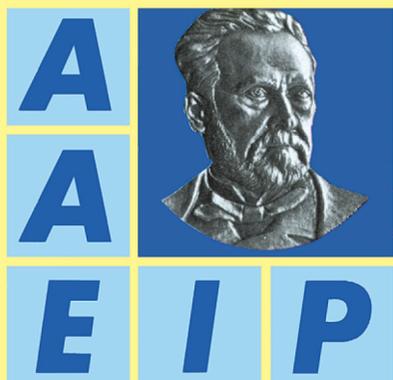

ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR



DÉCEMBRE 2005
Vol. 47 - N° 185
TUBERCULOSE



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

SOMMAIRE

LE MOT DU PRÉSIDENT	p. 152	● Visite du musée Nissim de Camondo	p. 180
TUBERCULOSE		<i>Gerty KRZYWKOWSKI</i>	
● APA, UNE MOLÉCULE SECRÉTÉE		● Visite de l'Institut de France	p. 181
PAR M. TUBERCULOSIS	p. 153	<i>Edmond et Danielle LERESCHE</i>	
- un outil de diagnostic de la tuberculose active -		VIE DE L'AAEIP	p. 183
<i>Cynthia HORN, Félix ROMAIN, Pascale PESCHER</i>			
<i>et Gilles MARCHAL</i>		NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR	
● DISSÉMINATION EXTRA-PULMONAIRE		* Enseignement	p. 186
- vers de nouveaux vaccins et outils		* Thèses soutenues	p. 187
diagnostiques de la tuberculose -	p. 157	* Recherche	p. 189
<i>Camille LOCHT</i>		* International	p. 189
● EPIDEMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE		TRIBUNE LIBRE	
ET DE LA RÉSISTANCE		● Soutien aux recherches de l'Institut Pasteur	p. 193
AUX ANTITUBERCULEUX	p. 163	INFORMATIONS	p. 194
<i>Véronique VINCENT</i>		LIVRES	
● LE DILEMME : TB OR NOT TB	p. 166	● Nos lectures	p. 197
<i>Philippe Henri LAGRANGE</i>		● Parutions récentes	p. 198
ASSEMBLÉE GÉNÉRALE		BULLETIN D'INSCRIPTION	
● Procès-verbal	p. 170	AU REGAIN 2005-2006 (à découper)	p. 199
● De Madame BOUCICAUT à		CONSEIL D'ADMINISTRATION,	
la Duchesse de WINDSOR	p. 177	BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT	p. 200
<i>Marie-Hélène MARCHAND</i>			

COTISATION ET ABONNEMENT¹

Cotisation annuelle (2006)	27 euros
Abonnement (2006) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association	41 euros
Abonnement d'un an : 2006 (4 numéros) pour les non membres	53 euros
Prix du numéro	14 euros

¹ Tarifs dégressifs pour les couples adhérents, les retraités et les étudiants (voir Rubrique "Vie de l'Association").

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

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

La revue comprend 52 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0 310 G 86175 - Dépôt légal 4^{ème} 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 : GRAFICAS PRINT



détection chromatique avancée

RÉACTIFS RAL S'ASSOCIE À LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE

Réactifs RAL est une entité issue à l'origine de l'Institut Pasteur. Le gouvernement français, en 1916, avait sollicité la collaboration technique de l'Institut Pasteur de Lille pour la mise au point de colorants biologiques de grande pureté, destinés aux laboratoires d'analyses médicales. Trois personnes s'impliquèrent personnellement dans cette entreprise au carrefour de la chimie et de la biologie :

- le professeur Roux, directeur de l'Institut Pasteur
- M. Agulhon, Directeur des établissements Kulhmann
- M. Legroux, professeur à l'Institut Pasteur

Leurs initiales ont été reprises pour la création de la marque RAL. Aujourd'hui, l'entreprise Réactifs RAL est le leader français de la production et de la commercialisation de réactifs de coloration pour l'analyse biologique.

Des outils chimiques essentiels garantissent la fiabilité des tests et analyses réalisés en laboratoires. Tournée vers la France et l'International (elle exporte dans une trentaine de pays), la société – certifiée ISO 9001 : 2000 et dont tous les produits sont marqués CE – couvre toutes les spécialités de l'analyse médicale : hématologie, bactériologie, parasitologie, cytologie, histologie.

A la pointe de l'innovation, les équipes de Réactifs RAL travaillent pour améliorer la fiabilité de leurs produits en partenariat avec les laboratoires, régulièrement consultés pour connaître leurs besoins et leurs attentes. L'objectif est de proposer aujourd'hui des produits de coloration adaptés aux besoins des laboratoires et de répondre, demain, aux exigences de l'analyse d'image avec des réactifs et des protocoles standardisés pour un diagnostic plus précis.

Sensible aux problèmes majeurs de santé publique, Réactifs RAL s'implique actuellement dans la lutte contre la tuberculose. L'entreprise vient en effet d'élargir sa gamme de kits de détection des mycobactéries.

Dans tous les cas, ces kits permettent l'examen microscopique des frottis d'expectoration. Cet examen identifie avec précision et rentabilité les cas contagieux de tuberculose. Il est le seul moyen de confirmer le diagnostic de tuberculose dans la plupart des pays à faible revenus. C'est une technique simple et peu coûteuse, relativement aisée à exécuter et à lire, mettant en évidence les Bacilles-Acido-Alcool-Résistants ou BAAR avec une grande sensibilité.

La méthode recommandée par l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Union Internationale Contre la Tuberculose et les Maladies Respiratoires est la coloration de Ziehl-Neelsen.

Le kit ZN Staining RAL a été spécialement développé selon les exigences de l'UICMR (formulation des solutions de Fuchsine phéniquée, Acide-Alcool et Bleu de méthylène). Il vient par exemple d'être reconnu comme produit de référence pour la lutte anti-tuberculose par le ministère de la santé du Cambodge. Prête à l'emploi, la coloration garantit un diagnostic fiable et reproductible en 15 minutes. La propriété fondamentale des mycobactéries, l'acido-alcool-résistance est mise en évidence par la coloration de Ziehl-Neelsen. Son principe est basé sur la capacité des mycobactéries à fixer un colorant malgré l'action combinée d'un acide fort et d'un alcool. Les BAAR apparaissent colorés en rose sur le fond bleu de la préparation.

Grâce à la sensibilité de la fluorescence, le kit Fluo-Color permet de réaliser un screening à l'objectif 20x très rapide d'un frottis d'expectoration avec un microscope à fluorescence (surface de champ observée 25x plus grande par rapport à la surface d'observation d'une coloration de Ziehl-Neelsen à l'objectif 100x.). Dans ce kit de coloration selon Degommier, l'Auramine est utilisée comme fluorochrome. Après traitement à l'acide et à l'alcool, les mycobactéries gardent la coloration à l'auramine. Le rouge thiazine est utilisé pour la contre-coloration. Les BAAR apparaissent colorés en jaune-vert fluorescent sur le fond rouge de la préparation.

Le kit Quick TB est une variante rapide à froid de la coloration de Ziehl-Neelsen. L'utilisation du colorant d'Armand permet de réaliser simultanément la décoloration de toutes les bactéries (autres que les mycobactéries) et la coloration du fond de la préparation. Dans cette technique, le temps de contact avec la Fuchsine phéniquée RAL est réduit. Le temps de coloration totale est de 7 minutes. Les BAAR apparaissent colorés en rose sur le fond bleu de la préparation.

