year in France. We describe the oncogenetic diagnosis procedure.

MOTS-CLÉS

Cancer, côlon, héréditaire, mésappariements, génétique, HNPCC, Lynch

BIBLIOGRAPHIE

1. BOLAND CR. Molecular basis for stool-based DNA tests for colorectal cancer: a primer for clinicians. *Rev Gastroenterol Disord.* 2002, 2, Suppl 1, S12-9. Review.
2. CLINE SD, HANAWALT PC. Who's on first in the cellular response to DNA damage? *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003, May, 4(5):361-72
3. Conférence de consensus : Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Conférence de consensus ANAES - janvier 1998 ([http://www.anaes.fr/anaes/publications.nsf/\(ID\)/AFBCB046601D1A05C12567590053B809/\\$file/COLON.pdf](http://www.anaes.fr/anaes/publications.nsf/(ID)/AFBCB046601D1A05C12567590053B809/$file/COLON.pdf))
4. FEARON ER and VOGELSTEIN B A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990, Jun 1, 61(5):759-67
5. FISHEL R. The selection for mismatch repair defects in hereditary nonpolyposis colorectal cancer: revising the mutator hypothesis. *Cancer Res.* 2001, Oct 15, 61(20):7369-74.
6. HERRERA L, KAKATI S, GIBAS L, PIETRZAK E, SANDBERG AA. : Gardner syndrome in a man with an interstitial deletion of 5q. *Am. J. Med. Genet.* 1986, 25: 473-476,
7. JUAN HF, CHEN JH, HSU WT, HUANG SC, CHEN ST, YI-CHUNG LIN J, CHANG YW, CHIANG CY, WEN LL, CHAN DC, LIU YC, CHEN YJ. Identification of tumor-associated plasma biomarkers using proteomic techniques: from mouse to human. *Proteomics.* 2004, Sep, 4(9):2766-75.
8. KOLODNER RD, MARSISCHKY GT. Eukaryotic DNA mismatch repair. *Curr Opin Genet Dev.* 1999, Feb, 9(1):89-96.
9. LIEBER MR, KARANJAWALA ZE. Ageing, repetitive genomes and DNA damage. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004, Jan, 5(1):69-75.
10. MITCHELL RJ, FARRINGTON SM, DUNLOP MG, CAMPBELL H. Mismatch repair genes hMLH1 and hMSH2 and colorectal cancer: a HuGE<sup>3</sup> review. *Am J Epidemiol.* 2002, Nov 15, 156(10):885-902.
11. NISHISHO I., NAKAMURA Y, MIYOSHI Y, MIKI Y, ANDO H, HORII A, KOYAMA K, UTSUNOMIYA J, BABA S, HEDGE P, MARKHAM A, KRUSH AJ, PETERSEN G, HAMILTON SR, NILBERT MC, LEVY DB, BRYAN TM, PREISINGER AC, SMITH KJ, SU L-K, KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Mutations of chromosome 5q21 genes in FAP and colorectal cancer patients. *Science*, 1991, 253, 665-69
12. STORCHOVA Z, PELLMAN D. From polyploidy to aneuploidy, genome instability and cancer. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004, Jan;5(1):45-54.
13. SURAWEEA N, DUVAL A, REPERANT M, VAURY C, FURLAN D, LEROY K, SERUCA R, IACOPETTA B, HAMELIN R. Evaluation of tumor microsatellite instability using five quasimonomorphic mononucleotide repeats and pentaplex PCR. *Gastroenterology.* 2002, Dec;123(6):1804-11.
14. WOOD RD, MITCHELL M, SGOUROS J, LINDAHL T. Human DNA repair genes. *Science.* 2001, Feb 16;291(5507):1284-9.
15. YAN H, PAPADOPOULOS N, MARRA G, PERRERA C, JIRICNY J, BOLAND CR, LYNCH HT, CHADWICK RB, DE LA CHAPELLE A, BERG K, ESHLEMAN JR, YUAN W, MARKOWITZ S, LAKEN SJ, LENGAUER C, KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Conversion of diploidy to haploidy. *Nature.* 2000, Feb 17;403(6771):723-4.

<sup>3</sup> Pour Human Genome Epidemiology.



## LES GRANDES ÉTAPES DANS LE TRAITEMENT DU CANCER

Yvonne LE GARREC<sup>1</sup>

• La médecine est restée longtemps impuissante face à la maladie cancéreuse dont il existe des descriptions depuis la plus haute antiquité. C'est seulement à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, après l'avènement de l'asepsie et de l'antisepsie, que l'**exérèse chirurgicale** des tumeurs solides a apporté une amélioration.

• La découverte des **rayons X** par ROENTGEN en 1885, puis celle du **radium** par Pierre et Marie CURIE en 1898 font apparaître un autre espoir. En 1909, la création de l'Institut Curie est décidée conjointement par l'Université de Paris et par l'Institut Pasteur ; il comprendra un laboratoire de chimie-physique dirigé par Marie CURIE, et un laboratoire de biologie. Deux médecins lyonnais, ayant suivi les enseignements du cours de microbiologie du docteur ROUX s'y illustreront : Claudius REGAUD, élève du cours en 1892 et Antoine LACASSAGNE, élève en 1913. C'est en effet à Claudius REGAUD, qui, dès 1906, s'était intéressé à la radiosensibilité des tissus, qu'Emile ROUX, alors directeur de l'Institut Pasteur, confie la direction du pavillon Pasteur du nouvel Institut. En 1919, Claudius REGAUD pourra également ouvrir à l'Hôpital Pasteur une consultation pour malades cancéreux qu'il tentera parfois de traiter par curiethérapie ou roëntgentherapie en tenant compte des données acquises en radiobiologie. Quant à Antoine LACASSAGNE<sup>2</sup> qui a préparé sa thèse de sciences sous le contrôle du maître, il se voit proposer d'entrer dans le laboratoire de l'Institut du Radium où, en raison de la guerre, il ne pourra travailler qu'après 1918. Il y consacrera sa carrière de médecin-chercheur à une approche scientifique du traitement des cancers par les rayons X, au rôle des rayonnements, des hormones et des hydrocarbures polycycliques dans la cancérogenèse. Président de la Ligue contre le cancer de 1957 à 1971, il est à l'origine de la création des bourses pour les jeunes chercheurs en cancérologie.

La découverte de la **radioactivité artificielle** par Frédéric et Irène JOLIOT-CURIE en 1934 allait ouvrir de nouvelles perspectives dans le domaine de la **radiothérapie** qui ne cesse d'évoluer vers une plus grande efficacité et précision.

• Cependant, les cellules cancéreuses migrant hors du site primaire d'une tumeur restaient hors de portée de la chirurgie et de la radiothérapie. C'est à partir de 1946 que les observations sur les effets des gaz de combat, ont amené les premiers résultats dans les leucémies et les lymphomes (la **greffe de moelle osseuse** n'est envisagée qu'après 1956) puis dans les tumeurs solides. De nombreux agents alkylants, intercalants, antimétabolites par des

mécanismes divers, antibiotiques et anti-métabolites, anti-topoisomérases, etc., ont, depuis, vu le jour. La **chimiothérapie**, par son action au niveau systémique, reste à l'heure actuelle et malgré des effets toxiques parfois importants, un élément incontournable dans le traitement de la maladie cancéreuse.

• Les avancées de la biologie cellulaire ainsi que les observations cliniques et épidémiologiques ont montré que le principal dérèglement dans l'apparition des tumeurs cancéreuses se situe au niveau du cycle cellulaire. Le rôle de certains virus, notamment chez les animaux, de même que la transmission familiale de certains types de cancer, restaient encore une énigme que la découverte de la double hélice et les avancées de la biologie moléculaire allaient permettre de commencer à déchiffrer. En 1911, Peyton ROUS avait transmis le sarcome aviaire dont l'origine s'est avérée, plus tard, due à un **rétrovirus**. En 1976, VARMUS, BISHOP, STEHELIN et VOGT démontrent que le pouvoir transformant du virus du sarcome de Rous est dû à un gène emprunté à une cellule normale. L'effet transactivateur des LTR (Long Terminal Repeat) confère aux gènes ainsi insérés, leur pouvoir transformant. Cette découverte ouvrait l'ère des oncogènes. Depuis lors, le nombre de ces gènes qui peuvent être impliqués dans le processus tumoral n'a cessé de croître. Dans les cellules normales, les proto-oncogènes participent de près ou de plus loin au cycle cellulaire, codent pour des cyclines, facteurs de croissance (EGF, PDGF, ...), leurs récepteurs et autres molécules à activité tyrosine kinase, protéines impliquées dans la transmission des signaux (ras...), des facteurs de transcription (myc, fos...), etc. Leur activité est modifiée par les aléas des mutations, amplifications, délétions, translocations, tous événements accentués par l'instabilité génétique, la défaillance des systèmes de réparation de l'ADN (cf. article d'E. JULLIAN dans ce numéro), le vieillissement et l'environnement.

En 1971, l'observation des cancers familiaux, notamment le rétinoblastome, conduit KNUDSON, à proposer le concept de **gènes suppresseurs de tumeurs**. La machinerie cellulaire s'est en effet dotée de la contre-partie des oncogènes, les anti-oncogènes : Rb, APC, Wilms,.... et le gène P53, facteur de transcription, qui joue un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité du génome. C'est un senseur des altérations de l'ADN (cassures mono et double-brin) qui, suivant l'intensité des dommages, oriente les fonctions cellulaires, soit vers la réparation des anomalies, soit vers la mort programmée ou apoptose.

<sup>1</sup> Membre du conseil scientifique du comité 56 de la Ligue contre le cancer.

<sup>2</sup> Cf. articles de Mmes L. CORRE-HURST, F. ZAJDELA et du Pr. R. LATARJET dans le numéro 101 du Bulletin de l'AAEIP (1984).



En effet, d'autres mécanismes de surveillance existent au sein de la cellule normale. La découverte du **phénomène d'apoptose** a conduit à mettre en évidence une cascade enzymatique capable d'inhiber la prolifération des cellules déviantes. Ici encore, des gènes capables d'inhiber l'apoptose, favorisant ainsi la survie des cellules tumorales, ont rapidement été identifiés (cf. article de J-P KOLB dans ce numéro). Ces événements jouent d'ailleurs un rôle dans la cancérogenèse induite par des virus à ADN. Ainsi, dans le cas de HSV8, outre les gènes codant pour des protéines similaires aux facteurs intervenant, comme précédemment dans le cycle cellulaire (cycline K et v-IL6 8...) le facteur anti-apoptotique Bcl2 est aussi impliqué. En ce qui concerne les *Papillomavirus* 16 et 18, les protéines E6, E7 agissent par inactivation des facteurs apoptotiques P53 et Rb...

L'identification des différents facteurs mis en jeu dans tel ou tel type de tumeur en fait des cibles pour la thérapeutique. Des **molécules antagonistes** résultant de la modélisation ou des **anticorps monoclonaux** chimériques ou humanisés ont déjà donné des résultats prometteurs. Il faut noter que l'utilisation des **anti-hormones** dans les cancers hormono-dépendants, qui a déjà fait ses preuves, relève de ce concept. Les progrès de la génomique et, plus récemment de la protéomique, associés à une puissante analyse informatique, doivent permettre d'établir des cartographies des tumeurs à un temps donné ; ceci devrait permettre dans un futur proche d'adapter plus spécifiquement

les traitements et de proposer aux patients des thérapies individualisées.

- La survenue d'un cancer apparaît comme la résultante d'une succession d'événements conduisant à la perte du contrôle de la prolifération et, progressivement, à une dédifférenciation. Lorsque les mécanismes intrinsèques de la cellule sont défaillants, les modifications qui en résultent à leur surface sont, dans un premier temps, le plus souvent reconnues et détruites par le système de **surveillance immunitaire**. Cependant, lorsque la masse tumorale s'accroît et, en cas de déficit immunitaire, on assiste à un processus d'échappement. La mise en évidence d'antigènes spécifiques de tumeurs laisse entrevoir l'utilisation de thérapies cellulaires visant soit à une meilleure présentation des antigènes ciblés, soit à une levée de l'inhibition induite par les cellules T régulatrices, afin de circonvenir ces déficits.

- Si l'on comprend mieux la complexité des événements mis en jeu dans le processus multi-étapes de la cancérisation, il reste encore des défis à relever dans ce domaine. En effet, à partir d'un clone initial, une sélection peut survenir, donnant l'avantage à des sous-clones hyperprolifératifs ou résistants aux traitements. C'est pourquoi la **prévention vaccinale**, désormais envisageable dans certains cancers d'origine virale ou bactérienne (*Papillomavirus*, hépatite B, *Helicobacter pylori*), ne saurait être négligée.



## HOMMAGE À ALAIN BLANC

- 8 SEPTEMBRE 1931 - 16 SEPTEMBRE 2004 -

*Docteur Michel DUBOS,  
avec la contribution des Docteurs Françoise DANON,  
Andrée DEVILLECHABROLLE, Maurice HUET et Jean-Claude PETITHORY*



Dole, 1<sup>er</sup> octobre 2004 ; l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur (AAEIP) dédie son Assemblée générale et le programme qui l'accompagne à la mémoire de son ancien Président, le docteur Alain LEBLANC. Nous sommes dans la "petite patrie franc-comtoise" de Louis PASTEUR, mais également dans celle des ancêtres de

notre regretté confrère et condisciple. Cette coïncidence justifie peut-être l'enthousiasme passionné et le lourd investissement personnel que manifeste Alain LEBLANC pour que le cinquantième anniversaire de notre Association soit commémoré avec éclat au pays de Louis PASTEUR ; mais sa disparition brutale le 16 septembre 2004 le prive de savourer le fruit de ses efforts et la satisfaction de la réussite.

Tous les biologistes connaissent le nom d'Alain LEBLANC : la mise en place du "Contrôle national de qualité" des analyses de biologie médicale est son oeuvre. Tous les Anciens Elèves de l'Institut Pasteur reconnaissent dans ce fidèle chantre et défenseur de la culture pastoriennne l'un des membres les plus actifs de l'AAEIP dont il assume la présidence de 1980 à 1985 avant d'en devenir conseiller à vie.

Né en Algérie, à Bône (aujourd'hui Annaba), "par hasard", se plaisait-il à dire, le 8 septembre 1931, c'est en Tunisie qu'Alain LEBLANC passe toute son enfance et son adolescence. Très attaché à ce pays cosmopolite, il évoquera toujours avec ferveur les années passées au Lycée Carnot, à Tunis, où il établit de nombreuses relations d'où émergeront de fidèles amis ; certains camarades de lycée embrasseront, comme lui, la carrière médicale et il retrouvera plusieurs d'entre eux dans le monde de la biologie française.

Après ses études de médecine initiées à Tunis et poursuivies à Paris, Alain LEBLANC revient à Bône en 1959 où il effectue son Service national à titre de médecin de la Base aérienne des Salines. Durant plus de deux ans, il entretient alors de nombreux contacts avec l'équipe du laboratoire de l'hôpital militaire et noue, ici encore, de fidèles amitiés. Faut-il voir là le révélateur de sa vocation de biologiste médical ? Quoi qu'il en soit, c'est en 1962 qu'il suit le "Grand cours" de l'Institut Pasteur puis le cours de sérologie ; l'enseignement et la personnalité de son maître Michel PIÉCHAUD, qui deviendra un ami, le marquent profondément, sa vocation devient passion et il demeurera toute sa vie un fidèle de l'Institut Pasteur.

Après avoir passé sa thèse de Doctorat en médecine et

complété sa formation de biologiste médical, il exerce durant 15 années dans un laboratoire privé parisien de l'avenue Victor Hugo dont il parlera toujours avec un très grand respect car il trouve là une tradition médicale d'excellence conforme à sa culture pastoriennne. Ce souci d'excellence et sa passion pour la qualité du service rendu le conduisent fréquemment à solliciter l'avis de collègues hospitaliers qui, selon l'expression même de l'un d'entre eux, gardent le souvenir d'un excellent biologiste dont la courtoisie, la grande vitalité et l'optimisme suscitent l'enthousiasme.

Durant ces années, Alain LEBLANC participe à la vie syndicale et devient secrétaire général du Syndicat des Médecins biologistes. C'est dans cette position qu'il collabore à la rédaction de la loi du 11 juillet 1975, texte fondateur de la biologie médicale française qui institue notamment un contrôle "de bonne exécution des analyses de biologie médicale".

A l'occasion d'un changement de direction du laboratoire de l'avenue Victor Hugo, Alain LEBLANC change d'orientation et intègre la fonction publique. C'est Madame Simone VEIL, alors ministre de la Santé, qui lui demande personnellement de mettre en place le "Contrôle national de qualité pour les laboratoires de biologie médicale". Recruté à cet effet en 1978 par le Directeur général de la Santé, il est affecté au Laboratoire national de la Santé (LNS) et deviendra Directeur du Département de biologie médicale du LNS. La mise en place de ce contrôle national de qualité est une tâche de grande difficulté car la démarche est très mal perçue par l'ensemble des praticiens de laboratoire qui se défient des conséquences d'un tel contrôle et de possibles sanctions. Alain LEBLANC ne ménage pas ses efforts pour que cette évaluation externe de la qualité se développe dans un climat de confiance absolue, en défendant une conception professionnelle, éducative et résolument non répressive du "contrôle". Sa compétence, sa ténacité et sa diplomatie suscitent autour de lui suffisamment de conviction et d'enthousiasme pour que le "Contrôle national de qualité" démarre et s'impose. De cette action conduite de 1978 à 1996, Alain LEBLANC dira lui-même "ce fut une belle expérience que je suis fier et heureux d'avoir pu vivre avec tous ceux qui m'ont permis qu'elle soit un succès". Son rôle est reconnu dans le monde de la Biologie en France et à l'étranger et notamment en Italie où il influence beaucoup le concept d'évaluation de la qualité à l'occasion de fréquents séjours.

Ses fonctions dans le cadre du LNS remplacé par l'Agence du Médicament bientôt transformée en AFSSAPS<sup>1</sup> le conduisent à s'investir fortement au niveau de la Communauté

<sup>1</sup> AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé.



européenne à propos des directives sur les appareils et réactifs médicaux ; il réussit à obtenir de substantiels amendements en faveur d'un contrôle plus étroit de ces "dispositifs médicaux".

En 1985, il manifeste une clairvoyance exceptionnelle et concrète sur le Sida, les risques de contamination et la mise en route rapide du dépistage.

En juin 1980, Alain LEBLANC est élu Président de l'AAEIP au sein de laquelle il assumait déjà la responsabilité de la "commission de régionalisation" tout récemment créée. Durant cinq années et en dépit de ses lourdes charges au LNS, il consacre à notre Association tout le temps dont il peut disposer. Chacun apprécie en lui vitalité et efficacité, lucidité et clairvoyance, rigueur et droiture, sens de l'initiative et enthousiasme communicatif. Il assume avec réussite la nécessaire évolution de notre Association face à l'évolution de l'Institut Pasteur lui-même ; il sait s'entourer de conseillers très efficaces et dévoués qui rendent de très grands services à différents postes de responsabilités. Sous son impulsion et grâce à la contribution désintéressée que lui consentent certains fournisseurs, un plan de modernisation de l'équipement bureautique du secrétariat de l'AAEIP est entrepris, afin de faciliter le suivi informatisé de diverses activités et d'acquérir une certaine autonomie. Mais notre Président ressent une inadéquation entre tout ce qu'il voudrait faire au profit de l'Association et le temps dont il dispose ; sa droiture et sa conscience professionnelle lui inspirent alors un sentiment de frustration qui le conduit, en 1985, à solliciter sa succession. Devenu conseiller à vie, il reste présent et très actif au sein du Bureau et participe aux travaux

de plusieurs commissions où son réalisme et la pertinence de ses conseils sont toujours appréciés. C'est à Alain LEBLANC que revient, dans les années 90, l'idée de lancer une nouvelle édition du "Destin des maladies infectieuses", ouvrage qui rassemble les leçons prononcées par Charles NICOLLE au Collège de France en 1932-1933, mais qui est devenu introuvable en librairie<sup>2</sup>. Son réseau de relations, tissé parmi les microbiologistes italiens, joue un rôle déterminant dans le succès de notre Assemblée générale annuelle à Bordighera en 1988 ; c'est encore grâce à plusieurs membres de ce réseau et à son investissement personnel, que le voyage organisé dans le Frioul en 2000 connaît une réussite complète.

