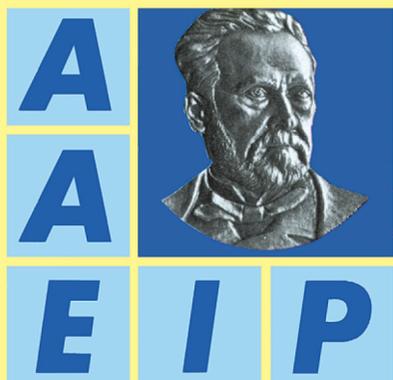


---

# ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

---



**SEPTEMBRE 2005**

**Vol. 47 - N° 184**

**BIOFILMS**

---



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

## SOMMAIRE

<b>LE MOT DU PRÉSIDENT</b>	p. 103	<b>HISTOIRE</b>	
<b>EDITORIAL : "BIOFILMS"</b>	p. 105	● <b>LUCIEN CUENOT ET CHARLES NICOLLE : DEUX DESTINS PARALLELES</b>	p. 121
<i>Jean-Marc GHIGO</i>		<i>Annette CHOMARD-LEXA</i>	
● <b>BIOFILMS FONGIQUES - Comprendre leur biologie pour une meilleure prise en charge des infections nosocomiales ?</b>	p. 106	<b>VIE DE L'ASSOCIATION</b>	p. 125
<i>Christophe d'ENFERT</i>		<b>NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR</b>	
● <b>L'ETUDE DES BIOFILMS A L'HOPITAL - Quel intérêt pour la prévention des infections nosocomiales ?</b>	p. 112	* Enseignement	p. 129
<i>Emmanuelle GIROU</i>		* Recherche	p. 133
● <b>BIOFILMS EN INDUSTRIE AGRO-ALIMENTAIRE</b>	p. 115	* International	p. 134
<i>Brigitte CARPENTIER</i>		<b>TRIBUNE LIBRE</b>	
● <b>UN ORGANISME DE LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION : L'ASPEC</b>	p. 119	● La pratique médicale en Albanie	p. 138
<i>Alain LAVERGNE</i>		<i>As Arben HOXHA</i>	
		● Un dessin de Jean-Marie GUERAUD	p. 141
		<b>INFORMATIONS</b>	p. 142
		<b>LIVRES</b>	
		● Nos lectures	p. 144
		● Parutions récentes	p. 146
		<b>CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT</b>	p. 148

### 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 48 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0 310 G 86175 - Dépôt légal 3<sup>ème</sup> trimestre 2005

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 UE.

*Ingenia*

- **Isolateur - Isolator**
- **Module Ventilé - Ventilated Module**
- **Station de Change - Cage Changing Unit**
- **PSM Classe 3 - BSC Class 3**
- **Porte de Transfert - Rapid Transfer Port**
- **Conteneur de Transfert - Rapid Transfer Container**
- **Stérilisateur - Steriliser**
- **Animalerie Clé en Main - Prefabricated Building**
- **Portoirs ventilés - Ventilated Racks**
- **Cages et accessoires - Cages and Accessories**
- **Etudes de projet - Project Study**



*Satisfaire un monde de différences*

15, rue Léon Geffroy – Bât. E1 – F-94400 VITRY-SUR-SEINE – FRANCE  
 Tél. : +33 (0) 1 47 18 19 99 – Fax : +33 (0) 1 47 18 19 98 - e-mail : [info@ingenia.fr](mailto:info@ingenia.fr) – Web : [www.ingenia.fr](http://www.ingenia.fr)



CENTRE NATIONAL  
 DE LA RECHERCHE  
 SCIENTIFIQUE

## CNRS Formation Entreprises

- du 6 au 10 mars 2006 à MARSEILLE (13) **Connaissance de l'animal de laboratoire : méthodologie expérimentale. Programme de base niveau I**
- du 13 au 16 mars 2006 à ORLEANS (45) **Imagerie du petit animal sous statut sanitaire contrôlé**
- du 21 au 22 mars 2006 à ORLEANS (45) **Application du dichroïsme circulaire à l'étude des molécules biologiques**
- du 27 au 31 mars 2006 à PARIS (75) **Caractérisation des protéines par spectrométrie de masse dans le contexte de la protéomique**
- du 4 au 6 avril 2006 à ORSAY (91) **Application de la microcalorimétrie à l'étude des molécules biologiques**
- du 15 au 19 mai 2006 à GIF SUR YVETTE (91) **Les puces à ADN : théorie et pratique**
- du 15 au 19 mai 2006 à MARSEILLE (13) **Connaissance de l'animal de laboratoire : méthodologie expérimentale. Spécialisation chirurgie niveau I**
- du 29 mai au 2 juin 2006 à ORSAY (91) **Stratégies d'analyse et d'identification des protéines**
- du 12 au 16 juin 2006 à PARIS (75) **RMN et modélisation de biopolymères**
- du 13 au 17 novembre 2006 à GIF SUR YVETTE (91) **Immunoprécipitation de la chromatine (ChIP)**

**Catalogue, programmes et inscriptions :**

**CNRS Formation Entreprises** Avenue de la Terrasse Bât. 31 91198 Gif-sur-Yvette Cedex

Tél. : 01 69 82 44 55 - Fax : 01 69 82 44 89

Internet : <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr>



Madame le Professeur **Alice DAUTRY** est nommée **Directrice générale de l'Institut Pasteur**<sup>1</sup>  
à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2005,

Au nom de tous les membres de l'AAEIP, je prie **Madame DAUTRY**<sup>2</sup> de bien vouloir trouver ici l'expression de nos chaleureux compliments, nos souhaits de réussite complète dans ses nouvelles fonctions et l'assurance de notre fidèle dévouement au rayonnement des missions pastoriennes. *Michel DUBOS*

## LE MOT DU PRÉSIDENT

### Parrainage... et injection de rappel

**N**otre Assemblée générale du 23 septembre dernier a été particulièrement animée et je tiens à en remercier tous les membres présents. Le sujet qui a suscité le plus large débat concerne l'érosion lente mais régulière du nombre de nos adhérents. Il s'agit là d'un constat que partagent la plupart des associations d'anciens élèves et dont l'origine tient à des raisons d'ordre sociétal mais, également, à des causes spécifiques de l'association concernée. Il convient encore de distinguer, sur ce dernier point, celles liées au fonctionnement de ce groupement et celles liées à l'institution d'où sont issus les anciens élèves, et notamment les caractéristiques de son enseignement.

L'enseignement dispensé à l'Institut Pasteur reste fidèle à la volonté de ses fondateurs : assurer une formation solide et utile basée sur la rigueur et l'excellence, en développant largement les aspects méthodologiques et en instaurant d'étroites relations entre maîtres et élèves. Cependant, pour répondre à divers besoins, de nouveaux cours sont apparus, généraux ou spécialisés, d'autres ont été supprimés, d'autres encore ont eu une durée abrégée. Cette restructuration progressive de l'enseignement s'est accompagnée d'une évolution dans la formation universitaire des élèves (ceux ayant une orientation médicale devant minoritaires) et dans leurs motivations à souhaiter une formation à l'Institut Pasteur.

Je ne me livrerai pas ici à l'analyse détaillée de l'impact de ces changements sur le nombre de demandes d'adhésion à l'AAEIP. J'aurai l'occasion de revenir sur cette question et de proposer diverses orientations, mais les éléments d'évolution ne dépendent de nous à aucun degré et il nous appartient de nous y adapter. **Il est néanmoins possible, et dès aujourd'hui, d'améliorer la situation, moyennant un effort de chacun d'entre nous pour convaincre des collègues de notre entourage d'apporter leur soutien actif à l'AAEIP.** Précisons (sans aucune malice !) qu'il sera procédé à une réduction de cotisation pour tout parrainage de nouvelle adhésion ou de nouvel abonnement à notre Bulletin<sup>3</sup>.

La plupart d'entre vous disposent d'arguments convaincants capables de décider les indécis à nous rejoindre et ne sont donc pas concernés par la suite de mon propos.

Par contre, certains, et notamment parmi les plus jeunes, gagneront à subir une « injection de rappel » concernant la genèse, l'objectif et les principales activités de notre Association pour accroître leurs chances de succès dans leur campagne de recrutement... A ceux-ci, oublieux ou insuffisamment informés, je redirai ou préciserai que l'AAEIP est le fruit de la réflexion d'un petit groupe d'amis du « Grand Cours » de l'Institut Pasteur, qui ont éprouvé le besoin de rassembler tous ceux qui ont reçu l'enseignement direct (non livresque) théorique et pratique, des méthodes et des disciplines pastoriennes. L'ambition est alors de maintenir et de développer les contacts entre l'Institut Pasteur et tous ceux qui, à travers le monde, lui doivent leur formation. Cinquante ans après sa création, l'AAEIP compte un millier d'adhérents répartis sur les 5 continents et représentant 53 nationalités, solidaires et unis par un objectif commun : le service de la culture pastorienne. Servir une culture, c'est se réclamer d'un héritage et participer à son entretien. L'AAEIP atteint cet objectif grâce à diverses activités basées notamment sur le maintien d'un contact entre tous ses membres (publication du Bulletin trimestriel, édition de l'annuaire, animation de réunions scientifiques régionales...) et sur l'existence de services d'entraide (bourses accordées à des étudiants pour les aider à bénéficier des enseignements de l'Institut Pasteur, stages « Regain » de formation continue, diffusion d'offres et de demandes d'emploi ou de logement...). Il convient d'ajouter que l'appartenance à notre Association permet d'entretenir ou de tisser de forts liens de sympathie et souvent d'amitié entre tous les membres, quels que soient leur âge et leur parcours professionnel. Sachez enfin que l'AAEIP jouit d'une grande notoriété, tant en France qu'à l'étranger, et que la direction de l'Institut Pasteur la considère comme un partenaire privilégié qui contribue au rayonnement des missions pastoriennes.

Vous voici donc tous armés pour faire connaître notre Association ou rappeler son existence et pour donner envie d'y adhérer<sup>4</sup>. Par votre force de persuasion, vous complétez les mesures qu'entend adopter le Conseil d'Administration pour conforter nos ressources, renforcer nos moyens d'action et continuer à assumer notre mission.

Votre attachement aux valeurs que nous défendons est un gage de confiance dans l'avenir.

Docteur Michel DUBOS

<sup>1</sup> Voir rubrique « Nouvelles de l'Institut Pasteur », page 126

<sup>2</sup> Elève du cours « Microbiologie générale » de l'Institut Pasteur (1974-1975).

<sup>3</sup> Voir modalités page 146

<sup>4</sup> Des plaquettes de présentation de l'AAEIP peuvent vous être adressées sur demande à notre secrétariat.

# NOUVEAU !

## Détection de legionella par PCR\*

*La solution simple clé en main*

- Kit complet prêt à l'emploi  
(extraction - amplification -  
détection - contrôle interne)
- Conforme au projet  
de norme XP T 90-471
- Coût analytique dégressif
- Détection de *Legionella  
pneumophila*  
et *Legionella spp.*
- Résultats en moins  
de 3 heures
- Détection qualitative  
par PCR classique  
ou quantitative par  
PCR temps réel



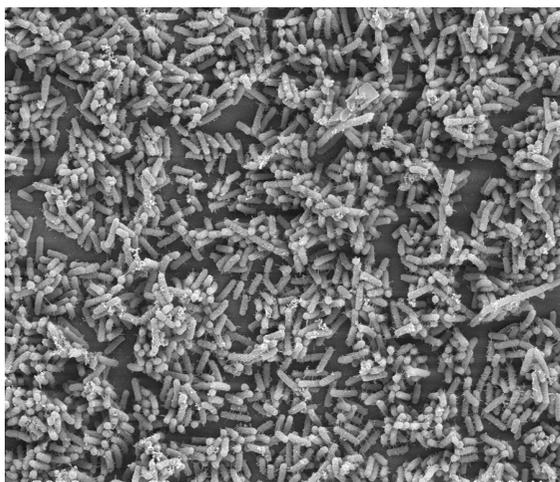
Gamme complète réactifs,  
consommables et équipements  
conforme à la norme NF T 90-431

\* Les procédés PCR et PCR temps réel sont couverts  
par des brevets détenus par Hoffmann-La-Roche Inc.



Rue Maryse Bastié • Ker Lann  
CS 17219 • 35172 Bruz Cedex  
Tél. : 02 23 50 12 12 • Fax : 02 23 50 12 00  
e-mail : [aes@aeslaboratoire.com](mailto:aes@aeslaboratoire.com)  
<http://www.aeslaboratoire.com>

IF091A



**Biofilm *E. coli* X2000** : M. électronique à balayage  
(JM GHIGO, IP, Brigitte ARBEILLE, UFR Médecine,  
U. F. Rabelais, Tours).

## EDITORIAL

Jean-Marc GHIGO  
Groupe de Génétique des Biofilms  
Institut Pasteur, Paris<sup>1</sup>

La microbiologie doit sans aucun doute beaucoup aux études réalisées en laboratoire sur des cultures pures et dans des milieux liquides. Cependant, depuis quelques années, la communauté scientifique a progressivement pris la mesure de l'impact environnemental des biofilms, communautés de micro-organismes fixés sur des surfaces naturelles ou artificielles. La forme libre et planctonique de ces micro-organismes ne constitue probablement qu'une partie réduite de leur cycle de vie, une phase où elles vont en fait se déplacer d'une surface à une autre. Mais la partie la plus importante de ce cycle est représentée par le mode de vie biofilm où ces populations souvent mixtes et hétérogènes, constituées de bactéries, champignons, algues monocellulaires, ou protozoaires, sont englobées dans une matrice extracellulaire, riche en eau, en sucres, en protéines. En se développant en épaisseur, les conditions de vie au sein du biofilm se distinguent des conditions de vie planctonique en termes de pH, de nutriments, d'oxygène. Les micro-organismes du biofilm acquièrent alors des propriétés biologiques particulières que de nombreuses équipes cherchent actuellement à caractériser.

Les biofilms sont présents dans tous les environnements où ils constituent l'essentiel de la biomasse et se développent associés à des surfaces minérales, mais également végétales (surface des feuilles) ainsi qu'animales (surfaces des muqueuses, surfaces dentaires etc.). Le plus souvent inoffensifs, les biofilms jouent un rôle écologique capital et contribuent très largement au bon fonctionnement de la plupart des écosystèmes en participant, notamment aux cycles du carbone, de l'eau. D'ailleurs, depuis de nombreuses années, le traitement de nos eaux usées s'effectue grâce à l'utilisation empirique de l'activité épuratrice des biofilms bactériens.

Mais, les biofilms représentent également une importante source de nuisance dans les environnements humains où, particulièrement tolérants à toutes sortes de stress (dessiccation, carence en nutriments, exposition aux acides, agents antibactériens, etc.), ils sont très difficiles à éliminer.

Les biofilms posent ainsi des problèmes dans de nombreux secteurs de l'industrie. Associés à des surfaces métalliques, les biofilms de bactéries anaérobies vont être à l'origine de réactions chimiques corrosives qui sont susceptibles d'obturer et de contaminer durablement les systèmes de circulation de fluides. Dans l'industrie agro-alimentaire, les biofilms constitués d'organismes pathogènes représentent un problème sanitaire sérieux ainsi que le montre l'article du Docteur Brigitte CARPENTIER.

On estime que jusqu'à 60 % des infections acquises à l'hôpital (infections nosocomiales) pourraient impliquer des biofilms. De nombreux problèmes associés au développement de biofilms en milieu médical ont pour origine leur résistance extrêmement élevée aux agents antibactériens (antibiotiques et désinfectants). En particulier, il a été montré que les biofilms bactériens et fongiques résistent alors à des taux d'antibiotiques jusqu'à mille fois supérieurs à ce qu'il est nécessaire d'utiliser sur des bactéries planctoniques. Probablement multifactorielle, cette résistance accrue est liée aux conditions de vie dans le biofilm (hétérogénéité, accès aux nutriments, oxygène etc.) qui modifient les propriétés physiologiques des micro-organismes et induisent des mécanismes de résistance spécifiques qui s'ajoutent aux mécanismes de résistance connus.

Ainsi, en se développant sur les cathéters, prothèses et autres implants, les biofilms bactériens et fongiques représentent, non seulement une source potentielle de problèmes mécaniques, mais également des réservoirs à l'origine d'infections récurrentes susceptibles de demeurer et de relâcher des bactéries pathogènes. Ces aspects sont clairement exposés dans l'article du Docteur Emmanuelle GIROU.

La reconnaissance du biofilm comme source d'échecs thérapeutiques et de récurrences a dynamisé la recherche sur ce mode de vie et de nombreuses équipes ont, à présent, développé des approches génétiques afin d'identifier, au niveau moléculaire, des fonctions impliquées dans la formation de biofilms (adhésines) ou la régulation du passage de la vie libre à la vie fixée. Ces études sont souvent réalisées dans des modèles expérimentaux simples, mais pertinents, en utilisant des bactéries ou des levures modèles comme les bactéries *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, ou les levures pathogènes *Candida albicans* ou *C. glabrata*, organismes qui forment des biofilms sur différents implants médicaux et sont responsables d'infections nosocomiales.

Dans un article qui illustre parfaitement l'apport des approches génétiques et génomiques à la compréhension du mode de vie biofilm, le Docteur Christophe d'ENFERT présente les progrès réalisés dans l'étude de la formation des biofilms par les levures pathogènes telles *Candida albicans*. Au-delà de la formation du biofilm lui-même, l'apport de ces travaux réside également dans la caractérisation de propriétés et fonctions nouvelles acquises par les micro-organismes lorsqu'ils vivent en communautés fixées. Ces études présentent un intérêt tant fondamental que médical et elles constituent un préalable indispensable au développement de stratégies destinées à prévenir ou contrôler la formation de biofilms.

La lutte contre les biofilms constitue ainsi un défi de Santé Publique majeur qui devra être relevé et qui méritait d'être abordé dans le cadre de ce Bulletin de l'AAEIP consacré à ce sujet.

La lutte contre les biofilms constitue ainsi un défi de Santé Publique majeur qui devra être relevé et qui méritait d'être abordé dans le cadre de ce Bulletin de l'AAEIP consacré à ce sujet.

<sup>1</sup> Département de Microbiologie Fondamentale et Médicale, URA CNRS 2172.



## BIOFILMS FONGIQUES : COMPRENDRE LEUR BIOLOGIE POUR UNE MEILLEURE PRISE EN CHARGE DES INFECTIONS NOSOCOMIALES

Christophe d'ENFERT<sup>1</sup>  
Institut Pasteur, Paris

### RÉSUMÉ

Les levures pathogènes, et plus particulièrement celles du genre *Candida*, sont à l'origine d'infections diverses dont les formes les plus graves contractées à l'hôpital ont vu leur nombre augmenter de façon importante au cours des 25 dernières années. Parmi les facteurs de risque des candidoses nosocomiales, la formation de biofilms sur différentes sortes d'implants est reconnue comme un problème majeur. Ces structures tri-dimensionnelles constituées de cellules levuriformes et filamenteuses présentent une forte réduction de la sensibilité à la plupart des agents antifongiques disponibles en clinique et constituent donc une source d'échecs thérapeutiques et de récurrences. Les progrès récents faits dans l'étude de la formation des biofilms par les levures du genre *Candida* suggèrent que cette diminution de la sensibilité aux antifongiques résulte à la fois de l'expression de pompes à efflux et de modifications de la physiologie des cellules qui constituent le biofilm. La génomique fonctionnelle désormais possible pour les espèces *Candida albicans* et *Candida glabrata* a permis d'identifier certains gènes impliqués dans les étapes d'adhésion au substrat sur lequel se développe le biofilm et de mise en place de leur structure tri-dimensionnelle ainsi que des gènes dont on peut suspecter qu'il participent à la physiologie particulière du biofilm.

### I. INTRODUCTION

Le domaine de l'inféctiologie a été bouleversé au cours des 25 dernières années par l'augmentation considérable du nombre d'infections contractées à l'hôpital (infections nosocomiales). Cette augmentation est un des revers du bénéfice apporté par l'utilisation de traitements très immunosuppresseurs et de l'emploi toujours plus important de procédures invasives dont la conjonction permet à un certain nombre de microorganismes, dont certains appartiennent aux flores commensales de l'homme, de provoquer des infections disséminées. Au côté d'infections bactériennes, on a vu apparaître, dès le début des années 1980, un nombre en constante augmentation d'infections systémiques d'origine fongique, principalement causées par les levures du genre *Candida* [49]. Ces levures, plus particulièrement *Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* et *Candida tropicalis*, sont considérées comme la troisième ou quatrième cause des septicémies acquises à l'hôpital [20]. Les candidémies sont encore aujourd'hui des infections dévastatrices, associées à une mortalité comprise entre 30 et 60% du fait, en partie, d'un diagnostic souvent tardif et d'une efficacité limitée des antifongiques disponibles (azoles, polyènes, échinocandines) dans les conditions de l'infection [22].

La présence d'implants de différente nature (chambres implantables, cathéters intravasculaires...) est un des facteurs de

risque majeur de candidémies [29]. Ces implants constituent des substrats sur lesquels les *Candida* pathogènes peuvent adhérer et se développer pour former un biofilm, autrement dit une communauté microbienne incluse dans une matrice exopolymérique, se développant en association avec une surface et présentant des caractéristiques phénotypiques la distinguant des cellules se développant librement (planctoniques) [18, 48]. Il est maintenant acquis que les biofilms formés sur les cathéters veineux centraux par les différentes espèces de *Candida* sont impliqués tant dans l'établissement que dans la persistance des candidoses. Le retrait du cathéter fait d'ailleurs partie des bonnes pratiques dans la prise en charge de ces infections [32, 43].

Les données cliniques ainsi que les études menées sur des biofilms formés *in vitro* par différentes espèces de *Candida* montrent que ces biofilms, au même titre que ceux formés par les bactéries, présentent une résistance intrinsèque à la plupart des antifongiques utilisés en clinique, expliquant, par là même, l'impact de la colonisation des implants sur les candidémies [18, 34]. Ces observations amènent à s'interroger sur les mécanismes intervenant dans l'établissement de biofilms par les levures pathogènes ainsi que sur la physiologie originale de ces structures microbiennes. L'introduction récente d'approches génomiques et systématiques dans l'étude d'espèces comme *C. albicans* et *C. glabrata* apporte déjà un certain nombre d'informations dont l'exploitation pourra être mise à profit dans la prévention de la formation de biofilms et le traitement des candidoses.

<sup>1</sup> Unité postulante Biologie et Pathogénicité Fongiques, INRA USC 2019, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris, France. Tél. +33 1 40 61 32 57, téléc. + 33 1 45 68 89 38. Courriel : denfert@pasteur.fr. Site web : <http://www.pasteur.fr/recherche/unites/bpf>

## II. BIOFILMS FONGIQUES : UNE STRUCTURE TRI-DIMENSIONNELLE IMPLIQUANT DIFFÉRENTS TYPES CELLULAIRES

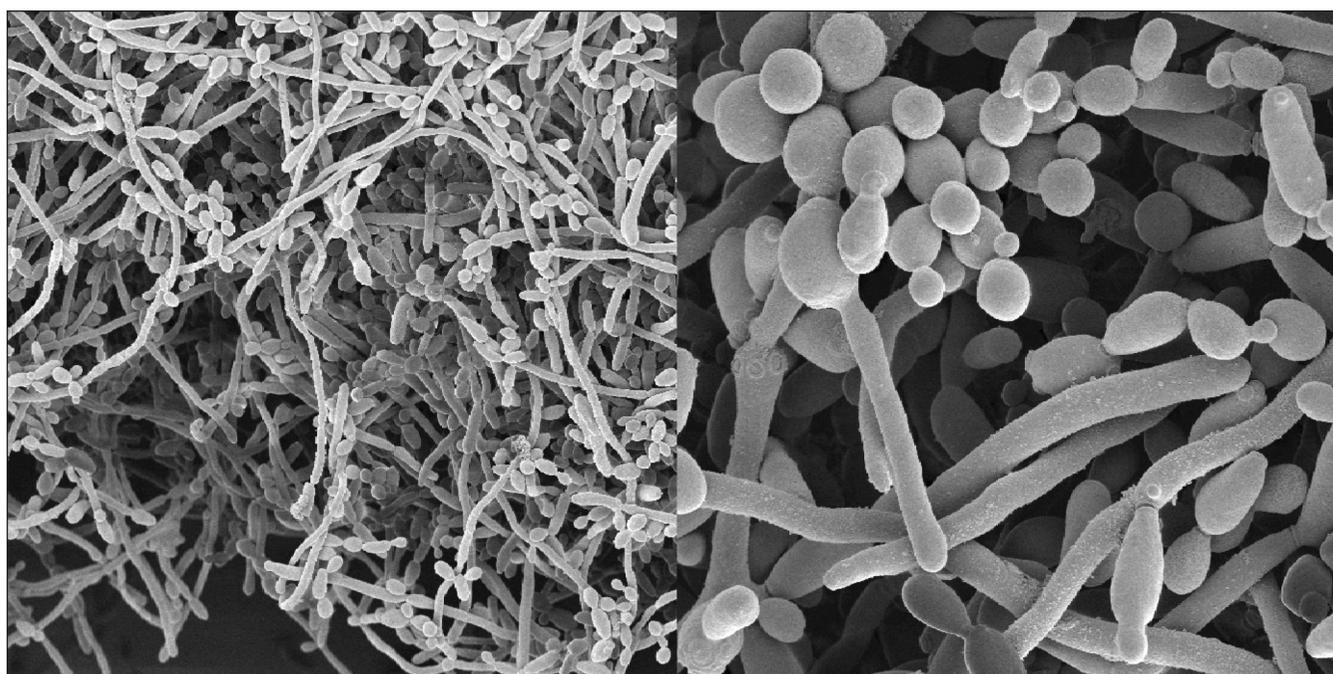
Une des caractéristiques majeures de certaines espèces du genre *Candida* réside dans leur capacité à alterner entre trois formes distinctes : levure, hyphe et pseudo-hyphes [10]. Cette capacité est particulièrement bien illustrée dans le cas de *C. albicans* où elle contribue à la virulence de l'espèce [46]. L'organisation tri-dimensionnelle des biofilms formés par les espèces du genre *Candida* est donc intimement liée à la production de ces différentes formes.

Bien que pouvant être réalisée sur des échantillons naturels, l'étude de la topologie des biofilms à *Candida* a largement bénéficié de la mise au point de différents modèles *in vitro* [18]. Ces modèles permettent une évaluation quantitative et qualitative des biofilms formés sur différentes surfaces, dans des conditions statiques ou sous un flux constant de nutriments. Pris dans leur ensemble, les différents travaux qui se sont intéressés aux événements conduisant à l'établissement d'un biofilm suggèrent l'existence de quatre étapes : l'adhésion des levures au substrat, l'établissement d'une micro-colonie concomitante à l'initiation de la différenciation hyphale, le développement d'une mono-couche impliquant les différents types cellulaires puis une phase de prolifération aboutissant à la formation d'un biofilm épais et stratifié et comprenant une matrice exopolymérique [13, 18, 24, 35, 38, 39]. En microscopie confocale, ces biofilms apparaissent comme un réseau de micro-colonies séparées par des canaux aqueux, organisation similaire à celle

observée pour les biofilms bactériens et dont on peut penser qu'elle est en particulier optimale pour la circulation des nutriments [15]. Dans la plupart des cas, les biofilms formés par *Candida* sp. présentent à leur base une couche composée principalement de levures recouvertes par une couche essentiellement constituée de cellules hyphales (voir Fig. 1 pour une illustration en microscopie électronique à balayage d'un biofilm formé par *C. albicans*).

Toutefois, ces biofilms ne constituent pas des structures uniformes et il apparaît que, au-delà de la capacité des différentes espèces à produire les différents morphotypes, la nature du substrat et les conditions environnementales (milieu, flux) jouent un rôle majeur dans l'organisation du biofilm mature. Ainsi, dans certaines conditions, les biofilms formés *in vitro* ou *in vivo* par *C. albicans* sont constitués uniquement de levures [6, 8, 13, 47]. Néanmoins, la capacité à produire des formes pseudo-hyphales ou hyphales semble conditionner l'ampleur des biofilms produits, comme le suggèrent les études moléculaires qui seront décrites ci-dessous, l'étude de biofilms formés par des espèces incapables de différenciation hyphale telle *C. glabrata* [26] ou encore l'analyse de variants phénotypiques d'une même espèce dans le cas de *C. parapsilosis* [31].

Une des caractéristiques distinctives des biofilms réside dans l'existence d'une matrice exopolymérique au sein de laquelle se développent les micro-organismes. La matrice présente dans les biofilms formés par *Candida* sp. *in vitro* et *in vivo* peut être observée en microscopie [2, 13, 18, 23, 39, 47]. Néanmoins, sa nature reste extrêmement évasive. La possibilité de colorer la matrice avec une lectine, la concanavaleine A, couplée à un marqueur fluorescent suggère la présence en son sein de carbohydrates similaires à ceux trouvés dans la paroi fongique,



**Figure 1** : Visualisation en microscopie à balayage de biofilms produits par une souche sauvage de *Candida albicans*. A plus fort grossissement (côté droit), les formes levures, pseudo-hyphes et hyphes sont visibles (Images : E. ARBEILLE, Université de Tours).