Avec le kit BK-Color, Réactifs RAL propose une coloration à chaud de Ziehl-Armand, variante de la technique de Ziehl-Neelsen en 12 minutes. C'est encore le principe de l'acido-alcool-résistance qui est utilisé. Les BAAR apparaissent colorés en rose sur le fond bleu de la préparation.

Des informations complémentaires ainsi que des protocoles de coloration sont disponibles sur demande auprès de la société ou sur le site Internet www.reactifs-ral.fr.

CONTACT :

Réactifs RAL Site Montesquieu - 33 651 MARTILLAC Cedex - Tél. : 05 57 96 04 04 - Fax : 05 57 96 04 05
Site internet : www.reactifs-ral.fr - E-mail : commercial@reactifs-ral.fr



détection chromatique avancée

La tuberculose, un problème majeur de santé publique

L'examen microscopique des frottis d'expectoration est le seul moyen de confirmer le diagnostic de tuberculose. Il identifie avec précision et rentabilité les cas contagieux.

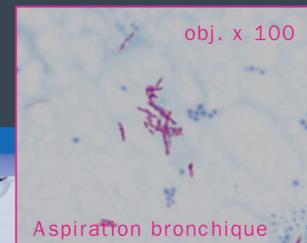
La méthode de référence est la coloration de Ziehl-Neelsen, recommandée par l'OMS et l'UICMR.

Kit ZN Staining RAL

Coloration de Ziehl-Neelsen prête à l'emploi, garantissant un diagnostic fiable et reproductible en 15 mn.

Les Bacilles Acido-Alcool-Résistants apparaissent colorés en rose sur le fond bleu de la préparation.

code 365500-0000 :- Fuchsine phéniquée ZN, 1x500 ml
 - Acide-Alcool 3% ZN, 2x500 ml
 - Bleu de méthylène 0,3% ZN, 1x500 ml
 Ou les flacons individuels :- Fuchsine de Ziehl : code 320490-0500, 1000, 2500 ml
 - Bleu de méthylène phéniqué : code 310100-1000, 2500 ml



Kit Fluo-Color

Pour la détection rapide (screening)
 Kit de coloration selon Degommier



code 361460-0000 :- Auramine phéniquée, 1x250 ml
 - Décolorant de Degommier, 1x250 ml
 - Rouge thiazine en solution concentrée, 1x125 ml
 - Solution phéniquée, 1x125 ml

Ou les flacons individuels :
 - Auramine phéniquée : code 361430-1000 ml
 - Décolorant de Degommier : code 320800-1000 ml
 - Rouge thiazine en solution concentrée : code 320790-0500 ml
 - Solution phéniquée : code 320790-0500 ml

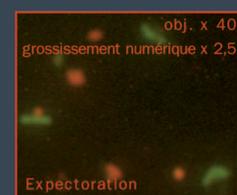
Kit Quick-TB

Technique rapide pour l'expression des résultats
 Variante à froid de la coloration de Ziehl-Neelsen



code 361560-0000 :
 - Fuchsine phéniquée RAL, 1x125 ml
 - Colorant d'Armand, 1x125 ml

Ou les flacons individuels :
 - Fuchsine phéniquée RAL : code 365240-1000 ml
 - Colorant d'Armand : code 360100-1000 ml



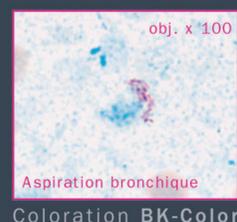
Kit BK-Color

Coloration à chaud de Ziehl-Armand, variante de la coloration de Ziehl-Neelsen.



code 364600-0000 :
 - Fuchsine de Ziehl, 1x125 ml
 - Colorant d'Armand, 1x125 ml

Ou les flacons individuels :
 - Fuchsine de Ziehl : code 320490-1000, 2500 ml
 - Colorant d'Armand : code 360100-1000 ml



RAL, parce que chacun a droit à un diagnostic juste

Pour plus de renseignements, contactez-nous : Site Montesquieu - 33 651 MARTILLAC CEDEX - FRANCE -
 mail : commercial@reactifs-ral.fr - www.reactifs-ral.fr - Tél : +33 (0) 557 960 404 - Fax : +33 (0) 557 960 405



LE MOT DU PRÉSIDENT

La confiance après la crise

Vous avez été largement informés, par des relations personnelles ou à travers les médias, de la crise profonde qui a secoué l'Institut Pasteur (IP) au cours de l'année 2005, conduisant à la démission du Conseil d'Administration de l'IP et au départ du Directeur général cinq mois avant la fin de son mandat.

Nous nous réjouissons qu'un nouveau Conseil d'Administration ait nommé le Professeur Alice DAUTRY Directrice générale de l'IP à compter du 1^{er} octobre 2005.

Il me paraît utile de porter à votre connaissance que, lors de la dernière réunion de l'Assemblée de l'IP¹, le 14 novembre 2005, les élus pasteurien de cette Assemblée ont donné lecture d'une motion pour exprimer leur « vote de confiance à l'égard du nouveau Conseil d'Administration ». Cette Assemblée n'a pas suscité un grand intérêt médiatique, bien qu'elle ait permis de révéler une ferme volonté des élus pasteurien de contribuer à reconstruire des fondations ébranlées. La ré-émergence de cette confiance sereine mérite une large diffusion, indépendamment de tout esprit partisan.

Le comité de rédaction du Bulletin se joint à moi pour vous présenter nos meilleurs souhaits pour l'année 2006.

Michel DUBOS,
Président de l'AAEIP,
Membre de l'Assemblée de l'IP.

¹ L'Assemblée de l'Institut Pasteur (communément appelée « Assemblée des Cent ») a pour attributions de désigner 16 des 20 membres du Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur et d'approuver (ou non) le rapport annuel du Conseil d'Administration sur l'activité de l'IP.

Cette Assemblée comprend 20 membres de droit, 6 à 12 directeurs d'Instituts Pasteur ou Instituts associés, 30 personnalités des cadres scientifiques, administratifs et techniques exerçant leur activité à l'IP, 6 représentants syndicaux du personnel non cadre de l'IP et 31 à 41 membres n'exerçant pas leur activité à l'IP, choisis en raison de leur compétence ou de l'intérêt qu'ils portent à l'IP.



APA¹, UNE MOLÉCULE SÉCRÉTÉE PAR *M. TUBERCULOSIS* - un outil de diagnostic de la tuberculose active -

Cynthia HORN²

Fondation O. Cruz, Rio de Janeiro

Félix ROMAIN³, Pascale PESCHER³ et Gilles MARCHAL³

Institut Pasteur, Paris

RÉSUMÉ

L'infection par *M. tuberculosis* est fréquente dans les populations n'ayant pas les standards de vie occidentaux. Cette infection doit être différenciée de la maladie « tuberculose », qui se développe chez 5 à 10 % des personnes infectées. La réponse immunitaire intervient de façon déterminante, à la fois dans le contrôle de l'infection mais aussi dans la constitution des lésions de la maladie. Un antigène, dénommé APA (en référence à sa composition Alanine Proline Antigen...) est libéré par les bactéries lors de leur croissance en particulier chez les sujets malades. Il induit des réponses immunitaires intenses et devrait offrir un moyen de disposer d'un outil de diagnostic précoce et fiable d'une infection active en cours ou récente.