Il ne paraît pas exagéré de dire que cet homme très sensible qui veille toujours à faire des choix justes et conformes à l'intérêt général vit comme un point d'orgue de son existence le jour où le Professeur Claude SULTAN, un ami fidèle de Tunisie, lui remet, à l'Hôpital Saint-Louis, les insignes de la Légion d'Honneur, en présence de Madame Simone VEIL.

Retraité, notre collègue effectue de fréquents séjours à Craveggia, dans les Alpes italiennes, berceau de la famille de Madame LEBLANC, où il passe son dernier été à la réhabilitation d'un ancien bâtiment dont il veut faire son havre. C'est dans ce village qu'il repose aujourd'hui.

Nos pensées attristées vont à son épouse, ses enfants et ses petits-enfants, auxquels les Anciens Elèves de l'Institut Pasteur présentent leurs très sincères condoléances.

*La Photographie du Docteur Alain LEBLANC est extraite d'une photographie de groupe prise à l'occasion de l'Assemblée générale 1987 à Marnes-la-Coquette (Coll. AAEIP).*

Un livre qui, 70 ans après sa première publication, reste plus que jamais d'actualité...

## DESTIN DES MALADIES INFECTIEUSES

Charles NICOLLE

« Il aurait été surprenant que l'homme dont le génie s'emploie tout autant au mal qu'au bien n'ait pas cherché une arme de destruction contre ses semblables dans les acquisitions de la science des maladies infectieuses... Gardons-nous de conclure que la guerre microbienne est impossible et que dans le secret de certains laboratoires, malgré les protestations publiées, elle n'est pas partout préparée ». Ces propos du visionnaire que fut Charles NICOLLE, Prix Nobel de médecine, oh combien d'actualité, vous pourrez les trouver dans un livre « *Destin des maladies infectieuses* » publié en 1933 et dont l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur a eu l'heureuse idée de faire une nouvelle édition en Juillet 1993.

Du haut de sa chaire du Collège de France, Charles NICOLLE a dit bien d'autres choses sur la naissance, la vie et la mort des maladies infectieuses il y a plus de 70 ans et nous ne saurions trop conseiller à ceux qui ne le connaissent pas de lire et garder en bonne place dans leur bibliothèque ce livre d'un grand pastorien dont la modestie est depuis sans cesse démentie par la permanente actualité de ses travaux et de ses réflexions. N'a-t-il pas écrit « *il faut la foi puérile des savants pour imaginer que leur nom, le souvenir de leurs œuvres particulières seront conservés après eux* »...

Ce livre vous permettra, quels que soient les thèmes envisagés, d'apprécier une qualité dans l'expression et un style qui sont un hommage renouvelé à la langue française.

Il reste encore quelques exemplaires de cette réédition dont les bénéficiaires sont destinés au service d'entraide de l'Association.

Pour les acquérir il suffit d'en faire la demande à l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur (25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. 01 45 68 81 65 ; télécopie : 01 43 27 72 37 ; courriel : vchoisy@pasteur.fr/). Il vous en coûtera la somme de 27,44 euros. Frais d'expédition en sus : 3,20 euros.

<sup>2</sup>Nous reconduisons, sous l'hommage à A. LEBLANC, un texte rédigé par ses soins il y a quelques années, relatif à cette réédition par l'AAEIP.



## ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2004 AU PAYS DE LOUIS PASTEUR

### I. PROCÈS-VERBAL

#### ASSEMBLÉE GÉNÉRALE ORDINAIRE

Vendredi 1<sup>er</sup> octobre 2004 - Salle Edgar Faure, Hôtel de Ville de Dole (Jura)



Photos 1 et 2 : Avers et revers de la médaille de la ville de Dole (Photo AAEIP)

L'Assemblée générale ordinaire de l'Association s'est tenue le vendredi 1<sup>er</sup> octobre 2004 dans la salle Edgar Faure de l'Hôtel de Ville de Dole (Jura) à 17h30. Nous avons été accueillis par M. le Représentant du Maire qui a prononcé une brève allocution de bienvenue. Le Docteur Michel DUBOS, Président de l'Association, l'a remercié et a déclaré ouverte l'Assemblée générale. Il a proposé une modification du déroulement de l'ordre du jour, acceptée par l'Assemblée.

#### A. ALLOCUTION DU PRÉSIDENT

L'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur remercie vivement M. Pierre DEVAUD, Maire-Adjoint, pour l'accueil chaleureux qu'il nous manifeste au nom de Monsieur Gilbert BARBIER, Sénateur-Maire de Dole, retenu à Paris. M. BARBIER a accepté de mettre à notre disposition cette magnifique salle Edgar Faure de l'Hôtel de Ville pour la tenue de notre Assemblée générale ; l'AAEIP ne peut que se réjouir de la contribution des autorités de la ville de Dole pour que cette Assemblée générale, qui commémore le cinquantième anniversaire de notre Association, se déroule dans des conditions matérielles à la hauteur de l'évènement.

C'est en effet à la fin de l'année 1954 qu'ont été ratifiés les statuts de notre Association, sous l'impulsion de Pierre R. BRYGOO. L'AAEIP constitue la réponse au besoin éprouvé par un petit nombre d'élèves de l'Institut Pasteur de rassembler dans une même fidélité à leur culture tous ceux qui, de par le monde, ont reçu l'enseignement direct des disciplines

et des méthodes pastoriennes. Cinquante ans depuis lesquels, en dépit des aléas et des vicissitudes de nos carrières, nous restons solidaires et unis dans une même adhésion à la discipline d'esprit pastoriennne.

Mais cette commémoration est assombrie par la disparition récente de l'un de nos anciens présidents qui a déployé jusqu'à ses derniers jours une grande activité pour le développement de notre Association : le Docteur Alain LEBLANC. Il a largement contribué à la programmation des activités qui vous sont proposées cette fin de semaine et il se faisait une joie d'animer notre circuit de dimanche à travers la Franche-Comté.

Je compte sur votre assentiment pour **dédier cette Assemblée générale 2004 à la mémoire du Docteur Alain LEBLANC.**

Je transmets à l'assistance les excuses de plusieurs personnalités invitées à notre Assemblée générale : le Professeur Philippe KOURILSKY, Directeur général de l'Institut Pasteur, M. Maurice VALLERY-RADOT, Mme Annick PERROT, Conservateur des Musées Pasteur, Mme Françoise BRYGOO, ainsi que celles de nombreux collègues qui ont eu l'obligeance de nous dire leurs regrets de ne pouvoir être parmi nous, mais qui nous sont très attachés : MM. Olivier ADOTEVI PLAKOO, le Professeur Henri Michel ANTOINE, Claude CHIROL, Vincent DEUBEL, René FAUCON, Robert LE VAGUERESSE, Mme Hanna STYPULKOWSKA-MISIUREWICZ...

# Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur



Avant d'aborder l'ordre du jour, je vous demande de nous unir dans le souvenir de ceux qui nous ont quittés depuis notre dernière Assemblée générale, en observant une minute de recueillement après le rappel de leurs noms :

- Dr Louis ANDRAL (cours IP 1953)
- Dr Claude BARME,
- Pr. Raymond DEDONDER (membre d'honneur de l'AAEIP)
- Dr Dominique DORMONT
- Dr Raymonde DURIEUX (cours IP 1957)
- Dr Jean-Pierre GOIRAN
- Dr Bruno HURTREL (Chef de laboratoire IP)
- Médecin Général Jean LANGUILLON (cours IP 1948)
- Dr Alain LEBLANC (cours IP 1962), ancien président de l'AAEIP (1980-1985),
- Dr Vétérinaire Czeslaw MACKOWIAK (cours IP 1947)
- Pr. François MARIAT (ancien stagiaire, Professeur honoraire IP)
- Dr Guy ROBERT (cours IP 1968).

Le Président ouvre ensuite la séance en rappelant l'ordre du jour et en faisant nommer, parmi les membres présents, les scrutateurs qui constituent le bureau de vote pour le renouvellement partiel du Conseil d'Administration : Mmes Yvonne LE GARREC et Jacqueline POTY sont désignées.

## B. APPROBATION ET ADOPTION DU PROCÈS-VERBAL DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 20 JUIN 2003

Celle-ci s'est tenue dans la Salle des Actes de l'Académie nationale de Pharmacie et de la Faculté de Pharmacie de Paris-Observatoire et le procès-verbal a été publié dans le Bulletin de l'Association n° 176, pages 212 à 221. Aucune remarque n'a été formulée et le procès-verbal est adopté à l'unanimité des membres présents ou représentés : 32 pouvoirs ont été adressés par des membres ne pouvant assister à l'Assemblée générale et se sont ajoutés aux 51 voix des membres présents.

**Tableau I - Entrées**

	2002	2003
ENTREES FIXES, dont :		
• Subvention Institut Pasteur	20.600 €	21.000 €
• Cotisations	15.992 €	16.819 €
• Bulletin Adhérents	30.154 €	29.986 €
<i>Sous-total</i>	<i>66.747 €</i>	<i>67.705 €</i>
ENTREES VARIABLES, dont :		
• Abonnements externes (29)	1.093 €	1.324 €
• Dons - Entraide	5.259 €	13.359 €
• Regain	4.604 €	1.972 €
• Rbst prêts d'honneur	2.972 €	1.957 €
• Intérêts capitalisés	1.954 €	1.420 €
<i>Sous-total</i>	<i>16.737 €</i>	<i>20.771 €</i>
Total des entrées	83.484 €	88.476 €
Ecart		+ 4.992 €

## C. RAPPORT FINANCIER

*Elaboré par M. Jean-Paul PENON*

Nous allons vous exposer successivement notre bilan financier pour l'exercice 2003 en le comparant à l'exercice 2002, l'état des comptes arrêté au 31 août 2004, notre budget prévisionnel pour 2005 et les solutions pour améliorer nos finances.

### 1 - Bilan 2003

#### • Les entrées (Tab. I)

Les entrées fixes rassemblent l'essentiel de ce qui alimente le budget de l'Association. L'autre composante des entrées fixes est représentée par les cotisations et abonnements des anciens élèves. Le total des entrées fixes (67.705 €) objective une amélioration de 1,4 % par rapport à 2002. Les entrées variables se sont également bien comportées. Le total des entrées, avec 88.476 €, offre un écart favorable de près de 6 % par rapport à 2002, soit 4.992 €.

#### • Les sorties (Tab. II)

Les sorties fixes : nous savions, en 2002, que la gratuité d'impression du Bulletin, obtenue par notre Présidente Mme LE GARREC, ne durerait pas. Nous avons donc retrouvé en 2003 nos frais de réalisation du Bulletin, auxquels se sont joints les frais de réalisation de l'annuaire, particulièrement réussi, piloté par M. VACHER. Le total des sorties fixes a donc vu son montant augmenter, tout comme celui des sorties variables et le total des sorties débouche, de fait, sur un écart défavorable de 16.775 €.

Au total, le solde Entrées-Sorties affiche un déficit de - 7.513 €.

**Tableau II - Sorties**

	2002	2003
SORTIES FIXES, dont :		
• Réalisation Bulletin	8.025 €	12.210 €
• Annuaire	13.041 €	4.557 €
• Frais de poste		10.703 €
• Frais de bureau		9.146 €
<i>Sous-total</i>	<i>63.572 €</i>	<i>80.185 €</i>
SORTIES VARIABLES, dont :		
• Bourses	8.796 €	14.750 €
• Prêts d'honneur	1.500 €	0 €
• Réceptions élèves	2.749 €	991 €
<i>Sous-total</i>	<i>15.642 €</i>	<i>15.803 €</i>
Total des sorties	79.214 €	95.989 €
Ecart	4.270 €	- 16.775 €
Solde Entrées/Sorties		- 7.513 €

### 2 - Situation en cours (au 31 août 2004) (Tab. III)

#### • Etat des comptes

- Pour les entrées : la subvention de l'Institut Pasteur de 21.000 € a été reconduite : nous exprimons à la Direction de l'Institut Pasteur notre très profonde reconnaissance. Cette





## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

subvention nous est absolument vitale pour mener à bien nos missions. Il nous reste 3.545 € à récupérer pour atteindre le montant recueilli en 2003.

- Les sorties sont toujours en décalage par rapport aux entrées : il reste encore plus d'un trimestre de dépenses à venir et nous espérons toutefois arriver à l'équilibre en 2004.

**Tableau III - Situation actuelle**  
(Etat au 31 août 2004)

	2003	2004
Entrées		
Entrées fixes, dont :		
• Subvention Institut Pasteur	21.000 €	21.000 €
• Cotisations	16.819 €	15.192 €
• Bulletin	29.886 €	25.801 €
<i>Total des entrées</i>	<i>88.476 €</i>	<i>84.931 €</i>
Sorties		
<i>Total des sorties</i>	<i>95.989 €</i>	<i>63.934 €</i>
<b>Solde Entrées / Sorties</b>	<b>- 7.513 €</b>	<b>20.997 €</b>

• **Portefeuille** (Tab. IV)

Notre portefeuille est géré par BNP Paribas et son montant, au 31/12/2003, est de 83.392 €. C'est un portefeuille à capital garanti, c'est-à-dire que l'on peut gagner mais pas perdre de capital pour des cessions lors des "fenêtres de mouvement" autorisées : il correspond en ce sens aux placements de bon père de famille. Nous devons saluer les efforts de M. POTY qui a toujours veillé attentivement à la bonne santé de ce portefeuille. Comme une morosité certaine est annoncée sur les marchés obligataires, nous allons proposer de tout basculer sur le BNP Cash Invest, 100 % monétaire et totalement sûr, qui offre actuellement la meilleure performance.

**Tableau IV - Portefeuille** (au 31/12/2003)

BNP-PARIBAS	83.392 €
CAPITAL GARANTI	
EN 2003 :	
50 % "BNP CASH INVEST" (+ 2,07 % / an)	
50 % "ASSOCIATION GARANTIE 6 MOIS" (+ 1,52 % / an)	
(ASSOCIATION GARANTIE 1 AN : + 1,38 %)	

**3 - Budget prévisionnel 2005** (Tab. V)

Notre budget prévisionnel vise à ne pas dépenser plus qu'on ne gagne et obtenir un solde Entrées/Sorties équilibré.

• Entrées fixes : nous espérons que l'Institut Pasteur reconduira sa subvention de 21.000 €. Concernant les

cotisations, nous souhaitons que les projets destinés à renforcer nos effectifs puissent confirmer l'orientation observée en 2003 : + 16.800 €. Nous misons donc sur des entrées fixes stabilisées à 67.800 €.

• Entrées variables : nous avons pondéré l'évolution des différents postes, sans pouvoir mettre de chiffre sur les intérêts capitalisés ni sur les remboursements de prêts d'honneur.

Le total des entrées aboutit à un montant de 80.800 €.

• Sorties fixes : nous allons les contenir au maximum.

• Sorties variables : également à contenir, avec des arbitrages qui ne seront pas forcément faciles : 10.895 €.

• Total des sorties : égal au montant des entrées : 80.880 €.

**Tableau V : Budget prévisionnel 2005**

	2003	2005
Entrées fixes, dont :		
• Subvention Institut Pasteur	21.000 €	21.000 €
• Cotisations	16.819 €	16.800 €
• Bulletins adhérents	29.886 €	30.000 €
<i>Sous-total</i>	<i>67.705 €</i>	<i>67.800 €</i>
Entrées variables	20.771 €	13.080 €
<b>Total des Entrées</b>	<b>88.476 €</b>	<b>80.880 €</b>
Sorties fixes	80.185 €	69.985 €
Sorties variables	15.804 €	10.895 €
<b>Total des sorties</b>	<b>95.989 €</b>	<b>80.880 €</b>
<b>Solde Entrées/Sorties</b>	<b>- 7.513 €</b>	<b>0 €</b>

**4 - Solutions pour améliorer nos finances** (Tab. VI)

• **Montant de la cotisation.** Les frais fixes auxquels nous devons faire face augmentent chaque année. L'INSEE publie un indice de coût de la vie qui augmente d'environ 2% par an. Le Conseil d'Administration propose d'augmenter de 1 € le montant de l'abonnement au Bulletin ; cette augmentation serait à la fois plus juste que l'augmentation de la cotisation, car les frais de réalisation du bulletin ont effectivement augmenté. En outre, elle porterait aussi sur les abonnements externes des non-Anciens Elèves, d'où une deuxième source d'entrées.

• **Retrouver un financement externe** : nous avons approché divers organismes bancaires et espérons une réponse favorable de la Société Générale et de BNP-Paribas : rappelons que nous confions à cette dernière la gestion de notre portefeuille.

**Tableau VI – Solutions / Propositions**

- Augmenter le montant de l'abonnement au Bulletin de 1 €
- Retrouver un soutien financier externe
- Augmenter le nombre de nouveaux adhérents.



- Bien entendu, **augmenter le nombre de nouveaux adhérents** est la seule vraie solution à long terme. Nous vous remercions de votre attention et restons à votre disposition pour d'éventuelles questions.

*Soumise au vote de l'Assemblée générale, la décision d'augmenter l'abonnement d'un euro est adoptée à l'unanimité. Quitus est donné aux trésoriers à l'unanimité.*

#### **D. RAPPORT MORAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION** *rédigé par le Secrétaire général Alain CHIPPAUX*

L'an dernier, notre Assemblée générale s'est déroulée dans le cadre somptueux de la Salle des Actes de l'Académie nationale de Pharmacie et de la Faculté de Pharmacie de Paris-Observatoire.

Cette année est celle du Cinquantenaire de notre Association et nous avons voulu lui donner un certain lustre en le centrant sur un pèlerinage dans le pays de Louis PASTEUR (Photo 3). Nous exprimons toute notre gratitude à M. le Sénateur Maire de Dole et à ses collaborateurs, à la Société des Amis de Pasteur et à l'Académie des Sciences qui vont nous accueillir demain dans la maison de PASTEUR (Photos 4 et 5) où il a laissé tant de souvenirs qui nous sont si précieux, à la Société Henri Maire qui exploite la vigne de PASTEUR, où nous aurons le privilège de participer à la vendange. Nous aurons une pensée émue pour Alain LEBLANC qui avait participé très activement et très efficacement à la préparation de ce jubilé de l'Association et qui nous manquera beaucoup.

Cette année le Conseil d'Administration s'est réuni 4 fois, conformément à nos statuts : le 26 juin, le 10 octobre, le 15 janvier et le 20 septembre 2004. Nous avons suivi attentivement les diverses activités de l'Association qui vont s'exprimer dans quelques instants dans les rapports des responsables de commissions ; le fil conducteur a été le suivi de notre trésorerie et la préparation de notre Assemblée générale. J'espère que vous ne serez pas déçus.

Je voudrais terminer ce court exposé en assurant de notre profonde gratitude tous ceux qui participent à la vie de l'Association, et tout particulièrement à notre si dévouée et efficace secrétaire Véronique CHOISY.

*Soumis au vote, le Rapport moral est approuvé à l'unanimité.*

#### **E. RAPPORTS D'ACTIVITÉ DES COMMISSIONS**

Le rapport d'activité de chaque commission a été rédigé par son responsable respectif mais c'est le secrétaire général qui a été chargé de lire les rapports.

- **Commission des Admissions, M. Michel BERNADAC**

Les trois dernières années, le nombre d'adhésions est passé de 41 pour 2001, à 25 pour 2002 et à 30 pour 2003 : nous constatons, en 7 ans, une chute de 69 % des adhésions (97 en 1997, 30 en 2003). Ces chiffres restent préoccupants. En effet, nous ne savons pas s'il faut interpréter la légère augmentation de 20 %, observée entre 2002 et 2003, comme un frémissement vers une reprise ou pas. Aussi, devons-nous poursuivre nos efforts pour freiner la chute du nombre de nos adhérents qui

découle en partie de l'évolution des enseignements dispensés à l'Institut Pasteur. Un élément positif à signaler à propos des adhérents de 2003 : la présence de huit étrangers venant de 5 pays différents (Albanie, Algérie, Cameroun, Espagne, Maroc). Deux approches nous semblent à développer.

La première fait appel à la collaboration de tous. Chacun, à partir de l'annuaire de l'Association, peut vérifier l'absence de tel ou tel et, individuellement, essayer de l'attirer vers notre Association. Si vous préférez que nous intervenions, à l'aide des informations que vous nous aurez fournies, nous enverrons un courrier personnalisé.