à savoir chitine et  $\beta$ -glucanes [13]. Les analyses biochimiques réalisées par BAILLIE et DOUGLAS [9] suggèrent par ailleurs qu'en plus de glucose, galactose et carbohydrates, la matrice contiendrait un polymère spécifique du biofilm dont la nature reste encore à déterminer. Une analyse plus détaillée des constituants de la matrice des biofilms formés par les espèces du genre *Candida* s'avère aujourd'hui nécessaire car elle devrait faciliter l'étude de différents mutants affectant la formation de biofilms ou permettre de démarrer des approches moléculaires conduisant à préciser tant son rôle dans la formation du biofilm que sa contribution à la résistance du biofilm aux antifongiques.

### III. BIOFILMS ET RÉSISTANCE AUX ANTIFONGIQUES

Il existe de nombreuses observations cliniques dans lesquelles un traitement antifongique permet de négativer les hémocultures sans pour autant éliminer la colonisation d'un implant tel qu'un cathéter ou une prothèse, indiquant que les biofilms formés par *Candida* sp. présentent une résistance intrinsèque aux traitements antifongiques. Toutefois, notre connaissance dans ce domaine résulte essentiellement des études menées à l'aide de modèles *in vitro* de formation de biofilms. Pris dans leur ensemble, les résultats publiés montrent que les biofilms formés par différentes espèces de *Candida* présentent une sensibilité réduite à la plupart des antifongiques disponibles : amphotéricine B, flucytosine, terbinafine, nystatine et surtout azoles, y compris les molécules d'introduction récente tels le voriconazole et le ravuconazole [7, 13, 14, 25, 28, 39-41]. Toutefois, il apparaît que les biofilms sont sensibles *in vitro* aux échinocandines et à certaines formulations lipidiques de l'amphotéricine B [4, 28, 41]. L'origine de cette différence entre antifongiques n'a pas encore été élucidée mais pourrait résulter de différences dans les modes d'action et le caractère fongicide ou fongistatique des molécules ou encore d'une meilleure capacité de pénétration du biofilm par les formes lipidiques de l'amphotéricine B. Comme on l'a vu, la matrice du biofilm comprend des  $\beta$ -glucanes dont la synthèse est la cible des échinocandines. Il a donc été proposé que les échinocandines pourraient affecter la production de la matrice et par conséquent l'architecture du biofilm [28]. Toutefois, l'absence de synergie entre les échinocandines et d'autres antifongiques présentant une efficacité réduite à l'égard des biofilms suggère que d'autres mécanismes sont mis en jeu [3].

Plusieurs hypothèses ont été émises pour expliquer la sensibilité réduite des biofilms aux antifongiques. Celle d'un taux de croissance réduit du biofilm qui entraînerait une plus faible toxicité des antifongiques a pu être exclue par la comparaison de cultures planctoniques et de biofilms cultivés *in vitro* à des taux de croissance similaires [18]. Toutefois, il est probable que, du fait de leur hétérogénéité structurale, les biofilms comprennent des cellules ayant des taux de croissance très différents. Une étude de l'activité des antifongiques sur les cellules superficielles ou internes du biofilm sera probablement nécessaire pour une meilleure compréhension de la résistance des biofilms aux antifongiques.

Le rôle joué par l'organisation tri-dimensionnelle du biofilm dans une éventuelle limitation de la diffusion des antifongiques n'est pas clairement établi. La perte partielle de résistance des cellules du biofilm une fois resuspendues [5, 6] et la sensibilité accrue de biofilms dont la structure est altérée du fait de mutations dans les souches de *C. albicans* qui les constituent [30] jouent en faveur d'un tel rôle. Néanmoins, la matrice ne semble pas contribuer de façon significative à limiter la diffusion des antifongiques [9] et des résultats récents montrent que plusieurs antifongiques pénètrent efficacement au sein du biofilm, atteignant des concentrations nettement supérieures à la concentration minimale inhibitrice déterminée sur les cellules des cultures planctoniques [1].

La résistance des biofilms aux antifongiques est donc plus probablement le reflet de la physiologie particulière qu'au moins une sous-population de cellules adopte en leur sein. En effet, les cellules issues d'un biofilm mature maintiennent temporairement un haut niveau de résistance lorsqu'elles sont placées en conditions planctoniques [2, 5, 6]. De plus, l'acquisition de la résistance aux antifongiques n'est pas un processus linéaire, la résistance étant relativement modeste aux stades précoces et s'élevant brutalement lors de la maturation du biofilm [13]. Plusieurs mécanismes de résistance aux antifongiques au cours de la croissance planctonique ont été décrits chez *C. albicans* : l'expression de pompes à efflux, l'altération de la cible par modification ou sur-expression ou l'altération de la composition des membranes en stérols [45]. La contribution de ces différents mécanismes à la résistance du biofilm n'est pas encore définitivement établie mais l'absence d'hérédité de la résistance indique qu'elle est plus probablement due à la modification de l'expression de certains gènes dont les produits sont impliqués dans l'efflux ou l'organisation cellulaire. L'étude comparative du transcriptome de cultures planctoniques et de biofilms formés par *C. albicans* indique que le biofilm correspond à un état transcriptionnel spécifique et relativement stable au regard des conditions environnementales [21]. Quels sont, parmi les gènes dont l'expression est modifiée dans les cellules constituant le biofilm, ceux responsables de sa sensibilité réduite aux antifongiques ? Ceci reste à être exploré. Le rôle des pompes à efflux Cdr1p, Cdr2p et Mdr1p dans la résistance des biofilms formés par *C. albicans* a été évalué. Il apparaît globalement que les trois gènes correspondants sont sur-exprimés dans les biofilms indépendamment de la présence d'un antifongique bien que des différences soient observées suivant les modèles utilisés et le stade auquel le biofilm est étudié [2, 21, 33, 37]. Toutefois, cette expression n'est pas nécessairement le reflet d'une contribution majeure au phénomène de résistance. En effet, alors que l'inactivation simultanée des gènes *CDR1*, *CDR2* et *MDR1* augmente la sensibilité aux antifongiques au cours des phases précoces de développement du biofilm, elle n'a pas d'effet sur la résistance des biofilms matures [33, 37]. Ces résultats suggèrent que la résistance pourrait résulter d'autres modifications cellulaires. La diminution des niveaux de l'ergostérol, stérol majoritaire et spécifique des membranes fongiques, observée par MUKHERJEE *et al.* [33] au cours de la maturation du biofilm pourrait, par exemple, expliquer la sensibilité réduite aux azoles qui en ciblent la biosynthèse.



#### IV. VERS UNE COMPRÉHENSION MOLÉCULAIRE DE LA FORMATION DES BIOFILMS ET DE LEURS PROPRIÉTÉS

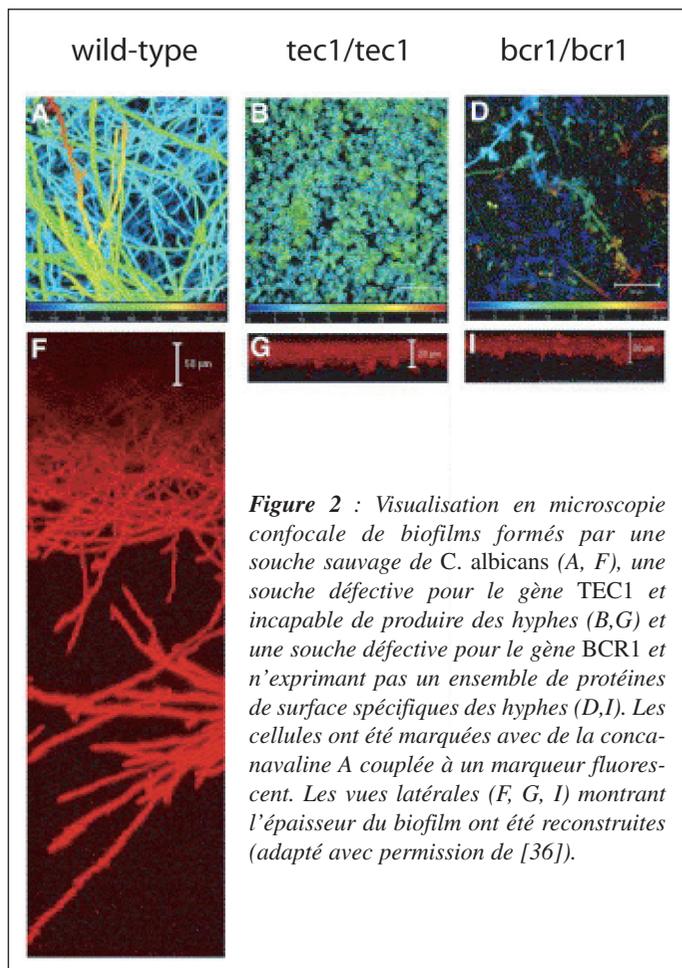
On l'aura compris, les biofilms se distinguent des cultures planctoniques tant par leur architecture que par leur physiologie originale. Comprendre comment cette architecture s'établit et quels sont effectivement les changements physiologiques qui s'opèrent au cours des différentes étapes de la formation du biofilm représente actuellement un challenge de la recherche dans ce domaine. Les progrès de la génomique et de la génétique moléculaire des levures pathogènes rendent désormais possible l'identification de gènes dont les produits contribuent à la formation du biofilm ou à ses propriétés phénotypiques. En effet, depuis la prise en compte de l'importance des *Candida* dans le domaine des maladies infectieuses, un développement considérable des techniques permettant la manipulation de leurs génomes a eu lieu, s'accompagnant d'une meilleure compréhension de différents aspects de leur biologie [10]. Plus récemment, le séquençage des génomes de *C. albicans* [11, 27] et *C. glabrata* [19] a ouvert la voie à des approches systématiques impliquant l'étude du transcriptome ou du protéome de biofilms et la production d'un nombre important de souches mutantes dont l'étude dans des modèles de biofilms devrait révéler les gènes responsables de la formation des biofilms ou de leur propriétés.

La technologie des puces à ADN permet de quantifier le niveau d'expression de l'ensemble des gènes d'un organisme - autrement dit, de caractériser son transcriptome -, à un moment donné et dans des conditions de culture données. Des puces à ADN sont disponibles pour l'étude du transcriptome de *C. albicans* et ont été utilisées pour évaluer les différences d'expression entre cultures planctoniques et biofilms [21, 35]. L'analyse globale des résultats suggère que les biofilms matures formés par *C. albicans* présentent un profil transcriptionnel très différent de celui de cultures planctoniques et extrêmement peu sensible aux variations de l'environnement [21]. Si l'on s'intéresse maintenant à la fonction des gènes présentant un niveau élevé d'expression dans les biofilms par rapport aux cultures planctoniques, un certain nombre de groupes de gènes peut être mis en évidence. Parmi ceux-ci, il n'est pas surprenant de retrouver les gènes dont l'expression est connue pour augmenter lors de la différenciation hyphale. Plus inattendue est la sur-expression de nombreux gènes impliqués dans la synthèse des acides aminés, en particulier la synthèse des acides aminés soufrés (cystéine, méthionine) [21, 35]. Cette observation n'a pas encore trouvé d'explication fonctionnelle. La sur-expression de certains gènes dans les biofilms pris à différents stades suggère que leurs produits contribuent à la formation du biofilm ou à sa physiologie. Le challenge auquel nous sommes maintenant confrontés est donc d'évaluer par des approches génétiques quels sont, parmi ces gènes, ceux qui contribuent effectivement à la biologie des communautés fongiques (voir ci-dessous).

Des approches génétiques sont aussi mises en œuvre pour caractériser les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la formation de biofilms. IRAQUI *et al.* [26] ont étudié une collection de 5000 mutants de *C. glabrata* présentant des insertions aléatoires d'un fragment d'ADN hétérologue dans leur génome. Parmi ces mutants, un petit groupe présente une réduction de la capacité à former des biofilms alors qu'un autre groupe présente une production anormalement élevée de biofilms. La caractérisation d'un de ces mutants a permis d'identifier une nouvelle adhésine de *C. glabrata*, Epa6p, qui est nécessaire à la formation de biofilms. Epa6p fait partie d'une large famille de protéines de surface caractérisée chez *C. glabrata* [16, 19]. De façon intéressante, l'expression du gène *EPA6* et d'un gène paralogue<sup>2</sup>, *EPA7*, augmente dans les biofilms et est dépendante de la machinerie cellulaire qui module l'expression des gènes localisés aux extrémités sub-téломériques des chromosomes. Par conséquent, l'inactivation de différents gènes dont les produits sont impliqués dans le *silencing* sub-téломérique entraîne une surproduction anormale de biofilms [26]. Toutefois, il semble que Epa6p ne soit pas seulement impliquée dans l'adhésion à des substrats inertes puisque cette adhésine contribue à l'adhésion de *C. glabrata* aux cellules épithéliales et à la colonisation du tractus urinaire [12, 17]. L'observation microscopique de souches de *C. glabrata* présentant une mutation nulle dans le gène *EPA6* et cultivées dans des conditions de formation d'un biofilm suggère néanmoins que Epa6p pourrait jouer un rôle prépondérant dans les interactions cellule-cellule plutôt que dans l'interaction avec le substrat [26]. Enfin, il faut noter que cette même approche a permis de mettre en évidence une protéine kinase nécessaire à l'activation de la transcription des gènes *EPA6* et *EPA7* et dont le rôle pourrait être de moduler le *silencing* téломérique dans des conditions favorables à la formation d'un biofilm, par exemple lors de l'adhésion des cellules à une surface [26].

L'importance de certaines adhésines dans la formation de biofilms, que met en lumière l'étude menée sur *C. glabrata* a aussi pu être observée chez *C. albicans*. Elle est suggérée par le fort niveau d'expression des gènes qui codent pour certaines d'entre elles lors de la croissance sous forme de biofilm [21]. *Candida albicans* est une espèce diploïde - au contraire de *C. glabrata* qui est haploïde - et une approche par mutagenèse insertionnelle ne peut pas y être mise en œuvre. Par contre, la construction systématique de souches mutantes par remplacement de gènes est possible. Récemment, NOBILE *et al.* [36] ont construit une collection de souches présentant chacune une mutation nulle dans un des gènes codant pour des facteurs de transcription. L'analyse de ces souches a permis de mettre en évidence un rôle du facteur de transcription Bcr1p dans la formation de biofilms, postérieurement à la phase d'adhésion au substrat et au développement d'une monocouche (Fig. 2). Dans ces mutants, les biofilms formés sont beaucoup moins épais (Fig. 2, I) que ceux formés par la souche sauvage (Fig. 2, F).

<sup>2</sup> Paralogue : se dit de deux gènes d'une même espèce, résultant d'une duplication.



**Figure 2 :** Visualisation en microscopie confocale de biofilms formés par une souche sauvage de *C. albicans* (A, F), une souche déficiente pour le gène *TEC1* et incapable de produire des hyphes (B,G) et une souche déficiente pour le gène *BCR1* et n'exprimant pas un ensemble de protéines de surface spécifiques des hyphes (D,I). Les cellules ont été marquées avec de la concanavaline A couplée à un marqueur fluorescent. Les vues latérales (F, G, I) montrant l'épaisseur du biofilm ont été reconstruites (adapté avec permission de [36]).

De façon notable, Bcr1p contribue à réguler la transcription de plusieurs gènes codant pour des protéines de surface chez *C. albicans*, dont deux adhésines Hwp1p et Als3p [36]. Dans ce cas, l'altération dans la formation de biofilms ne résulte pas de l'incapacité à produire des filaments, dont on a dit le rôle majeur dans la structuration des biofilms formés par *C. albicans*, mais probablement de l'absence de protéines de surface et d'adhésines spécifiques des hyphes et qui joueraient un rôle dans la cohésion du biofilm et dans sa capacité à atteindre une forme mature.

L'étude des mécanismes régulant la filamentation chez *C. albicans* a mis en évidence le caractère central du régulateur transcriptionnel Efg1p [10]. L'inactivation du gène *EFG1* affecte la capacité de *C. albicans* à produire des filaments dans de nombreuses conditions inductrices. Il n'est donc pas surprenant qu'elle ait aussi pour effet, si ce n'est d'en empêcher la formation, au moins de prévenir l'établissement des structures tri-dimensionnelles complexes qui caractérisent les biofilms formés par les souches sauvages de *C. albicans* [21, 42]. De la même manière, l'étude de souches mutantes de *C. albicans* affectées dans différents gènes dont les produits régulent directement ou indirectement la formation d'hyphes montre clairement la contribution de ce processus lors de la formation de biofilm [30, 36, 44], les hyphes établissant sans doute un réseau responsable de la cohésion du biofilm, et donc de son expansion (Fig. 2).

La caractérisation dans notre laboratoire de gènes dont l'expression est élevée dans les biofilms au regard des cultures planctoniques [21] montre, là encore, que les plus forts effets obtenus sur la formation de biofilm le sont lorsque l'inactivation du gène affecte la transition levure-hyphes. Toutefois, nous avons identifié plusieurs gènes dont l'inactivation est sans effet sur la transition levure-hyphes mais affecte la formation de biofilms (S. GOYARD, M. CHAUVEL, I. IRAQUI, F. COTTIER, G. JANBON ET C. D'ENFERT, résultats non publiés). Il reste à élucider dans quelle mesure les produits de ces gènes sont impliqués dans des processus d'adhésion cellule-cellule, tels ceux mentionnés ci-dessus, ou bien dans l'acquisition d'une physiologie particulière par le biofilm.

## V. CONCLUSION

Que ce soit dans le domaine des infections bactériennes ou celui des infections fongiques, l'importance des biofilms en tant que facteur de risque et d'échecs thérapeutiques a fait prendre conscience de la nécessité de comprendre comment s'établissent ces communautés microbiennes et quels sont les mécanismes sous-jacents à leur physiologie particulière. Au cours des cinq dernières années, des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de la biologie des biofilms formés par les *Candida* pathogènes : progrès en ce qui concerne les mécanismes mis en jeu dans l'adhésion et la structuration du biofilm ou encore dans l'acquisition de la résistance aux antifongiques. Les approches génomiques globales (transcriptomique, protéomique) et génétiques (directe ou inverse) devraient amener, dans les années qui viennent, à une description moléculaire des événements qui conduisent une cellule isolée à adhérer à un substrat puis, progressivement, à établir une communauté microbienne d'architecture complexe et de physiologie différenciée. On peut raisonnablement penser que cette connaissance permettra de développer de nouvelles stratégies de prévention de la formation des biofilms ou de potentialisation de molécules antifongiques existantes telles qu'elles deviennent efficaces à l'égard des biofilms. Néanmoins, ces progrès ne pourront pas se faire sans la disponibilité de tests fonctionnels plus précis que ceux dont nous disposons actuellement et permettant d'évaluer de la façon la plus fine possible l'impact de mutations sur la topologie du biofilm, la synthèse de la matrice, l'effet local ou général d'un antifongique, etc. De même, la disponibilité de modèles animaux de biofilms est nécessaire pour progresser dans l'utilisation des résultats obtenus à l'aide de modèles *in vitro*.

La plupart des travaux qui sont menés actuellement dans le domaine des biofilms fongiques utilisent des modèles impliquant un substrat inerte et une seule espèce microbienne. Plusieurs formes de candidoses sont associées à la colonisation de muqueuses et il est rare, que dans la nature, les biofilms soient constitués d'un seul micro-organisme. Une nouvelle étape dans la recherche sur les biofilms impliquera sans doute de définir les similitudes et différences existant entre biofilms formés sur surfaces inertes et surfaces biologiques et de comprendre la nature des relations de mutualisme et de compétition qui existent au sein de biofilms plurispécifiques.



## BIBLIOGRAPHIE

- [1] AL-FATTANI MA, DOUGLAS LJ. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, **48**: 3291-3297.
- [2] ANDES D, NETT J, OSCHEL P *et al.* *Infect. Immun.*, 2004, **72**: 6023-6031.
- [3] BACHMANN SP, RAMAGE G, VANDEWALLE K *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2003, **47**: 3657-3659.
- [4] BACHMANN SP, VANDEWALLE K, RAMAGE G *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, **46**: 3591-3596.
- [5] BAILLIE GS, DOUGLAS LJ. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, **42**: 1900-1905.
- [6] BAILLIE GS, DOUGLAS LJ. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1998, **42**: 2146-2149.
- [7] BAILLIE GS, DOUGLAS LJ. *Methods Enzymol.*, 1999, **310**: 644-656.
- [8] BAILLIE GS, DOUGLAS LJ. *J. Med. Microbiol.*, 1999, **48**: 671-679.
- [9] BAILLIE GS, DOUGLAS LJ. *J. Antimicrob. Chemother.*, 2000, **46**: 397-403.
- [10] BERMAN J, SUDBERY PE. *Nat. Rev. Genet.*, 2002, **3**: 918-930.
- [11] BRAUN BR, VAN HET HOOG M, D'ENFERT C *et al.* *PLoS Genet.*, 2005, **1**: 36-57.
- [12] CASTANO I, PAN SJ, ZUPANCIC M *et al.* *Mol. Microbiol.*, 2005, **55**: 1246-1258.
- [13] CHANDRA J, KUHN DM, MUKHERJEE PK *et al.* *J. Bacteriol.*, 2001, **183**: 5385-5394.
- [14] CHANDRA J, MUKHERJEE PK, LEIDICH SD *et al.* *J. Dent. Res.*, 2001, **80**: 903-908.
- [15] COSTERTON JW, STEWART PS, GREENBERG EP. *Science*, 1999, **284**: 1318-1322.
- [16] DE LAS PENAS A, PAN SJ, CASTANO I *et al.* *Genes Dev.*, 2003, **17**: 2245-2258.
- [17] DOMERGUE R, CASTANO I, DE LAS PENAS A *et al.* *Science*, 2005, **308**: 866-870.
- [18] DOUGLAS LJ. *Trends Microbiol.*, 2003, **11**: 30-36.
- [19] DUJON B, SHERMAN D, FISCHER G *et al.* *Nature*, 2004, **430**: 35-44.
- [20] EDMOND MB, WALLACE SE, McCLISH DK *et al.* *Clin. Infect. Dis.*, 1999, **29**: 239-244.
- [21] GARCIA-SANCHEZ S, AUBERT S, IRAQUI I *et al.* *Eukaryot. Cell*, 2004, **3**: 536-545.
- [22] GUDLAUGSSON O, GILLESPIE S, LEE K *et al.* *Clin. Infect. Dis.*, 2003, **37**: 1172-1177.
- [23] HAWSER SP, BAILLIE GS, DOUGLAS LJ. *J. Med. Microbiol.*, 1998, **47**: 253-256.
- [24] HAWSER SP, DOUGLAS LJ. *Infect. Immun.*, 1994, **62**: 915-921.
- [25] HAWSER SP, DOUGLAS LJ. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1995, **39**: 2128-2131.
- [26] IRAQUI I, GARCIA-SANCHEZ S, DROMER F *et al.* *Mol. Microbiol.*, 2005, **55**: 1259-1271.
- [27] JONES T, FEDERSPIEL NA, CHIBANA H *et al.* *Proc. Natl Acad. Sci. U S A*, 2004, **101**: 7329-7334.
- [28] KUHN DM, GEORGE T, CHANDRA J *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, **46**: 1773-1780.
- [29] KULBERG BJ, FILLER SG. In: 'Candida and candidiasis', ASM Press, Washington DC, 2002, pp. 327-340.
- [30] KUMAMOTO CA. *Proc. Natl Acad. Sci. U S A*, 2005, **102**: 5576-5581.
- [31] LAFFEY SF, BUTLER G. *Microbiology*, 2005, **151**: 1073-1081.
- [32] MERMEL LA, FARR BM, SHERERTZ RJ *et al.* *Clin. Infect. Dis.*, 2001, **32**: 1249-1272.
- [33] MUKHERJEE PK, CHANDRA J, KUHN DM *et al.* *Infect. Immun.*, 2003, **71**: 4333-4340.
- [34] MUKHERJEE PK, ZHOU G, MUNYON R *et al.* *Med. Mycol.*, 2005, **43**: 191-208.
- [35] MURILLO LA, NEWPORT G, LAN CY *et al.* *Eukaryot. Cell*, 2005, **4**: 1562-1573.
- [36] NOBILE CJ, MITCHELL AP. *Curr. Biol.*, 2005, **15**: 1150-1155.
- [37] RAMAGE G, BACHMANN S, PATTERSON TF *et al.* *J. Antimicrob. Chemother.*, 2002, **49**: 973-980.
- [38] RAMAGE G, VANDE WALLE K, WICKES BL *et al.* *Rev. Iberoam. Micol.*, 2000, **18**: 163-170.
- [39] RAMAGE G, VANDE WALLE K, WICKES BL *et al.* *J Clin. Microbiol.*, 2001, **39**: 3234-3240.
- [40] RAMAGE G, VANDE WALLE K, WICKES BL *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2001, **45**: 2475-2479.
- [41] RAMAGE G, VANDEWALLE K, BACHMANN SP *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, **46**: 3634-3636.
- [42] RAMAGE G, VANDEWALLE K, LOPEZ-RIBOT JL *et al.* *FEMS Microbiol. Lett.*, 2002, **214**: 95-100.
- [43] REX JH, WALSH TJ, SOBEL JD *et al.* *Clin. Infect. Dis.*, 2000, **30**: 662-678.
- [44] RICHARD ML, NOBILE CJ, BRUNO VM *et al.* *Eukaryot. Cell*, 2005, **4**: 1493-1502.
- [45] SANGLARD D, ODDS FC. *Lancet Infect. Dis.*, 2002, **2**: 73-85.
- [46] SAVILLE SP, LAZZELL AL, MONTEAGUDO C *et al.* *Eukaryot. Cell*, 2003, **2**: 1053-1060.
- [47] SCHINABECK MK, LONG LA, HOSSAIN MA *et al.* *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2004, **48**: 1727-1732.
- [48] STOODLEY P, SAUER K, DAVIES DG *et al.* *Annu. Rev. Microbiol.*, 2002, **56**: 187-209.
- [49] TRICK WE, FRIDKIN SK, EDWARDS JR *et al.* *Clin. Infect. Dis.*, 2002, **35**: 627-630.



## L'ÉTUDE DES BIOFILMS À L'HÔPITAL QUEL INTÉRÊT POUR LA PRÉVENTION DES INFECTIONS NOSOCOMIALES ?

*Dr Emmanuelle GIROU<sup>1</sup>  
Hôpital Henri Mondor, Créteil  
et Institut Pasteur, Paris*

### RÉSUMÉ

Les infections associées aux biofilms vont inévitablement augmenter avec le nombre de dispositifs invasifs utilisés pour soigner les malades à moins que des stratégies efficaces de prévention de la colonisation de ces dispositifs ne soient proposées. De telles stratégies pourraient conduire à la prescription de nouveaux antibiotiques ou antiseptiques avec les risques inhérents d'émergence de résistance. Des techniques mécaniques d'ablation du biofilm peuvent également être étudiées.

La compréhension des facteurs qui affectent la formation du biofilm sur les dispositifs invasifs des malades est essentielle pour mettre au point les méthodes de prévention des infections. Promouvoir la recherche dans ce domaine est une priorité de santé publique compte tenu des conséquences humaines et économiques associées à ces infections.

### 1. LES INFECTIONS NOSOCOMIALES

Les infections nosocomiales sont des infections acquises à l'hôpital après au moins 48 heures de séjour. Par définition, ces infections ne sont pas présentes à l'admission, ni en incubation. On distingue généralement deux catégories d'infections : les infections d'origine endogène et celles d'origine exogène. C'est dans cette dernière catégorie que sont rangées les infections liées aux soins dont le facteur de risque principal est l'utilisation de dispositifs invasifs chez les malades, dispositifs sur lesquels se développe en général un biofilm. Quant aux infections endogènes, elles sont la conséquence d'un état général défaillant des malades, souvent caractérisé par une sensibilité accrue aux infections. L'exemple le plus évident concerne les malades immunodéprimés (transplantés) mais aussi des malades ne répondant pas à la définition classique de l'immunodépression. Ainsi, plusieurs travaux ont montré que les malades hospitalisés en réanimation présentent une immunoparalysie, phénomène associé à un risque accru d'acquérir une infection. De même, la maladie sous-jacente, raison de l'hospitalisation, associée éventuellement à des pathologies chroniques telles que le diabète, l'insuffisance rénale ou respiratoire chronique, contribuent à favoriser la survenue des infections.

La dichotomisation stricte des infections nosocomiales dans ces deux catégories reste une vision schématique car la plupart du temps les deux origines sont intriquées. En effet, l'état aigu du malade hospitalisé justifie l'utilisation de dispositifs invasifs pour sa prise en charge ouvrant ainsi la voie à l'ensemble des facteurs de risque exogènes et endogènes nécessaires à l'acquisition d'une infection.