La tuberculose est une maladie complexe dont l'agent, *Mycobacterium tuberculosis*, se transmet d'homme à homme lorsqu'une localisation pulmonaire de la maladie permet la dispersion des bactéries par le malade, lors de la toux. Cette infection est spécifique de l'homme dans les conditions naturelles. Sont exclues les infections survenant dans les laboratoires, zoos ou cirques....

Mycobacterium tuberculosis infecte environ un tiers de la population mondiale. On évalue à 8 ou 9 millions le nombre de personnes qui développent chaque année une tuberculose pulmonaire avec présence de bacilles dans les crachats. Dans la très grande majorité des cas, l'infection est contrôlée par les réponses immunitaires, innées et adaptatives, de la personne infectée sans qu'il y ait de développement de la maladie. On estime que 5 à 10% des personnes infectées développent une tuberculose au cours de leur existence.

I. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'INFECTION

Avant d'aborder le diagnostic de la tuberculose à l'aide d'outils immunologiques, il paraît important de résumer quelques caractères de l'infection par *M. tuberculosis* et de la tuberculose.

Les quelques germes inhalés par une personne au contact d'un malade qui élimine des bacilles lors de la toux se multiplient dans les macrophages alvéolaires qui les ont phagocytés. RILEY a évalué qu'un seul d'entre eux est à l'origine de l'infection d'un individu. Cet auteur rapporte qu'entre 50 et 200 bacilles viables, susceptibles d'être infectieux, sont inhalés par la personne au contact du malade et qu'un seul bacille est infectant [7]. Ces observations anciennes, précisant les conditions de l'infection initiale, sont basées sur une évaluation des volumes

d'air inhalés par des infirmières contaminées après quelques mois de travail au contact de malades et la fréquence des contaminations observées durant la même période chez des cobayes recevant l'air des chambres des même malades. Les cobayes développant une infection, puis une maladie, après l'injection d'une seule bactérie, la fréquence des animaux malades permet d'évaluer le nombre des bactéries infectantes présentes dans un volume d'air inspiré. Ces résultats ont été confirmés récemment par le typage génétique des isolats bactériens : la très grande majorité des malades présente une infection avec un seul type de souche. Ces marqueurs génétiques, qui permettent de suivre des chaînes de contaminations, ne peuvent être utilisés que parce que l'infection est clonale et qu'elle a pour origine une seule bactérie.

Ainsi, une majorité des bacilles inhalés (50 à 200) sont d'emblée inactivés par les macrophages alvéolaires qui les ont phagocytés et un seul survit. L'hypothèse la plus vraisemblable est que les bactéries se multiplient à partir de ce bacille isolé dans un macrophage, créant le premier petit foyer d'infection. D'autres macrophages et d'autres cellules inflammatoires, dont des polynucléaires sont attirés vers ce foyer initial. Un ou plusieurs macrophages ayant phagocyté des bacilles migrent dans le ganglion lymphatique drainant le site [3]. Dans ce ganglion, sont activés des lymphocytes T dont les récepteurs sont spécifiques des antigènes bactériens, plus exactement des épitopes présentés par des molécules de classe I ou de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité. De nombreux points sont encore à découvrir ou à préciser dans le détail de cette étape. Des cellules dendritiques interviennent certainement, elles sont beaucoup plus efficaces que les macrophages pour présenter les antigènes et assurer la sélection initiale des lymphocytes spécifiques, mais sont-elles infectées ou reçoivent-elles des peptides

¹ Antigène Proline Alanine.

² Hôpital Evandro Chagas (IPEC) Fondation Oswaldo Cruz (Fiocruz) Av. Brasil 4365 Manguinhos. Rio de Janeiro (RJ) Brésil.

³ Laboratoire de référence des mycobactéries. Institut Pasteur, 25 rue du Dr. Roux 75015 Paris.



provenant des macrophages ? Ces antigènes sont-ils présentés aux lymphocytes totalement au hasard ou, à l'inverse, certains de ces antigènes sont-ils sélectionnés, apprêtés, par les cellules dendritiques avant leur présentation ? Ces questions d'immunologie, apparemment très théoriques, sont importantes dans le cas de la tuberculose, car nous savons que la réponse immunitaire spécifique, adaptative, est indispensable pour le contrôle de l'infection, mais aussi pour le développement de la maladie elle-même.

- En l'absence de lymphocytes T, lors d'une immunodépression due à une co-infection par le VIH, ou un traitement immunosuppresseur (général ou ciblé comme lors des traitements par l'anti-TNF α , l'infection par *M. tuberculosis* n'est plus contrôlée. Des bactéries se multiplient sans limite. Il ne s'agit pas d'une tuberculose généralisée comme il est dit par un excès de langage, mais d'une infection généralisée par *M. tuberculosis*. Dans ce cas, il n'y a pas de tuberculome, avec la zone caséuse au centre du granulome inflammatoire ; il ne s'agit donc pas au sens strict d'une tuberculose.

- Chez les sujets ayant un système immunitaire normal, la réponse des lymphocytes T spécifiques des antigènes de *M. tuberculosis*, aboutit à la formation d'un granulome inflammatoire au contact des macrophages infectés. Le recrutement de cellules autour des macrophages infectés entraîne la formation d'une zone centrale de nécrose, isolant les bacilles dans un environnement hypoxique, sinon anaérobie. Dans cet environnement, on observe des modifications du métabolisme des bactéries [10]. Si ces modifications sont rapides, les bactéries sont incapables de s'adapter et meurent mais, par contre, elles s'adaptent en cas de diminution lente de la pression en oxygène [2] et peuvent survivre, quiescentes, durant des périodes très prolongées [6]. Pour des raisons encore inconnues, la partie centrale du tuberculome, la nécrose caséuse, est susceptible de se ramollir et d'être éliminée.

Lorsque ce tuberculome est dans le poumon, il se forme une caverne. Cette zone nécrotique est bien oxygénée et constitue un milieu de culture idéal pour les bactéries encore vivantes présentes dans ce tissu. Elles prolifèrent dans ce milieu de culture, restent extra-cellulaires, alors qu'elles étaient intracellulaires ou intra-caséum dans un environnement hypoxique. Elles sont surtout beaucoup plus nombreuses et susceptibles d'infecter d'autres tissus et d'autres personnes.

II. MÉTABOLISME BACTÉRIEN

En se basant sur ces connaissances, nous avons émis l'hypothèse qu'il existait des chaînes métaboliques spécifiques durant la phase de croissance des bactéries au cours de l'infection par *M. tuberculosis* ou, du moins, une augmentation de la production de certaines molécules, et que celles-ci pouvaient induire des réponses immunitaires plus intenses et être immuno-dominantes durant cette phase. Des cobayes ont donc été

infectés par *M. tuberculosis* ou immunisés soit par le BCG⁴ vivant, soit par le BCG tué associé à de l'adjuvant de Freund. Les protéines libérées dans le milieu de culture lors de la croissance des bactéries *in vitro* ont été collectées, concentrées, puis éprouvées par rapport aux réponses immunitaires des animaux. Seules, les molécules ayant induit des réponses immunitaires intenses chez les animaux immunisés par des bactéries vivantes ont été retenues. Par contre, les molécules reconnues par les réponses des animaux immunisés par des bactéries tuées ont été éliminées. Ce double criblage de sélection et de contre sélection a permis de retenir un complexe de molécules de masse apparente 45/47 kDa (déterminée en gel de polyacrylamide) [8].