Nous avons évoqué l'an dernier les actions à reconduire auprès des stagiaires, malgré le coût supporté par notre Association et la modestie de leurs résultats. Nous l'avons fait, hélas avec exactement le même succès que précédemment : les stagiaires invités expriment toujours de l'intérêt sans pour autant franchir le pas ; ainsi, il n'y a pas eu d'adhésion entérinée par cette voie en 2003. Lors de notre dernière Assemblée générale, nous avons évoqué un "plan de communication électronique". Par cette deuxième approche, au lieu d'adresser aux stagiaires et aux anciens stagiaires de l'Institut Pasteur, pendant quelques temps, comme actuellement nos documents (dont le bulletin qu'on les invite à payer, là encore sans grand succès), nous comptons établir et entretenir un lien que nous espérons durable, notamment après leur départ du campus. Pour y parvenir, il nous faut passer par l'Association des Stagiaires (STAPA) notamment pour obtenir l'adresse électronique ultérieure de ses adhérents.

En l'occurrence, notre objectif est double : satisfaire les intérêts de l'Association mais aussi ceux de l'Institut Pasteur.

Déjà présenté l'an dernier, ce projet, qui devait être étudié en partenariat avec l'Institut Pasteur était chargé de fournir le contact avec tous les stagiaires ayant validé un dossier de demande de stage et accompli un séjour à temps plein de 3 mois dans un laboratoire de l'Institut Pasteur, n'a guère progressé. Néanmoins, les critères proposés l'an dernier (notamment concernant la durée du lien de communication, le contenu qui doit être suffisamment attractif pour qu'une rupture de réception crée un manque et provoque une réaction de la personne sevrée ainsi que la périodicité de l'outil de liaison) restent valables et nous espérons pouvoir réunir un maximum de bonnes volontés pour reprendre leur étude. Nous rappelons à ceux qui ont une adresse électronique de bien vouloir nous la communiquer, afin qu'ils puissent recevoir tout ce qu'il est prévu de transmettre aux stagiaires et aux anciens stagiaires.

*Un court débat a suivi cet exposé, dont voici la teneur : le nombre de cotisations est actuellement de l'ordre de 800. Il suit une courbe qui s'infléchit régulièrement vers le bas. Nous cherchons à développer la communication électronique pour augmenter le nombre des adhérents mais la question financière inhibe de nombreux stagiaires ou élèves étrangers. La situation économique ou politique de certains pays empêche les adhérents de payer leur cotisation.*

*Pour faire connaître l'Association aux élèves des différents cours actuels, des plaquettes et divers dossiers leur sont remis par le Service des Enseignements. A la fin du cours, une petite réception familiale et informelle leur est offerte, au cours de laquelle sont présentées missions et activités de l'Association.*



## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

Beaucoup semblent séduits mais l'esprit associatif n'est pas profondément ancré et la plupart d'entre eux renonce à s'inscrire.

• **Commission du Bulletin, Mme Paulette DUC-GOIRAN**

Avec l'année 2003, nous avons eu la possibilité d'éditer un nombre de pages plus important (48 au lieu de 40) et celle d'en présenter un certain nombre en couleur, ce qui a rendu le bulletin plus attrayant. En effet, selon le contrat signé avec la Société OPAS le 3 avril 2002 par Mlle Yvonne LE GARREC, une participation financière de 2.278,38 euros TTC nous était demandée pour un numéro de 40 pages ainsi que l'apport d'une aide dans l'orientation des prospections publicitaires. L'obtention d'environ 16 pages en couleur a été conditionnée par la présence d'une ou de plusieurs pages intérieures de publicité. Ainsi, dans les quatre numéros de cette année, les figures, schémas ou les textes de 18, 11, 25 et 12 pages respectivement ont été présentés sur un fond en couleurs (Tableau VII).

Les thèmes abordés au cours de l'année 2003 se sont rapportés à la pathologie vétérinaire, la bactériologie, les toxi-infections alimentaires et enfin, la génomique (Tableau VIII). L'orientation de ces numéros avait été définie, dès le 3<sup>ème</sup> trimestre de l'année 2002, ce qui a permis, à la fois une prospection publicitaire et une recherche d'articles plus cohérente.

Deux nouvelles rubriques sont en cours d'élaboration : la présentation de résumés de thèses, inaugurée dans le 1<sup>er</sup> trimestre 2003 et la Tribune libre, pour laquelle nous demandons des commentaires, réflexions et anecdotes sur des sujets d'histoire ou d'actualité, qu'ils soient scientifiques ou généraux.

Nous continuons à avoir des difficultés à tenir le calendrier de parution des numéros. Les articles sont souvent remis par les auteurs plus tard que nous ne l'aurions souhaité. De même, au cours de l'élaboration de la maquette, un certain retard se prend à chaque étape. Alors que la 1<sup>ère</sup> maquette devrait être remise par la Société OPAS 12 jours après celle du manuscrit, ce délai a atteint 14 et 18 jours pour les n° 174 et 175. De même,

**Tableau VII - Nombre de pages (textes et publicités) du Bulletin  
Coût de l'impression  
Année 2003**

Numéro	Publicités					Texte			Coût
	Nbre de pages publicité	Couverture		Intérieur		Couverture 1 <sup>ère</sup> page	Intérieur		
		Noir et blanc	Couleur	Noir et blanc	Couleur	Couleur	Nbre total de pages	Couleur	
174	4,5		3		1,5	1	50,5	18	2.278,38 €
175	6		2		4	1	52	11	2.278,38 €
176	12		3	3 (publi-reportage)	6	1	65	25	2.326,28 €
177	6		3	3		1	57	12	2.484,53 €
									9.367,57 €

**Tableau VIII - Thèmes des Bulletins**

	2001		2002		2003	
Mars	N° 166	MAL. VECTEURS <i>Herpesvirus</i>	N° 170	BACTERIOLOGIE <i>B. anthracis</i> <i>Legionella</i> <i>Neisseria</i>	N° 174	PATH. VETERIN. <i>Protothéca</i> Fièv. catarrh.
Juin	N° 167	VIROLOGIE Fièvres hémorragiques P4	N° 171	IMMUNOLOGIE Allergènes Récepteurs Toll	N° 175	BACTERIOLOGIE Mal. Whipple Leptospirose <i>H. pylori</i>
Septembre	N° 168	PARASITOLOGIE <i>Leishmania</i> <i>P. falciparum</i>	N° 172	BIOLOGIE MOLECULAIRE Empreinte parentale Annexines	N° 176	TOXI-INFECTIIONS ALIMENTAIRES Listériose Lactobacilles
Décembre	N° 169	PROTEINES : Repliement Choc thermique Prions	N° 173	<i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i> Prédisposition gén. B.C.G. Génomique comp.	N° 177	GENOMIQUE Gén. bactériens Puces ADN Cell. souches

après les corrections de la 1<sup>ère</sup> maquette par les auteurs, le délai de la remise de la 2<sup>ème</sup> maquette par cette société a pris chaque fois 7 à 10 jours alors que 48h étaient prévues dans le contrat.

En 2004, la situation matérielle de notre Bulletin est difficile. Les publicités sont de plus en plus difficiles à obtenir par M. BERDAH, qui ne ménage pas sa peine et malgré l'aide apportée dans l'orientation des prospections publicitaires par Mme BAR et également par un certain nombre d'auteurs.



L'équipe de la rédaction remercie notre éditeur et tous ceux qui contribuent à l'amélioration du contenu et de la présentation de notre Bulletin. Nous demandons expressément à tous nos lecteurs des suggestions d'articles ou des propositions de thèmes à aborder, ainsi que des volontaires pour les re-lectures ou la rédaction d'articles.

*Jean-Claude KRZYWKOWSKI fait remarquer le rôle non négligeable du Bulletin dans le soutien de la langue française.*

● **Commission d'Entraide, M. Jean-Paul SALEUN**

La commission d'entraide remercie les nombreux donateurs qui, comme par le passé, lui ont permis de poursuivre son action durant l'exercice 2003 dans les meilleures conditions possibles. Nous sommes tous sollicités par de multiples œuvres et avons de plus en plus de difficultés à répondre aux appels, souvent émouvants, qui nous sont adressés. Cependant, anciens élèves de l'Institut Pasteur, désireux de perpétuer le plus longtemps possible un esprit que nos anciens nous ont légué, nous osons croire que la générosité de nos membres restera toujours à la hauteur de nos espérances

Durant l'exercice 2003, nous avons reçu 23 demandes d'allocations et après avoir étudié leurs dossiers, des membres de la commission ont auditionné séparément chaque solliciteur. Après délibération, nous avons octroyé 17 aides pour un montant de 7.250 euros. Ainsi nous espérons, grâce à vous, avoir amélioré la situation matérielle de ces futurs chercheurs, 11 français et 6 étrangers, dont les difficultés paraissent réelles malgré les efforts consentis par les institutions.

Parmi les bénéficiaires, nous relèverons que 6 étaient des stagiaires, soit en début, soit en fin de thèse. Les allocations ministérielles attribuées aux étudiants préparant une thèse ne sont versées, au mieux, qu'en janvier ; or leur stage débute en octobre, mais pour des raisons administratives, ils ne sont autorisés à travailler dans les laboratoires que lorsque le versement est effectif. Ils risquent ainsi de perdre un trimestre alors que le délai de trois années qui leur est accordé s'avère déjà souvent trop court. Nous craignons donc à l'avenir d'être de plus en plus sollicités et ne savons pas comment nous pourrions efficacement répondre à des situations souvent difficiles.

Aussi, face à la diminution de nos adhérents, est-il de plus en plus urgent que les anciens stagiaires ayant profité des enseignements pasteurien prennent notre relève.

*B. BRISOU rappelle qu'au début des études médicales, pour la préparation de la 1<sup>ère</sup> année, certaines "écuries" travaillent au tutorat pour aider les jeunes étudiants qui viennent du lycée et sont un peu désorientés en faculté. Mais, ici, le problème est financier.*

*Jean-Claude KRZYWKOWSKI constate que les prêts à court terme ne peuvent se multiplier sans danger. Il demande que ceux qui le peuvent interviennent auprès des Autorités, afin qu'il n'y ait pas ce délai de latence.*

● **Commission Finances et budget, M. Jean-Paul PENON**

L'activité de la commission est incluse dans le rapport financier.

● **Commission des Activités culturelles,**

*Mmes Andrée DEVILLECHABROLLE et Françoise TAILLARD*

La Commission des Activités culturelles vous a proposé le 10 novembre 2003 la visite de l'exposition "**GAUGUIN - Tahiti : l'atelier des tropiques**" aux Galeries nationales du Grand Palais. L'exposition réunit peintures, sculptures, œuvres graphiques que l'artiste a effectuées au cours de ses deux séjours à Tahiti (1891-1893 et 1895-1901) ; il pensait au départ trouver le Paradis dans ce pays : en fait, il y fut malade, seul et avec de gros problèmes matériels. Sentant sa mort prochaine, il peint un tableau intitulé "D'où venons-nous ? Que sommes-nous ? Où allons-nous" qui peut être considéré comme son testament spirituel et constitue la pièce maîtresse de l'exposition.

Par contre, la visite de l'exposition "**Edouard VUILLARD**" (1868-1940) au Grand Palais que nous avions programmée pour le 1<sup>er</sup> octobre 2003 ne connut malheureusement aucun succès (deux inscriptions seulement) et nous avons été dans l'obligation d'annuler notre réservation, ce qui a entraîné une grosse pénalisation et notre déception.

Le 1<sup>er</sup> mars 2004, treize d'entre nous sommes allés au Musée des Beaux Arts de Dijon voir l'exposition "**REMBRANDT et son école**". Trois chefs d'œuvre du Maître (le portrait de Saskia en flore, le tableau biblique du Sacrifice d'Abraham et le portrait de la vieille Femme) sont présentés ici, prêtés par le musée de l'Ermitage à Saint-Petersbourg. Cette exposition offre aussi l'occasion exceptionnelle de comparer le Sacrifice d'Abraham de l'Ermitage et la version et sur le même thème et de format identique de la Pinacothèque de Munich ; on pense aujourd'hui que la version de Munich serait une réplique d'un élève, modifiée par le Maître. Le problème des vrais et des faux REMBRANDT est ainsi abordé. Cette journée se poursuit par un déjeuner dans un petit restaurant sympathique du centre ville, puis par une promenade à pied dans le vieux Dijon. Françoise TAILLARD, dijonnaise d'adoption, organisatrice de cette réunion, fut pour nous un guide cultivé et charmant.

**La croisière Saint-Petersbourg - Moscou** a eu lieu comme prévu du 6 juin au 16 juin 2004. Nous étions 29 à y participer et 14 d'entre nous ont eu l'excellente idée d'arriver trois jours plus tôt à Saint-Petersbourg afin de pouvoir profiter davantage de cette très belle ville. Les participants ont, je crois, dans l'ensemble été contents des prestations de l'agence de voyages Kuoni, ainsi que de notre hôtel flottant "Le Péterhof" (de la compagnie Viking).

Nous n'avons pas encore de **projets de voyages** bien définis à vous proposer pour l'an prochain : l'Iran, le Maroc, la Croatie, l'Andalousie ont été des directions évoquées ; les escapades de week-end semblent aussi retenir l'attention de certains (Londres, l'Alsace, l'Auvergne, etc.). Nous serions heureuses de profiter de nos rencontres à l'Assemblée générale pour connaître vos desiderata.

*A une question posée, le Président précise que les activités de la Commission sont totalement autofinancées par la contribution des participants aux activités.*



### ● **Commission du Regain, Pr. Marie-José SANSON-LE PORS**

La baisse de participation au regain, observée depuis l'an 2000, s'est encore confirmée en 2002-2003 avec seulement 31 participants pour 9 stages proposés, situation proche de celle de l'an passé où nous avons enregistré 33 participations pour 13 stages proposés. Les stagiaires comportaient 11 anciens élèves et 20 biologistes du Collège de bactériologie-virologie et hygiène des hôpitaux généraux.

Trois stages ont été annulés faute de participants, six ont donc été assurés, soit 1 de plus que l'an passé. Nous remercions chaleureusement les maîtres de ces différents stages, notamment les Professeurs P. LEBON et A. PHILIPPON qui acceptent chaque année de recevoir dans leur service des biologistes pour, respectivement, le "Diagnostic prénatal des infections virales" et "Internet et bactériologie". De même, le Dr N. DESPLACES et le Pr R. QUENTIN renouvellent régulièrement et avec succès leur stage sur, respectivement, le diagnostic bactériologique des infections ostéo-articulaires et les infections bactériennes génitales et materno-fœtales. Nous adressons également nos remerciements au Pr G. ARLET qui a animé un stage très intéressant sur les Bartonelles.

Le coût a légèrement augmenté par rapport à l'année précédente, passant de 53,36 à 53,50 euros pour la demi-journée, soit 107 euros la journée pour les anciens élèves membres de notre association. Pour les autres biologistes, ce prix est majoré de 60 euros, c'est à dire du montant de la cotisation annuelle à l'association.

Nous sommes, cette année encore, déçus par notre manque de succès et un peu surpris à la fois car le programme proposé nous semblait intéressant, renouvelé avec des sujets d'actualité. De plus, comme tous les ans, il avait été largement diffusé dans les bulletins de l'Association et de la SFM ainsi qu'auprès du Collège de bactériologie-virologie et hygiène des hôpitaux généraux.

*En complément de cet exposé, le Président rappelle que la Commission a été créée vers 1975 et que les animateurs, dont B. VACHER, ont toujours contribué à la formation continue des biologistes, avant qu'elle ne soit organisée sur le plan national et qu'ils se sont toujours attachés à répondre aux besoins exprimés par les adhérents, ce qui a beaucoup contribué à son succès. Peut-être faudrait-il retrouver maintenant un second souffle.*

### ● **Commission de la Régionalisation, Pr. Pierre SALIOU**

Lors du Conseil d'Administration du 15 janvier 2004, il a été convenu que la prochaine réunion régionale se tiendrait à l'Institut Pasteur de Lille, en accord avec son Directeur, le Professeur AMOUYEL

Il a été difficile de s'accorder sur une date. Finalement, la réunion se tiendra le lundi 6 décembre prochain avec le concours des Instituts Pasteur de Paris et de Bruxelles ; participeront notamment Gilles MARCHAL et Véronique VINCENT, ainsi que les Bruxellois qui viennent de rallier le réseau international des Instituts Pasteur après une longue absence.

Le programme ayant la tuberculose comme thème principal est en cours d'élaboration. Les "Activités scientifiques régionales", précise le Président,

*ont pour but de resserrer les liens entre collègues des différentes régions et de promouvoir la recherche dans l'esprit pastorien.*

### ● **Commission des Stagiaires et des relations internationales**

En l'absence des responsables de la Commission et en réponse à une question posée, le Président précise les relations entre Association et STAPA. Les objectifs sont très différents. La STAPA a vocation à aider les stagiaires pendant leur présence à l'Institut Pasteur et d'améliorer leur qualité de vie sur le campus. L'Association s'intéresse plutôt aux anciens stagiaires.

A terme, il y a peu de risque que la STAPA ait un fichier plus complet que le nôtre, bien au contraire. Nous avons en effet accès aux données dont dispose l'administration de l'Institut Pasteur mais nous sommes intéressés non par leur adresse pendant le stage, mais par celle qu'ils auront après avoir quitté l'Institut Pasteur, ce qui n'est d'ailleurs pas facile à obtenir. La Direction de l'Institut Pasteur elle-même est intéressée par cette liaison durable que nous voulons entretenir avec les anciens stagiaires et nous encourage dans le développement de cette activité.

### ● **Commission de l'Annuaire, M. Bernard VACHER**

Les prévisions budgétaires pour 2005 ne permettent pas d'envisager la réalisation de l'annuaire pour cette année. On renonce par là -même momentanément- à l'intervalle de 2 années entre 2 rééditions, la dernière remontant à 2003. La publication désormais régulière dans le Bulletin des modifications survenues dans leur situation, communiquées par les membres titulaires, devrait pallier ce contretemps. Il faut donc espérer que les collègues continueront par ce moyen à nous aider à la mise à jour des informations les concernant et à les porter à la connaissance de tous. Il sera quand même utile de les y inciter.

### ● **Commission "Informatique et Multimédia",**

*M. Philippe CRUAUD*

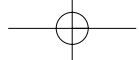
Les activités de la Commission, et en particulier du groupe multimédia, ont été évoquées au cours des différents exposés précédents.

## **F. RENOUVELLEMENT PARTIEL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION**

Le Secrétaire général proclame le résultat des votes exprimés pour le renouvellement partiel du Conseil d'Administration, dépouillés par Mmes Yvonne LE GARREC et Jacqueline POTY. Le mandat de 16 conseillers venait à expiration cette année ; 14 se sont représentés et deux nouvelles candidatures se sont présentées aux suffrages des membres de l'Association :

- Mme Mireille HONTEBEYRIE (cours 1968), Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur,

- Mme Claude MARQUETTY MECHALI (cours 1962), biologiste.



## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur



Les scrutatrices ont dénombré 253 suffrages exprimés et 5 bulletins nuls. Tous ont obtenu 253 voix sauf Alain CHIPPAUX (252 voix), André EYQUEM et Jean-Yves RIOU (251 voix chacun). Geneviève MILON, non candidate, a obtenu une voix.

Votants : 258 ; suffrages exprimés : 253 ; bulletins nuls : 5.

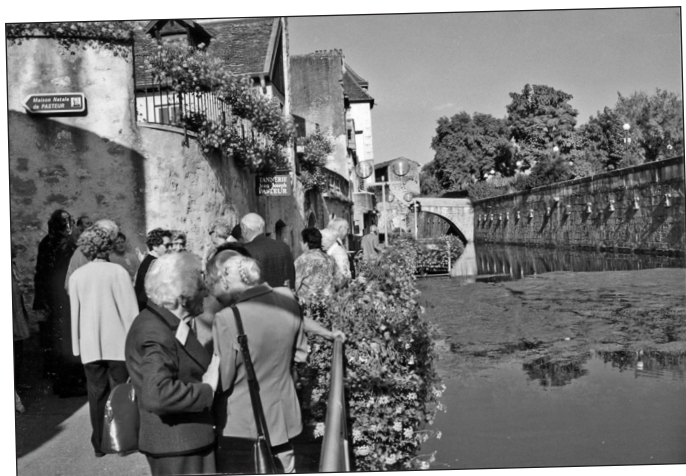
BERNADAC Michel	253	voix
CHIPPAUX Alain	252	“
CRUAUD Philippe	253	“
DEPIENNE Christel	253	“
DEVILLECHABROLLE Andrée	253	“
DUMAS Robert	253	“
EYQUEM André	251	“
GUESDON Jean-Luc	253	“
GUEZ Valérie	253	“
HONTEBEYRIE Mireille	253	“
INIGUEZ Pierre	253	“
KRZYWKOWSKI Jean-Claude	253	“
MARQUETTY-MECHALI Claude (Mme)	253	“
POTY François	253	“
RIOU Jean-Yves	251	“
SALIOU Pierre	253	“



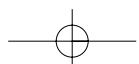
*Photo 3 : Dole, cours Saint Mauris, le monument à la mémoire de Louis PASTEUR (Photo Mme C. VACHER)*

L'ordre du jour étant épuisé, le Président a levé la séance à 19h.