L'« évitabilité » des infections nosocomiales est un sujet extrêmement débattu actuellement, non seulement sur le plan médical mais également sur le plan judiciaire. Les infections liées aux soins (exogènes) apparaissent les plus « faciles » à prévenir. Par voie de conséquence, les infections liées aux dispositifs invasifs et donc les infections associées au biofilm doivent faire l'objet d'une recherche intensive tant sur le plan fondamental que clinique.

En principe, qui dit insertion d'un dispositif invasif dit apparition d'un biofilm. Evidemment, l'ampleur du biofilm va dépendre de la durée d'utilisation du dispositif. De même, le risque d'acquérir une infection liée à un dispositif invasif augmente avec la durée d'utilisation. Ne seront traités dans cet article que les infections liées aux dispositifs invasifs les plus fréquemment diagnostiquées à l'hôpital, à savoir les infections liées au cathétérisme vésical et au cathétérisme vasculaire, les pneumopathies acquises sous ventilation mécanique et les infections ostéo-articulaires sur prothèse.

### 2. LES INFECTIONS URINAIRES LIÉES AU CATHÉTÉRISME VÉSICAL

Les infections urinaires arrivent en tête du palmarès des sites infectés à l'hôpital [13]. La présence d'un cathéter vésical (ou sonde urinaire) constitue le principal facteur de risque de survenue de ces infections hospitalières. Dès l'insertion, se constitue un biofilm sur les surfaces interne et externe du matériel aboutissant à une colonisation de 10 à 50% des cathéters en 7 jours (durée moyenne d'un sondage de courte durée) et 100% des cathéters en 30 jours [4]. Les espèces bactériennes retrou-

<sup>1</sup> Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier

- Unité de Contrôle, Epidémiologie et Prévention de l'Infection (CEPI). Hôpital Henri Mondor, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Université Paris 12 - 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94000 Créteil. Courriel : emmanuelle.girou@hmn.aphp.fr

- Centre de Ressource en Biostatistique, Epidémiologie et Pharmaco-épidémiologie (CeRBEP) appliquées aux maladies infectieuses, Institut Pasteur, Paris.



vées dans le biofilm des sondes urinaires sont celles isolées dans les urines des malades infectés (*Escherichia coli*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis*, etc.). Des levures type *Candida* peuvent également être isolées dans le biofilm et être responsables de candiduries dont la signification clinique n'est actuellement pas très claire [5]. Des modèles expérimentaux et cliniques ont montré que le biofilm bactérien se développe de manière ascendante, c'est-à-dire de la poche urinaire<sup>2</sup> jusqu'au cathéter. Une des mesures de prévention proposées pour réduire l'incidence de ces complications liées au biofilm est l'utilisation de cathéters urinaires imprégnés par exemple d'un alliage contenant de l'argent, ou d'antibiotiques [2, 15]. Cependant, le recours à ces sondes spéciales doit être discuté sur le plan du coût-bénéfice. Leur utilisation ne doit certainement pas être généralisée actuellement en particulier en raison du risque de sélection de bactéries multi-résistantes quand des sondes imprégnées d'antibiotiques sont utilisées [14].

### 3. LES INFECTIONS LIÉES AUX CATHÉTERS INTRA-VASCULAIRES

Les cathéters intra-vasculaires sont utilisés pour administrer des drogues parentérales ou des transfusions. La plupart d'entre eux deviennent colonisés par des micro-organismes encastrés dans des biofilms. Les complications infectieuses liées à ces dispositifs sont principalement des septicémies qui sont des infections graves en particulier chez le malade de réanimation [4, 6]. Les micro-organismes du biofilm proviennent principalement du site d'insertion cutané, la voie hématogène étant plus rarement à l'origine de la colonisation du cathéter. A l'instar du cathéter vésical, la durée d'utilisation du dispositif influence la formation du biofilm. Un cathéter de courte durée (<10 jours) sera plutôt colonisé sur sa surface externe tandis que la colonisation d'un cathéter de longue durée (>30 jours) est deux fois plus importante sur sa surface interne. De même, la nature des fluides parentéraux administrés par le cathéter peut favoriser ou inhiber le développement du biofilm. En particulier, la colonisation par des levures type *Candida* est associée à l'administration de produits contenant des lipides comme les solutés de nutrition parentérale. Là aussi, des cathéters intra-vasculaires imprégnés d'antibiotiques et/ou d'antiseptiques ont été développés pour diminuer la colonisation microbienne et surtout les septicémies à point de départ du cathéter. Ces matériels semblent efficaces pour limiter la colonisation mais leur impact sur la prévention des septicémies est moins clair [12].

### 4. LES PNEUMOPATHIES ACQUISES SOUS VENTILATION MÉCANIQUE

Les patients présentant une insuffisance respiratoire aiguë et ventilés en réanimation sont des sujets à risque pour le développement de complications infectieuses parmi lesquelles les pneumopathies sont les plus fréquentes [1]. Globalement, 10 à 30% des malades ventilés développent une pneumopathie.

Ces infections constituent en outre la première cause infectieuse de décès en réanimation. Le taux de mortalité associé aux pneumonies acquises sous ventilation mécanique (PAVM) varie entre 20 et 50%, et peut atteindre plus de 70% en cas de PAVM due à un germe dit à haut risque comme *Pseudomonas aeruginosa* et *Acinetobacter baumannii*.

De nombreuses techniques de prévention des PAVM ont été évaluées mais peu d'entre elles ont montré une réelle efficacité [3]. L'utilisation de la ventilation non invasive qui permet la ventilation de certains malades non plus au moyen d'une sonde d'intubation endotrachéale mais au moyen d'un masque facial fait partie de ces méthodes réputées efficaces [7]. En effet, la présence de la sonde d'intubation endotrachéale a été identifiée comme facteur de risque prépondérant de survenue de PAVM. L'éviter conduit à une réduction du risque de PAVM, ce qui indirectement suggère que le biofilm qui se développe sur la sonde participe à la survenue de la pneumopathie [8, 9]. Au plan physiopathologique, la présence de la sonde d'intubation et l'inhalation de sécrétions contaminées dans les voies aériennes inférieures - à partir de l'oropharynx colonisé - semblent faciliter la colonisation microbienne de l'arbre trachéo-bronchique, du fait de lésions de la muqueuse, de l'augmentation de la concentration de sécrétions sous le ballonnet de la sonde d'intubation et de l'élimination du réflexe de toux. Toutefois, le rôle exact de la sonde, et notamment le rôle du biofilm qui se développe sur la sonde au cours de la ventilation n'ont pas été précisément élucidés. Quelques tentatives récentes d'élimination du biofilm ont été testées récemment sans résultats probants sur la prévention des PAVM.

### 5. INFECTIONS D'IMPLANTS ORTHOPÉDIQUES

Les fixateurs externes insérés pour réduire des fractures ouvertes sont plus exposés à la colonisation à partir de l'environnement et donc à l'infection que les fixateurs internes. De même, ces derniers sont plus propices à l'infection que les prothèses articulaires (genou, hanche). Les infections de prothèse restent rares (1-3%) mais leur sévérité - ce sont des infections difficiles à traiter - conduit souvent à des séquelles importantes (handicap). Les prévenir constitue donc un enjeu majeur de santé publique [11]. Là encore, un biofilm se développe sur les implants contenant des micro-organismes introduits soit au cours de l'intervention chirurgicale et dans les suites post-opératoires immédiates (à partir des redons aspiratifs destinés à évacuer les liquides biologiques dans les jours suivant l'intervention), soit par voie hématogène à partir de foyers colonisés. L'administration d'une antibioprophyllaxie pré-opératoire et une préparation adéquate de la peau des malades avant l'intervention permettent de diminuer la survenue des infections per-opératoires. En post-opératoire, pour lutter contre la colonisation microbienne du biofilm, certains investigateurs ont évalué l'intérêt d'utiliser des ciments imprégnés d'antibiotiques. Toutefois, leur intérêt clinique en prophylaxie reste controversé en l'absence d'essais randomisés de grande envergure [16].

<sup>2</sup> Poche de vidange des urines, en plastique.



En conclusion, les perspectives de recherche clinique dans le domaine des infections acquises à l'hôpital et associées au biofilm sont nombreuses. Tous les mécanismes physiopathologiques de survenue de ces infections n'ont pas été encore totalement élucidés et, à l'échelon hospitalier, nous avons besoin des chercheurs spécialisés dans l'étude expérimentale des biofilms pour concevoir des méthodes de prévention efficaces. Un exemple de collaboration chercheurs-cliniciens est, à mon sens illustré, par une « research letter » publiée dans le *Lancet* dont l'objectif était d'étudier la formation d'un biofilm sur une sonde urinaire en présence d'une bactérie multi-résistante isolée chez un malade et d'antibiotiques destinés *a priori* à décoloniser les urines du malade [10]. Dans cet exemple, la pratique clinique était confrontée à l'étude expérimentale : l'échec de la décolonisation, et donc la persistance de l'infection constatés par les cliniciens, étaient expliqués par une étude cinétique en microscopie électronique des mécanismes physiopathologiques *in vitro*. Ainsi, la vitesse d'attachement d'un *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline<sup>3</sup> s'attache rapidement à une surface en silastique<sup>4</sup>, couvrant 10% de celui-ci en 2 heures et 60% en 48 heures ; le biofilm atteignait alors une épaisseur de 69 µm. Aucun antibiotique (vancomycine, rifampicine) ne réduisait significativement l'épaisseur du biofilm établi depuis 24 heures. Actuellement, dans le champ de la

recherche sur les infections nosocomiales, les cliniciens ont tendance à passer directement à des essais cliniques avant d'avoir véritablement décortiqué les mécanismes physiopathologiques de l'infection. Cette attitude peut expliquer en partie les résultats mitigés obtenus. L'étude précise de la formation des biofilms devrait donc faciliter la mise au point des méthodes de prévention et leur évaluation.

### ABSTRACT

#### BIOFILM-ASSOCIATED INFECTIONS IN THE HOSPITAL.

Biofilm-related infections will inevitably increase with the numbers of indwelling devices used unless more effective strategies can be devised to prevent their colonisation by microorganisms. Such strategies could include novel applications of antibiotics and more prophylactic antibiotic use with inherent risks of generating resistant organisms. An understanding of physical factors that affect biofilm formation within the body is essential in achieving this aim. The morbidity and mortality associated with the colonisation and subsequent infection must surely make this a research priority for health care providers and manufacturers of such devices.

### BIBLIOGRAPHIE

1. CHASTRE J, FAGON JY. Ventilator-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:867-903.
2. DAVENPORT K, KEELEY FX. Evidence for the use of silver-alloy-coated urethral catheters. *J Hosp Infect* 2005;60:298-303.
3. DODEK P, KEENAN S, COOK D *et al.* Evidence-Based Clinical Practice Guideline for the Prevention of Ventilator-Associated Pneumonia. *Ann Intern Med* 2004;141:305-313.
4. DONLAN RM. Biofilms and device-associated infections. *Emerg Infect Dis* 2001;7:277-281.
5. DOUGLAS LJ. Candida biofilms and their role in infection. *Trends Microbiol* 2003;11:30-36.
6. EGGIMANN P, SAX H, PITTET D. Catheter-related infections. *Microbes Infect* 2004;6:1033-1042.
7. GIROU E. Noninvasive mechanical ventilation and prevention of nosocomial infection. *Clin Pulm Med* 2001;8:340-346.
8. GIROU E, BRUN-BUISSON C, TAILLÉ S *et al.* Secular trends in mortality associated with the use of noninvasive ventilation. An 8-year follow-up in patients with exacerbation of COPD and pulmonary edema. *JAMA* 2003;290:2985-2991.
9. GIROU E, SCHORTGEN F, DELCLAUX C *et al.* Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA* 2000;284:2361-2367.
10. JONES SM, MORGAN M, HUMPHREY TJ *et al.* Effect of vancomycin and rifampicin on meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Lancet* 2001;357:40-41.
11. LIDGREN L, KNUTSON K, STEFANSDOTTIR A. Infection of prosthetic joints. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:209-218.
12. MCCONNELL SA, GUBBINS PO, ANAISSIE EJ. Do antimicrobial-impregnated central venous catheters prevent catheter-related bloodstream infection? *Clin Infect Dis* 2003;37:65-72.
13. NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE (NNIS) SYSTEM. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control* 2004;32:470-485.
14. SAINT S, LIPSKY BA. Preventing catheter-related bacteriuria. Should we? Can we? How? *Arch Intern Med* 1999;159:800-808.
15. TRAUTNER BW, HULL RA, DAROUICHE RO. Prevention of catheter-associated urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis* 2005;18:37-41.
16. VAN DE BELT H, NEUT D, SCHENK W *et al.* Infection of orthopedic implants and the use of antibiotic-loaded bone cements. A review. *Acta Orthop Scand* 2001;72:557-571.

<sup>3</sup> Nous renvoyons nos lecteurs à l'article de Mme le Professeur Marie-Laure JOLY-GUILLOU, Bulletin n° 179, juin 2004, p. 65 à 70.

<sup>4</sup> Silastique® : Elastomère de qualité médicale.



## BIOFILMS EN INDUSTRIE AGRO-ALIMENTAIRE

Brigitte CARPENTIER<sup>1</sup>  
AFSSA Maisons-Alfort

### RÉSUMÉ

Lorsqu'ils adhèrent et colonisent les surfaces, les micro-organismes acquièrent de nouvelles propriétés, telle celle de résister aux produits antimicrobiens à des doses qui sont considérées comme efficaces sur des cellules en suspension. La communauté que forment ces micro-organismes est appelée un biofilm. Cette augmentation de résistance aux désinfectants varie selon le matériau support et selon la molécule désinfectante utilisée, et elle augmente avec l'âge du biofilm. En outre, bien qu'une érosion continue des biofilms ait lieu dès qu'ils entrent en contact avec une autre surface ou dès que s'y écoule un liquide, le détachement complet des micro-organismes des surfaces est très difficile, voire impossible à réaliser. Le nettoyage et la désinfection ne sont pas toujours suffisants à eux seuls pour limiter la formation de biofilm à un niveau acceptable. Une conception hygiénique des locaux et des équipements, un choix judicieux des matériaux ainsi qu'une minimisation des apports d'eau sont aussi nécessaires.

### I. BIOFILM, DÉFINITION DESCRIPTION

Il existe plusieurs définitions du mot biofilm. Certains auteurs considèrent que l'on est en présence d'un biofilm dès que des cellules microbiennes adhérentes à une surface se sont multipliées, engendrant la formation de microcolonies. D'autres auteurs [14, 34,] considèrent que de simples cellules isolées adhérentes représentent un biofilm. De fait, l'augmentation de résistance aux molécules microbicides qui caractérise les biofilms a lieu juste après adhésion, bien avant qu'une multiplication microbienne ne soit visible. Nous retenons donc la définition de WG. CHARAKLIS [5] : "cellules immobilisées sur un support et fréquemment incluses dans une matrice de polymères extracellulaires". Un biofilm se forme lorsqu'une surface en présence d'humidité (surface immergée en permanence, par intermittence ou simplement dans une atmosphère humide) est contaminée par des micro-organismes. La majorité des travaux sur les biofilms concerne les biofilms épais (domaine médical, échangeur de chaleur, etc.). En agro-alimentaire, nous nous intéressons aussi aux biofilms totalement invisibles à l'œil nu qui peuvent compter des bactéries pathogènes comme *Listeria monocytogenes* ou *Salmonella enterica*. Même si ces bactéries sont en faible nombre, elles peuvent, après transfert à un aliment, où règnent des conditions favorables, y engendrer des doses infectantes. La capacité à former du biofilm diffère selon les souches bactériennes et l'observation microscopique de biofilms révèle qu'il ne s'agit probablement que très rarement de véritables films. Ils peuvent être formés, selon les espèces microbiennes qui les composent, par des cellules microbiennes éparpillées (Fig. 1 a), par des microcolonies parfois très recouvrantes formant un tapis (Fig. 1b), par des micro-colonies peu

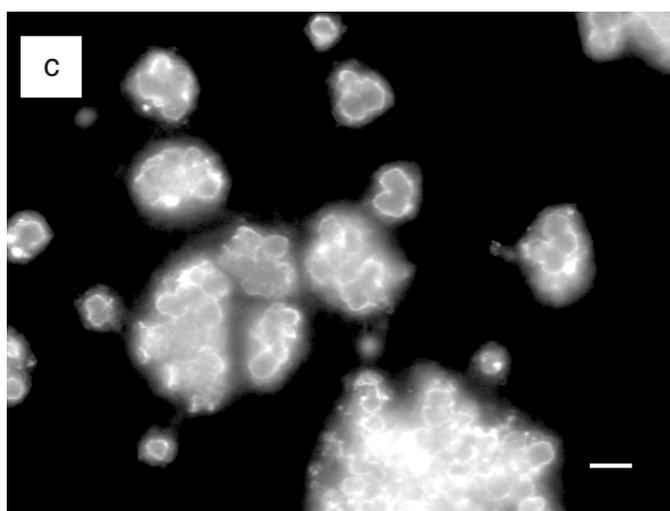
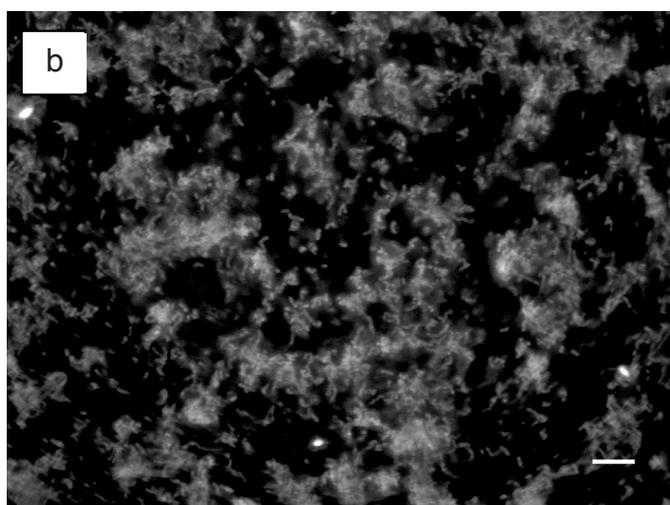
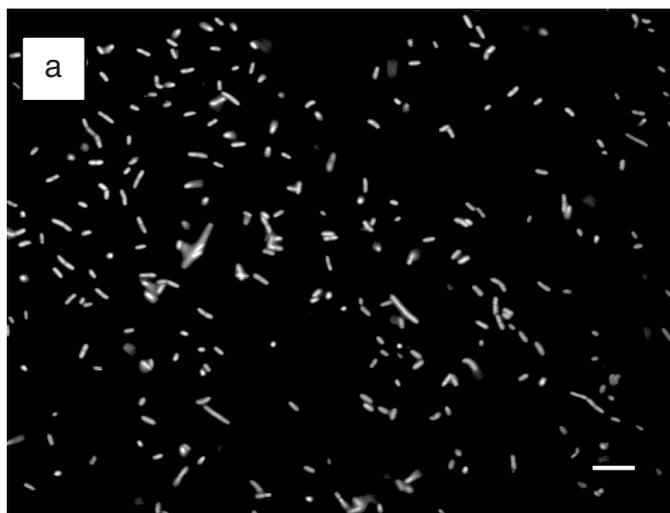
recouvrantes séparées par des espaces non colonisés (Fig. 1c), ou par toutes variations et combinaisons de ces différentes structures, sachant que les biofilms naturels sont plurimicrobiens.

La capacité à former un biofilm peut être modifiée par une autre espèce microbienne. Ainsi, il a été montré au laboratoire que *Listeria monocytogenes* qui a une faible capacité à coloniser les surfaces (Fig. 1a) peut être littéralement piégée sur une surface en présence d'autres bactéries [4, 33]. La couche muqueuse des biofilms est composée de polymères extracellulaires (polysides, protéines, glycoprotéines) d'acides nucléiques et de substances piégées. Les polymères extracellulaires forment un gel capable de retenir de grandes quantités d'eau et ainsi protègent les cellules microbiennes de la dessiccation [31]. Aujourd'hui, il apparaît clairement que cette couche muqueuse ne peut pas expliquer, à elle seule, la résistance aux désinfectants comme cela a longtemps été proposé.

### II. PHÉNOTYPIQUEMENT, LES BIOFILMS SONT FONDAMENTALEMENT DIFFÉRENTS DES MICRO-ORGANISMES EN SUSPENSION

Les bactéries sont capables de percevoir la présence d'une surface [30]. Il a été montré maintes fois que le simple fait d'adhérer à une surface modifie l'expression de nombreux gènes [2, 10]. Dans des biofilms "mûrs" d'*Escherichia coli*, 40% des gènes ont leur expression modifiée [29] ; ce chiffre est seulement de 4% chez *Pseudomonas aeruginosa* [7]. Par conséquent, il s'ensuit des modifications phénotypiques et il est donc maintenant tout à fait clair que les biofilms sont fondamentalement différents des cellules en suspension. La principale modi-

<sup>1</sup> Agence française de sécurité sanitaire des aliments : Laboratoire d'études et de recherches sur la qualité des aliments et sur les procédés agro-alimentaires - 23, avenue du Général de Gaulle - 94706 Maisons-Alfort cedex. Tél : 33 (0)1 49 77 26 46. Courriel : b.carpentier@afssa.fr



**Figure 1 : Biofilms de différentes souches bactériennes formés en condition statique en 1 jour sur acier inoxydable.** Le milieu de culture utilisé est une dilution au 20<sup>ème</sup> de bouillon trypticase soja additionné d'extrait de levure à 6g/l. L'observation est réalisée en microscopie en épifluorescence. *a* : *Listeria monocytogenes* CNL 895807 ; *b* : *Bacillus* sp. CCL9 ; *c* : *Staphylococcus* sp. CCL 54. Les barres représentent 10µm.

fication qui nous intéresse ici est l'augmentation de résistance aux désinfectants comme à l'ensemble des traitements antimicrobiens (chaleur, antibiotiques, ultra-violet). Mais on peut aussi citer l'augmentation de synthèse d'exopolysides qui entrent dans la composition de la couche muqueuse des biofilms ainsi que des modifications de la morphologie cellulaire. Ainsi par exemple, des cellules bactériennes en forme de bâtonnets en suspension peuvent devenir coccoïdes après avoir colonisé une surface inerte.

### III. ZONES PROPICES À L'ÉTABLISSEMENT DE BIOFILMS

Toute surface non protégée peut donner lieu à la formation d'un biofilm en présence d'humidité. Cependant, certaines zones sont plus propices que d'autres à leur établissement. Les lieux où de fortes concentrations bactériennes de surface ont été constatées et qui peuvent donc être des sources permanentes de contamination sont généralement des zones de rétention peu accessibles au nettoyage ou tout simplement non nettoyées, comme en laiterie et en brasserie, les coudes de tuyauterie, des tapis de convoyeur, des canalisations d'écoulement d'eaux usées, des sols, des joints, etc. [9]. Les joints des circuits de pasteurisation sont contaminés principalement au niveau de la zone de contact joint-métal [24]. Une réduction de l'activité de l'eau provoquée par le chauffage a lieu dans cette zone du fait de son confinement, entraînant une augmentation de la thermorésistance des bactéries. On y trouve principalement des bactéries Gram positives (*Bacillus*, *Micrococcus* et *Staphylococcus*). En minoterie, les cuves de lavage des grains sont en permanence humides et sont colonisées par un biofilm épais. Les malteries sont aussi touchées, ainsi que les sucreries qui hébergent de véritables "patinoires à *Leuconostoc*". Sur les doigts des gants de caoutchouc des plumeuses de volailles des *Staphylococcus aureus* peuvent persister après nettoyage [19]. Sur un tapis convoyeur à bandes en polyuréthane d'un atelier de tranchage de jambon, la présence de 10<sup>5</sup> bactéries aérobies mésophiles par cm<sup>2</sup> a été constatée et cette contamination ne descend qu'à 10<sup>4</sup> UFC/cm<sup>2</sup> (Unité Formant Colonie) après opération d'hygiène [3]. Les planches de découpe de viande peuvent aussi être fortement contaminées. LAMBERET [18] y relève jusqu'à 10<sup>6</sup> UFC/cm<sup>2</sup>. Enfin, les dispositifs de récupération des eaux usées : rigoles, caniveaux, etc., sont des sites de prédilection pour la colonisation microbienne. Les biofilms, en effet, se forment particulièrement vite dans les systèmes en écoulement où un apport régulier en eau et nutriment est fourni aux micro-organismes [23]. C'est précisément à ces emplacements que l'on retrouve la redoutable *Listeria monocytogenes* avec la plus grande fréquence [8, 12, 28]. De nombreux auteurs ont démontré que *Listeria monocytogenes* est une espèce bactérienne capable de s'implanter durablement dans les ateliers [6, 13, 27, 32].

### IV. LE NETTOYAGE ET LA DÉSINFECTION

Pour tenter d'éliminer les contaminations des surfaces, celles-ci sont nettoyées et désinfectées. Le nettoyage et la



désinfection peuvent être réalisés simultanément mais il est plus efficace de désinfecter des surfaces ayant été préalablement nettoyées et rincées. Rappelons que le nettoyage vise à détacher les souillures (organiques, minérales et microbiennes) et que la désinfection a pour objectif d'inactiver les micro-organismes qui n'ont pas pu être éliminés par le nettoyage. Les produits de nettoyage peuvent avoir une action accessoirement bactéricide, de même que certains produits désinfectants (les produits oxydants) permettent un détachement des micro-organismes.

### A. LE NETTOYAGE

Nos travaux sur l'efficacité des opérations de nettoyage ont montré que les moyens chimiques et mécaniques de nettoyage (dont le jet à haute et moyenne pression) ne réduisent que faiblement une population bactérienne typique de la flore résidente des ateliers de l'industrie agro-alimentaire (*Pseudomonas* notamment) : on obtient rarement plus de 2 réductions décimales, ce qui, en termes de contamination de surface, est relativement faible, compte tenu des densités que l'on peut y rencontrer. Les biofilms sont donc difficiles à détacher complètement mais ils subissent une faible érosion continue (détachement de cellules ou de petits groupes de cellules) dès qu'ils entrent en contact avec une autre surface (aliment, surface inerte) ou avec un fluide en écoulement. Enfin, l'efficacité du détachement dépend du matériau support, même si celui-ci a préalablement été conditionné [26]. L'acier inoxydable apparaît ainsi plus facile à nettoyer que des bandes de tapis convoyeur en polymères.

### B. RÉSISTANCE AUX DÉSINFECTANTS

Après implantation sur une surface, une proportion importante de microorganismes résiste à des doses de désinfectants efficaces sur des cellules en suspension. Cette propriété apparaît dans les heures, voire les minutes suivant leur adhésion. Une augmentation de résistance a été observée sur des biofilms de *Listeria monocytogenes* formés en 4 heures. Ces derniers se présentaient sous forme de cellules isolées réparties de façon éparse sur du verre [11]. La résistance aux désinfectants augmente avec l'âge du biofilm ; ainsi faut-il éliminer les micro-organismes indésirables le plus rapidement possible au risque de les voir s'implanter durablement dans les ateliers. Cette résistance aux désinfectants varie selon l'espèce microbienne. Citons les bactéries du genre *Pseudomonas* ou les staphylocoques à coagulase négative qui sont majoritaires après opérations d'hygiène sur les surfaces des ateliers humides où l'on manipule des denrées d'origine animale [25].

On constate, au laboratoire, que l'efficacité des désinfectants varie également avec le matériau support. Comme pour le nettoyage, l'acier inoxydable apparaît nettement plus facile à désinfecter que des carreaux céramiques [20] ou que des matériaux de bandes de tapis convoyeurs [17]. Les désinfectants les plus performants contre des suspensions bactériennes ne sont pas les plus performants contre les bactéries

incluses dans un biofilm. Ceci peut, au moins en partie, s'expliquer par le fait que des désinfectants cationiques (comme les ammoniums quaternaires) peuvent être piégés lorsque les biofilms ont une couche muqueuse riche en exopolysides polyanioniques, comme les alginates produits par *Pseudomonas aeruginosa* ou l'acide colanique produit par *Escherichia coli*. Les produits chlorés, quant à eux, peuvent voir leur activité diminuée car ils réagissent avec les exoprotéines des biofilms. De même que la résistance aux désinfectants apparaît très rapidement après adhésion des cellules microbiennes, cette résistance disparaît très rapidement après leur détachement. Une explication séduisante de ce phénomène de résistance est avancée par K. LEWIS et son équipe [21]. Des cellules persistantes (qui résistent aux antimicrobiens) existent aussi dans les cultures en suspension. Ces cellules persistantes sont une fraction d'une population génétiquement homogène : des cellules qui ne se multiplient pas et qui ne meurent pas en présence de l'agent antimicrobien. Un premier gène de persistance a été récemment mis en évidence chez *Escherichia coli* [16]. La différence essentielle entre les cellules en suspension et les biofilms est que, dans ces derniers, la proportion de cellules persistantes est nettement plus élevée [15].

En conclusion, il apparaît que le nettoyage et la désinfection ne sont pas toujours suffisants pour diminuer la contamination d'une surface à un niveau acceptable. Il faut aussi réaliser un choix judicieux des matériaux, concevoir les équipements et les locaux de façon hygiénique et surtout une minimisation des apports d'eau car non seulement l'eau est nécessaire à la croissance microbienne mais elle est aussi une source majeure de contamination [1, 22].