III. ANTIGÈNE APA

Ces molécules de 45/47 kDa ont été purifiées, leur séquence amino-terminale définie et le gène correspondant a été séquencé [5]. La masse moléculaire calculée est de 28.780 Da. La différence importante avec la masse apparente déterminée en gel est due à la composition en acides aminés. La présence de nombreuses prolines (20% des acides aminés) crée une « rigidité » des molécules qui retarde leur migration en gel d'électrophorèse. Cet antigène a été dénommé APA (Antigène Proline Alanine), en référence à sa composition. Son rôle dans le métabolisme des bactéries n'est pas connu. L'inactivation de ce gène n'a pas eu d'effet mesurable sur la croissance *in vitro* ou *in vivo* dans les modèles expérimentaux d'infection. A l'inverse, cette inactivation conduit à une diminution importante de la fixation des bactéries sur les cellules épithéliales, en particulier les cellules de la vessie. Il existe une séquence peptidique particulière sur la molécule qui assure la fixation de la fibronectine. Dans les modèles de cancers de la vessie, l'activité antitumorale du BCG est diminuée ou abolie lorsque le gène APA est inactivé [11].

Les molécules APA sont glycosylées. Des résidus mannose (mono, di et tri-mannose), sont liés de façon covalente sur des thréonines dans la partie amino-terminale et dans la partie carboxy-terminale de la chaîne peptidique. Ces résidus mannose jouent un rôle important et déterminant dans l'antigénicité de ces molécules chez le cobaye [4, 9]. L'analyse par spectrométrie de masse montre que ces molécules synthétisées par *M. tuberculosis*, *M. bovis* ou le BCG sont identiques. Cette identité des spectres de masse des molécules provenant d'espèces différentes incite à considérer que cette glycosylation est déterminante pour la physiologie des bactéries, sans qu'il soit possible de mieux préciser ce point.

Enfin, une dernière considération à retenir est que ces molécules APA sont synthétisées et sécrétées par les bactéries seulement lors de leur multiplication. Dans un travail récent, il a été montré que des bactéries vivantes, maintenues dans un milieu ne permettant pas leur multiplication, synthétisent pour l'essentiel (99,..%) les mêmes molécules que les bactéries en

⁴ Les bactéries constituant le vaccin BCG se multiplient après l'injection intradermique ou sous-cutanée. Cette phase de multiplication de 2 à 3 semaines est indispensable pour induire une immunisation protectrice. En l'absence de multiplication, l'immunisation existe mais il n'y a pas d'immunisation protectrice, de vaccination.



croissance active. Seules, quelques molécules particulières sont synthétisées lorsque les bactéries arrêtent leur multiplication et modifient leur métabolisme ; ces bactéries vivantes en état de quiescence, arrêtent de synthétiser les molécules APA [1].

IV. DIAGNOSTIC DE TUBERCULOSE ACTIVE

L'utilisation de ces molécules APA dans un but de diagnostic de tuberculose active est totalement justifiée par ces connaissances du métabolisme bactérien. Nous avons ainsi comparé les réponses des lymphocytes T sanguins collectés chez des sujets témoins sensibilisés, chez des sujets contacts et chez des sujets atteints de tuberculose, vis-à-vis de la PPD⁵ et vis-à-vis d'APA.

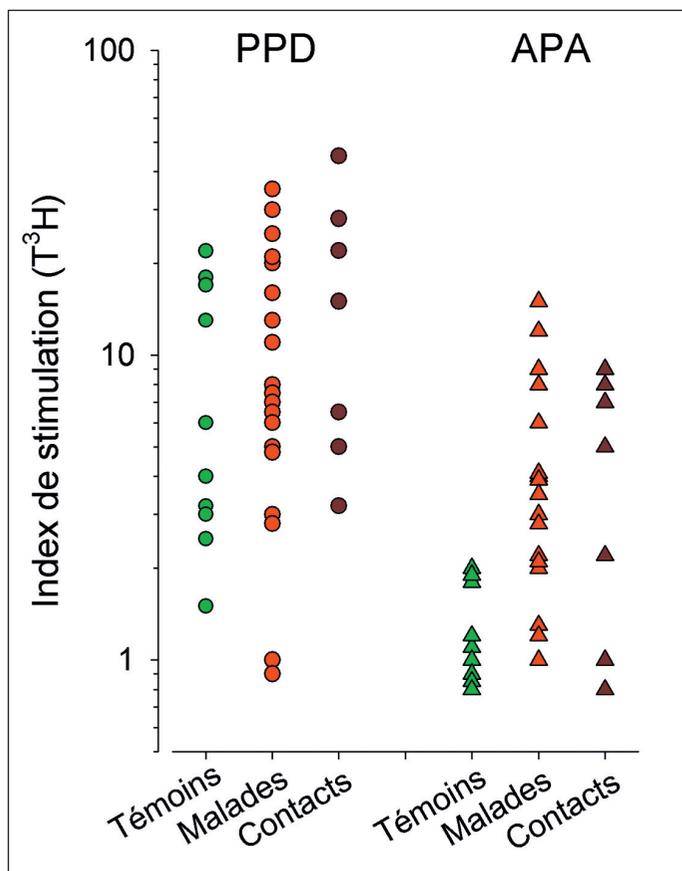


Figure 1 : Les leucocytes sanguins de sujets sensibilisés (en vert), ayant été infectés par *M. tuberculosis* et non malades, de sujets malades (en rouge), présentant une tuberculose pulmonaire ou de sujets contacts (en marron), vivant au contact d'un malade, ont été mis en culture durant 5 jours en présence de PPD (20µg/ml) (cercles) ou de APA (10µg/ml) (triangles) ou sans antigène.
La synthèse d'ADN a été évaluée par la mesure de l'incorporation de thymidine tritiée (T^3H) durant 24h. Les résultats sont rapportés par l'index de stimulation calculé pour chaque culture par la formule (index = incorporation en présence d'antigène/incorporation sans antigène).

Les résultats présentés dans la figure 1 indiquent que la réponse, vis-à-vis de la PPD, des lymphocytes T des sujets sensibilisés est identique à celle observée pour les sujets contacts ou pour les sujets tuberculeux. Ce résultat est « classique » ; les antigènes présents dans la PPD ne permettent pas de stimuler des lymphocytes particuliers présents en plus grand nombre chez les sujets malades. A l'inverse, les molécules APA stimulent peu fréquemment les lymphocytes des sujets sensibilisés et plus fréquemment les lymphocytes des sujets contacts et des sujets malades.

Ces résultats montrent que des antigènes libérés par les bactéries, lors de leur croissance chez les sujets malades, sont des antigènes qui devraient permettre de mettre au point un test de diagnostic de tuberculose active.