*Photo 4 : Dole, plaque commémorative de la naissance de Louis PASTEUR sur la façade de sa maison natale (Photo B. BRISOU)*



*Photo 5 : Dole, le canal des Tanneurs et l'arrière de la maison natale de Louis PASTEUR (Photo B. BRISOU)*





## II. AUTOUR DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE AU PAYS DE LOUIS PASTEUR

**Vendredi 1<sup>er</sup> octobre 2004 : Dole** (Françoise TAILLARD)

Tels des pèlerins arrivant de différentes régions, nous nous retrouvons ce 1<sup>er</sup> octobre à Dole, au début d'une belle après-midi d'automne.

En notre nom, le Docteur DUBOS, président de l'association, dépose une gerbe devant la statue de PASTEUR et M. Jacques TOUZET, président de la Société des Amis de Pasteur, après nous avoir souhaité la bienvenue nous relate les péripéties qui ont accompagné l'érection de cette statue, au début du 20<sup>ème</sup> siècle.

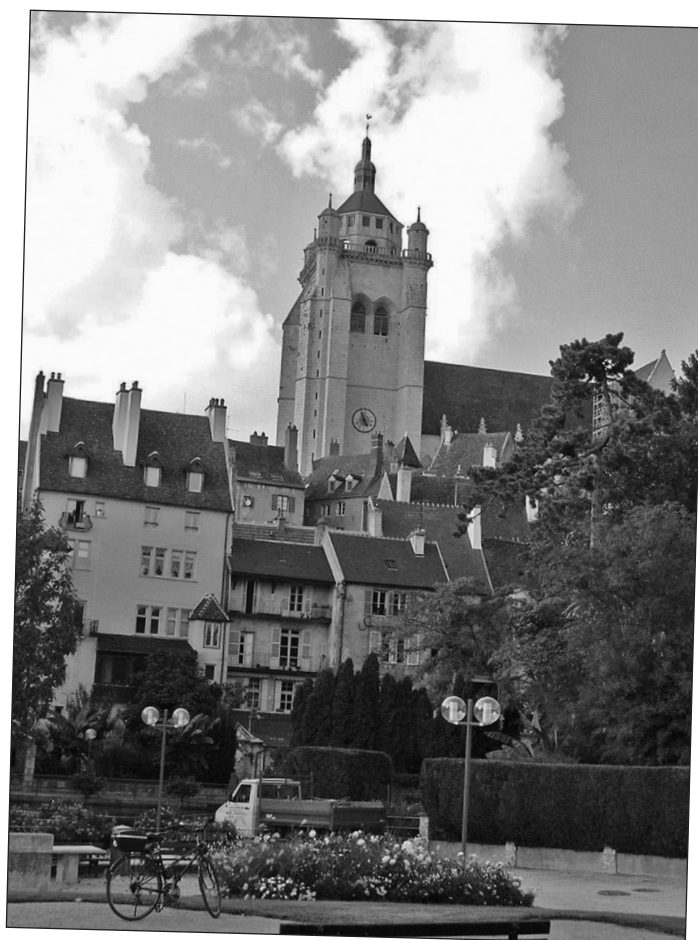
Trois guides locales nous prennent en charge pour nous montrer les sites et monuments remarquables de leur cité.

Profitant de l'ombre dispensée par les superbes arbres du Cours Saint-Mauris, notre guide nous retrace l'histoire de la ville. Le nom de Dole vient du celte et signifie petite hauteur. C'est en effet un carrefour stratégique gallo-romain entre Besançon et Chalons, dominant le Doubs. Un château est construit au 11<sup>ème</sup> siècle par le Comté de Bourgogne pour surveiller ce passage. Au 12<sup>ème</sup> siècle se crée un pôle formé par l'église paroissiale, les halles, les boucheries, le cimetière, la voie romaine devenant l'artère principale. Au 15<sup>ème</sup> siècle, une place est aménagée, qui abrite le parlement. C'est l'âge d'or de la ville, devenue capitale de la Comté. Une université se crée, célèbre pour son école de droit. Le règne de CHARLES LE TÊMÉRAIRE se termine tragiquement et LOUIS XI fait méthodiquement incendier la ville en 1479. Alors que la Comté est cédée à l'empire autrichien par CHARLES VIII, Dole est reconstruite par ses habitants avant que CHARLES QUINT dote la ville d'une nouvelle enceinte. Bien qu'appartenant à l'empire, la Comté s'administre elle-même et Dole reste sa capitale. Le 17<sup>ème</sup> siècle est marqué par la lutte entre la France et l'Autriche. La paix de Nimègue en 1678 ratifie la conquête de la Comté par la France. Besançon en devient la capitale. Malgré tout, Dole reste une ville prospère et le 18<sup>ème</sup> siècle voit la construction de riches résidences privées. Au 19<sup>ème</sup> siècle, une industrialisation tardive apporte à la ville une gare et un théâtre en périphérie de la ville ancienne.

Munis de ces repères, nous nous dirigeons vers le centre historique, notre guide nous indiquant au passage les détails intéressants : escaliers en pierre ou en bois, portails blasonnés, cours intérieures à arcades...

Nous arrivons à la Collégiale Notre-Dame (Photo 6). Construite au 16<sup>ème</sup> siècle, cette église domine la ville de son clocher haut de 75 mètres qui servait de tour de guet. Une courte visite nous permet d'admirer la haute nef centrale et les bas-côtés portés par de massifs piliers ronds. Les orgues du 18<sup>ème</sup> sont l'œuvre de RIEPP et conservent leur authenticité. De part et d'autre du chœur, dix statues des Apôtres du 15<sup>ème</sup> et une Vierge du 16<sup>ème</sup> sont adossées aux piliers.

Quelques pas plus loin, nous nous arrêtons devant la médiathèque. Sous ce terme moderne se cache l'ancien hôtel-



*Photo 6 : Dole, la collégiale Notre-Dame  
(Photo J. FEUILLET)*

dieu. La construction principale remonte au début du 17<sup>ème</sup> siècle et occupe un vaste terrain à l'intérieur des remparts près de la porte du pont. L'hôpital est alors géré par les sœurs hospitalières de Sainte Marthe venant de Beaune ; elles s'occupent de l'intendance et donnent des soins aux malades. Les bâtiments sont disposés autour d'une cour fermée par un mur. Une galerie sur deux niveaux dessert les salles des malades disposées au 1<sup>er</sup> étage de part et d'autre de la chapelle (Photo 7). Une tourelle porte la date de la fin du chantier : 1686. Au 19<sup>ème</sup> siècle, une nouvelle aile réservée aux militaires est construite le long de la rue de l'hôtel-dieu. En 1973, après la construction de l'hôpital Pasteur, l'hôtel-dieu devient un centre de gériatrie. En 1992, des travaux commencent pour restaurer les bâtiments et les transformer en médiathèque qui ouvre ses portes en 2000.

Nous revenons vers le canal des Tanneurs (Photo 8) qui borde la rue Pasteur. La statue du savant nous accueille près de sa maison natale où nous retrouvons M. TOUZET qui nous accompagne dans ce lieu plein d'émotion (Photo 9).



*Photo 7 : Dole, cour intérieure de la Médiathèque  
(Photo M. DUBOS)*

Jean-Joseph PASTEUR, père du futur savant est un ancien sergent-major des armées napoléoniennes. En 1814, après son mariage, il s'établit à Dole pour reprendre son ancien métier de tanneur. En rez-de-chaussée, sur le canal, l'atelier de tannage est reconstitué, avec les cuves et le matériel. Au dessus, en rez-de-chaussée sur la rue, se trouvaient les magasins et l'atelier de corroyage. Les pièces d'habitation se situent au 2<sup>ème</sup> étage et les séchoirs couronnent le bâtiment.

Acquise par la ville de Dole en 1911, la maison, classée monument historique fut aménagée en musée en 1923 et confiée à la Société des Amis des maisons de PASTEUR en 1927. Le visiteur peut ainsi retrouver les traces du cadre familial et de l'œuvre scientifique de PASTEUR grâce à une patiente recherche et aux dons de ses objets personnels, livres, documents. On admire également plusieurs tableaux dus au pinceau de PASTEUR.

Rénové en 1995, à l'occasion du centenaire de sa mort, le musée offre une nouvelle présentation de ses collections et demeure le lieu de pèlerinage privilégié des admirateurs de l'illustre savant. Ceux qui sont inspirés peuvent exprimer leur satisfaction sur le livre d'or.



*Photo 9 : Dole, Buste de Louis PASTEUR,  
près de la maison natale (Photo F. TAILLARD)*

C'est à regret que nous quittons ces lieux magiques, mais nous devons tenir l'assemblée générale de notre association.

Après l'Assemblée générale, les représentants de la municipalité nous reçoivent dans la salle d'honneur de l'Hôtel de Ville, ancienne chapelle des bâtiments consacrés à l'origine à l'aide aux personnes dites de petite vertu, puis transformés en prison. Un verre à la main, nous admirons la superbe rénovation de ces lieux.



*Photo 8 : Dole, le canal des Tanneurs et la façade  
de l'ancien hôpital de la Charité (Photo M. DUBOS)*

Dans une courte allocution, M. DEVAUD nous remercie d'avoir choisi Dole pour tenir l'assemblée générale en ce 50<sup>ème</sup> anniversaire de la création de l'association et remet la médaille de la ville de Dole à notre président.

La nuit est tombée lorsque nous regagnons nos cars pour atteindre le Mont Roland où nous attend un très agréable dîner.

En notre nom, M. DUBOS tient à accueillir et à remercier de leur présence nos confrères étrangers venus d'Albanie, de Belgique, du Liban, du Maroc et de Suisse ainsi que nos invités dolois.

Nous nous quittons à regret, mais il faut penser à demain, car la journée sera bien remplie.

**Samedi 2 octobre 2004 : Arbois (Jean-Claude KRZYWKOWSKI)**

Nuit un peu courte, commencée sur le Mont Roland, qui nous avait permis d'admirer en contrebas les mille lumières de la ville de Dole, et terminée tôt pour permettre aux participants du programme du second jour (riche et bien ordonné) de rejoindre les deux cars confortables qui les attendaient.

Et ainsi nous sommes partis à travers la belle campagne doloise, heureux de l'admirer et d'échanger nos impressions en agréable compagnie.

Au début, frondaisons denses et bien vertes encore en cet "été indien", traversée de la Loue aux eaux calmes, région "magique" : allons-nous rencontrer la "Vouivre" chantée par Marcel AYMÉ, enfant du pays ?





## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

Puis apparaissent les vallonnements, précurseurs des hauteurs plus marquées aperçues dans les lointains. Et sur ces doux coteaux... les premières vignes ! Encore un moment ; nous approchons d'Arbois, touchons presque à la ville mais, sur un virage "calculé" du chauffeur, nous en écartons quelque peu pour atteindre, précisément au milieu des vignobles, la parcelle de Rosières qui avait appartenu à notre illustre maître et où il avait mené ses expériences de 1878 sur la fermentation (une plaque sur la clôture rappelle cet événement historique) (Photo 10). Pour s'y rendre, PASTEUR parcourait en promeneur les quelques kilomètres que nous venions de franchir depuis Arbois, bien installés dans nos sièges.

Sur le site une surprise nous attendait, qui devait mettre un terme à cette phase de nonchalance : les exploitants actuels des lieux (la famille Henri MAIRE) et Madame GOINGUENET, chargée de mission à l'Académie des Sciences pour la maison familiale de Louis PASTEUR, nous ont cordialement accueillis et invités à pratiquer la vendange du prestigieux enclos ! Le temps et la période (hasard ou choix prévisionnel avisé ?) s'y prêtaient à merveille. Et que le lecteur en soit assuré, notre groupe d'une centaine de membres s'est acquitté de sa tâche avec efficacité et dans la liesse (les nombreux paniers remplis de grappes en ont témoigné) (Photos 11, 12 et 13).



*Photo 10 : Rosières, plaque commémorative sur le muret d'enceinte de la vigne historique de Louis PASTEUR (Photo F. TAILLARD)*



*Photos 11, 12 et 13 : Rosières, quelques vendangeurs en action dans la vigne historique de Louis PASTEUR (Photos C. DANE, J. FEUILLET, ET M. DUBOS)*



Cette activité constituait un bon prélude au déroulement des opérations prévues pour la suite de la matinée à Arbois ; nous avons été répartis en deux groupes dirigés alternativement vers :

- la visite de la maison familiale de Louis PASTEUR
- la dégustation des (je souligne le pluriel) crus Henri Maire dans le "Salon" de ville de la Société.

Visiter ce lieu de mémoire, la maison où vécut notre prestigieux Maître, procure des sentiments intenses à la fois d'émotion et de chaleur (Photos 14 et 15). Retrouver l'homme chez le savant, grâce à l'approche de son environnement quotidien, de son cadre de vie, de ses objets familiers nous a touchés au plus profond du cœur (Photos 16 et 17). Il convient de souligner la contribution considérable apportée dans la création de cette sympathie unanime par l'Académie des Sciences, propriétaire des lieux qui a su, grâce au choix et à la disposition des objets, restituer l'ambiance et la nature des



*Photo 15 : Arbois, plaque de la porte d'entrée de la maison familiale (Photo F. TAILLARD)*

relations existant au sein de la famille PASTEUR et de son entourage, ainsi que par les explications éclairées et passionnées et les bons soins de nos guides, dont Madame GOUINGUENET qui a tenu personnellement à nous commenter la visite. Nous avons donc trouvé l'homme qui avait aménagé son foyer pour y recevoir avec affabilité ses concitoyens et être à leur écoute et reconnu le savant qui avait intégré un laboratoire à son logis pour poursuivre ses travaux (Photo 18). Nous avons imaginé, en parcourant le jardin et le balcon qui le surplombe (Photo 19), les moments de détente qu'ils pouvaient lui procurer, de même que les eaux bruissantes de la rivière (la Cuisance) qui longe sa résidence et qui alimentait la tannerie du père de Louis PASTEUR.



*Photo 14 : Arbois, façade, côté rue, de la maison familiale (Photo F. TAILLARD)*



*Photo 16 : Arbois, la chambre de Louis PASTEUR (Photo Gilles Puech/ Académie des Sciences)*



*Photo 17 : Arbois, la salle billard de la maison familiale (Photo Gilles Puech/ Académie des Sciences)*

*Photo 18 : Arbois, ballons scellés et ballon à col de cygne dans le laboratoire (Photo C. DANE)*





## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

Au cours de cette visite, émanant de la nature même des lieux, il m'est apparu combien ceux-ci sont représentatifs du mode de vie de la moyenne bourgeoisie, fondé sur l'ardeur au labeur et la convivialité, à cette période et dans une petite ville de Franche-Comté. Caractéristique supplémentaire, le style de la maison est un exemple typique de l'architecture régionale.

La seconde partie de la matinée avait pour vocation de montrer un autre aspect de la culture : l'art épicurien de profiter au mieux des fruits de la nature. C'est sous la conduite des œnologues émérites de la Maison Henri Maire (dont le cellier donne sur l'élégante place centrale d'Arbois bordée de maisons à arcades) que nous avons goûté et apprécié les productions de cette grande entreprise viticole.

Un film de présentation sur les domaines et les techniques et les explications claires et patientes de nos hôtes sur l'origine des cépages, la variété des opérations et les exigences des soins à respecter pour aboutir aux divers crus, nous ont beaucoup appris sur leurs qualités propres et mis mieux en mesure d'en déterminer les spécificités, notamment gustatives, en observant la modération adéquate, mais avec un plaisir ... renouvelé. Ah ! le vin de paille, si bien qualifié de "vin de caresse", si doux, bien frais, comme apéritif, ... sans parler des autres ! Ces connaissances acquises nous ont été précieuses pour parfaire notre participation au repas qui nous a été proposé ensuite.

Après un bref parcours plein de charme au milieu des terres couvertes à perte de vue d'alignements de ceps montant en faible pente vers de petits promontoires rocheux, pittoresquement dispersés, excellente mise en bouche, nous avons atteint le domaine de Grange Grillard, magnifique bâtiment du XVI<sup>ème</sup> siècle (Photo 20). C'est sous les nobles charpentes de la haute voûte et auprès de la splendide cheminée de la Grande Salle aux dimensions imposantes que les tables avaient été dressées avec un goût exquis et que le repas signé par le grand Chef Jean Paul JEUNET (deux \*\* au Guide Michelin) nous a été servi : déjeuner inoubliable, d'un raffinement exceptionnel par le choix des mets et de leur succession, leur présentation et le subtil mélange des saveurs, exaltées par les remarquables vins qui accompagnaient chaque plat : cinq en tout. Des crus d'exception, dont celui récolté en 1990 dans l'enclos particulier de Louis PASTEUR et un Arbois Chardonnay 2003 de la Collection privée Henri Maire, ainsi que le renommé Vin Jaune (récolte 1992, vieilli dans les caves de Château Montfort), un Arbois rubis pour terminer par un Crémant du Jura, sans compter le pétillant Vin Fou Centenaire qui avait été servi en guise d'apéritif et de délicat accueil, au sortir du car, dans la rustique et conviviale salle voisine. N'oublions pas le service, toujours attentif et discret.

Ces plaisirs variés offerts à nos différents sens ont égayé



*Photo 19 : Arbois, façade côté jardin (Photo M. DUBOS)*

les conversations autour des tables et ont été encore enrichies par les soins attentifs prodigués par notre aimable hôtesse, Madame TARBY, la fille de M. Henri MAIRE et par les mots qu'elle a prononcés. Elle a dit le plaisir et l'émotion qu'elle éprouvait au cours de cette réunion qui symbolisait les liens entre sa famille et la famille pasteurienne. Avec grande maîtrise aussi, elle nous a détaillé les caractéristiques des crus présentés et leur adéquation aux mets préparés.

Notre Président a été notre interprète en lui présentant nos vifs et chaleureux remerciements<sup>1</sup>.

Le Docteur DUBOS a également souligné combien les membres de l'AAEIP ont été sensibles à l'honneur qu'a voulu témoigner à notre Association la Municipalité d'Arbois, en lui



*Photo 20 : Domaine de Grange Grillard, la salle de la Pairie des Vins d'Abois à l'arrivée des Anciens Elèves (Photo J. FEUILLET)*

<sup>1</sup> Le texte de cette allocution est disponible au secrétariat de l'AAEIP.

remettant, par les mains de son Maire, M. PAGE, la médaille de la ville (Photos 21 et 22).

Et ce fut le retour à Dole, un retour animé par



Photos 21 et 22 : Médaille de la ville d'Arbois (Photo AAEIP)

l'ambiance résultant de ces somptueuses agapes et agrémenté par le spectacle des couleurs de fin d'après-midi sur la campagne franc-comtoise.

La journée n'était cependant pas terminée. Certains d'entre nous ont assisté dans la Sainte Chapelle de la Collégiale Notre-Dame de Dole à une messe dominicale dite à l'intention de notre ami Alain LEBLANC.

### Dimanche 3 octobre 2004 : Salins-les-Bains, Cléron et Ornans (Else DELAUNAY)

Nous quittons Dole vers 8h30 par un temps frais mais déjà bien ensoleillé. La bonne humeur se lit sur les visages de tous les participants à cette journée de promenade à travers la belle région de Franche-Comté qui clôt le cinquantenaire de l'AAEIP. Bien que certains soient repartis la veille au soir, nous sommes encore une cinquantaine à profiter de cette excursion-découverte que le Docteur LEBLANC a imaginée et organisée avant sa disparition brutale.

Nous prenons la route en direction de Salins-les-Bains, première étape de notre périple. Les petits villages fleuris défilent avec leurs églises typiques à clochers surmontés de petits clochetons. Nous longeons la grande forêt de Chaux. Arrivés à Salins, ville toute en longueur, encaissée entre de hautes collines, nous assistons à un évènement insolite : le départ d'un rallye-motos au bénéfice des malades atteints de myopathies...

Puis commence une passionnante visite des Salines dont l'exploitation des sources salées remonte au Moyen Âge pour ne s'arrêter définitivement qu'en 1962, le sel étant alors devenu un aliment commun, sans grande importance pour la conservation des aliments puisque la chaîne du froid est venue le remplacer avantageusement. Et pourtant le sel demeure indispensable : "il va et vient de la mer à la terre, de la terre à la vie. Il relève plats et conversations, conserve, déneige, se combine en de modernes alchimies. Partout, il est aussi nulle part, dans la conscience assoupie du quotidien..." mais, à Salins son exploitation n'est plus rentable. Seule la station thermale fondée en 1854 continue d'utiliser de la muire locale recueillie à 246 mètres de profondeur, remontée par une machinerie

hydraulique vieille de 200 ans.