## ABSTRACT

### BIOFILMS IN THE AGROALIMENTARY INDUSTRY

When micro-organisms adhere and colonize surfaces, they acquire new characteristics, notably an increased resistance to disinfectants. The community they form is called a biofilm. The increased resistance to disinfectants depends on the material and on the disinfecting molecule, it increases as biofilm ages. Furthermore, although a continuous erosion occurs when biofilms are in contact with another surface (food or inert surface) or when a liquid flows on them, the total detachment of micro-organisms is very difficult, even impossible, to obtain. Cleaning and disinfecting are not always sufficient to limit biofilm formation to an acceptable level, therefore a judicious choice of materials and minimization of water input are also necessary.

### MOTS-CLES

Biofilms. Microorganismes. Nettoyage. Désinfection. Antimicrobiens.



## BIBLIOGRAPHIE

1. ALLIOT M. *Thèse de doctorat de l'Institut national agronomique de Paris-Grignon* 1999.
2. BELAS R, SIMON M, SILVERMAN M. *Journal of Bacteriology* 1986, **167**, 210-218.
3. BIZZARO S, DENEUVE L, VENDEUVRE JL. *Viandes et Produits Carnés* 1990, **11**, 220.
4. CARPENTIER B, CHASSAING D. *International Journal of Food Microbiology* 2004, **97**, 111-112.
5. CHARACKLIS WG. In : '*Biofilms*'. CHARACKLIS WG, MARSHALL KC, editors, John WILEY and Sons, New York 1989, pp. 3-15.
6. CHASSEIGNAUX E, TOQUIN MT, RAGIMBEAU *et al.* *Journal of Applied Microbiology* 2001, **91**, 888-899.
7. CHICUREL M. *Nature* 2000, **408** (6810), 284-286.
8. COX LJ, KLEISS T, CORDIER JL *et al.* *Food Microbiology* 1989, **6**, 49-61.
9. CZECHOWSKI MH. *Biodeterioration and Biodegradation* 1991, **8**, 453-454.
10. DAVIES DG, CHAKRABARTY AM, GEESEY GG. *Applied and Environmental Microbiology* 1993, **59**, 1181-1186.
11. FRANK JF, KOFFI RA. *Journal of Food Protection* 1990, **53**, 550-554.
12. GABIS DA, FLOWERS RS, EVANSON D *et al.* *Journal of Food Protection* 1989, **52**, 122-124.
13. GIOVANNACCI CRQ, SALVAT G, VENDEUVRE JL *et al.* *International Journal of Food Microbiology* 1999, **53**, 127-140.
14. ICMSF. In : '*Microorganisms in foods 7. Microbial Testing in Food safety Management*'. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York 2002, pp. 199-224.
15. KEREN I, KALDALU N, SPOERING A *et al.* *FEMS Microbiol Lett.* 2004, **230**, 13-18.
16. KEREN I, SHAH D, SPOERING A *et al.* *J Bacteriol.* 2004, **186**, 8172-8180.
17. KRYSINSKI EP, BROWN LJ, MARCHISELLO TJ. *Journal of Food Protection* 1992, **55**, 246-251.
18. LAMBERET JP. In : '*Thèse de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Maisons-Alfort.*' Imprimerie administrative centrale 1964.
19. LE GROS L, LAHELLEC C, BENNEJEAN G. *Viandes et Produits Carnés* 1986, **7**, 139-140.
20. LERICHE V. '*Thèse de l'Université de Bourgogne*' 1999.
21. LEWIS K. *Biochemistry* 2005, **70**, 267-274.
22. LOYSANCE C. '*Thèse de l'Université de Bretagne occidentale*' 1999.
23. MARSHALL KC. *ASM News* 1992, **58**, 202-207.
24. METTLER E, CARPENTIER B. *Lait* 1997, **77**, 489-503.
25. METTLER E, CARPENTIER B. *Journal of Food Protection* 1998, **61**, 57-65.
26. MIDELET G, CARPENTIER B. *Applied and Environmental Microbiology* 2002, **68**, 4015-4024.
27. MIETTINEN MK, BJÖRKROTH KJ, KORKEALA HJ. *International Journal of Food Microbiology* 1999, **46**, 187-192.
28. NELSON JH. *Dairy, Food and Environmental Sanitation* 1990, **10**, 344-345.
29. PRIGENT-COMBARET C, LEJEUNE P. *Bulletin de la Société française de microbiologie* 1999, **14**, 121-126.
30. PRIGENT-COMBARET C, VIDAL O, DOREL C *et al.* *Journal of Bacteriology* 1999, **181**(19), 5993-6002.
31. ROBERSON EBM, FIRESTONE K. *Applied and Environmental Microbiology* 1992, **58**, 1284-1291.
32. SALVAT G, TOQUIN MT, MICHEL Y *et al.* *International Journal of Food Microbiology* 1995, **25**, 75-81.
33. SASAHARA KC, ZOTTOLA EA. *Journal of Food Protection* 1993, **56**, 1022-1028.
34. WIMPENNY J, MANZ W, SZEWCZYK U. *FEMS Microbiol Rev.* 2000, **24**, 661-671.



## UN ORGANISME DE LUTTE CONTRE LA CONTAMINATION : L'ASPEC

Alain LAVERGNE  
ASPEC - Paris<sup>1</sup>

L'Association pour la Prévention et l'étude de la contamination (ASPEC) est un organisme français officiel qui a pour mission de mettre en commun et de développer les connaissances en matière de contamination particulaire et biologique concernant les zones propres. Cette association regroupe à la fois des enseignants et des chercheurs, des entreprises de hautes technologies et des utilisateurs de zones propres. Les synergies d'actions et de moyens mis en œuvre au sein de cet organisme doivent répondre aux besoins croissants de formation, d'information, d'assistance technique et de transfert de technologies.

### I - DOMAINES D'ACTIVITÉS

● La contamination particulaire due aux poussières d'aérosols et la contamination moléculaire interviennent dans une très grande variété d'activités industrielles ou de laboratoires. Toutes concernent les hautes technologies et les industries vitales pour le futur. Parmi les plus connues, citons l'électronique avec la production de semi-conducteurs et de circuits mémoires, la réalisation de satellites, l'optique, les lasers, la micro-mécanique, la micro-photographie, mais aussi la production de fibres synthétiques, les disques à lecture optique ou les traitements de surface, toutes sensibles à la présence de particules ou ne pouvant exister qu'en leur absence.

● La biocontamination due aux micro-organismes affecte de son côté les hôpitaux ou l'industrie pharmaceutique, mais également la cosmétologie, la chimie fine, les biotechnologies et l'industrie agro-alimentaire.

L'industrie pharmaceutique, confrontée aux problèmes de contamination, voit ses activités de production régies par les "bonnes pratiques de fabrication" (BPF) qui constituent leur référentiel réglementaire de base. Les variétés de produits fabriqués impliquent la mise en place de processus de production adaptés à la protection du produit, du personnel ou de l'environnement.

La maîtrise des problèmes de contamination concerne également, et de la même façon, les sociétés traitant les produits sanguins et celles productrices de dispositifs médicaux (sanguins, prothèses, implants...).

- Le domaine hospitalier est, quant à lui, confronté aux infections nosocomiales qui touchent un grand nombre de patients. La prise en compte des problèmes de contamination a conduit les établissements de santé à s'équiper de salles propres pour différents types d'interventions chirurgicales (chirurgie cardiovasculaire, neuro-chirurgie, chirurgie orthopédique ou chirurgie de l'oeil). L'utilisation de salles propres se justifie également pour tous les patients présentant des facteurs de risques infectieux (âge, brûlures étendues, polytraumatismes). L'utilisation de salles propres est ainsi particulièrement favorable à la réduction des risques de contamination biologique.

### II - DE LA CRÉATION À NOS JOURS

● L'ASPEC fut créée en novembre 1970, à l'initiative de représentants de centres de recherche, de centres techniques et d'universitaires. Dès la première année, sous la présidence du Professeur BRICARD, professeur de physique à la faculté des sciences de Paris, les adhérents se sont répartis en trois collèges, organisation que l'on retrouve aujourd'hui.

Pendant plusieurs années, la majorité des membres étant de la région parisienne, le recrutement se faisait par le "bouche à oreille". Ce développement était d'ailleurs en harmonie avec les buts de l'association : la mise en commun des expériences individuelles au service de l'ensemble. Il a fallu attendre les premières manifestations officielles (Journée de Brest (1972), Journée de l'Institut Pasteur (1973)), pour que l'ASPEC prenne réellement son essor. Depuis lors, l'association n'a cessé de croître. Son évolution est ponctuée d'étapes importantes comme la réalisation de stages de formation, la participation à l'élaboration de normes AFNOR, la rédaction de guides techniques, l'installation des bureaux, l'embauche de personnels permanents.

● Aujourd'hui l'ASPEC est reconnue et représentée au niveau national et international. Elle est le comité scientifique français officiel au sein de l'ICCCS (International Confederation of Contamination Control Societies). Ce dernier groupement, fondé en 1972, rassemble les sociétés scientifiques de la plupart des pays industrialisés : Allemagne, Belgique, Brésil, Chine, Corée du Sud, Ecosse, Etats-Unis, Norvège-Finlande-Suède, France, Italie, Irlande, Japon, Pays-Bas, Russie, Suisse.

L'ASPEC a participé activement aux travaux normatifs du Comité Européen (CEN/TC 243) "TECHNOLOGIE POUR LA MAITRISE DE LA CONTAMINATION", puis au Comité ISO TC2 243 sur le même thème depuis 1992. Le Vice-Président de l'ASPEC, le docteur FABIEN SQUINAZI est Président de la commission miroir AFNOR X 44 B.

L'ASPEC est le point de passage incontournable de toute activité ou manifestation concernant la contamination.

### III - LES COLLÈGES DE MEMBRES

Dès l'origine, la force et l'efficacité de l'ASPEC ont résidé dans le rassemblement de membres d'origine technologique et de milieux différents. Toutes les technologies sont représentées : pharmaciens, électroniciens, opticiens, laséristes, chimistes, ingénieurs en agro-alimentaire, responsables en hygiène de l'environnement.

Les adhérents de l'ASPEC (près de 1.000 membres) sont regroupés en trois collèges.

Collège 1 : Enseignants, chercheurs et personnels de santé. Dispersés dans les domaines variés des secteurs d'application, on y retrouve des représentants de laboratoires, de centres de recherche et de plusieurs universités.

Collège 2 : Ingénieries, fabricants (de cloisons, d'équipements, de produits consommables, de matériels de mesure), installa-

<sup>1</sup> ASPEC - 10 boulevard Diderot, 75012 Paris. Tél. : 01 44 74 67 00 - téléc. : 01 44 74 67 10. Courriel : info@aspec.fr



teurs, entreprises de réalisation de salles propres, fournisseurs et prestataires de services se retrouvent avec un nombre important d'ingénieurs conseils, de sociétés de formation, de contrôle et de nettoyage.

Collège 3 : Utilisateurs de salles propres, de matériel et d'équipements intégrés. Ce sont les représentants du "Besoin".

Au-delà de cette segmentation par domaines d'application, il faut mentionner la participation des entreprises aux travaux de l'ASPEC à tous les niveaux de décisions, les échanges s'effectuant aussi bien entre les responsables de production qu'entre les responsables qualité, les opérateurs en salle propre ou les directeurs d'établissements ou d'entreprises.

La reconnaissance de l'ASPEC comme organisme représentatif au niveau national a entraîné, outre sa participation aux travaux des comités de la commission centrale des marchés, l'adhésion de plusieurs associations professionnelles concernées par les problèmes de contamination dans leur domaine propre.

## IV - ACTIVITES DE L'ASSOCIATION

### 1. STAGES INTER-ENTREPRISES : FORMATION CONVENTIONNELLE

L'activité "formation" de l'ASPEC a débuté en 1976 par la mise en place de deux stages annuels de **formation générale** aux problèmes de contamination. A ce jour, ces stages obtiennent toujours un succès important.

Les **stages spécifiques** par application technologique ont débuté en 1985. On compte, chaque année, une douzaine de stages spécialisés dont certains avec applications pratiques et visites de sites de production. Plus de 2 000 ingénieurs et techniciens ont déjà suivi les stages de l'ASPEC.

L'ASPEC participe à des **formations universitaires** en collaboration avec l'Université Paris XII (DESS Science des aérosols et génie de l'aérocontamination), avec l'université de Paris VII (DESS QCBA) avec l'Ecole de Biologie Industrielle de Cergy et avec l'IFFI/CNAM.

### 2. STAGES EN ENTREPRISE

La nécessité d'une maîtrise technologique des contaminations et l'évolution accélérée des techniques et systèmes utilisés font que l'ASPEC a décidé, en 1993, de s'adapter à ces nouvelles données. Afin de répondre aux préoccupations concrètes des entreprises, l'ASPEC a créé les "Formations intra-entreprise". Ces formations sont adaptées aux industriels qui recherchent une formation pratique, concise, courte et très adaptée à leurs objectifs immédiats au sein de leur entreprise. Elles sont le complément des formations continues conventionnelles de l'ASPEC.

Avec des programmes spécifiques d'ateliers spécialisés, l'entreprise peut moduler et organiser à la carte le PLAN DE FORMATION de ses collaborateurs. Une quarantaine de thèmes sont actuellement proposés. Ils sont classés par famille et forment un panel non exhaustif de sujets concernant la maîtrise de la contamination. La liste des sujets actuellement proposés n'est pas limitative.

Chaque atelier est animé par un expert du sujet traité. Le programme comporte à la fois l'exposé des connaissances et un

travail de groupe sur des applications concrètes, des études de cas et des scénarios.

### 3. LES COMMISSIONS TECHNIQUES

L'objectif de ces commissions est la mise en commun des expériences aboutissant à la rédaction de recommandations et de guides techniques.

Une commission est créée chaque fois qu'un certain nombre de membres manifestent leur volonté de se rassembler autour d'un même thème. La durée de ces travaux peut s'étendre de 12 à 36 mois environ. Elle aboutit toujours à l'édition d'un document de référence.

Les publications ASPEC sont souvent prises en compte bien au-delà des limites de l'association. Elles apparaissent dans les cahiers des charges d'appel d'offres.

### 4. COLLOQUES INTERNATIONAUX

L'ASPEC a organisé à Paris en 1984 le colloque mondial de l'ICCCS qui a réuni 700 congressistes venus du monde entier. Le 1<sup>er</sup> Forum Contaminexpert, organisé par l'ASPEC s'est déroulé à Versailles en 1989, le deuxième à Montpellier en 1991, puis à Paris en 1993, 1995, 1997, 1999, 2001, 2003 et 2005.

A ces congrès est associée une exposition CONTAMINEXPO où tous les acteurs des métiers présentent leur savoir-faire et leurs matériels. Ce salon est un événement francophone aujourd'hui incontournable pour tous les professionnels luttant contre l'impact des contaminants.

La prochaine édition du 10<sup>ème</sup> forum aura lieu en mars 2007 à Paris. Cet événement a lieu tous les deux ans.

### 5. NORMALISATION

Depuis 1990, l'ASPEC participe activement aux travaux nécessaires à l'élaboration de normes sur les Salles Propres, notamment la série de normes ISO 14644 et ISO 14698. Les actions se traduisent par des commentaires aux documents projet et la participation annuelle à une réunion internationale au minimum.

### 6. JOURNÉES D'INFORMATION

L'ASPEC organise des journées techniques : en Juin 2001 "Les Centrales des Pesées", en Mars 2002 "Les isolateurs", en Octobre 2002, "Le traitement de l'air" et en Mars 2004 "Le maintien en propreté des réseaux aérauliques".

### 7. VISITES TECHNIQUES

Organisées avec l'aide d'entreprises membres de l'association, elles favorisent les transferts de technologie et les échanges entre spécialistes d'une même activité (Madrang, Lilly, Haupt Pharma, Soitec, ST Microelectronics, Aventis, Cogéma, CEA/LIL...).

### 8. REVUE "SALLE PROPRES ET MAÎTRISE DE LA CONTAMINATION"

En 1998, l'ASPEC et Pyc-Edition, ont créé en partenariat une nouvelle revue traitant de tous les problèmes de contamination (particulaire, biologique, chimique).

Très attendue par les experts "anti-contamination", Salles Propres et maîtrise de la contamination est devenue une publication de référence (6 numéros par an).

### 9. SITE INTERNET

Pour davantage de détails sur toutes les activités de l'ASPEC et visionner la vidéothèque et la photothèque ASPEC, rendez-vous sur le site [www.aspec.fr](http://www.aspec.fr).

<sup>2</sup> Technical committee.



## LUCIEN CUÉNOT ET CHARLES NICOLLE, DEUX DESTINS PARALLÈLES

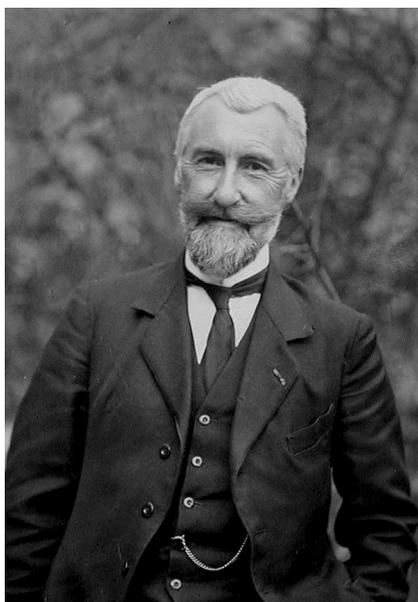
Annette CHOMARD-LEXA<sup>1</sup>

Lucien CUÉNOT fut une des plus extraordinaires figures du monde scientifique de la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Grâce à la découverte d'archives jusqu'alors oubliées, nous avons pu retracer la vie et l'oeuvre de celui qui a été le premier généticien français à cette époque [3, 4] et mettre en parallèle sa vie et sa mort avec la destinée d'un autre grand biologiste, pasteurien, Charles NICOLLE, prix Nobel de physiologie et de médecine en 1928 pour sa découverte du vecteur du typhus.

Quels liens unissent ces deux grands scientifiques français de la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, dont on peut, d'ores et déjà, dire que la vie et la mort furent étrangement parallèles ?

### DEUX GRANDS BIOLOGISTES

● Charles NICOLLE (Rouen 1866 - Tunis 1936) professeur au Collège de France, directeur de l'Institut Pasteur de Tunis, obtint le prix Nobel de physiologie et de médecine en 1928 pour l'ensemble de ses recherches sur le typhus. Il découvrit en effet le rôle exclusif du pou dans la transmission de cette maladie. Grâce à lui, la propagation des poux dans les tranchées de la Grande Guerre ne fut pas accompagnée de l'épidémie fatale. Ses travaux ont porté également sur la fièvre de Malte, les leishmanioses, les fièvres récurrentes, etc. Auteur de nombreux ouvrages parmi lesquels le *Destin des maladies infectieuses*, *Naissance, vie et mort des maladies infectieuses*, *La nature, conception morale et biologique*, *La destinée humaine*, il révéla, comme, CUÉNOT, une certaine aisance littéraire qui explique peut-être aussi l'influence de ces deux hommes sur les écrivains de leur époque.



Lucien CUÉNOT en 1921. Il était alors professeur de zoologie à Nancy.

● Le nom de Lucien CUÉNOT (Paris 1866 - Nancy 1951) reste attaché à la naissance de la génétique, dans un pays qui n'a pas su apprécier l'ampleur de ses précoces réflexions. Il fut le premier grand biologiste français de la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, un des derniers grands naturalistes de ce

siècle et aussi un théoricien de l'évolution, seul de sa catégorie en France à pouvoir rivaliser avec les fondateurs de cette nouvelle discipline qui s'élaborait dans les pays anglo-saxons.

Très précocément (1894), CUÉNOT fut le seul en France à affirmer l'impossibilité de la transmission des caractères acquis (néolamarckisme) ainsi que sa pleine adhésion non seulement au darwinisme (les êtres vivants dérivent les uns des autres par petites variations fortuites continues passées au crible de la sélection naturelle) mais aussi à la théorie d'August WEISMANN (1883), qui postulait en plus l'existence d'un support matériel de l'hérédité. La redécouverte des lois de MENDEL chez les végétaux en 1901 imposa l'idée que des particules matérielles indépendantes et juxtaposées (appelées plus tard gènes) se transmettaient, selon des lois statistiques immuables, de génération en génération. La France était à cette époque, du fait de sa tradition lamarckiste scientifique et sociale, bien loin d'accepter une telle idée. En 1902 pourtant, CUÉNOT retrouva ces lois chez la souris. Puis il découvrit, en 1905, le premier cas de gène létal chez l'animal, le premier phénomène d'épistasie (1907) où plusieurs gènes situés à des endroits différents du chromosome interviennent dans la même voie biochimique, et, en 1908, le premier cas de pléiotropie où certains gènes peuvent agir sur plusieurs caractères en apparence indépendants. Entre 1908 et 1912, il démontra l'origine héréditaire de certains cas de cancer. En outre, dès 1903, il avait proposé une interaction possible entre *mnémon* (gène), *diastase* (enzyme) et pigments (protéines) ce qui, dans le contexte français de l'époque, était une prouesse. Pourtant ces travaux n'eurent aucun écho en France du fait de l'impossibilité conceptuelle du néolamarckisme français à adhérer à la théorie de WEISMANN.

L'impossibilité de poursuivre ses recherches en génétique après la guerre conduisit CUÉNOT à devenir un théoricien de cette discipline naissante : l'Evolution. Il est vrai qu'il avait déjà élaboré une théorie de la préadaptation conçue entre 1901 et 1909, lors de ses observations de faune cavernicole en Lorraine. La théorie de CUÉNOT postule qu'une place vide est investie par une faune avoisinante, par hasard pré-adaptée à l'endroit : tout se passe comme si certaines espèces possédaient déjà, dans un milieu voisin, le potentiel génétique capable d'exprimer la morphologie, la physiologie et le comportement *ad hoc*.

Lucien CUÉNOT, en homme curieux et passionné, allait aussi interpellier ses contemporains au moyen de modèles biologiques qui, aujourd'hui, après la découverte de l'ADN<sup>2</sup>, ne trouvent pas encore d'explication satisfaisante. Ces modèles sont notamment exposés dans son ouvrage *Invention et finalité en biologie* [7] qui impressionna sans doute plus philosophes et écrivains que biologistes. Son aisance littéraire lui permit en

<sup>1</sup> Docteur ès sciences, auteur en histoire des sciences. Adresse : 12 rue du Général de Gaulle - 57130 Jouy-aux-Arches. Tél : 06 83 56 85 53 - Courriel : a.chomard@free.fr.

<sup>2</sup> Dans le cadre de la biologie réductionniste telle qu'elle s'est développée dans les années 1950-1970.



outre d'écrire plusieurs ouvrages didactiques comme *La Genèse des espèces animales* [6] et de vulgarisation : *Introduction à la génétique* (avec Jean ROSTAND) en 1936 [8].

La morphogenèse et l'origine évolutive des coaptations, formidables organes-outils tels que le bouton-pression de la carapace du crabe, les pattes ravisseuses type couteau pliant des nêpes, ou les canules perforées de côté et injectant un liquide toxique ou paralysant, retrouvées aussi bien chez les araignées, les scorpions, les chilopodes, la larve du fourmilion ou du dytique. CUÉNOT pensait qu'une forme de conscience des besoins, un plan dans la matière même, une sorte de *démon organisateur* était à l'origine de ces organes-outils qui ne devaient rien au hasard. Cela lui valut une mise à l'index : accusé d'être finaliste, voire finaliste chrétien, alors qu'il entretenait, bien au contraire, des rapports houleux avec la religion dominante, il connut un long purgatoire. La lumière des connaissances actuelles éclaire désormais la pertinence de ses réflexions. Ainsi, la pensée évolutionniste de CUÉNOT qui refusait d'accorder les pleins pouvoirs au couple hasard-sélection naturelle, est proche de celle du grand paléontologue contemporain Stephen G. GOULD.

## DEUX HOMMES À L'INDÉPENDANCE FAROUCHE

● Jean ROSTAND, disciple fervent et fidèle de CUÉNOT, rappelait *“son indépendance frondeuse, sa verveur d'esprit, son espièglerie toute juvénile, sa séduisante brusquerie, son humour à la Bernard SHAW, son humour caustique et son allure proche d'Anatole FRANCE”*.

● Comme CUÉNOT, NICOLLE possédait une indépendance farouche face aux écoles de pensées, aux dogmes, aux chapeaux. Il affirmait en 1928, au cours d'un entretien journalistique<sup>3</sup> : *“Je n'étais pas fait pour être un homme de science, j'ai trop d'imagination, de fantaisie, d'indépendance. Il est vrai que je ne suis pas ce qu'on appelle un savant officiel, d'ailleurs si j'ai pu mener à bien mes travaux, c'est que j'étais en Tunisie, loin des facultés, des sociétés savantes et de tout ce qui s'en suit”* [1]. Tout comme CUÉNOT, qui s'est tenu loin de Paris durant toute sa carrière scientifique, et qui refusa de quitter sa chaire de professeur à Nancy malgré les sollicitations.

## DEUX PLACES À L'ACADÉMIE

Les deux hommes furent admis à l'Académie des Sciences en qualité de membres non-résidents.

● Charles NICOLLE dut sa place à l'Institut de France à Lucien CUÉNOT qui se désista en sa faveur. Dans une lettre de Tunis datée du 3 décembre 1929 [9], NICOLLE écrivait à CUÉNOT :

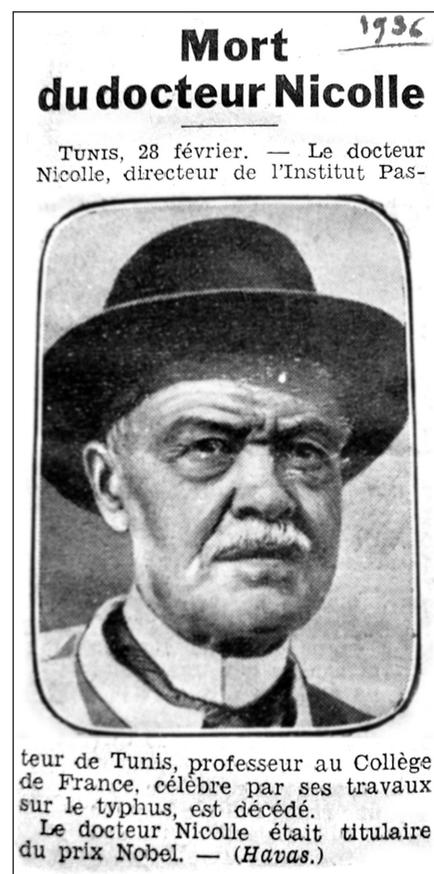
*Cher et Honoré collègue, je voulais que ma première lettre, après cette élection, vous soit adressée. Je savais votre désistement. Je n'ai pu vous en remercier avant que l'Académie m'ait donné le droit de le faire. A présent que je l'ai, grâce à vous, je puis vous dire à quel point j'en suis touché. Nul savant mieux que vous n'était désigné pour la place qui m'a été donnée. Votre œuvre fait l'admiration de tous. J'espère la voir bientôt couronnée d'un succès qui vous était dû et que je crois prochain, l'Académie songeant à la création de deux places nouvelles de membres non résidents...*

● L. CUÉNOT entra à l'Académie des sciences de Paris en 1931, la même année que Thomas H. MORGAN, le père de la génétique.

## DEUX ŒUVRES POUR L'HUMANITÉ

● Charles NICOLLE affirmait, en 1928, lors d'un entretien journalistique<sup>4</sup> [1] *“Celui qui s'incorpore à son travail ne doit attendre de récompense que de celui-ci. Est-ce même une récompense ? N'est-ce point le sentiment de l'accomplissement d'une fonction ? Celle que l'artisan de sciences remplit, se lie à celle de ses prédécesseurs. Hommes, nous devons être fiers de cette longue succession d'efforts à laquelle notre espèce doit sa suprématie. Les bons ouvriers qui sont venus avant nous n'ont, pour la plupart, rien touché du prix de leurs bienfaits, pas même la survie des noms. Fondre notre œuvre anonyme dans la leur doit être notre seule jouissance. Et puis, ne sentons-nous pas que, si le désir, le rêve sont quelque chose, le but lui-même n'est peut-être rien. Le bien, la beauté de la vie résident dans l'action. Si le succès l'a couronnée, que demanderions-nous aux dieux ?”*.

● L. CUÉNOT, quant à lui, prononçait en 1898 dans un discours [5] ces phrases : *“Aux heures de doute et de lassitude, rappelons-nous aussi que l'homme*



*Mort du docteur NICOLLE. Annonce parue dans la presse en 1936. (Journal non déterminé).*

<sup>3</sup> Cet entretien était rapporté dans un journal de 1936 annonçant la mort de Charles NICOLLE. Cet article a été retrouvé dans un ouvrage de Charles NICOLLE qui faisait partie de la bibliothèque de CUÉNOT, conservée au Muséum-Aquarium de Nancy.