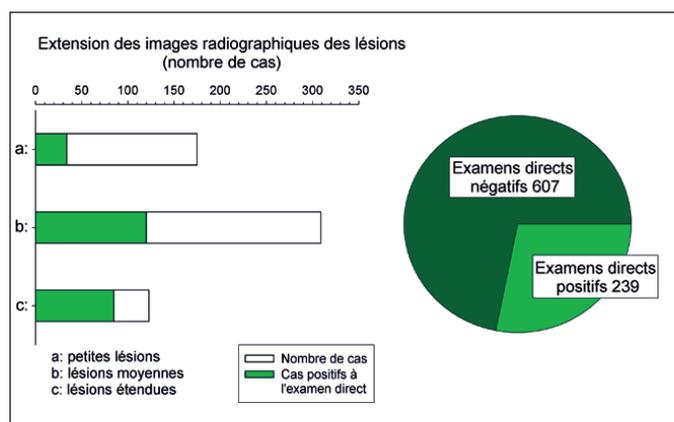


Figure 2 : Résultats de l'examen direct des crachats pour 846 malades, hospitalisés pour tuberculose dans un hôpital proche de Paris, en fonction de l'étendue des lésions radiographiques.

L'examen direct des crachats était positif dans moins de 30% des cas, alors que les conditions techniques étaient optimales (prélèvements des crachats près du laboratoire, incluant les crachats du matin, au réveil, 3 jours successifs, examen par microscopie à fluorescence après homogénéisation et concentration).

Remarque : il existe de nombreux examens négatifs, plus d'un quart des cas, pour les malades présentant des tuberculoses pulmonaires étendues.

La difficulté du diagnostic de la tuberculose doit être rappelée. Dans la figure 2, pour des malades tuberculeux, hospitalisés et qui vont être traités, l'examen classique de recherche des bactéries présentes dans les crachats n'est positif que dans 30% des cas. Dans les cas de tuberculoses pulmonaires étendues, la fréquence des examens négatifs n'est pas négligeable. Aussi, un test de diagnostic basé sur la réponse des lymphocytes T à des

⁵ Purified Protein Derivative. Il ne s'agit pas d'un antigène purifié mais d'un enrichissement en protéines et peptides présents dans la tuberculine.



antigènes libérés lorsque les bactéries se multiplient pourrait-il apporter au clinicien un argument biologique qui, souvent, lui manque quand il commence un traitement anti-tuberculeux.

CONCLUSION

Les molécules APA, sécrétées dans le milieu de culture seulement lorsque les bactéries se divisent, constituent un

« antigène » pour de nombreux lymphocytes T circulants. L'utilisation des ces molécules APA comme antigène pour le diagnostic devrait permettre de différencier les infections récentes, les primo-infections et les tuberculoses actives, des sensibilisations. Un tel essai apporterait une aide diagnostique aux cliniciens, d'autant que la technique d'utilisation pourrait en être simple, proche de celle utilisée pour des tests déjà commercialisés avec des antigènes qui différencient les sensibilisations par le BCG ou par *M. tuberculosis*.

BIBLIOGRAPHIE

1. BETTS JC *et al.* Evaluation of a nutrient starvation model of *Mycobacterium tuberculosis* persistence by gene and protein expression profiling. *Mol Microbiol.* 2002 **43**:717-31.
2. DUBOS R J. Effect of the composition of the gaseous and aqueous environments on the survival of tubercle bacilli *in vitro*. *J Exp Med.* 1953 **97**: 357-366.
3. HARMSSEN A G B, MUGGENBURG A *et al.* The role of macrophages in particle translocation from lungs to lymph nodes. *Science.* 1985 **230**: 1277-1280.
4. HORN C *et al.* Decreased capacity of recombinant 45/47-kDa molecules (Apa) of *Mycobacterium tuberculosis* to stimulate T lymphocyte responses related to changes in their mannosylation pattern. *J Biol Chem.* 1999 **274**: 32023-30.
5. LAQUEYRERIE A *et al.* Cloning, sequencing, and expression of the *apa* gene coding for the *Mycobacterium tuberculosis* 45/47-kilodalton secreted antigen complex. *Infect Immun.* 1995 **63** :4003-10.
6. MARCHAL G. Recently transmitted tuberculosis is more frequent than reactivation of latent infections. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1997 **1**:192
7. RILEY R L. The J. Burns Amberson lecture. Aerial dissemination of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc Pulmon Dis.* 1957 **76**: 931-941.
8. ROMAIN F *et al.* Identification of a *Mycobacterium bovis* BCG 45/47-kilodalton antigen complex, an immunodominant target for antibody response after immunization with living bacteria. *Infect Immun.* 1993 **61**:742-50.
9. ROMAIN F *et al.* Deglycosylation of the 45/47-kilodalton antigen complex of *Mycobacterium tuberculosis* decreases its capacity to elicit *in vivo* or *in vitro* cellular immune responses. *Infect Immun.* 1999 **67**: 5567-72.
10. WAYNE L G and SOHASKEY C D. Nonreplicating persistence of *Mycobacterium tuberculosis*. *Annu Rev Microbiol.* 2001 **55**: 139-163.
11. ZHAO W, SCHOREY J S *et al.* Role of a bacillus Calmette-Guerin fibronectin attachment protein in BCG-induced antitumor activity. *Int J Cancer* 2000 **86**: 83-88.



DISSEMINATION EXTRA-PULMONAIRE - vers de nouveaux vaccins et outils diagnostiques de la tuberculose -

Camille LOCHT¹, Françoise MASCART²
¹INSERM U629, Institut Pasteur de Lille, Lille
²Hôpital ERASME, Université Libre de Bruxelles, Bruxelles

RÉSUMÉ

Face à l'ampleur du problème de la tuberculose à l'échelle mondiale, nous sommes encore relativement dépourvus de moyens suffisamment efficaces de lutte contre ce fléau. Des molécules anti-tuberculeuses existent, mais leur application reste lourde et difficile à mettre en oeuvre. Un vaccin, le BCG (Bacille de Calmette et Guérin), a été mis au point au début du 20^e siècle, mais son efficacité a été globalement estimée à seulement 50 %. Enfin, le diagnostic de la tuberculose reste difficile, surtout celui de l'infection latente à *Mycobacterium tuberculosis*. Le développement de stratégies plus efficaces est freiné par le manque de connaissance sur les mécanismes moléculaires et cellulaires de la pathogenèse de la tuberculose. Bien que le macrophage alvéolaire soit un habitat privilégié de *M. tuberculosis*, d'autres cellules, dont le rôle a longtemps été négligé, peuvent également être importantes. Une adhésine spécifique pour les cellules non-phagocytaires, appelée « Heparin-binding haemagglutinin » (HBHA), a été identifiée à la surface du bacille tuberculeux. Le domaine C-terminal de cette protéine contient des motifs répétés riches en lysines qui sont fonctionnellement importantes pour l'interaction avec les sucres sulfatés à la surface des cellules épithéliales. Ces lysines sont méthylées afin de protéger ce domaine contre des dégradations protéolytiques. Par la construction de mutants isogéniques, il a été montré que la HBHA est impliquée dans la dissémination extra-pulmonaire de l'infection par *M. tuberculosis*, ce qui pourrait conduire à l'établissement de l'infection latente. Contrairement aux patients tuberculeux, les réponses immunitaires chez les sujets infectés mais non-malades, se caractérisent par une forte production d'interféron gamma (IFN- γ) en réponse à la HBHA, ainsi que par des activités cytotoxiques et bactéricides, suggérant que **la HBHA puisse être utilisée pour l'immuno-diagnostic de l'infection latente et qu'elle soit un antigène protecteur**. La nature protectrice de la HBHA a en effet pu être établie dans des modèles murins. Curieusement, elle dépend de la nature méthylée de la protéine.