Toutefois, à Salins on imagine encore aisément les multiples activités qui se sont déroulées autour de la récolte du sel et qui ont fait vivre toute une communauté pendant des siècles. Le sel était alors une denrée de première nécessité qui faisait même l'objet de contrebande. De plus, le sel était taxé et représentait donc une source sûre de revenus pour le roi. Et pourtant...autrefois... on l'appelait l'or blanc. C'était au temps des embuscades, des gabelous et faux sauniers..."

Dans les années 1770 une nouvelle saline est construite à la lisière de la forêt de Chaux qui fournit le bois nécessaire à la cuisson des eaux salées. Il s'agit évidemment de la Saline Royale d'Arc-et-Senans dessinée par Claude-Nicolas LEDOUX, située en plaine. Une canalisation en bois, longue de 21 kilomètres, acheminera désormais la saumure salinoise jusqu'aux chaudières de la Saline Royale qui ne fonctionnera que grâce à la matière première provenant de Salins.

La visite de la Salle du puits d'Amont est étonnante. Cette salle comporte de longues galeries souterraines surmontées de grandes voûtes médiévales. Une roue à augets datant de 1750 bat encore aujourd'hui d'un mouvement large et paisible. Elle est

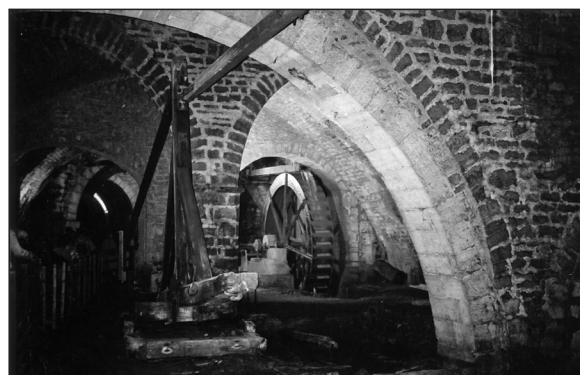


Photo 23 : Salins-les-Bains, salle du puits d'Amont ; la roue à augets (1750), alimentée par la rivière la Furieuse, actionne un système de pompage datant des XVIIe et XVIIIe siècles (Photo M. DUBOS)

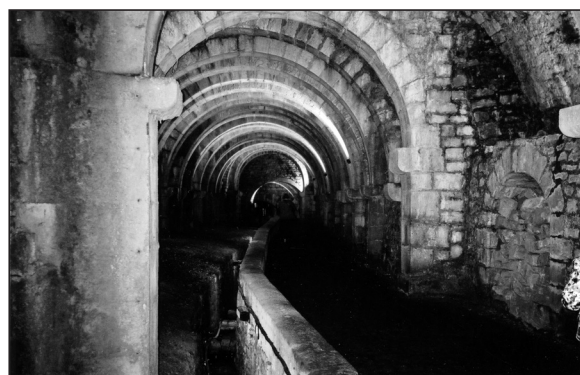


Photo 24 : Salins-les-Bains, couloir entre le puits d'Amont et le puits à Gré, bordé d'un canal d'évacuation des eaux douces (Photo M. DUBOS)



*Photo 25 : Ornans, le reflet des maisons bordant la Loue  
(Photo J. DUBOS)*

alimentée par la rivière la Furieuse et actionne tout un système de pompage qui remonte aux XVII<sup>ème</sup> et XIX<sup>ème</sup> siècles (Photos 23 et 24). Le puits d'Amont est relié au puits voisin à Gré par un long couloir bordé d'un canal qui sert à évacuer les eaux douces.

La saumure collectée (contenant 330 grammes de sel par litre !) était transportée à l'intérieur du bâtiment pour être cuite jusqu'à évaporation. On peut encore admirer l'unique et immense poêle conservée, témoin du pénible travail des ouvriers du sel. Dans d'autres salles d'exposition on rappelle toute l'activité salinière en Franche-Comté ainsi que diverses utilisations du sel.

Malgré sa relative brièveté cette visite fut certainement un moment de choix pour tous. Mais il faut reprendre la route... Cette fois il s'agit d'atteindre Cléron et son Hameau du fromage. Nous commençons par la lente montée du Mont Poupet (850 m<sup>2</sup>), puis nous continuons par des routes verdoyantes à flancs de collines et traversons à nouveau de jolis petits villages qui font parfois penser à la Suisse si proche. A Cléron, nous abordons la vallée de la Loue.

L'arrêt à Cléron sera entièrement voué à la fabrication du fromage, au Musée avec ses films documentaires sur les deux fromages clés : le morbier et le comté, puis à la dégustation. Enfin le déjeuner sympathique et convivial met à l'honneur une dernière fois le fromage : la "morbiflette" servie dans une poêle géante se compose d'un mélange de 3 fromages (dont le morbier et le comté), de pommes de terre et de lardons ;

et tout cela arrosé de vins du Jura ...

Un peu à regret nous reprenons nos places dans le car pour gagner Ornans par les belles routes de la vallée de la Loue. Nous ne serons pas déçus car cette cité, ville natale de Gustave COURBET, est magnifiquement située au bord de la rivière dans laquelle maisons et ponts se reflètent (Photo 25) : c'est le "miroir de la Loue", souvent reproduit par le grand artiste dont nous visitons un peu rapidement la maison natale, aujourd'hui Musée Gustave Courbet (Photo 26). Beaucoup de visiteurs se pressent dans les salles, ce qui ne facilite pas la visite et ne



*Photo 26 : Ornans, la maison natale de Gustave COURBET  
(Photo J. DUBOS)*

permet pas très bien de se faire une idée d'ensemble. Plusieurs œuvres ont été prêtées à d'autres expositions. Heureuse initiative : des salles d'expositions ont été installées en sous-sol pour accueillir temporairement des artistes contemporains inspirés par l'œuvre de COURBET.

Nous retournons assez vite au car qui doit nous ramener à Dole d'où la plupart des participants repartiront le soir même. Toutefois, nous sommes quelques-uns à pousser jusqu'à la petite fontaine sur la place centrale, fontaine surmontée d'un petit pêcheur, œuvre de COURBET.

Un dimanche riche en découvertes artisanales, culinaires et culturelles bien sûr, très apprécié de tous, et tout particulièrement de nos collègues étrangers, me semble-t-il. Une dernière pensée reconnaissante pour le Docteur LEBLANC.

L'AAEIP exprime sa reconnaissance à l'Office du Tourisme du Jura Dolois ; la collaboration efficace et toujours dévouée de Mme Aline MARTIN nous a été très précieuse dans l'organisation du programme des journées du 1<sup>er</sup> et du 3 octobre 2004.

<sup>2</sup> C'est au Mont Poupet que PASTEUR réalisa la première d'une série d'expériences qui lui permirent de réfuter définitivement la thèse des *générations dites spontanées*.



## VIE DE L'ASSOCIATION

### I. ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE DE FORMATION CONTINUE "REGAIN"

#### PROGRAMME DE L'ANNÉE 2004-2005

#### 1 • Diagnostic prénatal des infections virales et des infections virales néonatales (parvovirus, cytomégalovirus, rubéole, VZV). Aspects techniques et législatifs.

Pierre LEBON, service de virologie, Hôpital Saint Vincent de Paul  
*Une demi-journée sur rendez-vous de novembre 2004 à juin 2005*

#### 2 • La diversité du virus de l'immunodéficience humaine. Situation actuelle et conséquences biologiques

Francis BARIN, Laboratoire de virologie, CNR du VIH, CHU Bretonneau, Tours.

Descriptif et causes de la diversité du VIH. Origine du VIH. Conséquences de la diversité sur le dépistage et la prise en charge de l'infection. Conséquences pour le développement vaccinal. Application à la surveillance virologique dans le cadre de la déclaration obligatoire de séropositivité.

*Vendredi 14 janvier 2005 après-midi à l'Institut Pasteur.*

#### 3 • Prise en charge au laboratoire de bactériologie des infections osseuses

Nicole DESPLACES, Chef de service, Laboratoire de Biologie Médicale, Hôpital de la Croix Saint Simon, Paris.

- Diagnostic bactériologique des infections ostéo-articulaires
- Physiopathologie, types de prélèvements, protocoles d'ensemencement sur des milieux de culture traditionnels, interprétation des résultats.
- Epidémiologie bactérienne des infections ostéo-articulaires.
- Conseil thérapeutique

*Vendredi 28 janvier 2005, matin, à l'Institut Pasteur.*

#### 4 • Infections bactériennes d'origine génitale du couple mère-enfant : recommandations ANAES récentes.

Roland QUENTIN, service de bactériologie et hygiène hospitalière, CHU Trousseau, Tours

En 2001, l'ANAES a élaboré des recommandations concernant le diagnostic et la prise en charge des infections génitales (vaginose, vaginites, endocervicites) et du portage génital de bactéries à haut risque infectieux (Strepto B, *E. coli*,...) pour le nouveau-né. En 2003, l'ANAES a publié des recommandations concernant la prise en charge du nouveau-né suspect d'infection bactérienne d'origine maternelle. L'objet de la formation, effectuée par un gynécologue-obstétricien microbiologiste, est de diffuser ces recommandations auprès des biologistes impliqués dans ce secteur sous une forme synthétique et pratique, en les situant précisément dans leur contexte médical.

*Vendredi 18 février 2005 à l'Institut Pasteur*

#### 5 • Les nouvelles bêta-lactamases transférables chez les entérobactéries. Actualités 2004

Guillaume ARLET, chef du service de Bactériologie, Hôpital Tenon, Paris.

Depuis une dizaine d'années, des nouveaux mécanismes de résistance aux bêta-lactamines par production de bêta-lactamases sont apparus chez les entérobactéries. Ces nouvelles enzymes confèrent des résistances aux céphalosporines de troisième génération et/ou aux carbapénèmes. Elles appartiennent

aux différentes classes des bêta-lactamases, BLSE de classe A, céphalosporinases plasmidiques, carbapénémases des classes A ou B (métales enzymes) ou oxacillinases (classe D).  
But du stage : Savoir détecter le phénotype de résistance par des tests simples et donner les outils moléculaires pour caractériser les gènes et leur environnement.

*Jeudi 17 mars 2005 après-midi de 14h30 à 17h30 à l'Hôpital Tenon*

#### 6 • Actualités sur *Chlamydia trachomatis* et la maladie de Nicolas Favre

Catherine SCIEUX, service de Bactériologie-Virologie-Hygiène, Hôpital Saint Louis

Après un rappel sur le cycle intracellulaire de la bactérie, nous ferons le point sur les infections ano-génitales à *Chlamydia trachomatis* et les méthodes diagnostiques moléculaires modernes. Au cours du stage, nous donnerons des informations sur l'épidémie d'anorectite à *C. trachomatis* de sérotype L2 qui sévit actuellement dans la population homosexuelle masculine en France.

*Lundi 4 avril 2005 après-midi à l'Hôpital Saint Louis.*

#### 7 • Gestion d'une crise sanitaire majeure

Jean Claude MANUGUERRA, Institut Pasteur

*Mardi 10 mai 2005, matin, à l'Institut Pasteur*

#### 8 • Place d'internet dans un laboratoire de bactériologie

Alain PHILIPPON, Faculté de Médecine Cochin-Port Royal, Service de Microbiologie.

Comment utiliser internet en pratique, méta-moteurs de recherche, recherche bibliographique, sites professionnels, autres recherches, analyse de séquences à visée diagnostique...

*Une journée, juin 2005, à l'Hôpital Cochin.*

#### 9 • Création et gestion d'une Centre de Ressources Biologiques

Evelyne BÉGAUD et Chantal BIZET

On peut considérer de façon schématisée que tout laboratoire de microbiologie possède une collection de micro-organismes. Les méthodes les plus employées pour la conservation des souches sont la lyophilisation et la cryoconservation. Ces collections sont utilisées pour des études sur la biodiversité, à partir d'échantillons d'origines géographiques variées, obtenus à différentes périodes.

La plupart des collections ont été créées sans référentiel particulier au gré des recherches au sein des laboratoires.

Les souches des collections des laboratoires ne sont pas, pour la plupart, disponibles pour des utilisateurs extérieurs.

Depuis plusieurs années, par le biais de l'OCDE<sup>1</sup>, un réseau global de collections est en cours d'établissement, dont la particularité est de fonctionner sous Assurance Qualité. Des documents en cours de rédaction seront ensuite de véritables normes pour la façon de gérer une collection.

*Une demi-journée, semaine du 11 au 15 avril, à l'Institut Pasteur.*

<sup>1</sup> OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques.



## II. COMPTE RENDU DE LA RÉUNION RÉGIONALE À L'INSTITUT PASTEUR DE LILLE, LE 6 DÉCEMBRE 2004

La réunion régionale s'est déroulée à l'Institut Pasteur de Lille dans une atmosphère très conviviale. Le programme était consacré à la **tuberculose**. Il est vraiment dommage que l'auditoire ait été relativement restreint.

Après quelques mots de bienvenue de la part du Professeur Philippe AMOUYEL, Directeur de l'Institut Pasteur de Lille et une courte présentation de l'AAEIP par notre Président, Michel DUBOS, Camille LOCHT, Directeur scientifique de l'Institut Pasteur de Lille nous a vite fait entrer dans le vif du sujet.

Le matin, Véronique VINCENT (IP Paris) a effectué une synthèse de l'épidémiologie de la tuberculose dans le monde et de la résistance aux antituberculeux ; puis Camille LOCHT a présenté ses travaux sur le développement de nouveaux outils diagnostiques et vaccinaux contre la tuberculose.

Après le déjeuner pris en commun au restaurant d'entreprise de l'Institut, nous avons visité le musée retraçant l'histoire de l'Institut Pasteur de Lille, de sa fondation, en 1894, à 1918. On y trouve exposés, en particulier, quelques tubes de repiquage sur pomme de terre du bacille tuberculeux bovin ayant abouti au BCG.

L'après-midi, Gilles MARCHAL (IP Paris) a exposé ses recherches sur un antigène immunodominant destiné au diagnostic de tuberculose active et d'infection récente. Enfin, Camille LOCHT a repris la parole pour présenter le travail de Jean CONTENT, Directeur de l'Institut Pasteur de Bruxelles, indisponible au dernier moment, sur les transporteurs de phosphate chez *Mycobacterium tuberculosis*.

Nous espérons pouvoir reproduire dans un prochain numéro le texte de ces exposés.

Pierre SALIOU

## III. ENTRAIDE

### Demande d'emploi

• "Pharmacien biologiste" - Ancienne interne des Hôpitaux de Paris, CES Hématologie, Immunologie, Bactériovirologie et

Parasitologie - Cours de Mycologie 1987 - Expérience de laboratoire privé et hospitalier en tant que PHU puis PH cherche poste en rapport avec son expérience tant en France qu'à l'étranger. CV sur demande. Tél. 06 87 22 18 69.

## IV. NAISSANCES

- M. **Adriano RAGNI** (stage IP 1993) et son épouse Galina FLEK ont la joie de faire part de la naissance, le 19 mai 2004, de leur fils Edoardo.
- M. **Jean-Michel CHAYET** (cours IP 1984 et stage 1990) et Madame Françoise MARTIN ont la joie d'annoncer la naissance de leur fils Antoine, le 3 septembre 2004.

• M. **Olivier ADOTEVI PLAKOO** (cours IP 1998 et 2002) et son épouse Cécile ont la joie d'annoncer la naissance de leur fils Sébastien, le 6 octobre 2004.

L'AAEIP adresse ses très sincères félicitations aux heureux parents et tous ses vœux de bonne santé, bonheur et prospérité à Edoardo, Antoine et Sébastien.

## V. NECROLOGIE

• Nous avons la tristesse d'annoncer le décès de Madame **Maude ANDRAL-SYKES** (cours IP 1968 et 1971), survenu quelques mois après celui de son époux, le Docteur Louis ANDRAL<sup>1</sup>. L'AAEIP adresse ses sincères condoléances à la famille de Madame ANDRAL et plus particulièrement au Docteur Bruno ANDRAL (cours IP 1980, membre de l'Association).

• Nous avons la tristesse de faire part du décès du Docteur **Jean CHAMBRY** (cours IP 1956-57), survenu le 1<sup>er</sup> novembre 2004 à Tours. L'AAEIP adresse ses sincères condoléances à sa fille ainsi qu'à toute sa famille.

## VI. MONTANT DES COTISATIONS POUR 2005

Le montant des cotisations et de l'abonnement au Bulletin pour 2005 a été arrêté lors de l'Assemblée générale du 1<sup>er</sup> octobre 2004.

**Cotisation** : Membre actif : 66 € ; Retraité : 55 € ; Couple

non retraité : 80 € ; Couple retraité : 65 € ; Tarif étudiant non titulaire d'un emploi rémunéré : 25 €.

**Abonnement extérieur** : 52 €.

<sup>1</sup> Voir Hommage à Louis ANDRAL, Bulletin de l'AAEIP n° 180, p.134-136.



## NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

### I - ENSEIGNEMENT ET FORMATION

#### A - PROGRAMME DES COURS (2<sup>ÈME</sup> PARTIE)

##### □ ECOLE PASTEURIENNE D'INFECTIOLOGIE

###### Cours d'Epidémiologie et biostatistiques

###### *De la théorie biostatistique à la pratique: analyse de données sur Stata*

Cette formation s'adresse à des médecins, vétérinaires, scientifiques et ingénieurs, français ou étrangers, souhaitant acquérir une formation pratique à l'analyse de base de données biomédicales.

L'enseignement comporte trois modules, qui peuvent être pris séparément :

- module 1 : introduction à l'épidémiologie et aux biostatistiques : 4 jours.
- module 2 : introduction à l'analyse de données sur Stata : 5 jours.
- module 3 : introduction à la régression logistique sur Stata : 5 jours.

Les modules 2 et 3 concernent l'apprentissage d'un logiciel d'analyse statistique, Stata, pour effectuer des analyses élémentaires (description des données, comparaison de moyennes et de proportions entre deux ou plusieurs groupes), et avancées (analyse multivariée par régression logistique).

Pré-requis :

pour le module 1 : formation biomédicale ou ingénieur minimum bac + 3.

pour le module 2 : CESAM ou équivalent (module 1 de l'EPI accepté).

pour le module 3 : CESAM ou équivalent.

Une compréhension parfaite de la langue française sera exigée.

Le cours comprendra une alternance de cours théoriques et de travaux dirigés. La salle de cours est équipée de 32 postes informatiques et chaque étudiant aura son propre ordinateur pour les travaux dirigés.

Cet enseignement sera dispensé à l'Institut Pasteur de Paris.

###### Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales

Ce cours s'adresse à des médecins, vétérinaires, scientifiques et ingénieurs, français ou étrangers, souhaitant acquérir des connaissances sur la pratique des essais cliniques dans le domaine des maladies infectieuses et tropicales. Le cours sera orienté sur la réalisation d'essais cliniques en pays en développement.

Les étudiants devront avoir une formation bio-médicale de niveau Baccalauréat + 3. Pour les étudiants qui n'auront pas de formation préalable en bio-statistiques (niveau minimum 1er module du Centre d'Enseignement de la Statistique Appliquée à la Médecine et à la Biologie Médicale), un cours de bio-

statistiques d'une semaine sera proposé avant le début du module. Une compréhension parfaite de la langue française sera exigée.

Le cours comprendra une alternance de cours théoriques et de travaux dirigés. Les étudiants seront amenés à développer un protocole d'essai pendant les travaux dirigés, sur la base d'un projet qu'ils souhaitent réaliser par la suite.

(session préparatoire "introduction à la biostatistique et à l'épidémiologie").

A la fin du cours, le Diplôme de l'Institut Pasteur sera délivré.

###### Pharmaco-épidémiologie et risque infectieux

Ce cours s'adresse à des médecins, pharmaciens, vétérinaires, scientifiques et ingénieurs, français ou étrangers, souhaitant acquérir des connaissances dans le domaine de la pharmaco-épidémiologie appliquée au risque infectieux.

Il a pour objectif de former des spécialistes capables, dans une perspective de décisions sanitaires, de maîtriser les méthodes et les outils pharmaco-épidémiologiques permettant d'analyser les relations entre l'usage des médicaments et le risque infectieux. Il concernera plus particulièrement, les médicaments dérivés des produits vivants, les anti-inflammatoires et les médicaments susceptibles d'influencer l'immunité, les anti-infectieux (antibiotiques, antiviraux, antiparasitaires) et les vaccins.