<sup>4</sup> Suite de l'entretien rapporté précédemment, voir note 3.



de science ne meurt pas tout entier ; il reste quelque chose de lui dans le patrimoine intellectuel de l'humanité, aussi longtemps que celle-ci existera sur cette terre ; les idées et les faits qu'il aura semés durant sa vie se mêlent aux autres connaissances humaines, pour contribuer à la moisson de l'avenir".

## DEUX SAVANTS FACE À L'INQUIÉTUDE MÉTAPHYSIQUE

L'académicien Georges DUHAMEL fut très touché par l'annonce de la mort de CUÉNOT car "il faisait partie, avec Charles NICOLLE, des hommes qui lui permirent de tracer son sinueux chemin". L'écrivain fut "profondément remué par les réflexions de CUÉNOT sur l'adaptation organique, et, notamment, sur la structure de ces petits outils de l'être vivant, qui, par leur perfection et leur aspect intentionnel, paraissent défier toute tentative d'explication mécaniste. NICOLLE, face à l'inconnaissable de la biologie, se contentait d'admettre que le cerveau de l'homme n'était pas en mesure de comprendre la nature alors que CUÉNOT - animé d'une soif inextinguible - ne put s'y résoudre et fit de sa vie une quête incessante. À la recherche d'une *Weltanschauung*<sup>5</sup>, il ne lui resta malheureusement, au bout du chemin, que "la courageuse sincérité désabusée, l'amère résignation", comme l'a si bien écrit le biologiste Louis BOUNOURE. C'est l'inquiétude métaphysique. C'est un homme angoissé qui meurt, angoissé de ne trouver de réponse, par la biologie, à son questionnement, malgré l'énorme savoir, la réflexion incessante ; c'est l'aveu tragique de ne trouver *le tout de rien* selon l'expression de PASCAL.

## DEUX DESTINS FACE À LA MORT

● À l'automne 1949, atteint d'une grave affection pulmonaire, CUÉNOT ne quitta plus sa chambre. En réponse à une demande émanant de la revue *Science et Vie* l'invitant à collaborer au numéro 400 avec Louis de BROGLIE et Jules ROMAINS, il répondit "Oui ! Mais voilà, je pense que je mourrai vers l'automne et il me paraît imprudent de m'engager, d'autant que j'ai un gros travail à faire pour mettre mes travaux scientifiques au point, et mes intérêts personnels en ordre". Admirablement soigné par une de ses filles dévouée, il rédigeait en effet sur son lit de mort, grâce à la ténacité de sa collaboratrice Andrée TÉTRY, son testament intellectuel, *L'Évolution biologique*, qui parut

peu après sa disparition et dont la conclusion est un véritable hymne à la Nature. Il avait alors noté cette phrase de ROSTAND "Ce qui est dur dans la mort, c'est de disparaître sans avoir compris ; le crime de la mort n'est pas qu'elle nous tue, mais qu'en tranchant notre tourment, elle lui confère l'éternité. C'est comme un roman policier qu'une censure sans appel coupe au moment où il est le plus embrouillé".

Dans sa dernière lettre écrite à sa nièce, d'une main tremblante accusant l'extrême faiblesse d'un homme à bout de forces, il annonce sa propre mort, attendant le retour de sa fille, alors en voyage à Rome, pour se laisser aller et cesser de se battre. C'est effectivement ce qu'il fit. Extrêmement affaibli, il dormait constamment, ne marchait presque plus, ne pouvait se nourrir seul et son esprit vacillait. Cependant, Andrée TÉTRY qui le vit encore la veille de sa mort, affirma qu'ils discutèrent encore "des noms vernaculaires et scientifiques d'un serpent". Après seize mois de lutte, Lucien CUÉNOT s'éteignait le 7 janvier 1951, recevant l'extrême-onction contre son gré, dans un état comateux. Il fut enterré, selon son vœu, dans une stricte intimité, près de Nancy.

● Comment ne pas être frappé, à la lecture des *Derniers jours de Charles Nicolle*, de la lucidité de ce dernier face à la mort, sans illusion sur un hypothétique au-delà, refusant toute spiritualité, tout mysticisme, répugnant tous deux au dogme catholique, dans une société où le poids de l'Église était alors encore puissant dans les mentalités. À la différence près que NICOLLE organisa lui-même ses obsèques chrétiennes par attachement à la tradition de ses ancêtres. Leur mort fut curieusement parallèle : même sollicitude filiale, même déchéance lancinante ; et pourtant, malgré l'inéluctable, même ardeur de vivre et de travailler jusqu'au bout à leur testament spirituel : NICOLLE avec *La nature*, CUÉNOT avec *L'évolution biologique*. Enfin, même adieu poignant à la Mère Nature - à ceci près que NICOLLE, pourtant tenté -, refusa le panthéisme.

Nous reproduisons ci-après, l'extrait d'un article de Claire CHARLES-GÉNIAUX, paru dans *Les Nouvelles littéraires* du 7 mars 1936 [2]. Elle rapporte les derniers entretiens de son père Charles GÉNIAUX avec Charles NICOLLE. Curieusement, cet article a été retrouvé à l'intérieur d'un ouvrage de Ch. NICOLLE, dans la bibliothèque même de Lucien CUÉNOT (Muséum-Aquarium de Nancy).

## BIBLIOGRAPHIE

1. An. Charles NICOLLE est mort. Article de journal (non identifié), 1936.
2. CHARLES-GÉNIAUX C. Les derniers jours de Charles NICOLLE. *Les Nouvelles littéraires*, 7 mars 1936.
3. CHOMARD-LEXA A. Lucien CUÉNOT, l'intuition naturaliste. Ed. L'Harmattan, Paris, 2004, 364 p.
4. CHOMARD-LEXA A. L'injuste purgatoire de Lucien CUÉNOT. In : *Les Génies de la science*, Trim. *Pour le Science*, n° 24, Août 2005, pp.12-17.
5. CUÉNOT L. Discours, Séance solennelle de rentrée de l'Université de Nancy, 10 novembre 1898, Imp. Nouvian. 14 p.
6. CUÉNOT L. "La genèse des espèces animales", *Biblioth.Scient.Intern.*, 1911, Ed. Félix Alcan, 496 p. (1921, 558 p. ; 1932, 822 p.)
7. CUÉNOT L. "Invention et finalité en biologie", *Bibliothèque de Philosophie Scientifique*, Ed. Flammarion, Paris, 1941, 249 p.
8. CUÉNOT L. et ROSTAND J. "Introduction à la génétique", Centre de Documentation Universitaire, Paris. 1936, 136 p.
9. NICOLLE Ch. à CUÉNOT L., correspondance, Tunis, 3 décembre 1929.

<sup>5</sup> *Weltanschauung* : terme philosophique allemand qui peut être traduit par vue métaphysique qu'on se fait du monde, ou plus simplement, conception du monde.



## Les derniers jours de Charles NICOLLE

par Claire CHARLES-GÉNIAUX

(...) Il y a une dizaine d'années, au cours d'un déjeuner avec Charles NICOLLE, dans le cadre à la fois si radieux et si mélancolique de Carthage, les hasards de la conversation nous ayant menés à envisager le problème de la mort, aussi bien celle des civilisations que [celle] des individus, car ce sol n'est qu'un grand cimetière de peuples, Charles GÉNIAUX fit part à son ami de l'inquiétude à laquelle il était en proie.

Charles NICOLLE, avec sa belle simplicité de savant, lui répliqua qu'il avait trop étudié la mort du point de vue biologique pour ne pas la regarder venir avec sang-froid, comme l'accident prévu, rompant l'équilibre de la vie. S'il pouvait jamais avoir la certitude du jour et de l'heure de sa mort, il emploierait ce qui lui resterait de force, non à méditer sur cette inéluctable échéance, mais à continuer dans son laboratoire l'expérience commencée. Il m'a été donné d'approcher Charles NICOLLE bien peu de temps avant sa mort. Hélas ! Cette scène que le savant, encore en pleine santé et en activité, avait imaginée, ne s'est point déroulée suivant cette ordonnance.

Charles NICOLLE n'a pas poursuivi, jusqu'à la dernière minute, comme il l'eût désiré, sa tâche de savant : une pénible maladie faisait de sa vie, depuis quelques années, une longue souffrance coupée de brefs répit. En proie à l'insomnie, les nuits paraissaient interminables au penseur, dont le cerveau, demeuré merveilleusement lucide, n'avait jamais de repos.

S'il ne lui était plus possible de se rendre à son laboratoire, il n'en continuait pas moins de s'intéresser aux travaux de ses collaborateurs.

Lorsque je pénétrai dans sa chambre : "Je suis à quelques semaines de la grande échéance, me dit-il avec la même simplicité qu'il avait eue dix ans plus tôt, à Carthage, en nous parlant de la mort. J'emploie ce qui me reste de force à écrire, puisque je ne puis plus descendre à mon laboratoire. Je sais combien vous avez aimé et compris mon dernier livre "La Nature". Celui-ci, et il me désignait les feuillets imprimés, le complète ou plutôt, l'explique : explication nécessaire, car la plupart des lecteurs ne l'auront pas compris... De plus en plus les biologistes, dont CUÉNOT est le plus grand, admettent que notre raison, notre cerveau sont absolument incapables de comprendre la nature. La Nature nous demeurera toujours inexplicable ; il faut s'y résigner ! Mais, comme je crains que mes constatations biologiques puissent influencer les esprits, je tiens à m'expliquer. Tout en demeurant parfaitement incroyant, car l'explication catholique ne me satisfait pas davantage, j'adhère à la religion traditionaliste de mes pères. En agissant ainsi, je n'obéis à aucune poussée de mys-

ticisme : je ne comprends rien au mysticisme, je pense qu'il fait partie de ce primitivisme auquel l'humanité m'a tout l'air de retourner ! Je me sens repris par tous les liens qui, depuis ma naissance et mon baptême, me rattachent aux miens, au passé de ma race".

Après un moment de silence, il reprit, avec l'air calme et satisfait d'avoir accompli sa tâche : "J'ai réglé avec le résident et l'archevêque tout le détail de mes obsèques, qui seront religieuses ; je serai enterré à l'Institut<sup>6</sup>, dans le couloir de droite ; ainsi je resterai parmi mes collaborateurs. Cette décision, dont j'ai fait part à DUHAMEL, l'a beaucoup ému : il en a parlé à CLAUDEL...il en viendra là, lui aussi !" et, il me montra la lettre qu'il venait de recevoir de l'auteur<sup>7</sup> de "Salavin".

Le dimanche suivant, avec ce désir désespéré de jouir des dernières miettes de la vie qu'ont les hommes qui furent de grands passionnés et de grands travailleurs, et Charles NICOLLE fut les deux ensemble, il voulut, une fois encore, passer la journée à la campagne. S'étant fait conduire en auto par son admirable fille à Hammamet et porter sur la plage, déserte en cette saison, il me pria de m'asseoir près de lui sur le sable, au pied de la vieille kasbah byzantine, à quelques pas du cimetière musulman.

La mer lamente paisiblement, rythmiquement la douleur fatale, peine éternelle et presque douce, mouvement de flux et de reflux qui maintient la mer en équilibre, cet équilibre qui paraît à Charles NICOLLE la loi même de la vie ordonnée par la Nature. Mais cet équilibre que la nature maintient parfois au prix d'hécatombes d'êtres que nous jugeons effroyables, car nous lui prêtons nos sentiments, déclarons qu'elle est monstrueuse, ou bonne, lorsqu'il nous faudrait seulement dire : "Elle est !", combien les hommes et les sociétés ont de peine à le garder. C'est au nom de la nécessité de le sauvegarder que Charles NICOLLE condamne les guerres.

Cette nature, avant de retourner se perdre dans son mystère et, par sa mort, rétablir l'équilibre nécessaire à une autre existence, Charles NICOLLE en prend encore possession par ses yeux, aujourd'hui si tristes, et naguère si pénétrants d'esprit et de malice, par ses mains décolorées qui, comme celles d'un enfant, jouent avec le sable, mais en laissent tomber les derniers grains. Ce savant n'était pas seulement un homme de laboratoire : écrivain d'une fantaisie délicieuse et grand voyageur, comme ses ancêtres normands, il a aimé, par-dessus tout, les fauves paysages africains, où se déroulèrent tant de drames de l'histoire méditerranéenne. Pouvait-il donner plus grande preuve d'amour à la Tunisie, à laquelle il a consacré presque toute son existence et son labeur scientifique, qu'en voulant y dormir pour l'éternité ?".

<sup>6</sup> Institut Pasteur de Tunis.

<sup>7</sup> Georges DUHAMEL : Vie et aventures de Salavin, Mercure de France. Cinq volumes.



## VIE DE L'ASSOCIATION

### I. FAITES-NOUS CONNAITRE VOS TALENTS, VOS PASSIONS, VOS EXPERIENCES, VOTRE REGION...

Nous sommes heureux de reproduire, dans notre "Tribune libre", un dessin de Jean-Marie GUÉRAUD (cours IP 1967). Cette remarquable réalisation représente le château de Sully-sur-Loire (Loiret), situé non loin de la résidence de notre collègue récemment retraité.

Le retrait des obligations professionnelles est particulièrement propice pour s'adonner à une passion, mettre en pratique ses talents, entreprendre de nouvelles études ou compléter sa culture générale. Nous avons ainsi pu vous faire bénéficier, sous la forme d'articles, des travaux de recherches historiques de Jean GAILLARD, Bernard BRISOU, Maurice VALLERY-RADOT, Marcel LAMY, Alain DUBLANCHET, Jean-Paul SALEUN, Maurice

HUET, pour ne citer que certaines contributions parues dans les numéros les plus récents de notre Bulletin.

Que vous soyez en activité ou en retraite, n'hésitez pas à nous faire partager, vous aussi, vos passions (activités culturelles ou artistiques, généalogie, histoire, monographies...), vos expériences professionnelles, vos souvenirs... Les éléments que vous nous adresserez pourront être exploités sous forme d'articles généraux ou alimenter notre "Tribune libre".

N'hésitez pas, non plus, à nous proposer de courts séjours touristiques dans une région qui vous est chère (Cf. Week-end en Suisse et plus récemment à Bourges organisés respectivement par François et Jacqueline POTY et par Françoise TAILLARD).

### II. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 30 juin 2005, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association les stagiaires et lauréats dont les noms suivent :

- Christian CASPER, médecin, cours d'Immuno-hématologie et Immunopathologie médicales (1983),
- Emilie FREALLE, pharmacienne, cours de Mycologie médicale (2004),

- Berthe-Marie LAFOURCADE NJANPOP, scientifique, cours de Mycobactériologie (1998) et stage dans l'unité des Neisseria (2002-2003),
- Gisèle LAGATHU, médecin, cours de Virologie systématique (2004),
- Yessine SEKHSOKH, médecin de nationalité marocaine, cours de Bactériologie médicale (2005).

### III. ENTRAIDE

#### A. EMPLOI

La publication de chaque annonce est gratuite pour tous les membres de l'Association à jour dans le règlement de leur cotisation annuelle. Elle est faite dans deux numéros successifs et, à la demande expresse de l'annonceur, dans un troisième Bulletin. Pour éviter des redites inutiles, veuillez nous prévenir dès que votre annonce ne sera plus justifiée. Le secrétariat tient par ailleurs, à la disposition de ceux que cela intéresse, une liste de cabinets de Conseil en recrutement ayant fait appel à nos services. A tout moment, vous pouvez être informés des annonces déjà parues encore valables et de celles qui ne sont pas encore publiées, en contactant directement le secrétariat (Tél. 01 45 68 81 65 ou Tél/Télec. 01 43 27 72 37).

#### OFFRES D'EMPLOI

Elles sont portées à la connaissance des élèves des cours par affichage sur le tableau du hall du Département des enseignements. Pensez plus souvent à nous lorsque vous devez recruter des collaborateurs ; vos offres d'emploi peuvent être communiquées par le secrétariat à des demandeurs dès réception de l'information.

- Le Service de santé des armées recherche un médecin biologiste, formé à la virologie. Le poste à pourvoir est celui de

chef du laboratoire de diagnostic des arboviroses, intégré à l'unité de virologie tropicale de l'Institut de Médecine Tropicale du Service de santé des armées (IMTSSA), à Marseille, et associé au Centre National de Référence des arbovirus. Il comporte des activités techniques et des responsabilités administratives. Le titulaire sera en relation avec des médecins et hôpitaux militaires et civils, en France métropolitaine et outre-mer. Il prendra part au réseau d'expertise et de surveillance coordonné par l'Institut National de Veille Sanitaire. Il contribuera en outre aux activités de recherche de l'unité et pourra développer ses propres thématiques. Une connaissance de l'anglais est fortement recommandée.

Des renseignements peuvent être obtenus au 04 91 15 01 17 ou par Mél. à l'adresse [imtssa.vro@wanadoo.fr](mailto:imtssa.vro@wanadoo.fr).

#### B. BOURSE AU LOGEMENT

Vous disposez d'une chambre ou d'un studio à Paris ou en région parisienne susceptibles d'être loués à un étudiant ? Adressez vos propositions à notre secrétariat qui les transmettra aux élèves ou stagiaires (DEA, doctorants, post-doctorants) de l'Institut Pasteur. Offres et demandes de logement sont aussi valables pour les autres régions !



## IV. ACTIVITÉS CULTURELLES

Devant le succès remporté par la proposition de visite de l'**Institut de France**, le lendemain de l'Assemblée générale 2005, nous avons été dans l'obligation de proposer une seconde visite, fixée au *dimanche 19 mars 2006 au matin*. Quelques places sont encore disponibles.

Par ailleurs, nous rappelons l'organisation de la visite de l'exposition "**Camille CLAUDEL**", au musée Marmottan, le *samedi 3 décembre 2005*.

Inscription obligatoire et renseignements complémentaires (horaires, prix) auprès du secrétariat de l'AAEIP

Nous rappelons également que les programmes de ces visites ne sont envoyés qu'aux personnes qui en ont fait la demande. N'hésitez pas à nous faire connaître votre intérêt pour ces annonces de loisirs culturels.

## V. NAISSANCE

Nous avons la joie d'annoncer la naissance de Célestin, le 12 juin 2005, fils de notre jeune collègue Marie-Thérèse EKALA (cours IP 1995 et 1997).

Nous adressons nos chaleureuses félicitations à ses parents et tous nos vœux de bonne santé à Célestin.

## VI. "SOIREE INSTITUT PASTEUR" AU ROTARY CLUB

Le 10 juin dernier, une soirée avait été organisée au profit de l'Institut Pasteur, par le Rotary Club de Versailles au Théâtre Montpensier de cette ville. Un de nos collègues, le docteur Paul T. BREY<sup>1</sup>, présentait ses derniers travaux sur le paludisme. De nombreuses personnalités assistèrent à cette soirée, ainsi que plusieurs pastoriens dont M. Alain GOUYETTE, Directeur général adjoint "Opérations" et Mme Marie-Christine

SADONE (Service Communication et Soutien à la Recherche).

Mme le Docteur Paulette DUC-GOIRAN (AAEIP), invitée à cette soirée, offrit aux participants de nombreux exemplaires du numéro 178 (Mars 2004) de notre bulletin consacré aux Anthrozooses.

Saluons la disponibilité de nos collègues qui prennent à coeur la promotion des recherches conduites à l'Institut Pasteur.

## VII. DÉCÈS

Nous avons la tristesse de faire part du décès de :

- Docteur Jean ANDRÉ (cours IP 1948 et 1949), survenu en 2005,
- Professeur Ali BOUJNAH (cours IP 1950-1951), survenu en mai 2005,
- Docteur Raymond DEPOUX (cours IP 1950-51), survenu à Thionville le 5 juin 2005,
- Docteur Marie-Jeanne DUPONT-DALPHIN (cours IP 1970 et 1974), survenu en 2004,

- Professeur Jean-Jacques PICQ (cours IP 1964-65) survenu en 2005,
- Docteur Maurice VELU (cours IP 1950), survenu le 13 juin 2005.

Nous adressons aux familles éprouvées l'expression de nos sincères condoléances.

## VIII. ANNUAIRE : modifications ou compléments

- Dr Jacques-Etienne BORNAND, 5 rue John-Grasset, CH-1205 Genève, Suisse.
- Dr Marie-Paule CARLOTTI, Résidence Nice-Corniche, 54 rue Paul Codaccioni, 13007 Marseille ; courriel : marie-paule.carlotti@wanadoo.fr - adresse professionnelle : Institut de Médecine tropicale du Service de santé des Armées (IMTSSA) - Laboratoire de chimie parasitaire, Parc du Pharo, 13007 Marseille.

- Dr Jean-Philippe CHIPPAUX, IRD, CP 9214 La Paz, Bolivie.
- Dr Olivier FLUSIN, 71 chemin du Valentin, résidence Eden Parc, 26500 Bourg les Valence, courriel : MedOfuslin@aol.com.
- Mlle Catherine GAUDY, 22 rue du Duc de Morny, 37300 Joué les Tours.
- Dr Soline VIGNEAU, Texcell - Genavenir 5, 1 rue Pierre Fontaine, 91058 Evry Cedex. Tél. 01 60 91 33 10 (33 19).

<sup>1</sup> Membre de l'AAEIP (stage 1980), en poste à l'Institut national d'Hygiène et d'Epidémiologie (anciennement Institut Pasteur d'Hanoï) et Conseiller auprès des Institut Pasteur de la région Asie Pacifique.



## IX. BULLETIN DE L'ASSOCIATION : COMPLÉTEZ VOTRE COLLECTION

L'Association tient à votre disposition un certain nombre d'anciens numéros de son Bulletin trimestriel, de l'origine de cette publication à aujourd'hui, en particulier, le numéro 161 de l'année 1999, qui comporte la liste des articles publiés à cette date. Toute personne intéressée par certains numéros ou par une (ou plusieurs) année(s) complète(s) est invitée à contacter notre secrétariat.

Vous appréciez notre Bulletin. Il intéressera sûrement certains de vos amis : communiquez-nous leurs noms et adresses ; nous serons heureux de les faire bénéficier de cette offre de numéros anciens et de leur proposer un abonnement.

## X. AVANTAGES POUR NOS ADHÉRENTS

### • CARTES DE RÉDUCTION POUR LES GRANDS MAGASINS

L'Association a le plaisir de rappeler à ses membres adhérents qu'elle tient à leur disposition des cartes de réduction, valables dans différents grands magasins : Bazar de l'Hôtel de Ville, Galeries Lafayette, Nouvelles Galeries (5 à 10 %), Au Printemps (10 %)... Ces cartes (établies au nom de l'AAEIP), présentées lors du passage en caisse, permettent de bénéficier immédiatement d'une remise et de différents avantages promotionnels. L'AAEIP demandera un chèque de dépôt en échange de la carte. Après utilisation, il conviendra de la ramener aussi rapidement que possible afin qu'un autre membre puisse en bénéficier, l'AAEIP ne disposant que d'une carte pour chaque grand magasin.

### • ACCÈS GRATUIT À LA MÉDIATHÈQUE

Rappelons que la carte de membre de l'AAEIP, validée par la vignette de cotisation annuelle, donne un accès gratuit à la médiathèque de l'Institut Pasteur.

### • INSCRIPTION AUX EUROCONFÉRENCES DE L'INSTITUT PASTEUR

*Une réduction de 15 % du prix d'inscription aux Euroconférences de l'Institut Pasteur est consentie aux membres de l'AAEIP à jour dans le règlement de leur cotisation.*

## XI. MONTANT DES COTISATIONS

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 €.

Par ailleurs, le montant des cotisations et de l'abonnement au Bulletin pour **2006** a été arrêté lors de l'Assemblée générale du 23 septembre 2005 :

**Cotisation** : Membre actif : 68 € ; Retraité : 56 € ; Couple non retraité : 82 € ; Couple retraité : 66 € ; Tarif **étudiant non titulaire d'un emploi rémunéré** : 25 €.

**Abonnement extérieur** : 53 €.

## ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2006

Notre prochaine Assemblée générale se tiendra le **samedi 24 juin 2006**  
à **Confolens (Charente)**

Nous honorerons de la sorte le **Docteur Emile ROUX**, fondateur de l'enseignement de la "Microbie technique" à l'Institut Pasteur, qui naquit à Confolens en 1853 et y passa son enfance. Réservez les **23, 24 et 25 juin 2006** pour évoquer la contribution majeure apportée par Emile ROUX, pendant cinquante ans, aux activités de recherche et d'enseignement de l'Institut Pasteur. Ce week end vous permettra par ailleurs d'apprécier les multiples attraits touristiques de la Charente : très nombreux édifices d'art roman, riche patrimoine historique, cités pittoresques, paysages de charme, gastronomie...



## NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

### MADAME ALICE DAUTRY DIRECTRICE GÉNÉRALE DE L'INSTITUT PASTEUR



Lors de la séance du Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur du 2 septembre 2005, Madame Alice **DAUTRY** a été nommée Directrice générale de l'Institut Pasteur. Agée de 55 ans, docteur ès Sciences, elle a une double formation de physicienne et de biologiste. Elle a étudié la physique du solide en France et la biologie moléculaire aux Etats-Unis.

Professeur à l'Institut Pasteur, elle dirige actuellement une unité de recherche (Biologie des interactions cellulaires) associée au CNRS. Elle est membre du Conseil scientifique du département des sciences de la vie du CNRS.

Alice **DAUTRY** a effectué plusieurs séjours de longue durée aux Etats-Unis et a été "visiting scientist" au Massachusetts Institute of Technology (MIT). Elle est entrée à l'Institut Pasteur en 1977.

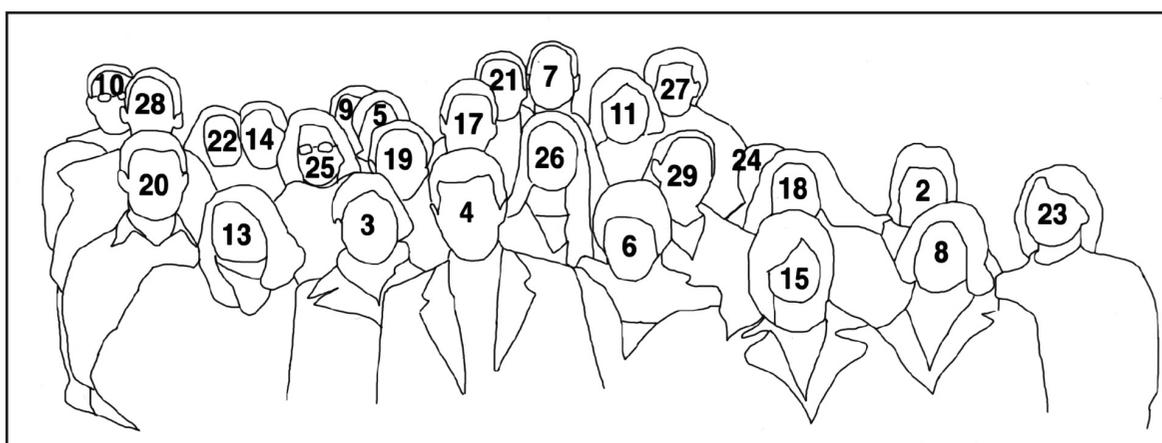
Depuis le début de sa carrière, elle a mené à la fois des activités de recherche et d'enseignement. Elle est actuellement directrice du cours "Biologie moléculaire de la cellule" à l'Institut Pasteur et enseignante à l'Ecole Polytechnique. Elle a également exercé des fonctions d'évaluation de la recherche et de conseil scientifique, à l'Institut Pasteur, au CNRS et dans de nombreuses instances en France et à l'étranger.

Auteur de nombreuses publications, ses recherches actuelles concernent l'étude des récepteurs du système immunitaire et des infections dues à des bactéries intracellulaires.

Mme Alice **DAUTRY** est Chevalier de la Légion d'honneur.