I. INTRODUCTION

Le BCG (Bacille de Calmette et Guérin), mis au point au début du 20^{ème} siècle, est actuellement encore le seul vaccin utilisé contre la tuberculose. Bien que le BCG soit un des vaccins les plus employés au monde et que des traitements efficaces contre la maladie existent et soient utilisés, la tuberculose reste toujours une des premières causes de mortalité à étiologie unique. D'après les estimations de l'Organisation Mondiale de la Santé, chaque année, 2 millions de personnes décèdent de la tuberculose et 8 à 10 millions de nouveaux cas sont répertoriés à travers le monde. Les moyens de contrôle de l'affection actuellement à notre disposition sont limités. En effectuant une grande méta-analyse, COLDITZ *et al.* [1] ont évalué l'efficacité globale du BCG à environ 50 %, mais, selon les essais cliniques, cette efficacité est extrêmement hétérogène et varie de 0 % à 90 %. A côté des issues graves et mortelles de l'infection à *Mycobacterium tuberculosis*, environ deux milliards de personnes (1/3 de la population mondiale) sont actuellement infectées par ce germe, bien que ces personnes ne souffrent généralement pas d'une tuberculose active. Elles risquent de développer la maladie et constituent donc un réservoir silencieux mais important du bacille tuberculeux.

Les difficultés à contrôler la tuberculose sont liées à de nombreux facteurs, aussi bien scientifico-médicaux que socio-économiques. Il est clair que cette maladie est essentiellement (mais pas exclusivement) une maladie de la pauvreté, aussi bien dans les pays en voie de développement, que dans les grandes villes du monde occidental. L'intérêt porté par les grands complexes pharmaceutiques, exerçant leurs activités essentiellement pour les groupes sociaux « solvables », voire « profitables », est par conséquent très limité. Par ailleurs, la pathogenèse de la tuberculose est extrêmement complexe, et l'infection à *M. tuberculosis* peut aboutir à des signes cliniques hautement variables, allant d'une infection cliniquement silencieuse jusqu'à des symptômes d'une infection sévère pouvant évoluer vers la mort. Tous les organes peuvent être atteints par une infection à *M. tuberculosis*, bien que la tuberculose pulmonaire soit la forme grave la plus fréquente de la maladie. A cela s'ajoute la difficulté de diagnostiquer la tuberculose, surtout l'infection latente, caractérisée par la présence du bacille à bas bruit sans manifestation clinique. L'infection latente représente de loin la suite principale d'un contact avec *M. tuberculosis*. Il est estimé que 90 à 95% des personnes infectées restent cliniquement silencieuses et ne développeront pas la maladie au cours de leur vie. L'infection latente est donc la règle et la mala-

¹ INSERM U629, Institut Pasteur de Lille, 1, rue du Prof. Calmette, F-59019 Lille Cedex, France, Tél. (+33) 3 20 87 11 51 ; téléc. (+33) 3 20 87 11 58 ; courriel : camille.locht@pasteur-lille.fr

² Laboratoire de Vaccinologie et d'Immunologie Mucosale, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, 808, route de Lennik, B-1070 Bruxelles, Belgique, Tél. (+32) 2 555 34 67 ; téléc. (+32) 2 555 44 99 ; courriel : fmascart@ulb.ac.be



die active est l'exception. Cet état de fait montre cependant que les réponses immunitaires de la plupart des personnes infectées sont capables de contrôler l'infection, sans pour autant pouvoir éliminer le germe, ce qui donne, en principe, un énorme espoir pour le développement de vaccins dont l'efficacité devrait approcher les 90 à 95 %. Cependant, les bases moléculaires et cellulaires de cette pathogénie très complexe sont encore très peu connues, malgré une littérature surabondante sur le sujet. Par conséquent, le développement de nouveaux outils de contrôle, que ce soient de nouveaux vaccins, de nouveaux moyens de diagnostic ou des nouvelles molécules thérapeutiques, est encore largement basé sur des approches empiriques.

L'impasse dans laquelle nous nous trouvons pour lutter plus efficacement contre la tuberculose nous montre donc qu'il est important de revoir les différentes étapes de l'infection à l'échelle moléculaire et cellulaire, afin d'imaginer de nouvelles approches et rechercher des stratégies plus probantes, basées sur une meilleure connaissance de l'adversaire. Parmi les questions majeures :

- Pourquoi la majorité des personnes infectées ne développent-elles pas la maladie ?
- Quelles sont les différences immunologiques entre les patients tuberculeux et les personnes infectées mais en bonne santé ?
- Ces différences peuvent-elles être utilisées pour diagnostiquer l'infection latente ?
- Pourquoi le BCG ne protège-t-il globalement qu'à 50 % et pourquoi son efficacité est-elle si variable ? Dans quelle situation protège-t-il, dans quelle situation ne protège-t-il pas ?

II. LES ETAPES INITIALES DE L'INFECTION PAR *M. TUBERCULOSIS*

Comme pour toute infection bactérienne, les interactions du germe avec les premières cellules cibles sont généralement déterminantes pour le développement ultérieur de l'infection. Dans le cas de la tuberculose, l'hôte est infecté par un aérosol contenant des gouttelettes de quelques micromètres comportant une à trois bactéries. A cause de leur petite taille, ces gouttelettes ont la capacité de pénétrer profondément dans les alvéoles pulmonaires. Elles y rencontrent les macrophages alvéolaires et les cellules de l'épithélium pulmonaire.

L'interaction de *M. tuberculosis* avec les macrophages a été étudiée de manière intensive pendant ces dernières décennies. *M. tuberculosis* montre un tropisme important pour les macrophages alvéolaires et il est capable de modifier leur comportement pendant l'infection. En véritables éboueurs, les macrophages contiennent habituellement tout un arsenal permettant d'éliminer tout pathogène entrant, une fois ingéré par la cellule et contenu dans les phagosomes. Ce mécanisme de défense de l'hôte implique la maturation du phagosome et sa fusion avec le lysosome qui déverse les enzymes lytiques et autres molécules permettant l'élimination du pathogène. Une infection par *M. tuberculosis* induit cependant un arrêt de la maturation du phagosome, permettant à la mycobactérie de survivre dans le phagosome et d'empêcher la stimulation de la réponse immunitaire adaptative par l'inhibition de l'expression de surface du complexe majeur d'histocompatibilité [15].