Les étudiants, au nombre de 20, devront être engagés dans une filière de 3e cycle et/ou ayant une activité professionnelle dans le domaine de la santé publique (académique ou industrielle).

Une compréhension parfaite de la langue française sera exigée.

Le cours comprendra une alternance de cours théoriques et de travaux dirigés. Pour chacune des trois dimensions du cours (décision en santé publique, méthodologie en pharmaco-épidémiologie, modélisation mathématique), les étudiants sauront mettre en oeuvre les apports théoriques par notamment, l'analyse de cas issus de problèmes de santé publique récents, la critique méthodologique de travaux publiés ou ayant déjà fait l'objet d'expertises et, par la construction de modèle mathématique, concernant la problématique spécifique de ce cours.

A la fin du cours, le Diplôme de l'Institut Pasteur sera délivré.

##### □ COURS<sup>1</sup> ENTRANT DANS L'ENSEIGNEMENT DU MASTER - RECHERCHE (suite<sup>2</sup>)

###### 1 - Entomologie médicale

Cet enseignement est destiné à des candidats entomologistes ou épidémiologistes ayant déjà acquis une certaine expérience dans la discipline, soit en laboratoire, soit sur le terrain en milieu tropical ou souhaitant faire carrière dans ce domaine.

<sup>1</sup> A la fin de chacun des cours présentés ci-dessous, un Diplôme de l'Institut Pasteur sera délivré. Chaque enseignement, dispensé en convention avec les Universités Pierre et Marie Curie (Paris 6) et Denis Diderot (Paris 7), peut aboutir à la délivrance d'un **Diplôme Interuniversitaire**.

<sup>2</sup> Suite de la liste publiée dans le n° 180, pages 139 et 139 (classement par ordre alphabétique).





Généralités d'entomologie médicale : notion de vecteur, aspects morphologiques et écologiques, mécanismes de la transmission d'agents pathogènes, fonctionnement des systèmes vectoriels. Approche pratique des relations arthropodes-agents pathogènes. Caractères taxonomiques, biologiques écologiques des différents groupes d'arthropodes d'importance médico-vétérinaire. Contrôle des vecteurs.

Il est prévu que cet enseignement soit validé comme l'une des parties de Master (2e année) de l'Université de Versailles Saint-Quentin.

### 2 - Génétique Cellulaire et Moléculaire

*Les candidats doivent avoir de bonnes connaissances en Génétique du niveau de la Maîtrise ou de la fin de première année de Master. La plupart des cours se déroulent en français.*

Ce cours a pour objectif d'aborder les aspects techniques et conceptuels de la recherche en génétique somatique et germinale.

Les cours théoriques abordent les questions d'organisation et d'expression des génomes eucaryotes ainsi que les mécanismes moléculaires et cellulaires responsables de l'intégrité du génome. L'accent sera mis sur l'analyse des processus génétique et épigénétique et leurs influences dans le développement normal/anormal des cellules germinales et somatiques.

Au cours des travaux pratiques, quatre thèmes expérimentaux sont développés : analyse d'un site fragile par peignage moléculaire, étude globale des effets phénotypiques de la délétion d'un facteur de transcription chez la levure, génétique multi-factorielle et bio-informatique, et cytogénétique.

Il est prévu que cet enseignement soit validé comme l'une des parties de certains Masters (2e année) des Universités d'Ile-de-France (René Descartes-Paris 5, Pierre et Marie Curie-Paris 6, Denis Diderot-Paris 7). Ceci sera opérationnel dès que les Masters seront mis en place, à la rentrée universitaire 2004-2005, pour les étudiants inscrits dans ces établissements.

### 3 - Génétique de la Souris

*Organisé conjointement par l'Institut Pasteur et l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort.*

Les candidats doivent avoir de bonnes connaissances en Biologie Moléculaire et Génétique du niveau de la Maîtrise ou de la fin de la première année de Master. Cet enseignement est destiné aux chercheurs et étudiants en thèse ayant déjà une expérience de laboratoire.

Ce cours a pour objectif de donner aux étudiants une formation dans les domaines les plus actuels de la Génétique des mammifères, en utilisant la souris comme modèle. Cet enseignement met l'accent sur l'analyse de la fonction des gènes en privilégiant l'analyse des systèmes les mieux caractérisés par l'analyse génétique. Il a le souci permanent d'envisager toutes les échelles : le gène et son produit, la cellule et les interactions cellulaires, les tissus de l'embryon et l'animal dans son ensemble.

La partie théorique du cours traite en particulier des stratégies de génétique formelle pour la cartographie et le clonage positionnel de mutations, de l'analyse génétique des caractères complexes, du lignage cellulaire et de son étude au cours de l'embryogenèse, des systèmes d'inactivation génique et de l'expression conditionnelle de transgènes et des modèles murins

de pathologies humaines.

Les travaux pratiques visent à enseigner aux étudiants, les méthodes et techniques leur permettant d'accéder à l'analyse anatomo-pathologique de l'embryon et de la souris adulte et à l'étude de son comportement, à la fécondation *in vitro*, à la cartographie génétique, à l'utilisation de la technologie des puces à ADN pour étudier l'expression des gènes, aux études de lignage et à l'analyse clonale, et à l'utilisation des méthodes de culture cellulaire en génétique murine.

Il est prévu que cet enseignement soit validé comme l'une des parties de certains Masters (2e année) des Universités d'Ile-de-France (René Descartes-Paris 5, Pierre et Marie Curie-Paris 6 et Denis Diderot-Paris 7). Ceci sera opérationnel dès que les Masters seront en place à la rentrée universitaire 2004-2005, pour les étudiants inscrits dans ces établissements.

### 4 - Immunologie Approfondie

*Les candidats doivent avoir de bonnes connaissances en Biochimie, Biologie Moléculaire et Génétique ainsi qu'une formation préalable en Immunologie du niveau de la Maîtrise ou de la fin de la première année de Master.*

Le programme comporte :

- une série de conférences de 2 semaines, qui porte sur l'étude approfondie des principaux thèmes d'immunologie fondamentale, moléculaire et cellulaire : bases moléculaires de la reconnaissance des cellules T et B spécifiques d'antigènes, développement du système immunitaire, sélection du répertoire, communications intercellulaires, réponses immunitaires,
- une série de conférences de 21/2 semaines, traitant de : homéostasie du système immunitaire, tolérance, immuno-pathologie et immunité innée,
- 2 semaines de travaux pratiques, portant sur la caractérisation de deux des fonctions de la protéine AID (Activation Induced cytidine Deaminase) dans les cellules B, à savoir la commutation isotypique et le phénomène d'hypermutation. Le rôle de AID dans la commutation isotypique sera étudié dans les cellules B spléniques purifiées par tri magnétique cultivées en présence de LPS et d'IL4, par la détermination phénotypique (analyse de FACS) et éventuellement fonctionnelle (ELISPOT ou ELISA) des cellules exprimant des IgG. Le rôle de AID dans la maturation d'affinité sera étudié sur des lignées cellulaires qui seront transfectées avec un vecteur GFP rapporteur et les cellules mutées détectées par immunofluorescence et séquençage des gènes codant leur BCR.

Il est prévu que cet enseignement soit validé comme l'une des parties de certains Masters (2e année) des Universités d'Ile-de-France (René Descartes-Paris 5, Pierre et Marie Curie-Paris 6, Denis Diderot-Paris 7). Ceci sera opérationnel dès que les Masters seront en place, à la rentrée universitaire 2004-2005, pour les étudiants inscrits dans ces établissements.

### 5 - Informatique en Biologie

*Ce cours a pour objectif de donner à des chercheurs en biologie, titulaires d'une Maîtrise, ou de la fin de la première année de Master, ou d'un Diplôme équivalent, une formation initiale à l'informatique.*



L'introduction dans l'activité des biologistes d'outils informatiques de plus en plus nombreux rend importante l'acquisition par les chercheurs de compétences qui leur permettent, d'une part, de traiter leurs données ou de mettre en oeuvre leurs modèles, et, d'autre part, de juger les systèmes et les algorithmes disponibles.

L'accent est mis sur les aspects fondamentaux de la discipline et l'apprentissage de la programmation, mais de nombreuses applications à la biologie sont étudiées, à travers des exemples et des exercices pratiques. Les aspects théoriques sont enseignés à travers l'algorithmique, la logique et la modélisation de problèmes ainsi que les méthodes de conception. Les domaines techniques tels que les bases de données et les technologies du Web sont également développés. La programmation est enseignée selon le paradigme objet, à travers un langage moderne de haut niveau, Python, disposant d'outils pour la biologie et permettant tout autant le prototypage ou l'écriture de scripts que la construction de systèmes informatiques importants. L'enseignement de langages complémentaires, tels que Perl ou Java, sera assuré en option. La mise en pratique et l'acquisition effective des connaissances sont favorisées par des travaux pratiques sur machine et par un stage-projet de 2 mois. Ce cours comprend des conférences et des travaux pratiques sur machine.

## 6 - Microbiologie Générale

*Un niveau de connaissances en Biochimie, Biologie Moléculaire et Génétique du niveau de la Maîtrise ou de la fin de la première année de Master est recommandé.*

Le programme comporte :

1. Une série de conférences sur deux semaines apportant aux étudiants les connaissances fondatrices et une vue générale des approches actuelles en microbiologie moléculaire.
2. Cinq semaines de travaux de laboratoires sur : Les bases moléculaires et cellulaires de la virulence de *Listeria monocytogenes*, sous la responsabilité scientifique du Pr. P. COSSART, C. ARCHAMBAUD, H. BIERNE, O. DUSSURGET, E. GOUIN, N. KHELEF et J. PIZZARO-CERDA (Unité des Interactions Bactéries Cellules).

Dès que les Masters seront mis en place, à la rentrée universitaire 2004-2005, cet enseignement sera validé comme deux unités d'enseignement de certains Masters (2e année) des Universités Rene Descartes-Paris 5, Pierre et Marie Curie-Paris 6 et Denis Diderot Paris 7.

## 7 - Mycologie Médicale

*Le cours est destiné aux médecins, pharmaciens, scientifiques et vétérinaires qui veulent obtenir des connaissances théoriques et pratiques en Mycologie Médicale.*

Le cours comprend sept parties combinant cours, séminaires et travaux pratiques dont la dernière partie est une initiation à la recherche :

1. Bases fondamentales en mycologie médicale : épidémiologie, reproductions sexuée et multiplication asexuée, organisation du génome des champignons.
2. Techniques d'études : diagnostic et identification moléculaires, détermination de la sensibilité aux antifongiques, techniques de typage moléculaire.

3. Levures pathogènes : identification des levures pathogènes communes ou émergentes, sérodiagnostic éventuel et histopathologie - clinique, physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et traitement des principales infections à levures.
4. Champignons filamenteux pathogènes : identification des filamenteux pathogènes communs ou émergents, sérodiagnostic éventuel et histopathologie - clinique, physiopathologie, épidémiologie, diagnostic et traitement des principales infections à champignons filamenteux.
5. Dermatophytes : Identification des différentes espèces - clinique, épidémiologie et prise en charge.
6. Mycoses tropicales : identification des principaux champignons, sérodiagnostic éventuel et histopathologie - clinique, épidémiologie, diagnostic et traitement des principales mycoses.
7. Initiation à la recherche sur un thème changeant régulièrement avec séminaires, travaux pratiques, discussion d'articles.

## 8 - Outils Moléculaires et Epidémiologie de la Tuberculose

Attention, ce cours est dispensé en langue anglaise.

*Ce cours, organisé par le Centre National de Référence des Mycobactéries de l'Institut Pasteur, s'adresse aux bactériologistes souhaitant développer une activité de typage moléculaire appliquée à l'épidémiologie de la tuberculose.*

L'utilisation de plus en plus large des outils moléculaires dans l'épidémiologie de la tuberculose rend nécessaire la maîtrise de ces outils et la connaissance de leur application en épidémiologie de la tuberculose.

Une bonne connaissance de la mycobactériologie et des bases en épidémiologie sont requises.

Cette formation associe conférences et travaux pratiques centrés sur l'utilisation des outils moléculaires appliqués à l'épidémiologie de la tuberculose. Les travaux pratiques portent sur les différentes techniques de typage moléculaire et sur l'analyse critique de leur utilisation dans les enquêtes épidémiologiques : épidémies de tuberculose hospitalière, tuberculose multirésistante, surveillance nationale et européenne de la tuberculose.

## 9 - Virologie Fondamentale

Formation à la **Recherche en Virologie**, à travers des conférences données par des personnalités françaises ou étrangères, des séminaires thématiques permettant un travail de groupe encadré par un chercheur, des tables rondes/débats autour de thèmes d'actualité et des travaux pratiques permettant d'accéder aux techniques de Biologie Moléculaire et Cellulaire appliquées à la Virologie.

**Partie théorique** : Structure des virus. Organisation et expression des génomes viraux. Stratégies de survie des virus et défenses de l'hôte. Pathogénèse et aspects thérapeutiques des infections virales. Vecteurs viraux pour la thérapie génique. Vaccinologie et épidémiologie. Virus émergents. Le cours est introduit par des conférences générales actualisant les connaissances des mécanismes biologiques fondamentaux de l'hôte.

**Partie pratique** : des travaux pratiques sont organisés par les équipes du campus. Ils abordent des thématiques d'actualité, à travers des techniques de pointe.



**Le programme du cours** comporte deux parties consécutives :

1. Deux semaines de conférences générales apportant aux étudiants les connaissances de base des mécanismes biologiques fondamentaux de l'hôte et des virus.
2. Cinq semaines de cours spécialisés comportant des travaux pratiques.

Dès que les Masters seront mis en place, à la rentrée universitaire 2004-2005, cet enseignement sera validé comme deux unités d'enseignement de certains Masters (2e année) des Universités René Descartes-Paris 5, Pierre et Marie Curie-Paris 6, Denis Diderot-Paris 7.

### 10 -Virologie Systématique

*Ce cours s'adresse à des médecins, pharmaciens, vétérinaires et scientifiques, français et étrangers, destinés à travailler dans le domaine du diagnostic de suivi et de la surveillance des maladies virales.*

Il a pour objectif de former des virologues capables de détecter et d'isoler des virus, de les identifier ou de les analyser par des techniques biochimiques, immunologiques ou de biologie moléculaire, capables de choisir les méthodologies les mieux adaptées à l'infection virale suspectée ou d'adapter des technologies connues à des besoins particuliers.

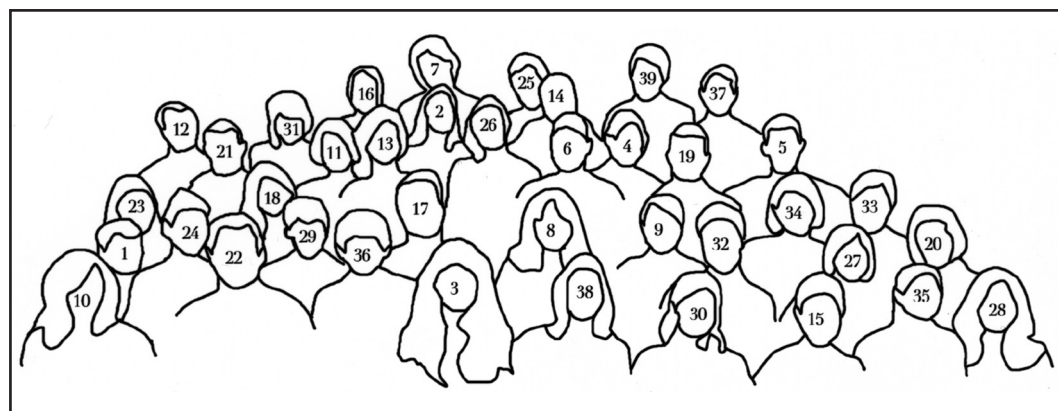
Une introduction présente la classification des virus, les relations hôte-virus, la transmission des infections virales, les méthodes de diagnostic des maladies virales. Sont ensuite développées les propriétés structurales et biologiques des différentes familles de virus d'intérêt médical et vétérinaire. L'accent est porté sur les aspects liés à la clinique, la pathogenèse, l'épidémiologie, le traitement, la prophylaxie et les stratégies de diagnostic de suivi et de surveillance. L'étude des grands syndromes cliniques d'étiologie virale fait ensuite l'objet d'un module de synthèse.

Les travaux pratiques portent sur les techniques les plus utilisées et les plus récentes en virologie clinique : Culture cellulaire, isolement et détection de virus : effets cyto-pathogènes, détection immunologique. Purification de virus et d'acides nucléiques viraux. Analyse des antigènes et des protéines virales : tests immunoenzymatiques, immunofluorescence, électrophorèse, Western-blot. Préparation d'antigènes viraux utilisables en sérologie. Analyse génomique : hybridation moléculaire, hybridation *in situ*, amplification génique, profils de restriction, séquençage nucléotidique, techniques utilisées en épidémiologie moléculaire. Etude phénotypique et génotypique des résistances aux anti-viraux.



**B. RÉSULTATS DES COURS**

**■ LES ÉLÈVES DU COURS "IMMUNOLOGIE"  
ET LEURS ENSEIGNANTS  
- 6 SEPTEMBRE - 22 OCTOBRE 2004**



- |  |  |  |
|--|--|--|
| 1. Mme <b>ALMOUSSAQ</b> Murielle ( <i>IP</i> )         | 14. M. <b>DIOUF</b> Ibrahima ( <i>Sénégal</i> )  | 27. Mlle <b>MANNEVILLE</b> Claire                    |
| 2. Mlle <b>AUCHER</b> Anne                             | 15. Mme <b>EL KISSI</b> Samar ( <i>Tunisie</i> ) | 28. Mlle <b>MATHEOD</b> Diana                        |
| 3. Mlle <b>AZARIAN</b> Mariam                          | 16. Mlle <b>FOURMENTRAUX</b> Emmanuelle          | 29. Mme <b>MERIAUX</b> Véronique ( <i>IP</i> )       |
| 4. M. <b>BARBET</b> Gaëtan                             | 17. M. <b>FREITAS</b> Antonio ( <i>IP</i> )      | 30. Mlle <b>MICHEA VELOSO</b> Paula ( <i>Chili</i> ) |
| 5. M. <b>BATISTA</b> Lionel ( <i>France-Portugal</i> ) | 18. Mlle <b>GASPARIAN</b> Sona ( <i>IP</i> )     | 31. Mlle <b>MOURIES</b> Juliette                     |
| 6. M. <b>BENABDESSELEM</b> Chaouki ( <i>Tunisie</i> )  | 19. M. <b>GDOUBA</b> Abdelaziz                   | 32. Mlle <b>NAISSANT</b> Bernina                     |
| 7. M. <b>BIENAIME</b> Franck                           | 20. Mlle <b>GOURDAIN</b> Pauline                 | 33. Mlle <b>PEAUDECERF</b> Laëtitia                  |
| 8. Mlle <b>BOUROUGAA</b> Karima                        | 21. M. <b>HABBEDDINE</b> Mohamed                 | 34. Mlle <b>PIZZA</b> Graziella                      |
| 9. Mlle <b>BOUSKRA</b> Djahida                         | 22. M. <b>HUETZ</b> François ( <i>IP</i> )       | 35. Mlle <b>POITRASSON RIVIERE</b> Maud              |
| 10. Mlle <b>CARIOU</b> Anne                            | 23. Mlle <b>JEANNE</b> Marion                    | 36. Mme <b>RUEFF-JUY</b> Dominique ( <i>IP</i> )     |
| 11. Mlle <b>CONCHE</b> Claire                          | 24. Mlle <b>JOVANIC</b> Tihana ( <i>IP</i> )     | 37. M. <b>SARFATI</b> Virgil                         |
| 12. M. <b>CORCUFF</b> Erwan ( <i>Auditeur libre</i> )  | 25. M. <b>KATTAN</b> Tarek                       | 38. Mlle <b>TOSOLINI</b> Marie                       |
| 13. Mlle <b>DECALUWE</b> Hélène ( <i>Belgique</i> )    | 26. Mlle <b>LE FLOC'H</b> Audrey                 | 39. M. <b>ZARAGOZA</b> Bruno                         |



## II • RECHERCHE

### A. UN NOUVEAU PHÉNOMÈNE MUTAGÈNE DÉVOILÉ

Des chercheurs de l'Institut Pasteur associés au CNRS<sup>3</sup> viennent de montrer l'importance de l'insertion de petites séquences d'ADN mitochondrial dans le génome humain. Ces insertions sont potentiellement mutagènes et peuvent être associées à des pathologies graves. Ces travaux pourraient permettre la mise au point de nouveaux outils diagnostiques dans le domaine du cancer et une meilleure évaluation des risques liés aux radiations. Pour en savoir plus :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/04Genomehumain.html> (Source : BIP 09/09/2004).