I - ENSEIGNEMENT ET FORMATION

■ LES ÉLÈVES DU COURS "BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DE LA CELLULE"  
ET LEURS ENSEIGNANTS  
- 3 JANVIER - 25 JANVIER 2005 -

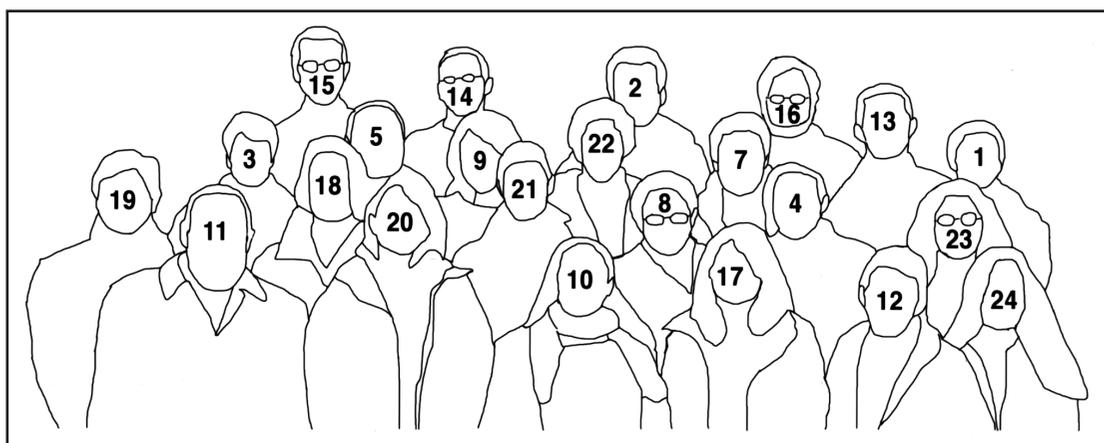


- |                                      |                                      |                                       |
|--------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1. AUGUI Sandrine ( <i>absente</i> ) | 10. ECHARD Arnaud (*)                | 20. POPOFF Vincent                    |
| 2. AUBRY Angélique ( <i>IP</i> )     | 11. FERRERE Arnaud                   | 21. PRADINES Bruno                    |
| 3. BRACHET Anna                      | 12. FROGET Benoît ( <i>absent</i> )  | 22. ROBINE Sylvie (*)                 |
| 4. BRUZZONE Roberto ( <i>IP</i> )    | 13. GALLARDO Viviana                 | 23. ROCANCOURT Murielle ( <i>IP</i> ) |
| 5. CHAINEAU Mathilde                 | 14. GODIN Juliette                   | 24. SERVAIS Christine ( <i>IP</i> )   |
| 6. DAUTRY Alice ( <i>IP</i> )        | 15. GOMEZ Elisa                      | 25. SIRON Valérie                     |
| 7. DE LIMA SANTOS Renato             | 16. LOUVARD Daniel ( <i>absent</i> ) | 26. STEDMAN Aline                     |
| 8. DJERBI Rym                        | 17. MEYRIGNAC Olivier                | 27. VALLOIS Isabelle                  |
| 9. DOYE Valérie (*)                  | 18. PALADINO Simona (*)              | 28. YOGEV Shaul                       |
|                                      | 19. PASCUTTI Maria Fernanda          | 29. ZUCCOLO Michela                   |

(\*) Enseignants



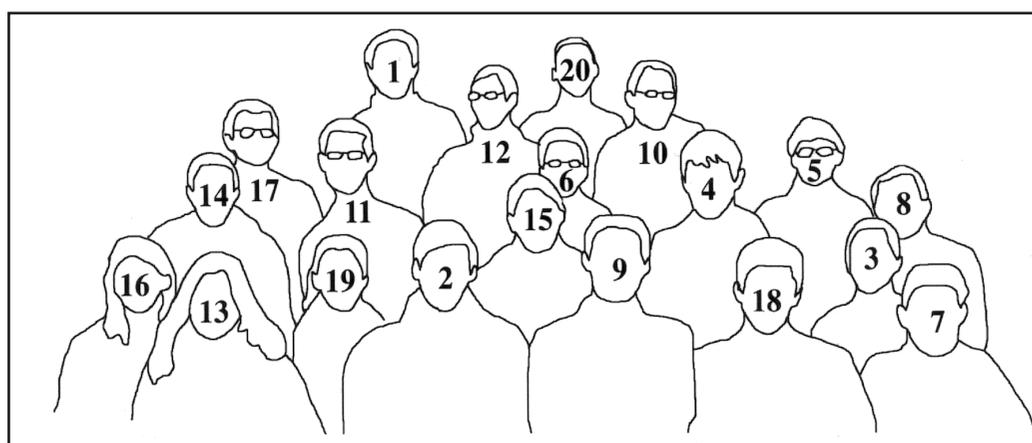
■ LES ÉLÈVES DU COURS "GÉNÉTIQUE DE LA SOURIS"  
ET LEURS ENSEIGNANTS  
- 3 JANVIER - 4 FÉVRIER 2005 -



- |                                |   |                                     |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|
| 1. Mme ALMOUSSA Murielle (IP)  | 9. Mlle CAUTINAT Aline                  | 17. Mlle NIRO Claire                |
| 2. M. BABINET Charles (IP)     | 10. Mlle DJIAN Johanna                  | 18. Mlle NOBLE Prisca               |
| 3. Mme BOULET Yannick (IP)     | 11. M. GUENET Jean-Louis (IP)           | 19. M. PANTHIER Jean-Jacques (ENVA) |
| 4. Mlle BOUTON Katia           | 12. Mme GOMES MASSIRONI Silvia (Brésil) | 20. Mlle PEPPER Marcela (Argentine) |
| 5. M. BOURGADE Franck          | 13. M. HOCQUEMILLER Michaël             | 21. Mlle RAGU Christine             |
| 6. Mlle BRIGUI Amira (absente) | 14. M. JAUBERT Jean (IP)                | 22. Mlle SCHEFFER Déborah           |
| 7. Mlle CARRAI Maura (Italie)  | 15. M. MONTAGUTELLI (IP)                | 23. Mlle SMADJA Karine              |
| 8. Mlle CASTETS Perrine        | 16. M. NICOLAS Jean-François (IP)       | 24. Mlle WATANABE Uli               |



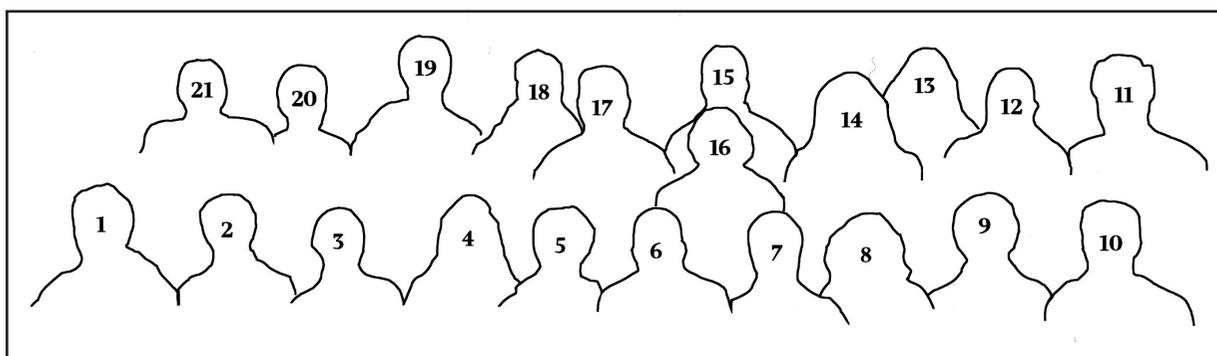
■ LES ÉLÈVES DU COURS "BIOCHIMIE DES PROTÉINES"  
 ET LEURS ENSEIGNANTS  
 - 3 JANVIER - 4 FÉVRIER 2005 -



- |  |   |
|--|---|
| 1. M. ALFONSO PECCHIO Adolfo ( <i>Argentine/Italie</i> ) | 11. M. FETOUCHI Rachid                                  |
| 2. M. BALLIVIAN Renaud                                   | 12. M. GEORGESCAULD Florian ( <i>France/Roumanie</i> )  |
| 3. Mlle BARGETON Benoîte                                 | 13. Mme JORQUERA Ingrid ( <i>Chili</i> )                |
| 4. M. BEAUMONT Edouard                                   | 14. M. MOUMEN Medji                                     |
| 5. M. BETTON Jean-Michel ( <i>IP</i> )                   | 15. Mlle NORMAND Jessica                                |
| 6. M. BOTBOL Yair  | 16. Mme PINEYRO TREZZA Maria Dolores ( <i>Uruguay</i> ) |
| 7. M. BOUCHAUD Grégory                                   | 17. M. ROSE Thierry ( <i>IP</i> )                       |
| 8. M. CHAFFOTTE Alain ( <i>IP</i> )                      | 18. M. SANCHEZ Rémy                                     |
| 9. M. DERRIEN Benoît                                     | 19. Mme SASSOON-CLAVIER Nathalie ( <i>IP</i> )          |
| 10. M. EL FATIMY Rachid                                  | 20. M. VEKHOFF Pierre                                   |



**■ LES ÉLÈVES DU COURS "CIRCULATION DES AGENTS INFECTIEUX ET MAÎTRISE DU RISQUE (ECOLE PASTEURIENNE D'INFECTIOLOGIE)" ET LEURS ENSEIGNANTS**  
**- 10 JANVIER - 22 FÉVRIER 2005 -**



- |  |  |   |
|--|--|---|
| 1. M. Antoine GESSAIN (IP) (*)             | 8. Mlle Greta CABURLOTTO (Italie)        | 15. M. Jocelyn RATOVOVJATO (Madagascar)   |
| 2. Mlle Aurélie PRANGE (France)            | 9. Mlle Lorena ABADIA PATINO (Vénézuéla) | 16. Mlle Elsa JOURDAIN (France)           |
| 3. Mlle Nora ZOURDANI (Algérie)            | 10. M. Hugues DELETAIN (France)          | 17. M. Raymond N'GUESSAN (Côte d'Ivoire)  |
| 4. Mme Otilia LUPI DA ROSA SANTOS (Brésil) | 11. M. René HOUIN                        | 18. M. Sébastien COGNAT (France)          |
| 5. Mme Fabienne COURMARCEL (IP) (**)       | 12. Mlle Nadya DEPINAY (France)          | 19. M. Gonçalo PADILHAS MATIAS (Portugal) |
| 6. M. Abdoulaye N'GOM (Sénégal)            | 13. Mlle Dorothée DIOGO (France)         | 20. M. Alexandre COURBET (France)         |
| 7. Mlle M.-Claire ENDEGUE ZANGA (Cameroun) | 14. Mlle Emilie BETHUNE (France)         | 21. M. Edgar ADJOGOUA (Côte d'Ivoire)     |

(\*) Co-directeur du cours

(\*\*) Secrétaire de l'École Pasteurienne d'Infectiologie



## II - RECHERCHE

### A - LE CINQUIÈME RÉTROVIRUS HUMAIN DÉCOUVERT À L'INSTITUT PASTEUR

Après HTLV-1, premier rétrovirus humain à avoir été isolé en 1980 aux Etats-Unis, puis HTLV-2, découvert en 1982, et enfin HIV-1 et HIV-2, responsables du sida, isolés à l'Institut Pasteur en 1983 et 1985, un cinquième rétrovirus humain, HTLV-3, vient d'être découvert par des chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>1</sup>. Son équivalent simien était connu depuis une dizaine d'années et les scientifiques recherchaient depuis ce virus chez l'homme. Si cette découverte, publiée dans *Retrovirology*, met fin à une quête scientifique de longue haleine, tout reste à découvrir du virus HTLV-3, en particulier son association potentielle à une maladie chez l'homme. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05HTLV-3.htm>

### B - DE L'ORIGINE DE LA LÈPRE - La génomique au service de l'histoire d'une maladie millénaire -

Des chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>2</sup> viennent de publier dans la revue *Science* les résultats d'une étude retraçant la dissémination de la lèpre à travers le monde au cours des siècles. Le bacille responsable de la maladie, *Mycobacterium leprae*, étant pour diverses raisons incultivable en laboratoire, cette équipe de recherche a fait appel à la technique de génomique comparative pour démontrer qu'un seul clone du bacille est en réalité responsable de la pandémie. Il semblerait que la lèpre soit originaire de l'Afrique de l'Est ou du Proche-Orient, et qu'elle se serait propagée au gré des migrations humaines successives qui sont intervenues au cours de l'histoire. C'est ainsi que les Européens ou les Nord-Africains auraient introduit la maladie en Afrique de l'Ouest et dans les Amériques au cours des 500 dernières années. Site web : [http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05origines\\_lepre.htm](http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05origines_lepre.htm) - Version anglaise : [http://www.pasteur.fr/actu/presse/press/05\\_Leprosy\\_origins.htm](http://www.pasteur.fr/actu/presse/press/05_Leprosy_origins.htm) (Source : BIP 13/05/2005).

### C - UN NOUVEAU PAS VERS L'UTILISATION DE CELLULES SOUCHES POUR LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE PARKINSON

Les travaux d'une équipe<sup>3</sup> de l'Institut Pasteur, associée au CNRS, publiés dans *Nature Neuroscience*, ouvrent des perspectives importantes pour le développement de thérapies cellulaires de réparation du cerveau. Ces chercheurs ont en effet réussi à provoquer chez la souris la transformation de cellules souches neuronales du cerveau adulte en neurones capables de sécréter la dopamine, molécule qui fait défaut dans la maladie de Parkinson. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05souches%20neuronaales.htm> (Source : BIP 14/06/2005).

### D - LES BASES MOLÉCULAIRES DE LA DÉPENDANCE À LA NICOTINE DÉVOILÉES

Des chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>4</sup> d'une unité associée au CNRS ont révélé pour la première fois, dans un travail publié dans *Nature*, où et comment se forme, chez la souris, la dépendance à la nicotine. Celle-ci est liée à l'expression d'une molécule réceptrice de la nicotine également impliquée dans les capacités cognitives des individus.

Ils démontrent ainsi pour la première fois qu'il existe un lien anatomique et moléculaire entre la dépendance à la nicotine et les capacités cognitives. La compréhension des mécanismes fins de la voie d'action de la nicotine devrait faciliter le développement d'outils permettant de lutter contre la dépendance des fumeurs. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05nicotine.htm> - Version anglaise : [http://www.pasteur.fr/actu/presse/press/05\\_NicotineEng.html](http://www.pasteur.fr/actu/presse/press/05_NicotineEng.html) (Source : BIP 07/07/2005).

### E - LES CELLULES SOUCHES MUSCULAIRES ONT UNE ORIGINE EMBRYONNAIRE

Des chercheurs de deux équipes, l'une de l'Institut Pasteur associée au CNRS<sup>5</sup> et l'autre du CNRS<sup>6</sup>, toutes deux membres du Réseau d'excellence européen MYORES, viennent de découvrir l'origine embryonnaire des cellules souches musculaires. L'équipe de Margaret BUCKINGHAM a montré que la présence de ces cellules souches musculaires dépend de la fonction de deux gènes, appelés Pax3 et Pax7. Lorsque ces deux gènes sont inactifs, les cellules souches musculaires sont absentes et toute croissance musculaire est arrêtée. Ces résultats, publiés dans deux articles de la revue *Nature* du 16 juin 2005, permettent une meilleure compréhension du développement musculaire. Site web : [http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05souches\\_musculaires\\_MB.htm](http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05souches_musculaires_MB.htm)

### F - DES CELLULES SOUCHES AU MUSCLE SQUELETTIQUE - LES ÉTAPES ESSENTIELLES DÉCRYPTÉES -

Le groupe à 5 ans **Cellules souches et Développement**, Institut Pasteur/CNRS dirigé par Shahragim TAJBAKSHI, a fait une avancée déterminante dans la compréhension du devenir des cellules souches du muscle squelettique. Les scientifiques ont mis en évidence, à l'aide de marqueurs génétiques spécifiques, quatre étapes caractéristiques qui jalonnent le développement des cellules musculaires à partir d'une population de cellules souches qu'ils ont identifiée. Cette découverte a des implications très importantes pour le développement de thérapies cellulaires utilisant ces cellules souches musculaires pour lutter contre les myopathies. Site web : [http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05souches\\_musculaires\\_ST.htm](http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05souches_musculaires_ST.htm)

<sup>1</sup> Unité d'Epidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes, dirigée par Antoine GESSAIN.

<sup>2</sup> Unité de Génétique moléculaire bactérienne, dirigée par Stewart COLE.

<sup>3</sup> Unité postulante de Perception et mémoire olfactive, CNRS URA 2182, Institut Pasteur, dirigée par Pierre-Marie LLEDO.

<sup>4</sup> Unité Récepteurs et cognition, CNRS URA 2182, Institut Pasteur.

<sup>5</sup> Unité de Génétique moléculaire du développement, Institut Pasteur/CNRS, dirigée par Margaret BUCKINGHAM.

<sup>6</sup> Laboratoire de Génétique et de physiologie du développement, Université de la Méditerranée.



### **G - LES BACILLES DE LA TUBERCULOSE AURAIENT TROIS MILLIONS D'ANNÉES**

Les travaux de chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>7</sup> montrent que les bacilles à l'origine de la tuberculose seraient contemporains des premiers hominidés. Des études génétiques, menées sur des souches exceptionnelles de patients tuberculeux d'Afrique de l'Est, ont montré que ces bactéries et *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent majeur de la tuberculose, ont tous évolué à partir d'un ancêtre commun vieux de trois millions d'années. Cette étude, publiée sur le site de la *Public Library of Science* (PLOS), apporte un nouvel éclairage sur l'origine de *M. tuberculosis* et les bases moléculaires de son évolution. Site web : [http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05origine\\_tuberculose.htm](http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05origine_tuberculose.htm)

### **H - ISOLEMENT DE CELLULES SOUCHES MUSCULAIRES ADULTES POUR LA RÉGÉNÉRATION DES MUSCLES**

Une équipe de l'Institut Pasteur<sup>8</sup> associée au CNRS est parvenue à isoler des cellules souches musculaires adultes présentant une haute capacité de réparation musculaire. Ces cellules étaient, jusqu'à présent, inaccessibles dans leur état natif. Vingt mille de ces cellules seulement, greffées à des souris modèles, ont été capables de provoquer une réparation de fibres musculaires, là où un million de cellules musculaires précurseurs étaient jusqu'alors nécessaires. Ces travaux, publiés le 1er septembre dans le journal *Science*, apportent des connaissances essentielles pour l'isolement des cellules souches musculaires adultes et leur utilisation pour la thérapie cellulaire des maladies musculaires. Site web : [http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05souches\\_adultes.htm](http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05souches_adultes.htm) (Source : BIP 05/09/2005).

### **I - CHOLERA : COMMENT UN PARASITE REND UNE BACTÉRIE PATHOGÈNE ?**

Le vibron cholérique, bactérie responsable du choléra, est rendu pathogène par un de ses parasites, le bactériophage CTX. Ce virus rend le vibron capable de produire une toxine qui provoque les diarrhées mortelles du choléra. Des chercheurs du CNRS et de l'Institut Pasteur<sup>9</sup> viennent de montrer, dans un travail publié dans *Molecular Cell*, quelle méthode astucieuse a su adopter le bactériophage CTX pour se propager avec une grande efficacité au sein des bactéries responsables du choléra. Cette découverte ouvre des perspectives pour le développement de nouveaux outils thérapeutiques. Site web : [http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05cholera\\_toxine.htm](http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05cholera_toxine.htm) (Source : BIP 07/09/2005).

### **J - UNE NOUVELLE VOIE POUR L'AMÉLIORATION DE STRATÉGIES VACCINALES**

Les chercheurs de l'Unité de Neuro-immunologie virale dirigée par Monique LAFON à l'Institut Pasteur, ont isolé une protéine d'origine virale et inductrice d'apoptose, la glycoprotéine G-ERA. En collaboration avec les chercheurs de l'Unité de Génétique moléculaire des virus respiratoires dirigée par Sylvie van der WERF, ils ont fait exprimer G-ERA dans des cellules présentant également l'antigène principal du virus de la grippe, l'hémagglutinine HA. Au cours du processus d'apoptose de ces cellules provoqué par G-ERA, les deux protéines, G-ERA et HA, se retrouvent au sein de particules appelées corps apoptotiques. Les chercheurs ont alors étudié le pouvoir immunogène de préparations vaccinales contenant ces corps apoptotiques. Ils ont montré que ces extraits injectés à des souris donnaient une réponse immunitaire humorale bien supérieure à celle obtenue en l'absence de G-ERA et donc d'apoptose. Ces résultats tendent à montrer qu'une stratégie vaccinale fondée sur l'utilisation préalable de la protéine G-ERA serait susceptible d'améliorer le potentiel des vaccins.

## III - RESEAU INTERNATIONAL

### **A - CRÉATION DE L'ASSOCIATION PASTEUR JAPON**

L'association Pasteur Japon a été créée officiellement le 1<sup>er</sup> avril 2005 et enregistrée à la mairie de Tokyo comme NPO "non-profit organisation". Elle remplace le comité des Amis de l'Institut Pasteur au Japon.

L'association est présidée par M. Masatoshi WATANABE. Marie-Hélène MARCHAND et le professeur Katsuhiko MIKOSHIBA son vice-président. L'association co-finance avec l'Ambassade de France au Japon des bourses destinées à des chercheurs japonais post-doctoraux désireux de venir à l'Institut Pasteur. Site web : <http://www.pasteur.fr/pasteur/international/japon.html> (Source : BIP 28/06/2005).

### **B - LUTTE CONTRE LE VIRUS DE L'HÉPATITE C ET LE VIH :**

#### **LA FONDATION GATES SOUTIEN UN CONSORTIUM INTERNATIONAL**

La Fondation Bill et Melinda Gates va financer à hauteur de 9 millions de dollars un consortium international coordonné par l'Institut Pasteur à Paris et le Centre de recherche en Biotechnologie (GBF) de Braunschweig en Allemagne. Ce consortium a pour objectif de faciliter le développement de vaccins contre le virus de l'hépatite C (VHC) et le VIH. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05FondationGates.htm> (Source : BIP 29/06/2005).

<sup>7</sup> Laboratoire de référence des Mycobactéries de l'Institut Pasteur, dirigé par Véronique VINCENT.

Unité de Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes de l'Institut Pasteur, dirigée par Patrick GRIMONT.

Unité de Génétique moléculaire bactérienne de l'Institut Pasteur, dirigée par Stewart COLE.

<sup>8</sup> Unité de Génétique moléculaire du développement, CNRS-Institut Pasteur, dirigée par Margaret BUCKINGHAM.

<sup>9</sup> Unité postulante Plasticité du génome bactérien, Institut Pasteur/CNRS, dirigée par Didier MAZEL.



**C - L'INRS - INSTITUT ARMAND-FRAPPIER (CANADA) REJOINT LE RÉSEAU INTERNATIONAL** des Instituts Pasteur et appuie l'appel à la mobilisation contre les maladies négligées.

L'INRS-Institut Armand-Frappier vient de rejoindre officiellement le réseau international des Instituts Pasteur (RIIP), qui compte désormais 29 instituts sur les cinq continents. Situé à Laval, près de Montréal, le centre de recherche canadien, dont l'intégration avait été décidée en novembre 2004, lors du dernier

conseil des directeurs du Réseau, devient ainsi le premier institut nord-américain à s'associer au RIIP. L'INRS-Institut Armand-Frappier a marqué sa solidarité en se joignant à l'Institut Pasteur dans l'appel à la mobilisation contre les maladies négligées lancé aux gouvernements du monde entier par l'organisation «*Drugs for Neglected Diseases initiative*» (DNDi) le 8 juin dernier. Site web : [http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/muniquies/05INRS\\_RIIP.htm](http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/muniquies/05INRS_RIIP.htm) (Source : BIP 24/06/2005).

## IV - DÉCISIONS

### A - NOMINATION

Suite au départ de M. Paul BREY à Hanoï et à la prise de ses nouvelles fonctions d'animation de la région Asie Pacifique à compter du 1<sup>er</sup> juin 2005, l'unité de Biochimie et de Biologie moléculaire des insectes sera dirigée par intérim par M. **Charles ROTH**, Chargé de recherche au CNRS et ce, pour une durée de 2 ans (Source : D/05 - 16 - n° 034).

### B - DIRECTION DES COURS

M. **Benoît ARCANGIOLI**, chef de laboratoire et responsable de l'unité de recherche Dynamique du génome à l'Institut Pasteur et Madame **Cécile FAIRHEAD**, Chargé de recherche (unité de Génétique moléculaire des levures à l'Institut Pasteur), sont reconduits respectivement dans leurs fonctions de Directeur et Chef de travaux du **cours de Génétique cellulaire et moléculaire**.

**laire. M. Thomas BOURGERON**, Professeur à l'université Paris 7 et responsable du groupe à 5 ans Génétique humaine et fonctions cognitives à l'Institut Pasteur, est nommé co-directeur de ce même cours. Ces décisions sont prises pour une durée de 2 ans à partir de l'année universitaire 2005-2006.

M. **Jean-Christophe AUGUSTIN**, Maître de conférences à l'École nationale vétérinaire d'Alfort (unité pédagogique d'Hygiène et industrie des denrées alimentaires d'origine animale), M. **Régis POUILLOT**, Responsable du laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique du Centre Pasteur du Cameroun, sont nommés Directeurs du **cours "Sécurité sanitaire des aliments et analyse des risques"** appartenant à l'École pasteurienne d'infectiologie. Ces décisions sont prises pour une durée de 2 ans à partir de l'année universitaire 2005-2006.

## V - DISTINCTIONS

### Des pasteuriens à l'honneur

- **Benoît RAYMOND**, thésard dans l'unité Défense innée et inflammation de l'Institut Pasteur, a reçu le prix Marianne Josso, décerné par la Fondation Recherche Médicale, le 2 juin dernier, en présence de M. DOUSTE BLAZY, alors Ministre de la Santé. Ce prix est destiné à financer un jeune chercheur pendant les trois années de sa thèse de sciences en pneumologie. Les travaux de Benoît RAYMOND portent sur les phospholipases A2 et le bacille du charbon, et visent à mieux comprendre le rôle de ces protéines dans la défense de l'hôte contre la bactérie. Ce travail est effectué sous la direction de Lhousseine TOUQUI (unité Défense innée et inflammation), en collaboration étroite avec Pierre GOOSSENS (unité des Toxines et pathogénie bactérienne).

- La Fondation Bristol-Myers Squibb vient de décerner à **Christine PETIT** (unité de Génétique des déficits sensoriels, Inserm U587) le prix 2005 pour «*Distinguished Achievement in Neuroscience Research*». Cette distinction récompense les travaux de Christine PETIT et de son équipe, qui ont permis d'identifier plusieurs gènes dont l'altération est à l'origine de déficits sensoriels auditifs chez l'homme et de découvrir des mécanismes cellulaires et moléculaires qui sous-tendent le développement et le fonctionnement de la cochlée, l'organe de l'audition (Source : BIP 15/06/2005).

- **Delphine GUY-GRAND**, membre de l'unité Cytokines et développement lymphoïde (Inserm U668, dirigée par James DI SANTO), a reçu un des deux "Distinguished Service Awards" de la Society for Mucosal Immunology, lors du 12<sup>th</sup> International Congress of Mucosal Immunology, tenu à Boston du 25 au 30 juin dernier. Cette distinction est destinée à récompenser des chercheurs dont l'ensemble des travaux a fait progresser les connaissances sur les réponses immunitaires des membranes muqueuses (Source : BIP 18/07/2005).

### Trois chercheurs pasteuriens distingués par le HHMI

Dans le but de promouvoir la recherche contre les maladies infectieuses et parasitaires sévissant dans les pays en voie de développement, l'Institut Médical Howard Hugues (HHMI) vient d'attribuer une bourse d'une valeur totale de 17,5 millions de dollars, sur cinq ans, à 42 chercheurs de 20 pays différents travaillant sur des maladies infectieuses, comme le paludisme, la tuberculose, la maladie de Chagas, la fièvre de Lassa, ou l'amibiase. Trois pasteuriens figurent parmi les bénéficiaires de ce financement international. Il s'agit de **Pascale COSSART** (unité des Interactions bactéries-cellules), **Robert MENARD** (unité postulante de Biologie et génétique du paludisme) et **Philippe SANSONETTI** (unité de Pathogénie microbienne moléculaire). Site web : <http://www.hhmi.org/news/070705.html> (Source : 11/07/2005).



### Jean-Pierre CHANGEUX reçoit le DART/NYU Biotechnology Award

Jean-Pierre CHANGEUX, chef du département de Neurosciences et de l'unité Récepteurs et cognition, vient de recevoir le DART/NYU Biotechnology Award pour l'année 2006, décerné dans le cadre du programme des distinctions de l'École de Médecine de la New York University et soutenu par Dart Neu-

rosience. Ce prix récompense les travaux menés par Jean-Pierre CHANGEUX sur l'identification du récepteur nicotinique à l'acétylcholine et la mise en évidence des phénomènes moléculaires à l'origine de la plasticité neuronale au niveau des synapses. Site web : [http://www.med.nyu.edu/communications/news/pr\\_97.html](http://www.med.nyu.edu/communications/news/pr_97.html) (Source : BIP 08/09/2005).

## VI - NÉCROLOGIE

La direction de l'Institut Pasteur fait part du décès de :

### ● Soeur Catherine (1913-2005)

Religieuse de la Congrégation de Saint Joseph de Cluny et infirmière, Soeur Catherine était entrée à l'Hôpital Pasteur en 1940 et y resta jusqu'à sa retraite le 30 septembre 1978.

Née le 2 août 1913, Soeur Catherine, infirmière diplômée d'Etat, était entrée au couvent en 1937. De 1940 à 1978, elle dirigea avec autorité, compétence et humanité, le service des consultations et des vaccinations, participant aux essais vaccinaux notamment pour le BCG, et avec le Professeur LÉPINE pour le vaccin polio, et faisant preuve d'un remarquable sens de l'organisation.

Après son départ de l'Hôpital Pasteur, elle eut une retraite très active et fut notamment envoyée en Pologne par son Ordre, à l'âge de 78 ans, pour fonder un foyer pour les enfants déshérités de Lublin. A son retour à la Maison Mère, elle participa très activement à l'aumônerie de l'Hôpital Cochin.