Les mycobactéries peuvent se multiplier dans les macrophages et finir par lyser cette cellule hôte. Elles sont ensuite ingérées par d'autres macrophages qui ont migré vers le site de l'infection. Ceux-ci étant également incapables d'éliminer le germe, l'infection peut progresser jusqu'à la formation d'un granulome qui réussit finalement à limiter, voire arrêter la croissance bactérienne. Il a été proposé que les quelques bactéries survivantes dans ces granulomes entrent dans un état non-répliatif et hypométabolique et que cet état physiologique de la mycobactérie correspond à l'infection latente qui peut subsister pendant des dizaines d'années. Pour des raisons encore mal connues, dans 5 % à 10 % des cas, ces bactéries en dormance pourraient se réactiver et induire une tuberculose active.

III. INTERACTION DE *M. TUBERCULOSIS* AVEC DES CELLULES AUTRES QUE LES MACROPHAGES

Un certain nombre d'autres observations, en partie déjà anciennes, doivent aujourd'hui compléter notre vision de la pathogénèse de la tuberculose. OPIE et ARONSON [10] avaient montré, dans les années 1920, que les granulomes primaires étaient essentiellement stériles, malgré la présence de nombreuses bactéries mises en évidence par coloration. En revanche, des bactéries vivantes ont pu être récupérées en grande quantité à partir de tissus apparemment sains chez un sujet présentant une infection latente et étant décédé d'une cause autre que la tuberculose. Ces observations ont été confirmées par d'autres investigateurs [2, 3] et suggèrent que les bactéries se trouvant à l'extérieur des granulomes primaires peuvent constituer un réservoir important pour la tuberculose réactivée. La nature des cellules contenant ces bactéries vivantes est restée longtemps inconnue. Il y a quelques années, HERNANDEZ-PANDO *et al.* [4] ont finalement pu montrer, par l'utilisation d'une technique de PCR *in situ*, que des cellules non-phagocytaires, telles que les cellules épithéliales (les pneumocytes), les cellules endothéliales et les fibroblastes pouvaient contenir des quantités importantes de mycobactéries. Ces cellules peuvent se trouver à des sites relativement éloignés du site de l'infection primaire. Ainsi, des cellules autres que des macrophages peuvent jouer un rôle important dans la pathogénèse de la tuberculose ou dans l'infection latente. La capacité de *M. tuberculosis* à adhérer *in vitro* et à pénétrer dans ces cellules avait déjà été montrée, il y a plus de 50 ans [16] ; cependant le rôle physiopathologique de ce type d'interaction n'était pas connu.

Rôle des sucres sulfatés

MENOZZI *et al.* [9] ont montré que l'interaction de *M. tuberculosis* avec les fibroblastes ou les cellules épithéliales peut être inhibée par des sucres sulfatés tels que l'héparine ou le dextran sulfaté alors que le dextran non-sulfaté n'inhibe pas cette interaction. Par ailleurs, ces sucres sulfatés n'inhibent pas l'interaction de la bactérie avec les macrophages, indiquant qu'il existe un mécanisme moléculaire propre et spécifique à l'interaction de *M. tuberculosis* avec les cellules autres que les



macrophages. Les expériences d'inhibition par les sucres sulfatés suggèrent aussi que les mycobactéries expriment à leur surface des adhésines capables de se lier aux sucres sulfatés. Une autre possibilité est que les mycobactéries contiennent à leur surface des sucres sulfatés pouvant être reconnus par des récepteurs des cellules épithéliales. Un fractionnement d'extrait mycobactérien par l'Héparine-Sépharose a montré que *M. tuberculosis* produit une protéine d'un poids moléculaire apparent d'environ 28 kDa capable de fixer l'héparine. La protéine purifiée est capable d'agglutiner les globules rouges de lapin et cette activité d'hémagglutination peut également être inhibée par la présence de sucres sulfatés. Par conséquent, la protéine a été appelée « Heparin-binding haemagglutinin » (HBHA). Un marquage par des anticorps monoclonaux anti-HBHA a montré la présence de cette protéine à la surface des mycobactéries, une localisation compatible avec son activité d'adhésine.

Séquence de la HBHA

La protéine HBHA est structurée en deux domaines, un domaine N-terminal formant environ les 3/4 de la protéine, et un domaine C-terminal riche en lysines présentes sous forme de motifs répétés contenant essentiellement des lysines, des alanines et des prolines [8]. Par ailleurs, cette région C-terminale subit une modification post-traductionnelle qui s'est avérée être une méthylation très complexe [14]. La méthylation semble protéger la région C-terminale de la HBHA contre les dégradations protéolytiques, connues pour s'attaquer préférentiellement à des régions riches en acides aminés basiques, telles que les lysines et les arginines. Cette protection semble être importante car, contrairement à la région N-terminale, la région C-terminale de la HBHA est exposée à la surface de la bactérie, et les motifs répétés riches en lysines jouent un rôle important dans l'adhérence aux cellules épithéliales [13]. En effet, des dérivés de la HBHA dont la région C-terminale a été éliminée par délétion génétique ne se lient plus ni à l'héparine ni aux cellules épithéliales. Par contre, quand cette région riche en lysines est greffée sur une protéine qui, normalement, n'adhère pas à l'héparine ou à la surface des cellules épithéliales, celle-ci acquiert des propriétés d'adhérence avec une affinité très proche de celle de la HBHA complète.

IV. LA CELLULE ÉPITHÉLIALE ET LA DISSÉMINATION EXTRAPULMONAIRE

• Approche *in vitro* par biologie moléculaire

Afin d'identifier les étapes de la pathogenèse faisant intervenir les interactions entre *M. tuberculosis* et les cellules autres que les macrophages, des mutants isogéniques ont été générés [12]. Un fragment d'ADN comportant le gène *hbhA* et les régions flanquant ce gène a d'abord été isolé du chromosome mycobactérien. Le gène *hbhA* contenu sur ce fragment a ensuite été interrompu par l'insertion d'un fragment codant la résistance à la kanamycine. Ces molécules d'ADN recombinant

ont alors été introduites dans la souche BCG Pasteur et dans un isolat clinique de *M. tuberculosis*. Dans les deux cas, on a isolé des souches résistantes à la kanamycine dont le gène *hbhA* sauvage avait été remplacé par la version interrompue³.

Une analyse à l'aide d'anticorps dirigés contre la HBHA a montré que les deux souches dont le gène sauvage avait été remplacé par le gène interrompu ne produisent en effet plus de HBHA. Ces souches ont ensuite été complémentées par une version sauvage du gène à l'aide d'un plasmide répliquatif contenant le gène *hbhA* complet. Cette complémentation a en effet pu restaurer la production de la HBHA chez les souches mutées.

Chacune des trois souches, sauvage, mutée et complémentée, pour chacune des espèces BCG et *M. tuberculosis* a ensuite été testée dans un modèle d'adhérence cellulaire *in vitro*. L'absence de HBHA n'affecte pas l'adhérence aux cellules de la lignée macrophagique, ni leur invasion, ni la multiplication bactérienne au sein de ces cellules, car le comportement des souches sauvages est identique à celui des souches mutées ou complémentées. Par contre, l'interruption du gène *hbhA* affecte fortement l'adhérence du BCG et de *M. tuberculosis* aux cellules épithéliales de type A549. La complémentation de la mutation a restauré leur capacité à adhérer aux cellules A549 à un niveau comparable à celui de la souche sauvage. **Cette approche génétique confirme donc le rôle important joué par la HBHA dans l'interaction avec les cellules autres que les macrophages, et en particulier avec les cellules épithéliales.** Une fois les mutants internalisés dans les cellules A549, leur croissance intracellulaire est semblable à celle des souches sauvages et complémentées, montrant que la HBHA intervient dans la phase initiale de l'adhérence et ne semble pas jouer un rôle dans la croissance intracellulaire.