### B. DE NOUVELLES PISTES POUR COMBATTRE LA PESTE

La peste, une des maladies bactériennes les plus dangereuses pour l'homme, est actuellement en recrudescence dans le monde.

Un travail de génomique comparative, coordonné par l'équipe d'Elisabeth CARNIEL dans l'unité de Bactériologie moléculaire et médicale de l'Institut Pasteur, permet de mieux comprendre, du point de vue génétique, l'émergence du bacille de la peste au pouvoir pathogène exceptionnel à partir d'un ancêtre beaucoup moins virulent, il y a 20.000 ans. Ces résultats, publiés dans PNAS (*Proceedings of National Academy of Sciences*), ont aussi permis d'identifier des gènes spécifiques du bacille de la peste qui représentent des cibles de choix pour la mise au point future de nouveaux diagnostics, traitements et vaccins contre ce fléau. Pour en savoir plus :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/04peste.htm> (Source : BIP 20/09/2004).

### C. CELLULES SOUCHES ET MUSCLE SQUELETTIQUE :

#### LA FIN D'UN DOGME ?

Deux équipes de l'Institut Pasteur associées au CNRS<sup>4</sup> remettent en cause un dogme vieux de 10 ans en montrant que trois facteurs génétiques, et non deux comme il était communément admis, sont déterminants pour l'acquisition de

l'identité musculaire à partir de cellules souches. Ces travaux, publiés dans *Nature*, modifient notre vision de la détermination des cellules musculaires, et celle de l'acquisition de l'identité cellulaire en général. A moyen terme, en améliorant la connaissance des mécanismes qui déterminent l'évolution des cellules souches en cellules musculaires, ces travaux vont permettre d'importantes avancées vers la thérapie génique et cellulaire des myopathies. Pour en savoir plus :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/04MuscleSquelettique.htm> (Source : BIP 23/09/2004).

### D. DÉCRYPTAGE DE 2 SOUCHES DE LEGIONELLES

Une équipe de l'Institut Pasteur associée au CNRS<sup>5</sup> en collaboration avec le Centre National de Référence des Légionelles (Inserm, Lyon), a séquencé et comparé le génome de 2 souches de *Legionella pneumophila* : celle qui a causé une épidémie en 2003-2004 dans la région de Lens, et celle qui a sévi à l'Hôpital Georges Pompidou à Paris en 2000.

Les chercheurs ont identifié un grand nombre de gènes impliqués notamment dans l'adaptation de la bactérie à l'homme et dans sa virulence.

Ces travaux, publiés dans "*Nature Genetics*", pourraient permettre de mieux comprendre comment ces souches ont pu s'adapter à l'homme et se disséminer d'une manière aussi dramatique dans la population, souvent à partir des aérosols des tours aéro-réfrigérantes.

Ils pourraient ainsi ouvrir la voie à un meilleur diagnostic, ainsi qu'à la conception de nouvelles armes thérapeutiques et de biocides destinés à la décontamination de l'eau.

Rappelons que la légionellose a touché plus de 1.000 personnes en France en 2003 et provoqué près de 130 décès. Pour en savoir plus :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/04Legionella.htm> (Source : BIP 4/10/2004).

## III • INTERNATIONAL

### A. INAUGURATION INSTITUT PASTEUR DE SHANGHAI / ACADÉMIE DES SCIENCES DE CHINE

L'Institut Pasteur de Shanghai / Académie des Sciences de Chine a été inauguré le 11 octobre 2004 en présence de Monsieur Jacques CHIRAC, Président de la République française, de Monsieur Lu YONGXIANG, Président de l'Académie des Sciences de Chine, de Monsieur Han ZHENG, Maire de Shanghai, de Monsieur Philippe KOURILSKY, Directeur général de l'Institut Pasteur.

L'Institut Pasteur de Shanghai / Académie des Sciences de Chine est un institut national chinois, à but non lucratif, doté d'une totale autonomie de fonctionnement et de gestion, sous la direction d'un conseil d'administration.

L'institut a pour Directeur général le Pr Vincent DEUBEL<sup>6</sup> et pour co-directeur le Pr Jingwu Z. ZANG. Pour en savoir plus :

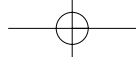
<http://www.pasteur.fr/pasteur/international/DAI/shanghai.html>

<sup>3</sup> Miria RICCHETTI, de l'unité de Génétique et Biochimie du Développement (Institut Pasteur- CNRS) et Bernard DUJON, de l'unité de Génétique Moléculaire des Levures (Institut Pasteur - CNRS). Travaux publiés dans *Public Library Of Sciences*, 7 septembre 2004.

<sup>4</sup> Le groupe de Shahragim TAJBAKHSI (Groupe Cellules Souches et Développement) et celui de Margaret BUCKINGHAM (Unité de Génétique Moléculaire du Développement).

<sup>5</sup> Equipe de Carmen BUCHRIESER, du laboratoire de Génomique des Microorganismes Pathogènes associé au CNRS, en collaboration avec la Plate-forme Génomique de la Génopole® Pasteur.

<sup>6</sup> Membre de l'AAEIP.



## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur



### B. SURVEILLANCE SPATIALE DES EPIDÉMIES (S2E)

Le Réseau International des Instituts Pasteur participe, au travers de nombreux projets et du consortium S2E, à la surveillance spatiale des épidémies (S2E). Les projets MATE (Monitoreo Argentino para Tele Epidemiologica), en Argentine, et S2E VIBRIO (suivi du choléra dans le bassin méditerranéen), sont notamment en cours de montage. Pour en savoir plus : <http://www.pasteur.fr/pasteur/international/DAI/s2e.html>  
Contact : Eliane COEFFIER (coefficient@pasteur.fr) (Source : BIP 20/10/2004).

### C. ACCORD DE COOPÉRATION AVEC LA FIOCRUZ

La cérémonie de signature du renouvellement de l'accord général de coopération entre l'Institut Pasteur et la Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz) au Brésil a lieu le 7 octobre 2004 par vidéoconférence, en présence de :

- en France  
Philippe KOURILSKY, Directeur général de l'Institut Pasteur  
Sergio SILVA DO AMARAL, Ambassadeur du Brésil en France  
Michèle BOCCOZ, Directeur des Affaires Internationales  
Antoine GRASSIN, Ministère des Affaires Étrangères
  - Au Brésil  
Paolo BUSS, Président de la Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz)  
Philippe DOUSTE-BLAZY, Ministre de la Santé  
Carlos MOREL, Directeur Scientifique de la Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz)  
Jean de GLINASTY, Ambassadeur de France au Brésil
- Cet accord a pour vocation de réactiver les liens qui existent depuis près d'un siècle avec la Fiocruz, ouvrant notamment des possibilités plus étendues de coopérations scientifiques et une meilleure définition de la répartition des droits de propriété intellectuelle et de leur valorisation (Source : BIP 07/10/2004).

## IV - DECISIONS

### A. Création de nouvelles unités de recherche

Le Conseil d'Administration du 7 octobre 2004, sur proposition du Directeur général et consultation du Conseil scientifique, a prononcé à compter du 8 octobre 2004 et pour 4 ans la création de deux unités postulantes rattachées au département Virologie :

- l'unité Génétique, Papillomavirus et Cancer humain, placée sous la responsabilité de Michel FAVRE, directeur de recherche à l'Inserm,
- l'unité Stratégies antivirales, placée sous la responsabilité de Noël TORDO, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur (Source : BIP 15/10/2004).

### B. Nominations : par décision de la Direction générale,

- Anne-Catherine EDELMAN est nommée Responsable de la coordination des laboratoires de préparation, à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2004. Ce poste est rattaché à la Direction des Opérations, confiée à Alain GOUYETTE (Source : BIP 22/10/2004).

- Xavier NASSIF est nommé directeur médical et succède à Jean-Paul LEVY. Microbiologiste réputé, dirigeant une unité INSERM à l'Hôpital Necker, il a en charge la gestion des activités du Centre médical, des Centres nationaux de référence et des unités de recherche clinique.
- Felix REY succède à Gérard ORTH, à la tête du département de virologie. Il s'est notamment illustré au plus haut niveau international par la résolution de structures complexes de plusieurs virus.
- Stewart COLE est nommé Directeur général adjoint Directeur scientifique chargé de coordonner les activités scientifiques. Spécialiste des Mycobactéries il a passé plus de vingt ans à l'Institut Pasteur. Sa mission sera de développer de nouvelles thématiques porteuses d'avenir.
- Alain GOUYETTE est nommé Directeur adjoint opérations. Il sera en charge du soutien technique et opérationnel des activités de recherche au sens large et de la gestion des travaux, notamment en ce qui concerne la planification des grands travaux.

## V - INFORMATIONS DIVERSES

Christian BRECHOT, directeur général de l'INSERM a inauguré l'unité INSERM en réseau "Pharmaco-épidémiologie et évaluation de l'impact des produits de santé sur les populations", le 19 novembre 2004. L'équipe de Didier GUILLEMOT (CeRBEP<sup>7</sup>, Institut Pasteur) constitue un des 4 pôles de ce projet. Elle sera chargée de coordonner l'axe

"Conséquence de l'exposition médicamenteuse sur le risque infectieux".  
Les 3 autres pôles sont les équipes de B. BÉGAUD (EA 3676, IFR 99, Université de Bordeaux), de L. ABENHAIM (CHU Cochin-Port Royal) et de J. BÉNICHOU (Université de Rouen) (Source : BIP 29/09/2004).

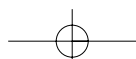
### MUSÉE PASTEUR

Le Musée Pasteur est une source de documentation inégalable.  
Pensez à en proposer la visite à vos proches, vos amis, vos enfants.

Ce musée propose des souvenirs pasteurien, des ouvrages, des objets pratiques et des supports pédagogiques.  
Ce sont des cadeaux très appréciés par vos collègues étrangers. Pensez à vous en munir lors de vos déplacements.

- Ouverture au public : de 14h à 17h, du lundi au vendredi (sauf en août et jours fériés)  
Tél. 01 45 68 82 82. Courriel : a.perrot@pasteur.fr

<sup>7</sup> Centre de Ressource en Biostatistiques, Epidémiologie et Pharmaco-épidémiologie appliquées aux Maladies Infectieuses.

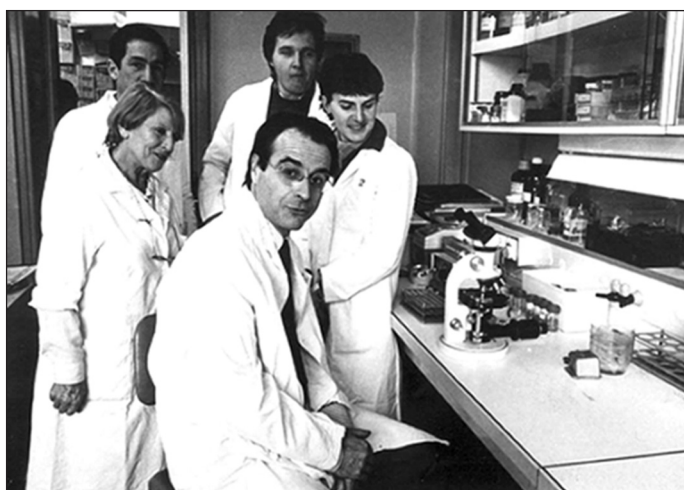




## TRIBUNE LIBRE

### A. EN SOUVENIR DE BRUNO HURTREL

Nous avons partagé, Bruno HURTREL, Jean-Claude MICHEL et moi des moments exceptionnels au Laboratoire de Biologie du BCG, dans l'unité d'Immunophysiologie cellulaire dirigée par Philippe LAGRANGE (Département de Biologie moléculaire de l'Institut Pasteur) (Photo 1). En arrivant du Brésil pour une période de coopération scientifique chez Ph. LAGRANGE,



**Photo 1 : Au laboratoire :**  
*au premier plan : Philippe LAGRANGE puis,  
 de gauche à droite : Mme GUICHARD et Catherine BOURRE,  
 au troisième plan Sylvio COSTA et Bruno HURTREL.*

j'ai rencontré Bruno qui avait la responsabilité de mettre au point toutes les tâches logistiques du laboratoire. L'organisation que j'ai trouvée à cette époque était certainement à la base de la production scientifique élevée et de qualité que nous avons observée dans les années 1978 à 1983. Le souci d'obtenir, avec Catherine BOURRE, les résultats des protocoles et tout ce qui pouvait compléter les travaux scientifiques, était stimulant. Les réunions à la fin de la journée avec Philippe LAGRANGE étaient toujours productives. Pour connaître un peu mieux Bruno, il y avait un moment spécial - le thé de quatre heures, préparé par M<sup>me</sup> GUICHARD - quand Bruno, avec humour, et souvent un peu d'ironie, laissait échapper son point de vue critique sur la vie contemporaine de notre société. Bruno était toujours disponible, particulièrement pour moi, pour m'aider à résoudre les problèmes que la bureaucratie peut parfois engendrer chez un chercheur étranger. Tous ceux d'entre nous qui l'ont connu appréciaient sa compétence et son désir de satisfaire de son mieux à nos demandes, souvent aidé par sa femme Maryse, qui était devenue aussi une collaboratrice des travaux du laboratoire.

Pour nous, la disparition d'un ami, c'est l'interruption d'un dialogue ; nous garderons cependant le souvenir des discussions passées, qui ne seront pas détruites malgré l'écoulement du temps. En nous associant à la grande peine de son épouse et de ses enfants, nous souhaitons que les souvenirs agréables et heureux qu'ils ont partagés avec Bruno puissent les aider à supporter son absence.

Sylvio Celso GONÇALVES DA COSTA

### B. ECHO DE PRESSE

*Le Monde* a publié, le 12 novembre 2004, dans sa rubrique "Horizons", sous la signature de Monsieur Paul BENKIMOUN, une page entière consacrée à l'Institut Pasteur, intitulée : **"La mue délicate de l'Institut Pasteur"**. *La fondation privée a longtemps mimé le système des organismes publics. Faute de subventions suffisantes, elle doit engager une restructuration difficile. Gros plan sur une institution méconnue*<sup>1</sup>.

L'auteur décrit bien les conceptions originales qui ont conduit à sa création et présidé à l'élaboration de ses objectifs et de ses structures, caractéristiques de l'esprit pasteurien et fondement de son "aura" internationale, et fait état des réflexions

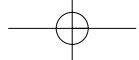
qu'il a recueillies auprès de Monsieur Philippe KOURILSKY, Mesdames Françoise BARRÉ-SINOSSI et Mary WEISS et Monsieur Jean-Paul LÉVY, ainsi qu'auprès de Monsieur Roland NAGEOTTE et de représentants d'autres syndicats.

Il relate les prises de position et les préoccupations des responsables de l'Institut, du corps des chercheurs et des membres du personnel au vu de l'évolution du statut et de la culture scientifiques, de la nature des projets et des moyens propres à leur mise en œuvre, tant au niveau national qu'au niveau mondial.

Jean-Claude KRZYWKOWSKI

NB. Depuis lors, de nouveaux articles sont parus dans divers organes de presse (*Le Journal du Dimanche, Le Figaro, l'Express...*) et, compte tenu du délai de mise en page de notre Bulletin, nous n'avons pu les analyser ici.

<sup>1</sup> Texte de l'article disponible sur demande au secrétariat de l'AAEIP.



## INFORMATIONS

### I - CONGRÈS ET COLLOQUES<sup>1</sup>

#### Mars 2005

■ 17-18 mars à Toulouse

**La mucoviscidose de l'enfant à l'adulte.**

⇒ Dr M. MURRIS-ESPIN, Centre de ressources et de compétences de la Mucoviscidose, Service de Pneumologie, Hôpital Larrey, CHU Toulouse. Tél. 05 61 34 47 54, courriel : murris.m@chu-toulouse.fr (Source : Bull. Soc. Fr. Microbiol., 19, 3, 2004).

#### Mai 2005

■ 27 mai à l'Institut Pasteur

**12<sup>ème</sup> Colloque sur le Contrôle épidémiologique des maladies infectieuses (CEMI 12)**

⇒ Groupe d'études épidémiologiques et prophylactiques (GEEP), 94195 Villeneuve Saint-Georges Cedex. Courriel : olivier.patey@chiv.fr ou dominique.mutti@chiv.fr

#### Juin 2005

■ 4-7 juin à Istanbul (Turquie)

**Vector-borne emerging and re-emerging pathogens and their infections**

⇒ Site web : fems-microbiology.org > Events > FEMS Meetings (Source : FEMS Circular 56 (July 2004), page 2).

■ 09-11 juin 2005 à Nantes

**52<sup>ème</sup> congrès de la SNFMI (French Society of Internal Medicine)**

Programme à télécharger en PDF - (64 ko)

⇒ Martine WAREMBOURG, Hôpital Claude Huriez, Service de Médecine Interne 59037 Lille Cedex. Tél. 03 20 44 50, téléc. : 03 20 88 21 21, courriel mwarembourg@univ-lille2.fr

#### Juillet 2005

■ 5-7 juillet à Lyon

**3<sup>ème</sup> conférence internationale sur la biologie des Nocardia (Nocardia'2005)**

⇒ Secrétariat de la SFM, 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. 01 45 68 81 79, téléc. 01 45 67 46 98, courriel : cmurphy@pasteur.fr (Source : Bull. Soc. Fr. Microbiol., 19, 3, 2004).

#### Août 2005

■ 28-31 août 2005 à Helsingoer (Danemark)

**2<sup>nd</sup> International Conference on Enterococci (ASM-FEMS)**

⇒ Site web : fems-microbiology.org > Events > FEMS Meetings (Source : FEMS Circular 56 (July 2004), page 2).

■ 28 août - 1<sup>er</sup> septembre 2005 à Egmond aan Zee (Pays-Bas)  
**8th Symposium on Lactic Acid Bacteria.**

⇒ Site web : fems-microbiology.org > Events > FEMS Meetings (Source : FEMS Circular 56 (July 2004), page 2).

#### Septembre 2005

■ 11 au 15 septembre 2005 à Marseille

**Medicine and Health in the Tropics.** Ce Congrès sera suivi le 16 septembre de la commémoration du Centenaire de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de Santé des Armées (Le Pharo),

Site www.iftm-pharo2005.org

### II. CONFÉRENCES

■ **Journées Nationales d'Infectiologie**

08-09 juin 2005 à Nice

⇒ Inscriptions (administratives) Nice Acropolis, Palais des Congrès et des Expositions, 1, esplanade Kennedy, BP 4083 - 06302 Nice Cedex 4. Tél. : 04 93 92 83 50, téléc. : 04 93 92 83 48

■ **Les mardis de l'Institut Pasteur**

⇒ Institut Pasteur, Centre d'information scientifique, 28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris. Tél. 01 40 61 33 33, courriel : info@pasteur.fr - Métro : Pasteur ou Volontaires - Bus : 95. Participation aux frais : 5 €, sans réservation

- 8 février 2005 à 14h30 : Des microorganismes qui tuent les insectes, par Bernard PAPIEROK,

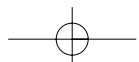
- 8 mars 2005 à 14h30 : Epidémies / la microbiologie au coeur du dispositif de contrôle, par Jean-Claude MANUGUERRA,

- 12 avril 2005 à 14h30 : Un voyage à l'étranger / ça se prépare !, par Paul-Henri CONSIGNY

- 10 mai 2005 à 14h30 : Paludisme / la plus ancienne maladie "émergente", par Robert MÉNARD, Catherine BOURGOIN et Pierre DRUILHE

- 14 juin 2005 à 14h30 : Infections intestinales / une meilleure compréhension pour une meilleure maîtrise, par Philippe SANSONETTI

<sup>1</sup> Les congrès et colloques ne sont mentionnés qu'une fois.







## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

### ■ Conférences du Musée Pasteur

⇒ Musée Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris. Tél. 01 45 68 82 83, courriel : [musee@pasteur.fr](mailto:musee@pasteur.fr) Par mesure de sécurité, la carte d'identité est demandée à l'entrée. Tarif : 5 €, sans réservation.