Soeur Catherine a beaucoup marqué de sa forte personnalité l'Hôpital Pasteur qu'elle servit pendant 38 ans. Elle était profondément attachée à l'Institut Pasteur dont elle s'inquiétait encore tout récemment.

### ● Madame Hilda BÉNICHOU, Conservateur honoraire du Musée Pasteur, décédée le 28 juillet 2005.

Née le 25 février 1917 à Constantine (Algérie), Madame Hilda BÉNICHOU était ancienne élève de l'École du Louvre. Elle fut nommée en 1970 conservateur du Musée Pasteur et en assumait la direction jusqu'en 1982.

Avec un enthousiasme reconnu de tous, elle réorganisa ce Musée, lui redonna vie et rendit ainsi possible son ouverture à un large public tant français qu'étranger. Elle organisa de nombreuses expositions à l'Institut Pasteur et à l'extérieur, notamment en 1973, lors de la célébration du 150<sup>ème</sup> anniversaire de la naissance de PASTEUR et une exposition au Japon en 1976.

En 1982, elle eut la charge de créer, dans le Pavillon des cent Gardes de Villeneuve l'Etang, autour de la chambre mortuaire de PASTEUR, le Musée des Applications des recherches pasteurienne. Elle parvint avec succès à intéresser les municipalités des communes voisines ainsi que les autorités départementales, régionales et nationales (Ministère de la Culture et de la Santé) à ce projet.

Madame Hilda BÉNICHOU a su imprimer à toutes ses activités une énergie et une passion qui faisaient l'admiration de tous. A sa retraite, elle continua à donner à l'École du Louvre des conférences sur l'art au XIX<sup>ème</sup> siècle, et a consacré une étude à l'oeuvre du collectionneur BING. Ses activités furent reconnues par l'attribution de la croix de chevalier de l'Ordre du Mérite en 1990.

### ● Madame Nicole ISRAËL, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, décédée le 28 août 2005.

Madame Nicole ISRAËL est née en 1948 à Oran (Algérie). Elle commence sa carrière comme professeur dans l'enseignement secondaire tout en préparant sa maîtrise de Biochimie à l'Université Paris 6. Titulaire d'un doctorat de troisième cycle en 1979, elle obtient son habilitation à diriger des recherches en 1994. Après un stage postdoctoral en biologie moléculaire à Stanford de 1981 à 1982, elle est intégrée comme ingénieur à l'Institut Pasteur en 1982, chargé de recherche en 1990, puis nommée chef de laboratoire en 2000.

Pendant dix ans, Nicole ISRAËL a animé un groupe de recherche dans l'unité de Biologie des rétrovirus dirigée par Françoise BARRÉ-SINOSSI, avec pour thématique "Thymus et infection VIH". Son talent et son dynamisme sont à l'origine d'un nouveau concept reconnu sur le plan international sur la dynamique de l'infection au sein de l'environnement thymique. Cela lui a permis d'apporter des résultats originaux tant pour nos connaissances fondamentales que pour des applications au traitement du Sida. Ses recherches et celles de son équipe ont été concrétisées par de nombreuses publications. Elle a encadré plusieurs étudiants qui ont soutenu des DEA et des thèses de qualité. Elle a activement participé aux enseignements des DEA de Virologie médicale de Paris 7 et de Virologie fondamentale de l'Institut Pasteur. Elle a joué un rôle actif au sein de notre institution, notamment par ses apports constructifs à la prospective scientifique du département de Virologie et par son expertise, à la commission de classement de l'Institut Pasteur. Reconnue par ses pairs dans le domaine du VIH/SIDA, elle a été membre de l'un des comités scientifiques sectoriels de l'ANRS. Au-delà de ses qualités scientifiques, Nicole ISRAËL laisse le souvenir d'une femme affirmée, chaleureuse, dévouée et d'une très grande humanité, appréciée de tous ceux qui l'ont approchée.

Que la Congrégation de Saint Joseph de Cluny et les familles de Mmes BÉNICHOU et ISRAËL trouvent ici l'expression de nos très sincères condoléances.



## VII - INFORMATIONS DIVERSES

### Création des Editions Pasteur

Les Editions Pasteur viennent d'être lancées par PasteurMedia-vita, société affiliée à l'Institut Pasteur, et Tallandier, filiale du *Point* et du groupe La Martinière-Le Seuil.

Elles ont vocation à publier des ouvrages "grand public", consacrés au domaine médical, en mettant l'accent sur la prévention. Les Editions Pasteur constituent un groupe original, bénéficiant à la fois de l'expertise d'un organisme scientifique de renom international et de celle d'un grand groupe de presse et d'édition.

Deux premiers livres inaugurent la collection : "Le guide Equilibre Santé", sous la direction du Docteur Marc SALOMON, et "Le mystère des épidémies", sous la direction des Docteurs François RODHAIN et Jean-François SALUZZO.

L'intégralité des droits d'auteurs est reversée à l'Institut Pasteur.  
Site web : [http://www.pasteur.fr/actu/news/doc/fiche\\_guide\\_sante.pdf](http://www.pasteur.fr/actu/news/doc/fiche_guide_sante.pdf)  
[http://www.pasteur.fr/actu/news/doc/fiche\\_epidemies.pdf](http://www.pasteur.fr/actu/news/doc/fiche_epidemies.pdf)  
(Source : BIP 25/05/2005).

### Revue "Microbes and Infection"

- *Current focus* : Ventilator-associated pneumonia, organized by R.P. BAUGHMAN, vol. 7, Issue 2
- *Forums* : Non-conventional T cells and microbial immunity, organized by M. BONNEVILLE, Vol. 7, Issue 3
- Rational vaccine development against tuberculosis organized by S.H.E. KAUFMANN
- Rational vaccination strategies against AIDS organized by B. ENSOLI
- Treg cells organized by F. Powrie and K. MALOY
- Genomic approaches in infectious diseases organized by S. Ehrt & D. SCHNAPPINGER. Site web : <http://www.sciencedirect.com/science/journal/12864579>

Contact : Service des Publications scientifiques

Géraldine CAMUS : 82 88 - [microbes@pasteur.fr](mailto:microbes@pasteur.fr) - Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/publisci/mic-aims.html> (Source : BIP 12/05/2005).

## 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](mailto:a.perrot@pasteur.fr)



## TRIBUNE LIBRE<sup>1</sup>

### A - ECHOS DE PRESSE : MISE AU POINT

Le journal *Le Monde*, dans ses numéros des 4 et 5 septembre 2005 et des 25 et 26 septembre 2005, a publié deux articles intitulés respectivement "*La biologiste Alice Dautry est nommée à la tête de l'Institut Pasteur*" et "*Quel avenir pour l'Institut Pasteur*".

Ces deux articles comportent une inexactitude dans la mesure où **M. Jean-Paul LEVY a été directeur médical et non directeur scientifique de l'Institut Pasteur.**

### B - LA PRATIQUE MEDICALE EN ALBANIE

Par le professeur As Arben HOXHA<sup>(2,3)</sup>

L'organisation du service médical en Albanie est présentée dans cet article qui contient également des données démographiques, historiques et géographiques.

#### QUELQUES DONNÉES HISTORIQUES ET GÉOGRAPHIQUES

L'Albanie se situe au Sud-Ouest de la Péninsule balkanique. Sa superficie est de 28.750 km<sup>2</sup>. Elle a pour voisin, la Grèce (au Sud) et les républiques de l'ex-Yougoslavie (au Nord et à l'Est). A l'Ouest, la mer Adriatique la sépare de l'Italie. La population actuelle de l'Albanie est de 3,2 millions d'habitants. La capitale est Tirana, ville de 700.000 habitants.

Avant les années 90, les 2/3 de la population albanaise vivaient dans les zones rurales mais, ces dernières années, avec les déplacements massifs de la population vers les grandes villes, et surtout vers la capitale, la population urbaine est devenue équivalente à celle des villages. Depuis les années 1990, plus d'un million d'Albanais ont quitté l'Albanie pour des raisons essentiellement économiques. Parmi eux, on compte environ 40 % de professeurs et de chercheurs [16]. Presque 97% de la population est composée d'Albanais de souche, le reste de minorités [9]. La langue officielle est l'albanais, langue complètement différente de celles des populations voisines. Les Albanais descendent des Illyriens. Avec les Grecs, ce sont les plus vieilles populations de la Péninsule balkanique. Les Illyriens habitaient non seulement l'Albanie actuelle, mais aussi d'autres régions des Balkans de l'Est et la Dalmatie. Au cours des V<sup>ème</sup> et VI<sup>ème</sup> siècles, sous la pression des invasions par les tribus allemandes du Nord et les Slaves de l'Est, les Illyriens ont été assimilés ou ont dû se replier dans la partie du sud-ouest des Balkans, dans les territoires où vit actuellement la population albanaise. L'Albanie et les Albanais ont toujours entretenu d'étroites relations avec le reste de l'Europe. Après plus de quatre siècles sombres et difficiles d'occupation turque/ottomane (la monarchie la plus obscurantiste et la plus conservatrice de

l'époque), l'Albanie a obtenu son indépendance en 1912. Hélas, cette indépendance valut à notre pays l'amputation de plus de la moitié de son territoire et de sa population au profit des nations voisines.

La population est principalement musulmane (70%), on compte 20% d'orthodoxes et 10% de catholiques. Il n'a pas été constaté de conflits religieux. Les premières traces du christianisme apparaissent en Albanie dès le I<sup>er</sup> siècle. Dès cette époque, on retrouve les prémices de la médecine albanaise pratiquée par les prêtres et les simples fidèles.

#### HISTOIRE DE LA MÉDECINE EN ALBANIE

La société albanaise s'est toujours intéressée aux progrès et aux récentes découvertes de la science, et de la médecine en particulier. Ainsi, de 1663 à 1774, 130 étudiants albanais se sont inscrits à l'Université de Salerne, en Italie. Dès l'ouverture des Facultés de Médecine d'Istanbul (1835) et d'Athènes (1837), de nombreux Albanais y ont afflué [8]. Puis, à la fin du XVIII<sup>ème</sup> et au début du XIX<sup>ème</sup> siècles, le vizir de Janina, Ali Pacha Tebelena, a envoyé des dizaines de jeunes gens, fils de ses fidèles amis albanais pour étudier la médecine dans les Universités de l'Occident [13].

Avant la première guerre mondiale, l'Albanie avait un petit nombre de médecins et d'institutions médicales dont certaines étaient administrées par des associations religieuses, ainsi que quelques cliniques privées. En 1925, il y avait en tout 98 médecins, tandis qu'en 1938, en plus des médecins étrangers, il y avait 102 médecins albanais pour une population de moins d'un million d'habitants (la population albanaise de l'époque).

Actuellement, environ 5.000 médecins exercent leur activité et environ 200 médecins généralistes sont diplômés chaque année. La majorité d'entre eux ont effectué leurs études à la Faculté de Médecine de l'Université de Tirana, créée en 1952. Dans le cadre de l'Université catholique, une deuxième Faculté de Médecine a ouvert ses portes en 2004 et des dizaines d'étudiants s'y sont inscrits.

<sup>1</sup> Les faits relatés et les opinions exprimées en Tribune libre sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs et éventuellement accompagnés d'un avis du comité de rédaction.

<sup>2</sup> Professeur à la Faculté de Médecine, Tirana (Albanie) - Cours IP 1979.

<sup>3</sup> Notre collègue, le Docteur As Arben HOXHA, déjà auteur d'un article (voir bulletin n° 183), a bien voulu répondre à notre souhait de connaître l'organisation de la pratique médicale en Albanie. Nous le remercions pour sa fidélité et sa participation aux activités de notre Association.



Les premiers hôpitaux ont été mis en place en Albanie au milieu du XIX<sup>e</sup> siècle, et le premier laboratoire de Bactériologie de notre pays a été créé en 1924. Il était dirigé par le bactériologiste français, le Docteur Bernard DAUDY, venu sous contrat. Après son départ en 1930, il fut remplacé par le bactériologiste albanais, le Docteur Bairam EMIRI, qui avait suivi en 1928 un stage de spécialisation de deux ans à l'Institut Pasteur de Paris [10].

Pendant longtemps, les maladies les plus répandues en Albanie étaient le paludisme (à cause des nombreux marécages des régions littorales), la tuberculose et la syphilis. Vers les années 1970, la prévalence de ces maladies a diminué dans notre pays. La syphilis et le paludisme ont été complètement éradiqués, alors que le nombre de cas de tuberculose a seulement régressé.

Selon l'OMS et l'UNICEF, l'Albanie présente actuellement un risque élevé de propagation des maladies infectieuses, dû essentiellement à la carence manifeste des conditions d'hygiène.

Selon l'estimation de la Banque Mondiale, dans les zones rurales, à peine 90% des familles sont assurées d'un accès garanti à l'eau potable courante et moins de 5% de ces familles ont des canalisations de latrines [15].

## LA SITUATION ACTUELLE DES SOINS MÉDICAUX EN ALBANIE

### 1°) EPIDÉMIOLOGIE

Le taux de natalité est d'environ 17 naissances pour 1.000 habitants. L'avortement, autorisé en Albanie, atteint un taux de près de 40 % des grossesses. La mortalité infantile est d'environ 20-25 pour mille naissances [15]. Elle atteint 33 pour 1.000 pour les enfants de moins de 5 ans [15].

La durée moyenne de la vie en Albanie est de 68,5 ans pour les hommes et 74,3 ans pour les femmes [3]. Actuellement, 6% de la population est âgée de plus de 65 ans. La mortalité s'élève à 5 pour 1.000 habitants. Parmi les décès, 45% sont imputables aux maladies cardio-vasculaires, 16,6 % aux cancers et 11% aux accidents et autres causes [4, 5]. Les décès dus aux maladies cardio-vasculaires et aux cancers sont en augmentation [16]. La consommation d'alcool et de tabac est modérée, bien qu'elle soit en augmentation ces dernières années.

Les maladies infectieuses les plus répandues en Albanie sont : l'hépatite virale (133 cas pour 100.000 habitants), la tuberculose (25 nouveaux cas chaque année pour 100.000 habitants) ainsi que la rougeole et les oreillons (respectivement 23 et 30 cas pour 100.000 habitants). Après les années 90', la syphilis est réapparue et les cas de brucellose ont triplé. Il en est de même pour la maladie charbonneuse, qui est passée de 1,9 à 2,8 cas pour 100.000 habitants [7]. En Albanie, on note un peu plus de 100 cas de porteurs de virus VIH et le nombre des cas de décès par le SIDA est de 150.

Le protocole d'immunisation obligatoire en Albanie comprend la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la typhoïde et la poliomyélite. Il s'est surajouté, ces dernières années, la vaccination contre le virus de l'hépatite B [2]. Les vaccinations contre la rougeole et la rubéole se pratiquent en cas de menace d'épidémie.

### 2°) FINANCEMENT

Actuellement, l'Albanie dépense pour la santé 3% du GDP (Gross Domestic Product<sup>3</sup>) [14]. L'Etat finance directement les hôpitaux (salaire du personnel et autres frais avec un budget pré-établi). L'administration locale a la responsabilité financière des centres médicaux et des ambulances.

Les revenus des médecins qui travaillent dans les structures de l'Etat, (soins primaires) sont faibles : moins de 250 euros par mois [1]. Cela n'est pas dû au fait que les médecins albanais appartiennent à une catégorie sociale plus défavorisée que les autres, mais plutôt à la baisse des revenus de l'Etat, en raison de la corruption et de l'évasion fiscale (taxes et contrebande dans les douanes). L'investissement en économie est aussi "dans le rouge". Au cours de leur travail dans les institutions médicales de l'Etat, de nombreux médecins reçoivent de l'argent de leurs patients pour les services rendus dans les ambulances et les hôpitaux de l'Etat [11] dont le niveau laisse à désirer. Bien que cette question de "dessous de table" soit évoquée de temps en temps, les instances publiques respectives ne font pas d'efforts effectifs pour éliminer ces pratiques fort éloignées du serment d'Hippocrate. La raison en est inconnue. Est-ce parce que les "politiques" profitent eux-mêmes de cette situation ou parce qu'ils veulent freiner en quelque manière le phénomène de fuite des spécialistes mal rémunérés vers les autres pays ou dans les cliniques privées à l'intérieur de l'Albanie ?

Chez nous, les professeurs de Faculté de Médecine ont l'autorisation d'effectuer un deuxième travail en dehors des heures légales allouées à la Faculté.

### 3°) L'ORGANISATION DES SOINS MÉDICAUX

#### ● Centres médicaux et polycliniques :

Les soins médicaux primaires sont dispensés en Albanie dans 564 centres médicaux et 1.582 polycliniques, qui, en principe, les assurent gratuitement. Dans les zones rurales, un centre médical typique emploie trois médecins généralistes et quelques infirmiers. Dans les zones urbaines, les grandes polycliniques assurent les soins ambulatoires spécialisés. L'objectif est d'avoir, pour le service médical primaire, un centre de santé dans chaque commune et une ambulance dans chaque village [6] et, dans les zones rurales, un médecin pour 2.000 habitants. Les soins primaires sont pratiqués par le médecin de la famille. Les malades choisissent eux-mêmes leur médecin de famille qui est payé par l'Institut du Soin Médical.

● Hôpitaux : ils sont au nombre de 51 et disposent de 10.197 lits, soit 3,2 lits pour 1.000 habitants [12].

<sup>3</sup> GDP = PIB (Produit intérieur brut).



- **Les soins médicaux secondaires** sont dispensés dans les hôpitaux de district où se pratiquent la Médecine interne, la Pédiatrie, la Chirurgie générale et la Gynécologie-Obstétrique. A l'heure actuelle, 20 de ces hôpitaux disposent de 100 à 400 lits par hôpital et 22 autres sont plus petits.

- Les patients qui ont besoin de **l'aide médicale tertiaire** sont admis à l'hôpital universitaire de Tirana qui comporte 1.600 lits, ou dans les autres hôpitaux spécialisés de Tirana : Gynécologie-Obstétrique, Pneumologie, Hôpital militaire, etc.

Les polycliniques, dispersées dans tout le pays sont en général, sous la dépendance des hôpitaux des districts respectifs, sauf les polycliniques de Tirana.

L'hôpital universitaire de Tirana dispose également des services de Cardiochirurgie, de Neurochirurgie, d'Oncologie, etc. Ces dernières années, l'introduction dans les services d'appareils modernes, comme, par exemple, la résonance magnétique (IRM) etc., a été possible grâce à l'aide des organisations internationales. Les laboratoires centraux de Biochimie, de Bactériologie, de Génétique et d'Immunologie (le seul en Albanie) y sont aussi implantés. Il existe en outre un service de dialyse pour 50 patients. Les transplantations d'organes n'y sont pas réalisées pour le moment.

C'est à Tirana que se trouve le Centre national de don du

sang et il y a une banque du sang dans chaque hôpital. Actuellement, une nouvelle conception de fonctionnement de ces centres est en cours d'évaluation : transformation de centres d'achat de produits sanguins en centres de recueil de sang de donneurs volontaires.

A Tirana siège l'Institut de la Santé Publique qui participe aux études, recueille et accumule les données de la situation sanitaire, organise la politique de la santé, oriente les programmes de prévention/vaccinations et veille au respect des bonnes pratiques et réglementations par les divers milieux professionnels. Il intervient aussi comme conseil et soutien technique et agit en tant que Centre national de la recherche et de la formation.

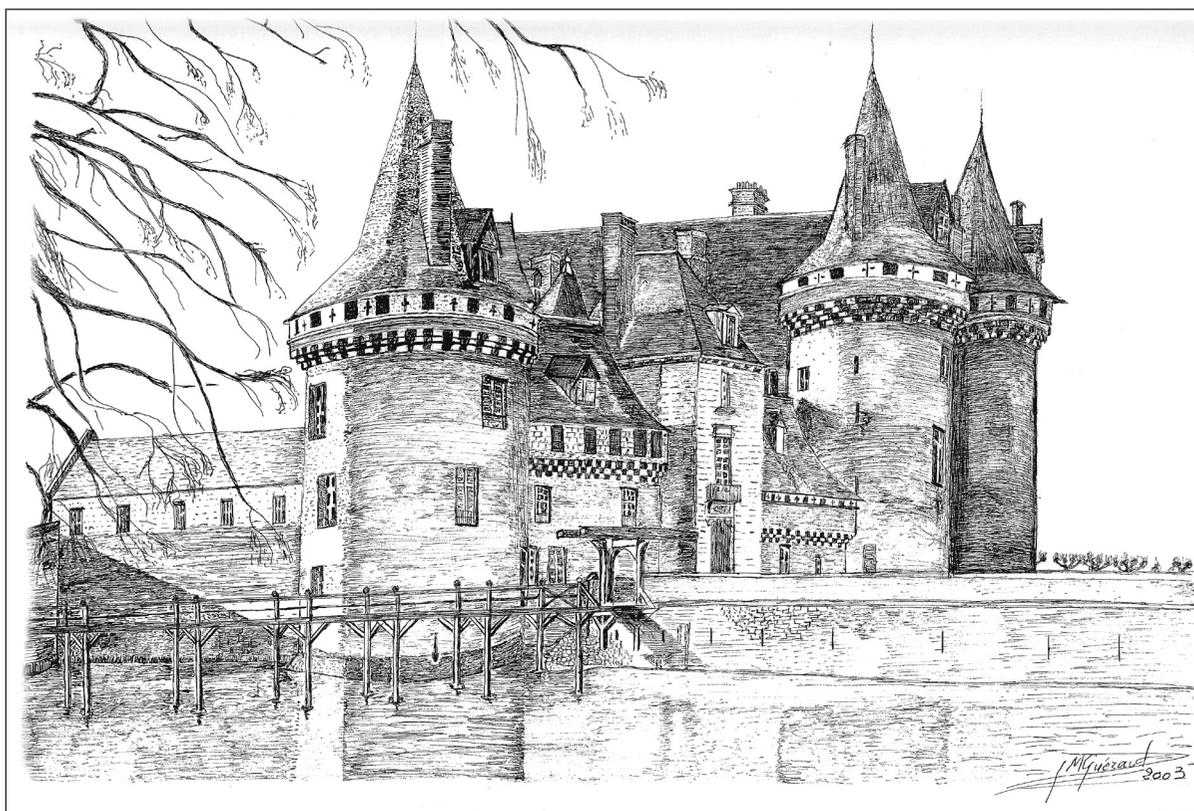
Depuis les années 90, la médecine albanaise a réalisé quelques réformes, comme par exemple :

- La privatisation des services pharmaceutique et dentaire
- L'introduction des pratiques médicales privées
- La conversion de nombreux hôpitaux privés en centres sanitaires
- La prise en charge de la liste des médicaments essentiels
- La mise au point des cours post-universitaires en pratique générale
- La mise en oeuvre du programme de planification familiale.

### BIBLIOGRAPHIE

- 1 - *Albanian Health Insurance Institute* 2002, 31
- 2 - *Albanian Institute of Public Health*, 2001, 29
- 3 - *Albanian Institute of Statistics*. Demographic year book 1990 - 1999, Tirana 2000, 22 - 41
- 4 - *Albanian Institute of Statistics*. Causes of deaths for the years 1994-1997, 5-34, Tirana 1999
- 5 - *Albanian Institute of Statistics*. Causes of deaths for the year 1998, 7-49, Tirana 2000
- 6 - *Albanian Ministry of Health and Environment & European Union* : Phare Programme. Primary health care policy. Tirana 1995.27
- 7 - *Bulletin of Institute of Public Health* (1), 2001,21
- 8 - CORDIGNANO F. L'Albania attraverso l'opera di Domenico Pasi, Roma, 1934, 43
- 9 - *Government of Albania et Al*. Growth and poverty reduction strategy 2001- 2004 (second draft). 2001, 19
- 10 - HOXHA F. Les données historiques sur le développement de la médecine en Albanie. Mihal Duri éd., Tirana 1962, 78
- 11 - *IMB International*. Public information Advocacy. Albania ; the Albanian public's perceptions of the health care system. Brussels, Ministry of Health & World Bank, 2000, 85 *Albania Health Care Systems in Transition*.
- 12 - KAKARRIQI E. Albania 2000: poliomyelitis, measles, rubella and mumps: epidemiological back-ground and strategies for their elimination. Tirana 2000, 5-49
- 13 - REMERAND G. Les Grandes Figures de l'Orient, Ali de Tebeleni (Pacha de Janina), Paris 1928, 37
- 14 - TOMES I. Albania : Social insurance in Albania ; a system in transition. *International... Social Security Review*, 1994, 47 (1), 73-79
- 15 - *United Nations Children's Fund (UNICEF)* - Albania. Multiple... /indicator cluster survey report: Albania, Tirana 2000, 32-47
- 16 - *United Nations Development Program (UNDP)*. Albania human development report 2000, Tirana 2000, 12
- 17 - *World Bank*. Health system recovery and development project: Staff appraisal report. Washington, DC, 1998, 22-49

### C - UN DESSIN DE JEAN-MARIE GUERAUD



Il s'agit d'un dessin à l'encre de Chine représentant le château de Sully-sur-Loire, vu du côté de la rivière Sange qui en alimente les douves.

Notre collègue nous apporte les précisions suivantes. "Ce superbe exemple de forteresse médiévale est édifié sur un site stratégique qui, depuis l'époque gallo-romaine, commandait l'un des rares passages autorisant le franchissement de la Loire.

Le premier édifice serait le *Castrum Soliacense* qui apparaît dans les textes dès le XI<sup>e</sup> siècle. Au début du XIII<sup>e</sup> siècle, le roi PHILIPPE II Auguste en fait construire la grosse tour. Les seigneurs de SULLY, dont on trouve les premières traces dans les "Miracles de Saint Benoît" rédigés à l'abbaye de Saint Benoît-sur-Loire au XI<sup>e</sup> siècle ne vont cesser de prospérer et d'agrandir leur domaine. En 1382, la demeure de la Maison de SULLY revient par alliance aux seigneurs de LA TRÉMOÏLLE (Marie de SULLY ayant épousé Guy VI de LA TRÉMOÏLLE) qui entreprennent la construction du "Donjon", imposante bâtisse flanquée de quatre tours ; la forteresse prend alors l'aspect général qu'elle conserve aujourd'hui.

En 1602, Maximilien de BÉTHUNE, baron puis marquis de ROSNY, célèbre surintendant des Finances du Roi HENRI IV, achète la terre et la seigneurie de Sully-sur-Loire dont il prendra le nom à partir de 1606 ; il sera le premier duc de SULLY. En 1638, SULLY fait imprimer au château ses fameux Mémoires : les "Economies royales".

De très illustres hôtes séjournent au château de Sully-sur-Loire, à commencer par JEANNE D'ARC en juin 1429 après la victoire de Patay et, à nouveau, en 1430 après son échec devant Paris. LOUIS XIV et ANNE D'AUTRICHE, accompagnés de MAZARIN, s'y réfugient en 1652 en pleine Fronde ; le maréchal de TURENNE y séjourne la même année avant la bataille de Bléneau où il défait les troupes de CONDÉ ; VOLTAIRE y trouve asile en 1716 et en 1719, exilé par le Régent dont il a brocardé les mœurs.

Resté durant quatre siècles dans la famille des BÉTHUNE-SULLY, ce château, classé Monument historique, est aujourd'hui propriété du Conseil général du Loiret. Son architecture, ses collections et son mobilier attestent du prestige de ses occupants successifs et mérite grandement la visite".



## INFORMATIONS

### I. CONGRÈS ET COLLOQUES

#### Novembre 2005

□ 21 novembre à Edimbourg (Royaume-Uni)  
Biochemical Society Focused Meeting « **Antimicrobial Peptides** ».

→ Site web : <http://www.biochemistry.org>

□ 22 novembre à l'Institut Pasteur  
**6<sup>ème</sup> journée de l'Entrepreneur en Biotechnologie**

→ Sandra BOBICHON ([colloque@pasteur.fr](mailto:colloque@pasteur.fr)) - Site web : [www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/bioentreprise2005](http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/bioentreprise2005) (en français) - [www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/bioentreprise2005en](http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/bioentreprise2005en) (in english)

□ 30 novembre -2 décembre à Cape Town (Afrique du Sud)  
Joint EMBO, Novartis Foundation & ICGEB Workshop :  
**Innate immunity in the lung.**

→ Site web : <http://www.uctcmc.co.za/conferences/2005/lung/info.php>

#### Décembre 2005

□ 1<sup>er</sup> -2 décembre à Paris  
25<sup>ème</sup> réunion interdisciplinaire de **Chimiothérapie anti-infectieuse (RICAI)** et 7<sup>th</sup> European Congress of **Chemotherapy and Infection (ECC)**.

→ AORIC Secrétariat, Faculté de Médecine, Scc de Bactériologie, 28 place Henri Dunant, 63001 Clermont-Ferrand Cedex. Tél. 04 73 60 80 54, téléc. 04 73 27 74 94. Site web : [www.u-clermont.fr/ricai](http://www.u-clermont.fr/ricai) (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 20, 2, 2005).

#### Janvier 2006

□ 27 janvier à Paris  
**Evolution et bactéries.**

→ 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](mailto:cmurphy@pasteur.fr) (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 20, 1, 2005).

#### Février 2006

□ 16 -17 février à Berlin (Allemagne)  
**5th International Workshop on Biomedical applications of nanotechnology : NanoMed 2006.**

→ Site web : <http://www.cc-nanochem.de> (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 20, 2, 2005).

#### Mars 2006

□ 17 mars à Paris  
**Pseudomonas spp et bactéries apparentées et leurs pathologies.**

→ 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](mailto:cmurphy@pasteur.fr) (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 20, 2, 2005).

□ 20 -24 mars à Dakar (Sénégal)

**6<sup>ème</sup> congrès international de la Fédération africaine des Sociétés d'Immunologie.**

→ A. DIEYE. Tél. 322 29 85 237, téléc. 322 29 55 365. Courriel : [alioune.dieye@cec.eu.int](mailto:alioune.dieye@cec.eu.int) (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 20, 2, 2005).

#### Avril 2006

□ 1<sup>er</sup> -4 avril à Basel (Suisse)  
**16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases.**

→ CH-AKM Congress Bureau, AKM Congress Services, 57 Clarastrasse, PO Box 6, CH-4005 Basel, Suisse. Tél. 41 61 686 7711, téléc. 41 61 686 7788, Site web : <http://www.gremi.asso.fr>. Courriel : [info@akm.ch](mailto:info@akm.ch) (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 19, 4, 2004)

□ 12 -14 avril à Paris  
**1<sup>er</sup> Congrès français d'Allergologie**

Organisé par la SFAIC et l'ANAFORCAL

→ Agence Margaux Orange. Tél. 01 42 21 15 25, téléc. 01 42 21 15 55, courriel [congresfrancaisallergologie@margauxorange.com](mailto:congresfrancaisallergologie@margauxorange.com) Site web : [www.margauxorange.com](http://www.margauxorange.com)

□ 16 -20 avril à Varadero (Cuba)

**3<sup>rd</sup> International Workshop on Vaccine Adjuvants and Glycoconjugates.**

→ Ricardo PEREZ Courriel : [adjuvant@finlay.edu.cu](mailto:adjuvant@finlay.edu.cu)

#### Mai 2006

□ 15 -19 mai à Francfort (Allemagne)  
**ACHEMA 2006**

→ DECHEMA e.v., Postfach 15 01 04, 60061 Frankfurt am Main, Allemagne. Courriel : [achema@dechema.de](mailto:achema@dechema.de) (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 20, 2, 2005).



## II. CONFÉRENCES

### A - EUROCONFÉRENCES<sup>1</sup>

**Perception sensorielle : mécanismes fondamentaux et déficits chez l'homme / Sensory perception: basic mechanisms and human diseases**

9-10 mars 2006 (March 9-10, 2006)

Comité scientifique : Charles GILBERT, Pierre-Marie LLEDO, Christine PETIT et José-Alain SAHEL

**Infections et maladies pulmonaires / Infections and lung diseases**

8-9 juin 2006 (June 8-9, 2006)

Comité scientifique : Jean-Michel ALONSO, Alice S. PRINCE, Jean-Michel SALLENAVE, Lhousseine TOUQUI.

### B - CONFÉRENCES "GRAND PUBLIC"

**1. Mystères de la science biomédicale<sup>2</sup> (Présentation par des scientifiques de l'Institut Pasteur de leurs travaux de recherche)**

13 décembre 2005 : **Virus du sida et système immunitaire...** (Olivier SCHWARTZ)

21 février 2006 : **Virus et cancer...** (Françoise THIERRY)

14 mars 2006 : **Un voyage à l'étranger, ça se prépare** (Paul-Henri CONSIGNY)

4 avril 2006 : **Les vaccins...** (Claude LECLERC)

### 2. Du côté de chez Monsieur Pasteur<sup>3</sup>

15 décembre 2005 : **Les fastes néo-byzantins du Mausolée de PASTEUR** (Annick PERROT)

10 janvier 2006 : **Les confidences épistolaires de Madame PASTEUR...** (Agnès DESQUAND)

2 février 2006 : **Histoire de vaccins<sup>4</sup>** (Evelyne BES)

22 février 2006 : **Rites et mérites du savoir-vivre au temps de PASTEUR** (Agnès DESQUAND)

7 mars 2006 : **PASTEUR, pionnier de l'hygiène** (Elisabeth LIBER)

5 avril 2006 : **La mode au XIXe siècle...** (Agnès DESQUAND)

### 3. Séances publiques de l'Académie des Sciences<sup>5</sup>

- 6 décembre 2005 : **L'Académie des sciences invite l'Académie de médecine.** Séance coordonnée par Jacques-Louis BINET, Secrétaire perpétuel de l'Académie nationale de médecine et Jean ROSA, Membre de l'Académie des sciences.

- 6 décembre 2005

**Usage des anticorps monoclonaux en thérapeutique**

Séance coordonnée par Michel BOUREL, Membre de l'Académie de médecine, et Roger MONIER, Membre de l'Académie des Sciences.

- 14 décembre 2005 : **Les enjeux sanitaires de l'alimentation.** Séance coordonnée par Jean-Claude MOUNOLOU et Jean-Pierre DÉCOR, Membres de l'Académie d'agriculture de France (à l'Académie d'agriculture de France).

## III. ENSEIGNEMENT ET FORMATION

Fondation Mérieux

15-16 mai 2006 : **7th Advanced Vaccinology course (ADVAC-7).**

→ Courriel : [katia.mielczarek@fondation-merieux.org](mailto:katia.mielczarek@fondation-merieux.org) - Site web : [www.fondation-merieux.org](http://www.fondation-merieux.org) (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 20, 2, 2005).

## IV. BOURSES, STAGES DOCTORAUX

La FEMS (Federation of European Microbiological Societies) finance des bourses d'étude pour des étudiants en thèse qui désirent se rendre dans un autre laboratoire européen dans le cadre de leur travail (Research fellowships). Dépôt des demandes avant le 15 décembre et le 15 juin.

→ Site web de la FEMS : [www.fems-microbiology.org](http://www.fems-microbiology.org) (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 20, 2, 2005).

<sup>1</sup> Une remise de 15 % sur le prix des inscriptions aux Euroconférences est accordée aux membres de l'AAEIP à jour de leur cotisation annuelle.

<sup>2</sup> Institut Pasteur – Centre d'information scientifique, 28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris. Tél. 01 45 68 81 09 – Courriel : [info@pasteur.fr](mailto:info@pasteur.fr). Participation aux frais : 5 €, sans réservation.

<sup>3</sup> 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris. Courriel : [musee@pasteur.fr](mailto:musee@pasteur.fr) Tarif : 5 €, sans réservation.

<sup>4</sup> Cette conférence aura lieu au Musée des Applications de la Recherche, 3 boulevard Raymond Poincaré, 92430 Marnes la Coquette. Tél. 01 47 01 15 97.

<sup>5</sup> Merci d'appeler la Délégation à l'Information scientifique et à la Communication au 01 44 41 44 60 pour confirmer le programme avant chaque séance.



## LIVRES

## NOS LECTURES

### □ MICROBIAL BIOFILMS

Livre relié de 426 pages en anglais, paru en mai 2004, sous la direction de Mahmoud GHANNOUM et George O'TOOLE, ASM Press, Washington, DC.

L'étude de la biologie des biofilms s'est largement développée ces dernières années, notamment grâce à l'observation de la régulation des gènes dans les conditions d'attachement des microbes aux surfaces humides. On relève de nombreux ouvrages, en anglais, édités depuis 1995. Paru cette même année et réédité en 2003, un livre<sup>1</sup> axé sur les biofilms bactériens couvre l'aspect médical, industriel et écologique. L'ouvrage de Mahmoud GHANNOUM et George O'TOOLE, que nous résumons, est paru en 2004. Il porte le même titre que ce dernier et le complète.

Cet ouvrage est très bien présenté : des illustrations et figures, parfois en couleurs, illustrent bien le texte et de nombreuses références bibliographiques en font un bon outil pour étudiants et scientifiques. Il comporte 21 chapitres écrits par de nombreux experts et un historique. Il s'en dégage une vue générale du vaste champ d'observations et d'expérimentations concernant les biofilms. Cet ouvrage intéressera aussi bien le chercheur microbiologiste que le clinicien, le géologue, le biotechnologue, l'industriel de l'agro-alimentaire et bien sûr le consommateur qui subit chaque jour les bienfaits ou les méfaits des biofilms à travers l'eau ou certaines denrées alimentaires. C'est le côté délétère des biofilms qui se manifeste lors d'infections associées au port d'implants, de valves et de catheters cardiovasculaires, de prothèses, de sondes urinaires. Des maladies comme la mucoviscidose, l'ostéomyélite, l'otite moyenne semblent être aussi en rapport avec la formation de biofilms.

Après les progrès dus aux outils de visualisation de l'architecture complexe et dynamique de la structure extracellulaire des biofilms, la génétique moléculaire commence à apporter des informations sur le mécanisme de résistance des micro-organismes aux agents antimicrobiens pourtant efficaces lorsque les bactéries, en phase de croissance, ne sont pas attachées. Il a été constaté que les biofilms, formés souvent de populations différentes, constituent un environnement optimal pour les relations cellule à cellule telles que l'échange génétique et la signalisation intercellulaire. Un chapitre est consacré à la modélisation mathématique des biofilms, un autre aux méthodes d'étude des biofilms. L'ensemble de ces moyens permettra des approches pour utiliser au mieux des propriétés encore insoupçonnées des bactéries, champignons, algues, protozoaires unicellulaires constitutifs des biofilms, soit pour les éliminer, soit pour les domestiquer en vue d'applications écologique, agro-alimentaire, médicale...

S. MAMAS

### □ PREMIER SÉJOUR

Docteur René FAUCON. 1 Vol., 602 pages, cartes. Editions Les écrivains, 147-149 rue Saint-Honoré, 75001 Paris.

Dans l'ouvrage *Premier séjour* de notre collègue René FAUCON, l'auteur nous décrit la vie au Gabon dans les années précédant et suivant la guerre de 1939-45 et même un peu avant. Il ne reste que de rares témoignages de cette époque, l'essentiel étant la perception du "Blanc" comme quelqu'un dont il faut se méfier, sans exclure cependant des sentiments généraux. Car à l'époque où se situe l'action, le soutien apporté par les Français est d'importance au plan de la santé, de l'enseignement, de l'entretien des voies de communication, et bien d'autres choses : missionnaires, enseignants, etc. L'ouvrage ne comporte pas d'appréciation concernant le bien-fondé de la présence des Blancs en ces lieux où ils n'ont normalement aucune légitimité : ici ils sont acceptés, sinon les bienvenus, et il faut peut-être comparer cette perception à celle décrite par GIDE dans son voyage au Congo où il montre toute l'acrimonie des populations indigènes à l'endroit des colonisateurs, sans doute à cause des travaux forcés qu'ils ordonnaient. Il faut observer aussi que les deux récits sont séparés d'environ trente ans et que les conditions de vie ont évolué dans un sens de conciliation entre les aspirations des populations indigènes et les attitudes des Blancs expatriés.

L'évocation de la vie professionnelle du médecin est intéressante en ce sens qu'elle relate la manière dont on utilisait au mieux les crédits disponibles pour la santé. Les indigènes étaient soignés, et bien soignés. Le dévouement des aides infirmiers est bien décrit. Une place à part est dévolue aux grandes endémies (lèpre, maladie du sommeil...) et aux vaccinations, et on note que l'on arrivait, avec peu de moyens, à les contrôler, ce qui, aujourd'hui, n'est plus le cas. Une chose n'a pas évolué, c'est le statut du féticheur, du sorcier, du "nganga": déjà à cette époque, c'était le meilleur ennemi du médecin, aujourd'hui c'est pire comme nous avons été amenés personnellement à le vivre au cours des trois dernières épidémies de Fièvre Hémorragique à Virus Ebola. Les sorciers jouaient déjà un rôle délétère responsable de retards de diagnostic et de la dissémination de la maladie.

Le contexte social est dépeint à travers les personnages classiques du moment : gendarme, missionnaires, administrateur (Chef de cercle), médecin. On est à l'époque des petites boutiques de brousse, "filiales" de grandes compagnies ou propriétés de Portugais ou autres Grecs tenues par des épiciers et remplacées aujourd'hui par le commerce aux mains des Libanais.

De ce récit où l'auteur ne manque pas d'évoquer certaines soirées "intimes", que reste-t-il aujourd'hui ? Sans doute peu de chose, peut-être les odeurs, les parfums, ce souffle chaud, cet envoûtement que l'Afrique nous permet de ressentir sitôt que l'on y repose le pied.

Alain-Jean GEORGES

<sup>1</sup> "Microbial Biofilms", livre de 310 pages en anglais, sous la direction de Hilary M. LAPPIN-SCOTT, William COSTERTON et James LYNCH, Plant and Microbial Biotechnology Research series: 5, Cambridge University Press 1995, réédité en 2003.



### ❑ DU JARDIN AU MUSÉUM EN 516 BIOGRAPHIES

Philippe JAUSSAUD et Edouard-Raoul BRYGOO\*. Publié avec le soutien financier de la Société des Amis du Muséum

Par un "EDICT DU ROY" en date du 6 janvier 1626, Louis XIII ordonne, suivant l'avis de Jean HEROARD, botaniste et premier médecin du Roi, l'établissement d'un Jardin des plantes médicinales à Paris, à l'instar de celui de Montpellier. Gui de la BROUSSE, collègue d'HÉROARD, fut chargé de trouver un terrain adéquat à cette création. Un terrain inculte, d'une superficie de 24 arpents, situé près de la Butte des Coupeaux, fut choisi. DE LA BROUSSE en fut nommé premier intendant. La botanique et la chimie, puis l'anatomie devaient y être enseignées, malgré l'opposition de la Sorbonne. Le Jardin du Roy s'organisa peu à peu avec VALLOT, FAGON, TOURNEFORT, GEOFFROY, DAUBENTON, BERNARDIN de SAINT-PIERRE et principalement BUFFON, qui en fut intendant durant 49 ans. En 1793, le Jardin du Roy devint le Muséum d'Histoire naturelle, comptant 12 chaires où la minéralogie avec, entre autres, GAY-LUSSAC, la botanique avec les frères JUSSIEU, la zoologie avec GEOFFROY SAINT-HILAIRE et LAMARCK, l'anatomie avec CUVIER, PORTAL, l'anthropologie avec QUATREFAGES et la géologie avec SAINT FOND y furent enseignées. Depuis, le Muséum d'Histoire naturelle comprend plus de 21 chaires avec BERTHELOT, et les BECQUEREL pour la physique. Bien d'autres disciplines comme l'anatomie comparée et de nombreuses branches de la zoologie comme l'entomologie, l'arachnologie, l'herpétologie, etc., la physiologie rassemblent des laboratoires où de nombreux chercheurs assurent la continuité du renom de l'institution.

Les auteurs de l'ouvrage *Du Jardin du Muséum* relatent avec beaucoup de détails sous la forme d'un dictionnaire de 629 pages où sont rapportées 516 biographies des personnes statutairement rattachées au Muséum. Cet ouvrage d'un grand intérêt historique, constitue une somme de renseignements sur le passé et le présent du Muséum de Paris à travers la vie et les oeuvres des très nombreux scientifiques qui ont fait ou qui perpétuent encore aujourd'hui la renommée de ce temple de la recherche dans le domaine des Sciences naturelles.

J. DETRAIT

### ❑ GÉRER LE QUOTIDIEN DES PERSONNES ATTEINTES D'UN HANDICAP

Pascal BOES<sup>2</sup>. ISBN : 2-7117-9157-2. 192 p., 12. Editions Vuibert. 12 rue des Cordelières, 75013 Paris. Tél. 01 44 08 49 00

Dans quel cas un enfant atteint d'un handicap suivra-t-il une scolarité classique plutôt qu'un enseignement spécialisé ? Une fois adulte, quelles étapes suivre pour se faire reconnaître travailleur handicapé ? Quelles aides financières et techniques sont disponibles pour faciliter la vie de ces enfants et adultes, mais aussi de leur famille ? Quelles dispositions légales régis-

sent leurs droits ? Quelles personnes dans le milieu de la scolarité, du travail, etc., les orientent, les forment, les emploient et contribuent ainsi à leur insertion sociale ?

De nombreux obstacles jalonnent le parcours quotidien des personnes atteintes d'un handicap, de leurs proches et des professionnels qui les épaulent. Au sentiment d'exclusion sociale souvent ressenti, s'ajoute le découragement parce qu'un détail pour nous devient une montagne infranchissable pour elles. Afin de progresser plus aisément dans ce cheminement difficile, cet ouvrage, clair et pratique, précise :

- l'ensemble des dispositifs légaux dont la récente loi "pour l'égalité des droits et des chances, la participation et la citoyenneté des personnes handicapées" ;
- les mesures concernant la scolarité, la formation professionnelle, le travail, les loisirs, la culture, l'accessibilité, l'hébergement et le logement ;
- les aides techniques, financières et humaines, ainsi que les organismes et partenaires qui s'y rattachent. Un guide indispensable pour que la "différence" ne soit plus un handicap dans des situations quotidiennes que tout un chacun doit vivre normalement.

### ❑ LES DROGUES

Denis RICHARD - Collection 128 - Editions Armand Colin. 128 pages, 9 €.

Les positions de principe concernant l'usage et l'abus des psychotropes conduisent trop souvent à faire l'économie de la nécessaire connaissance des produits très divers qui composent l'univers mouvant des "drogues". Or la nature, les effets, la dangerosité et le contexte d'emploi de ces produits ne sont pas les mêmes et déterminent largement l'approche, notamment thérapeutique, qui doit en être faite.

Peut-on encore différencier drogues "dures" et "douces" ? Les drogues de synthèse ont-elles pris le pas sur les "naturelles" ? Quels sont l'origine, les propriétés et les effets du cannabis, des hallucinogènes, des opiacés ou encore de l'ecstasy ? Les médicaments sont-ils des drogues, les drogues peuvent-elles être des médicaments ? Comment un usage occasionnel ou socialement intégré devient-il une véritable dépendance ?

Ce petit ouvrage, à travers une double approche pharmaceutique et sociologique, fournit les informations essentielles à ceux qui sont confrontés à titre personnel ou d'intervenant à une problématique de toxicomanie.

Denis RICHARD est docteur en pharmacie, praticien hospitalier, chef de service au CHHL (Poitiers) et enseignant universitaire (Poitiers, Nantes, Paris VIII). Il mène également une carrière de journaliste scientifique l'amenant à développer une réflexion sur les drogues et leurs usages depuis maintenant plus de vingt ans.

Service de presse des Editions Armand Colin

<sup>2</sup> Pascal BOES, psychologue de l'orientation et psychologue clinicien, exerce depuis dix ans dans le domaine du handicap. Travaillant dans un centre de rééducation professionnelle, il enseigne aussi au CNAM, en sciences sociales et en psychologie, dans le cadre du DU « Handicap, approche neuro-psychologique et clinique » de l'université Paris 7. Il est également l'auteur de *Travailleurs handicapés : de la reconnaissance à l'emploi* dans la collection *Guid'Utile*.



## PARUTIONS RECENTES

- ❑ **DISPUTES ET CONFLITS DU CHRISTIANISME** dans l'Empire romain et l'Occident médiéval  
Jean-Paul MOREAU\* - Editions l'Harmattan. ISBN : 2-7475-8716-9. 21,50 €.  
(Une analyse de cet ouvrage devrait figurer dans le prochain numéro du Bulletin).
- ❑ **PRATIQUE DES ESSAIS CLINIQUES EN AFRIQUE**  
Docteur Jean-Philippe CHIPPAUX\* - IRD Editions, coll. Didactiques. 213 rue La Fayette, 75480 Paris Cedex 10.
- ❑ **LA VARIOLE**  
Jean-François SALUZZO, PUF, Collection "Que sais-je", 2004, 128 p.
- ❑ **SAINT PASTEUR MARGINAL ET RÉVOLUTIONNAIRE**  
Corinne MAÏER - Editions Le Bord de l'Eau, BP 61. 33360 LATRESNE. Site web : www.editionsbdl.com Courriel : borddeleau@wanadoo.fr
- ❑ **LE SYNDROME DE RETT - UNE MALADIE GÉNÉTIQUE**  
Ouvrage collectif réalisé par l'Association française du Syndrome de Rett (24 avenue de la Côte Vermeille, 66740 Laroque des Albères). 396 pages, 10 €.
- ❑ **DICTIONNAIRE TRILINGUE DE L'IMMUNOLOGIE** (Anglais/français/Allemand), de Henri VAN HOOFF, traducteur à l'Institut Marie Harps (Bruxelles). La maison du dictionnaire. ISBN : 2-85608-179-7. Code livre : 3.24.12.107.
- ❑ **VIET NAM. UNE COOPÉRATION EXEMPLAIRE**  
Henri VAN REGEMORTER (1925-2002) Parcours d'un militant. Textes réunis par Nicole SIMON-CORTÈS et Alain TEISSONNIÈRE avec un message du général GIAP. Ed. L'Harmattan. ISBN : 2-7475-7198-X.
- ❑ **MÉDECIN LIEUTENANT AU 1<sup>ER</sup> BATAILLON MUONG - Indochine (1954-1955).**  
André THABAUT\*  
L'Harmattan Ed., Paris. 2004, 189 pages.
- ❑ **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
- ❑ **UNE PETITE HISTOIRE DE LA MÉDECINE**  
Claude CHASTEL\*. L'esprit des Sciences, Coll. Ellipses. Mars 2004
- ❑ **M. BALTAZARD (1908-1971)**  
Collection Mémoire de la Société de pathologie exotique. 150 pages avec photos. 21 €. Commande à la Société de pathologie exotique, Institut Pasteur, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15.
- ❑ **LES ACTUALITÉS PERMANENTES EN BACTÉRIOLOGIE CLINIQUE (2000-2004)**  
Coordinateurs : J. FRESNEY, F. RENAUD, C. BOLLET, R. LECLERC. Editions Eska, 2 tomes, 500 pages. (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 19, 2, 2004).
- ❑ **LES ORIGINES DE LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE, HOMMAGE À J. MONOD**  
FONDS MONOD - Une édition revue et complétée de *Origins of Molecular Biology, attribute to Jacques Monod*, présentée par Agnès ULLMANN, est parue récemment aux éditions *American Society for Microbiology Press*.  
Vous pouvez commander ce livre aux "Editions Médicales Internationales" (<http://www.eminter.fr>) : numéro de catalogue ISBN 1-55581-281-3 (Source : *BIP 12/03/2004*).
- ❑ **PRINCIPALES MALADIES INFECTIEUSES ET PARASITAIRES DU BÉTAIL - EUROPE ET RÉGIONS CHAUDES**  
Deux volumes, sous la direction de P.C. LEFÈVRE, J. BLANCOU\*, R. CHERMETTE, coordinateurs de 106 auteurs. EMInter - Editions TEC & DOC. Allée de la Croix-Bossée - 94234 Cachan Cedex. ISBN : 2-7430-0495-9. 150 €.
- ❑ **CODE SANITAIRE POUR LES ANIMAUX TERRESTRES\*\*\***  
Treizième édition : disponible à partir d'août 2004. Réf. F. 126. 55 €.
- ❑ **ACTES DE LA CONFÉRENCE MONDIALE SUR LE BIEN-ÊTRE ANIMAL\*\*\***  
Trilingue. Réf. T. 123. Gratuit. Une contribution de 20 € est demandée pour couvrir les frais d'envoi et de gestion.



- ❑ **ZOONOSES ET MALADIES TRANSMISSIBLES COMMUNES A L'HOMME ET AUX ANIMAUX\*\*\***  
Volume 1 (Bactéries et mycoses), 2004, 3ème édition. Réf. T. 122-1. 50 €, die. Ed. Bertout (2003). Commande auprès du Docteur PA MARTIN, 101 rue Martainville - 76000 Rouen (30 € à joindre à la commande).
- ❑ **ATLAS D'HISTOLOGIE ET DE CYTOLOGIE DES MOLLUSQUES BIVALVES MARINS\*\*\***  
Bilingue. Réf. B 117, 70 €.
- ❑ **TRAITE DE MICROBIOLOGIE CLINIQUE**  
Troisième mise à jour. Sous la direction de A. EYQUEM\*, J. ALOUF \* et L. MONTAGNIER. Piccin Ed., 2003
- ❑ **THE DELPHIC BOAT : WHAT GENOMES TELL US**  
by A. DANCHIN, translated by Alison QUAYLE, Harvard University press, USA, 2002.
- ❑ **LA MEDECINE ROUENNAISE A L'EPOQUE DE CHARLES NICOLLE, DE LA FIN DU XIX<sup>E</sup> SIECLE AUX ANNEES 1930**  
Mélanie MATAUD & Pierre-Albert MARTIN. Préface de Béatrice PANNEQUIN-NICOLLE. Caricatures de René DUBUC. Edité en faveur de l'Association Charles Nicolle pour la recherche médicale hospitalière en Haute-Normandie. Ed. Bertout (2003). Commande auprès du Docteur PA MARTIN, 101 rue Martainville - 76000 Rouen (30 € à joindre à la commande).
- ❑ **INITIATION A L'ETHIQUE MEDICALE**  
Ouvrage sous la direction de H. BRUNSWIC et M. PIERSON. Ed. Vuibert, juillet 2002 (23 €).
- ❑ **FIEVRE APHTEUSE : FAIRE FACE AUX NOUVEAUX DILEMMES**  
G.R. THOMSON, éd. Revue scientifique et technique de l'OIE, Vol. 21 (3), décembre 2002. ISSN 0253-1933 - ISBN 92-9044-568-8. Réf. R21 3. 498 Pages (45 €, frais d'envoi par voie aérienne).
- ❑ **TEL CLIMAT, QUELLE SANTE ?**  
Maurice HUET\*. 1 vol. 182 pages. Ed. l'Harmattan, Paris, 2002.
- ❑ **DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE EN MYCOLOGIE MEDICALE**  
Professeurs G. SEGRETAIN\*, E. DROUHET† et F. MARIAT†. 5ème édition, Ed. Maloine. Disponible au secrétariat de l'AAEIP, 1987.

### PARRAINEZ UN NOUVEAU MEMBRE DE L'AAEIP

OU UN NOUVEL ABONNÉ AU BULLETIN...

... ET DÉDUISEZ 15 % DE VOTRE COTISATION

Il y a dans votre entourage des anciens élèves ou des anciens stagiaires de l'Institut Pasteur. Rappelez-leur notre raison d'être, nos objectifs, nos activités et décidez-les à adhérer à l'AAEIP.

Vous appréciez notre Bulletin, faites-le connaître, il intéressera sûrement certains de vos amis.

Pour chaque demande d'adhésion à l'AAEIP<sup>1</sup> ou pour chaque demande d'abonnement à son Bulletin mentionnant votre parrainage, il vous sera accordé une réduction de 15 %<sup>2</sup> sur votre prochaine cotisation<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Et après acceptation de la demande par le Conseil d'Administration.

<sup>2</sup> 10 % pour les bénéficiaires du tarif étudiant.

<sup>3</sup> Dans l'éventualité où le montant cumulé de la réduction dépasserait celui de votre cotisation, la différence sera déduite de votre cotisation de l'année suivante.

\* Membre de notre Association

\*\* Membre d'honneur de notre Association.

\*\*\* Publications de l'Office international des épizooties (OIE), 12 rue de Prony, 75017 PARIS. Site web : [www.oie.int](http://www.oie.int) -

NDLR : L'Office international des épizooties (OIE) édite régulièrement le catalogue de ses publications, à consulter au Secrétariat de l'AAEIP.



## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

**PRÉSIDENT FONDATEUR : Pierre BRYGOO, Docteur en Médecine †**  
**PRÉSIDENT D'HONNEUR : Professeur Alice DAUTRY, Directrice générale de l'Institut Pasteur**

### CONSEIL D'ADMINISTRATION

#### ----- CONSEILLERS ÉLUS 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  
Pr. **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

- Pr. **Henri Michel ANTOINE**, Docteur en médecine\*
- Pr. **Edith BAR-GUILLOUX**, Docteur ès sciences
- Pr. **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
- 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
- Olivier PATEY**, Docteur en médecine
- Pr. **Alain PHILIPPON**, Docteur vétérinaire
- François POTY**, Docteur en médecine
- Jean-Yves RIOU**, Docteur en médecine
- Catherine de SAINT-SARGET**, Scientifique
- Françoise TAILLARD**, Docteur en médecine
- Jacques THÉBAULT**, Docteur en pharmacie\*
- Daniel VIDEAU**, Docteur vétérinaire\*
- Stephan ZIENTARA**, Docteur vétérinaire

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

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

**Isabelle SAINT GIRON**, 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 VILLEMEN**, Docteur vétérinaire  
Pr. **Elie L. WOLLMAN**, Sous-directeur honoraire de l'Institut Pasteur

### BIENFAITEURS

Nous remercions la Direction générale de l'Institut Pasteur,  
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)