- 3 février 2005 à 15 h : PASTEUR /sauveur du vin français, par Elisabeth LIBER, conférencière
- 10 février 2005 à 14 h\* : Histoire de vaccins, par Evelyne BRES, conférencière
- 10 mars 2005 à 15 h : Les confidences de Madame PASTEUR, par Agnès DESQUAND, conférencière
- 17 mars 2005 à 15 h : De Madame BOUCICAUT à la Duchesse de WINDSOR, par Marie-Hélène MARCHAND, déléguée au Mécénat international

- 7 avril 2005 à 14 h\* : Histoire de vaccins, par Evelyne BRES, conférencière
- 28 avril 2005 à 15 h : La mode au XIXème siècle / la garde-robe de Monsieur et Madame PASTEUR, par Agnès DESQUAND, conférencière
- 12 mai 2005 à 14 h\* : Histoire de vaccins, par Evelyne BRES, conférencière.
- 12 mai 2005 à 15 h : Les fastes néo-byzantins du Mausolée de PASTEUR, par Agnès DESQUAND, conférencière
- 2 juin 2005 à 15 h : La révolution de la photographie au siècle de PASTEUR, par Agnès DESQUAND, conférencière
- 2 juin 2005 à 15 h : De Madame BOUCICAUT à la Duchesse de WINDSOR, par Marie-Hélène MARCHAND, déléguée au Mécénat international.

### III. ENSEIGNEMENT ET FORMATION<sup>2</sup>

#### ■ Institut Pasteur de Lille

⇒ Direction des Enseignements et de la Formation, M-F. TAHON, 1 rue du Professeur Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex. Tél. 03 20 43 89 21, téléc. 03 20 43 89 25.

##### A. MICROBIOLOGIE, HYGIÈNE ET SÉCURITÉ ALIMENTAIRE

###### • a Accréditation qualité

22-24 mars et 22-23 juin 2005 : Accréditation des laboratoires  
13-14 septembre et 27-28 septembre : Assurance qualité au laboratoire

###### • b Techniques d'analyses

21-25 novembre 2005 : Méthodes validées en microbiologie des aliments  
31 mars et 20-22 septembre 2005 : Hygiène et sécurité des aliments

9-20 mai et 23 mai-3 juin 2005 : Techniques d'analyses

7-8 juin 2005 : Contrôler l'air et les surfaces

14-15 juin et 7-8 décembre 2005 : Principaux microorganismes pathogènes

18-20 octobre 2005 : Biologie moléculaire : application à la microbiologie et aux OGM

22-23 novembre 2005 : Microbiologie prévisionnelle

###### • c. Hygiène et sécurité sanitaire

14-15 mars et 12-13 septembre 2005 : Surveillance : air-eaux-surfaces

4-6 avril et 5-7 septembre 2005 : Microbes et linge (module 1)

17-19 mai et 15-17 novembre 2005 : Qualité de l'air

23-25 mai et 3-5 octobre 2005 : Hygiène et stérilisation

6-10 juin 2005 : Surveillance : eaux

13-15 juin et 5-7 décembre 2005 : Microbes et linge (module 2)

##### B. HYGIÈNE HOSPITALIÈRE

8-9 novembre 2005 : Déchets en laboratoire et en milieu hospitalier  
(Source : Bull. Soc. Fr. Microbiol., 19, 3, 2004).

#### ■ Université Louis Pasteur, Strasbourg

⇒ Département d'Education permanente, 21 rue du Maréchal Lefebvre, 67100. Tél. 03 90 24 49 20, téléc. 03 90 24 49 20.

##### • Biologie et biotechnologie

14-18 mars 2005 : Interférence à l'ARN-siRNA : paramètres critiques et analyse de l'effet transitoire

1<sup>er</sup>-3 juin 2005 et 7-9 juin 2005 : La biologie cellulaire

6-9 juin 2005 : RMN et interactions biomoléculaires

6-10 juin 2005 et 12-16 juin 2006 : Profils d'expression de gènes par analyse de puces à ADN

7-10 juin 2005 et 13-16 juin 2006 : Génomique fonctionnelle et comparative

3-7 octobre 2005 : La technologie des biocapteurs

14-17 novembre 2005 : Notions indispensables de biologie

5-8 décembre 2005 : Bases moléculaires et approches techniques de l'étude de l'apoptose

14-18 février et 5-9 décembre 2005 : Extraction et purification des protéines

##### • Microbiologie

1<sup>er</sup>-3 juin 2005 : Identification des levures et des moisissures

14-17 juin 2005 et 13-16 juin 2006 : Génétique et biologie moléculaire de la levure

27-28 juin 2005 : Stérilisation des dispositifs médicaux

(Source : Bull. Soc. Fr. Microbiol., 19, 3, 2004).

#### ■ Université Paris 7-Denis Diderot

et 9-11 janvier 2006 : L'essentiel en génétique : des principes de base à l'application

et 23-27 janvier 2006 : Méthodes d'électrophorèse

⇒ Formation continue en biotechnologie, UFR de Biochimie, 2 place Jussieu, 75251 Paris Cedex 05. Tél. 01 44 27 57 75, téléc. 01 44 27 47 29

##### • Génie génétique

23-27 mai et 1<sup>er</sup>-2 juin 2005 : La cytométrie en flux (1) et (2)

16-24 juin 2005 : Le système double hybride dans la levure et dans la bactérie

10-14 octobre 2005 : Expression des protéines recombinantes : systèmes bactériens et système in vitro

18-24 novembre 2005 : Interactions protéine-protéine

28 novembre-3 décembre 2005 : Transfert de gènes eucaryotes : spécificité tissulaire (Source : Bull. Soc. Fr. Microbiol., 19, 3, 2004).

#### ■ Université Paris-Sud XI

⇒ Formation permanente, Centre scientifique d'Orsay, Université Paris-Sud, Les Algorithmes, 91405 Orsay Cedex. Tél. 01 69 35 60 00, téléc. 01 69 35 01 01, courriel : [fporsay@fp.u.psud.fr](mailto:fporsay@fp.u.psud.fr)

6-10 juin 2005 : La spectrométrie de masse

20-24 juin 2005 : les risques au laboratoire de biologie : détection des produits toxiques (Source : Bull. Soc. Fr. Microbiol., 19, 3, 2004).

<sup>1</sup> Musée des Applications de la Recherche, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes-la-Coquette. Tél. 01 47 01 15 97 ; bus : 360-460-026 ; SNCF : Garches-Marnes. Tarif : 5 €, sans réservation.

<sup>2</sup> Enseignements autres que ceux dispensés à l'Institut Pasteur à Paris (pour ces derniers, voir le chapitre "Nouvelles de l'Institut Pasteur/Enseignement").



## LIVRES

### NOS LECTURES

❑ MÉDECIN LIEUTENANT AU 1<sup>ER</sup> BATAILLON MUONG - Indochine (1954-1955).

André THABAUT\*. L'Harmattan Ed., Paris. 2004, 189 pages.

On s'attendait plutôt à ce qu'André THABAUT, bactériologiste militaire, infectiologue, spécialiste de l'antibiothérapie et ancien rédacteur en chef de *"La lettre de l'infectiologue"*, nous livre le fruit de ses réflexions sur sa carrière hospitalière ou l'évolution de la microbiologie. En fait, il a choisi de nous raconter, dans un style vif, précis et non dénué d'humour ou de nostalgie, les quelques mois qu'il a passés, en 1954, comme médecin du Premier bataillon muong, dans le delta du fleuve rouge. Comme médecin de bataillon (autrefois, on parlait de "médecin de l'avant", mais dans cette guerre, il n'y avait ni avant ni arrière, ni d'ailleurs de côtés), il a vécu le "train-train" journalier du ramassage des blessés, des vertus du "dolosal-phénergan", des ouvertures de route, des départs en jeep sanitaire au petit matin dans le crachin, des angoisses de la nuit, mais aussi la franche camaraderie des officiers français détachés dans ce bataillon d'élite.

Les muongs, ethnie farouchement anti-vietminh, ne sont pas, en effet, des Vietnamiens, bien qu'ils parlent une langue voisine de ces derniers. Ce sont de fiers montagnards de la région de Hoa Binh, vivant dans un habitat sur pilotis, regroupés en villages entourés de palissades. Chasseurs-cueilleurs, ils peuvent se muer en farouches guerriers. Intégrés dans le Corps Expéditionnaire français, ils n'ont cessé de se battre avec courage, de 1948 à 1954, au sein du GM 3, le groupe mobile du Général VANUXEM. Après l'armistice (27 juillet 1954), ils ont, pour beaucoup, rejoint le Sud-Vietnam, comme les autres unités du Corps Expéditionnaire.

Le premier bataillon muong ayant été dissout, A. THABAUT est affecté sur les hauts plateaux et fait connaissance avec d'autres montagnards du Sud de l'Indochine à Ban Me Thuot et à Pleïku, appréciant le charme des jeunes filles Sédang et, beaucoup moins, l'horrible sacrifice rituel du buffle pratiqué par ces "moïs".

Au fil des combats et des affectations, il retrouve des médecins issus comme lui des écoles de Santé militaires de Lyon et de Bordeaux : GRATALOUP, PATROUILLEAU, BEYTOUT et surtout PERROT, son prédécesseur au 1<sup>ER</sup> muong, prisonnier des Viets pendant de longues années...

Petit livre excellent, illustré pour l'essentiel de photographies de l'auteur, écrit 50 ans après la fin de cette "guerre sans haine", il nous montre que les anciens médecins du Corps Expéditionnaire n'ont pas honte de ce qu'ils ont pu faire sur cette terre si éloignée de la France, mais si attachante, soignant et réconfortant tant de malades et de blessés, de toutes nationalités.

L'ouvrage d'André THABAUT se termine par un glossaire et un répertoire des abréviations, ce dernier bien utile pour s'y retrouver dans les sigles militaires : P.A., P.I.M., D.Z.,

etc. La carte de la page 140 permet aussi de suivre les déplacements de l'auteur dans le delta du fleuve rouge, le long de la RC 5 et de la RP 39, pas toujours évidents même pour ceux qui ont connu le terrain.

Professeur Claude CHASTEL ([chastelc@aol.com](mailto:chastelc@aol.com))

❑ LES RISQUES N.R.B.C. - Savoir pour agir  
Sous la direction de Y. BUISSON\*, Editions X.M.E.  
89, rue Gabriel Péri, 92210 Montrouge

Les risques de nature nucléaire, radiologique, biologique ou chimique, sont regroupés sous le sigle N.R.B.C. Ils représentent une menace terrifiante pour notre humanité. Il convient de les évaluer objectivement pour assurer une prévention efficace ou conduire un traitement de masse adapté dans le cadre de désordres sociaux ou de conflits toujours menaçants. C'est le mérite du Professeur Yves BUISSON d'avoir pris la direction d'un groupe d'une vingtaine de spécialistes du Service de Santé des Armées pour mettre à la disposition de tout public un document dense, très complet, mais aussi très clair avec de bons schémas. Evaluer les risques par une bonne connaissance est bien sûr indispensable ; dépister, identifier l'agression n'est pas toujours facile, assumer un traitement des victimes dans un contexte d'agression de masse suppose une bonne logistique. Les divers chapitres ont le mérite de la clarté et ce livre de référence peut s'adresser à un large public, du secouriste au médecin, de l'hygiéniste à l'expert, à tous les responsables de la sécurité en milieu industriel ou dans la vie quotidienne. La réussite d'une réponse à une agression N.R.B.C. n'est heureusement pas toujours facile, mais on ne saurait négliger les risques d'utilisation toujours craints des armes non conventionnelles dans les conflits de notre monde troublé ou, plus modérément, dans les attentats redoutés.

La place faite aux risques biologiques est réaliste, complète dans sa présentation schématique. Les biologistes pasteuriens trouveront dans les chapitres concernés matière à réflexion quant à l'utilisation agressive artificielle des bactéries, virus et toxines. Pour l'anecdote, n'oublions pas que PASTEUR lui-même n'avait pas résisté à la tentation d'utiliser un agent bactérien, celui du choléra des poules, pour lutter contre la prolifération des lapins sur les terres de Madame veuve POMMERY à Reims, et même un peu plus tard en Australie. Nous ne laisserons pourtant pas à PASTEUR la responsabilité d'une première agression biologique artificielle. Avant lui, des tentatives empiriques de reproduction des épidémies à des fins guerrières ont jalonné l'histoire de notre humanité.

Les auteurs des *Risques N.R.B.C. - Savoir pour agir* nous ont livré, sous la direction d'Yves BUISSON, un document de qualité destiné à un large public de responsables de la santé.

Notons encore que le livre est accompagné d'un CD-Rom avec des vidéos commentées par les auteurs.

Professeur H.M. ANTOINE



**ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE  
DE FORMATION CONTINUE "REGAIN"**

**Bulletin d'inscription 2004-2005**

Exemplaire à renvoyer au  
Secrétariat de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur  
28, rue du Docteur Roux • 75724 PARIS Cedex 15

NOM ..... PRENOM .....

ADRESSE .....

TELEPHONE ..... TELECOPIE .....

COURRIEL ..... MEMBRE AAEIP oui  non

ANNEE DE COURS IP ..... AUTRE .....

FORMATION DE BASE ..... FONCTION .....

- s'inscrit au(x) stage(s) suivant(s) [cocher les cases correspondantes sur le tableau ci-dessous]
- joint **obligatoirement un chèque de caution de 57,50 €\*.** Toute demande de stage incomplète sera renvoyée.
- joint un bordereau officiel de prise en charge de l'organisme payeur
- ou adresse de facturation .....

Date :

Signature :

\* le chèque de caution sera rendu à l'issue du stage effectué ou du dernier s'il y en a eu plusieurs.

	STAGES	DATES - DURÉE	COÛT <sup>1</sup>	
1	Diagnostic prénatal des infections virales et des infections virales néonatales (Parvovirus, cytomegalovirus, rubéole, VZV). Aspects techniques et législatifs	(téléphoner au secrétariat de l'AAEIP pour fixer un R.V.) <i>1/2 journée</i>	57,50 €	

**<sup>1</sup> Rappel :**

- Pour les anciens élèves de l'Institut Pasteur membres de notre Association, le coût est de 115 euros par journée de stage et de 57,50 euros pour les stages d'une demi-journée.
- Pour les autres biologistes, le coût est majoré de 66 euros pour l'année (ce qui correspond à la cotisation annuelle versée par les membres de l'AAEIP). Le prix est donc de 181 euros pour la première journée d'un stage et retombe à 115 euros pour les journées suivantes ; si le premier stage est d'une demi-journée, le montant est de 123,50 euros.



	STAGES	DATES - DURÉE	COÛT <sup>1</sup>	
2	La diversité du virus de l'immunodéficience humaine. Situation actuelle et conséquences biologiques	Vendredi 14 janvier 2005 <i>1/2 journée</i>	57,50 €	
3	Prise en charge au laboratoire de bactériologie des infections osseuses	Vendredi 28 janvier 2005 <i>1/2 journée</i>	57,50 €	
4	Infections bactériennes d'origine génitale du couple mère-enfant : recommandations ANAES récentes	Vendredi 18 février 2005 <i>1 journée</i>	115 €	
5	Les nouvelles bêta-lactamases transférables chez les entérobactéries. Actualités 2004	Jeudi 17 mars 2005 <i>1/2 journée</i>	57,50 €	
6	Actualités sur <i>Chlamydia trachomatis</i> et la maladie de Nicolas Favre	Lundi 4 avril 2005 <i>1/2 journée</i>	57,50 €	
7	Gestion d'une crise sanitaire majeure (comme celle du SRAS 2003)	Mardi 10 mai 2005 <i>1/2 journée</i>	57,50 €	
8	Place d'Internet dans un laboratoire de bactériologie	Juin 2005 <i>1 journée</i>	115 €	
9	Création et gestion d'un Centre de ressources biologiques	Semaine du 11 au 15 avril 2005 <i>1/2 journée</i>	57,50 €	

**Suggestions de sujets de stages pour l'année universitaire 2005-2006**

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....



## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

**PRÉSIDENT FONDATEUR : Pierre BRYGOO**, Docteur en Médecine †  
**PRÉSIDENT D'HONNEUR : Professeur Philippe KOURILSKY**, Directeur général de l'Institut Pasteur

### CONSEIL D'ADMINISTRATION

#### ----- CONSEILLERS ELUS ET CONSEILLERS A VIE\* -----

##### A) MEMBRES DU BUREAU

- Président : **Michel DUBOS**, Docteur en médecine
- Vice-présidents : **Jean-Luc GUESDON**, Docteur ès sciences  
 Pr. **Pierre SALIOU**, Docteur en médecine
- Trésoriers : **Jean-Paul PENON**, Docteur en pharmacie  
**Robert LE VAGUERESSE**, Docteur en médecine
- Secrétaires généraux :  
**Alain CHIPPAUX**, Docteur en médecine  
 Professeur **Philippe LAGRANGE**, Docteur en médecine  
 assistés de **Jean-Claude KRZYWKOWSKI**, Pharmacien
- Archivistes : **Alain CHIPPAUX**, Docteur en médecine  
**Jean-Claude KRZYWKOWSKI**, Pharmacien

##### B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

- Entraide : **Jean-Paul SALEUN**, Docteur en médecine
- Regain : Pr. **Marie-José SANSON-LE PORS**, Docteur en médecine
- Admissions : **Michel BERNADAC**, Docteur vétérinaire
- Finances : **Jean-Paul PENON**, Docteur en pharmacie
- Informatique et multimédia : **Philippe CRUAUD**,  
 Docteur en pharmacie
- Activités culturelles : **Andrée DEVILLECHABROLLE**,  
 Docteur en médecine
- Régionalisation : Pr. **Pierre SALIOU**, Docteur en médecine
- Bulletin : **Paulette DUC-GOIRAN**, Docteur en médecine
- Stagiaires et Relations internationales :  
**Mireille HONTEBEYRIE**, Docteur en pharmacie  
**Christel DEPIENNE**, Ingénieur agronome
- Annuaire : **Bernard VACHER**, Docteur vétérinaire\*

##### C) AUTRES CONSEILLERS

- Professeur **Henri Michel ANTOINE**, Docteur en médecine\*
- Professeur **Edith BAR-GUILLOUX**, Docteur ès sciences
- Professeur **Michel BARME**, Docteur en médecine
- Paul T. BREY**, Docteur ès Sciences
- Damien CARLIER**, Docteur vétérinaire
- Philippe DESPRES**, Docteur ès sciences
- Robert DUMAS**, Docteur en pharmacie
- Professeur **André EYQUEM**, Docteur en médecine
- René GAUMONT**, Docteur vétérinaire
- Valérie GUEZ**, Docteur ès sciences
- Maurice HUET**, Docteur en médecine
- Pierre INIGUEZ**, Docteur ès sciences
- Yvonne LE GARREC**, Docteur en pharmacie\*
- Claude MARQUETTY-MECHALI**, Pharmacien
- Professeur **Alain PHILIPPON**, Docteur vétérinaire
- François POTY**, Docteur en médecine
- Jean-Yves RIOU**, Docteur en médecine
- Françoise TAILLARD**, Docteur en médecine
- Jacques THÉBAULT**, Docteur en pharmacie\*
- Daniel VIDEAU**, Docteur vétérinaire\*
- Stephan ZIENTARA**, Docteur vétérinaire

#### ----- CONSEILLERS DESIGNES PAR LA DIRECTION DE L'INSTITUT PASTEUR -----

**Marie-Hélène MARCHAND**, Directeur-délégué à la Communication

**Isabelle SAINT GIRONS**, Directeur de l'Enseignement

#### ----- CONSEILLERS HONORAIRES -----

**Marie-Claire CARRÉ**, Docteur en médecine  
 Pr. **Bernard DAVID**, Docteur en médecine  
 Pr. **Jean-Claude TORLOTIN**, Docteur en pharmacie

Pr. **Pierre VERGEZ**, Docteur en médecine  
**Pierre VILLEMIN**, Docteur vétérinaire  
 Pr. **Elie L. WOLLMAN**, Sous-directeur honoraire de l'Institut Pasteur

### BIENFAITEURS

Nous remercions la Direction générale de l'Institut Pasteur et l'institution de Retraite ARRCO du groupe Malakoff, ainsi que les nombreux amis qui contribuent généreusement au succès des activités de l'Association.

### ADRESSE ET SECRÉTARIAT

**AAEIP**, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15  
 Tél. et télécopie : 01.43.27.72.37 - Tél. 01.45.68.81.65. Site Web : <http://www.pasteur.fr>, rubrique "Enseignement"  
 CCP : 13.387.59 D Paris

**SECRÉTARIAT : Véronique CHOISY** - courriel : [vchoisy@pasteur.fr](mailto:vchoisy@pasteur.fr)