• Modèle murin

L'existence des souches mutées et complémentées a permis d'aborder le rôle de la HBHA et de son interaction avec les cellules épithéliales dans la pathogenèse de la tuberculose en utilisant un modèle murin d'infection. Après infection par voie nasale, la colonisation des voies respiratoires a été suivie en fonction du temps. La mutation affectant le gène *hbhA* ne semble pas affecter de manière importante la colonisation des poumons, car les courbes de croissance des mutants dans les poumons sont semblables à celles des souches sauvages et complémentées. Cependant, quand la colonisation de la rate et du foie de ces mêmes souris a été analysée, une grande différence entre les souches mutantes et sauvages/complémentées a pu être mise en évidence. Les souches mutantes colonisent ces organes beaucoup moins efficacement que les souches sauvages et complémentées, suggérant, soit que la HBHA intervient dans la colonisation d'organes autres que les poumons *per se*, soit qu'elle joue un rôle important dans le passage des voies respiratoires vers d'autres organes, en d'autres termes dans la dissémination extra-pulmonaire. Afin de distinguer entre ces deux hypothèses, des infections par voie intraveineuse ont été réalisées. L'infection par cette voie abolit totalement la différence

³ Cet échange allélique avait eu lieu grâce aux recombinaisons homologues entre les régions flanquant le gène *hbhA* chromosomique et celles de la version interrompue.



entre les souches quant à la colonisation de la rate ou du foie. Ces observations montrent donc que la HBHA n'intervient pas directement dans la colonisation des organes autres que le poumon, mais qu'elle est un facteur clé de la dissémination extra-pulmonaire.

Ces observations ont été confirmées par le traitement des souches sauvages par des anticorps monoclonaux anti-HBHA. Une incubation de *M. tuberculosis*, souche sauvage, en présence des anticorps anti-HBHA avant infection par voie nasale n'affecte pas la colonisation pulmonaire, mais diminue très fortement la colonisation de la rate et du foie. En revanche, le traitement de la souche sauvage par les anticorps ne modifie pas la colonisation de ces organes après infection par voie intraveineuse.

Ces expériences montrent aussi que le passage par les macrophages alvéolaires n'est pas indispensable à la dissémination extra-pulmonaire. En effet, un passage des mycobactéries sauvages chargées en anticorps anti-HBHA dans les macrophages alvéolaires aurait décroché ces anticorps. L'ensemble de ces données montre donc que (i) la dissémination extra-pulmonaire fait intervenir l'interaction des mycobactéries avec les cellules épithéliales *via* la HBHA et que (ii) cette étape peut survenir très tôt lors de l'infection et ne nécessite pas de passage par les macrophages. Ces données suggèrent que, lors des étapes initiales de l'infection pulmonaire par *M. tuberculosis*, une partie des bactéries est prise en charge par les macrophages alvéolaires, ce qui conduirait finalement à la formation de granulomes contenant de grandes quantités de mycobactéries, essentiellement non-viables. En même temps, une autre partie des bactéries pénétrerait dans les cellules épithéliales, ce qui conduirait à la dissémination extra-pulmonaire et à l'infection latente.

V. RÉPONSES IMMUNITAIRES CONTRE LA HBHA

En tant que facteur clé intervenant dans une étape importante de la pathogenèse de la tuberculose, la HBHA peut constituer une cible intéressante pour le système immunitaire de l'hôte infecté. Une forte réponse immunitaire contre la HBHA a en effet pu être mise en évidence chez les personnes présentant une infection latente par *M. tuberculosis* [7]. Cette réponse est à la fois humorale et cellulaire. De manière intéressante, une différence importante a pu être décelée entre les sujets infectés de manière latente et les patients souffrant d'une tuberculose active. Chez les patients tuberculeux, la réponse humorale est forte, alors que la réponse cellulaire, caractérisée par la production d'IFN- γ suite à une stimulation *in vitro* de leurs leucocytes périphériques est très faible. En revanche, la réponse cellulaire chez les sujets infectés mais en bonne santé est très importante. La HBHA constitue donc potentiellement un antigène capable de distinguer l'infection latente de la tuberculose active. Pour d'autres antigènes mycobactériens, tels que l'ESAT-6, la réponse cellulaire est aussi forte, voire plus forte, chez les patients tuberculeux que chez les sujets infectés non-malades. La HBHA présente donc les caractéristiques d'un bon antigène de diagnostic de l'infection latente.

Une caractérisation plus approfondie de la réponse immunitaire contre la HBHA au cours de l'infection latente a montré que l'IFN- γ en réponse à l'antigène spécifique est produit à la fois par les lymphocytes CD4⁺ et par les lymphocytes CD8⁺. L'utilisation d'anticorps bloquant les molécules présentatrices du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) a montré que les anticorps contre chacune des deux classes I et II du MHC inhibent la production d'IFN- γ en réponse à la HBHA [7]. Le MHC de classe I présente généralement les antigènes aux cellules CD8⁺ et le MHC de classe II les présente généralement aux cellules CD4⁺. Depuis de nombreuses années nous savons que les réponses immunitaires à médiation cellulaire plutôt que les réponses humorales sont impliquées dans la protection contre la tuberculose et que la production d'IFN- γ joue un rôle essentiel dans cette protection [5]. Le fait que les sujets infectés non-malades qui, pour la plupart, sont donc protégés par leur réponse immunitaire adéquate à l'infection naturelle, produisent des quantités importantes d'IFN- γ en réponse spécifique à la HBHA, alors que les patients souffrant d'une tuberculose active qui, par définition, ne sont pas protégés, ne le font pas, suggère que la réponse cellulaire à la HBHA joue un rôle important dans la protection contre la maladie.

Cependant, la production d'IFN- γ , bien qu'essentielle, n'est pas un mécanisme effecteur suffisant pour une immunité protectrice contre la tuberculose. D'autres mécanismes, en particulier ceux exprimés par les cellules CD8⁺, sont également importants [6]. Outre la production de l'IFN- γ permettant d'activer les macrophages qui contiennent les bacilles tuberculeux, ces cellules peuvent exercer une activité de cytotoxicité directe envers les cellules contenant les bacilles et une activité bactéricide. Une caractérisation plus approfondie de l'activité des cellules T CD8⁺ chez les sujets présentant une tuberculose latente a montré en effet que celles-ci expriment toutes ces activités de manière HBHA-spécifique [18], soutenant davantage l'hypothèse qu'une réponse à médiation cellulaire spécifique de la HBHA et dépendant à la fois des cellules T CD4⁺ et des cellules T CD8⁺ représente un mécanisme protecteur contre la tuberculose.

Cette hypothèse a été testée dans des modèles murins d'infection d'épreuve par voie intraveineuse [17] ou aérosol [11]. Trois administrations de 5 μ g de HBHA espacées de 2 semaines en présence d'adjuvant induisent une protection aussi importante qu'une vaccination par le BCG dans un modèle où la charge bactérienne est évaluée dans les organes, tels que le poumon et la rate, 6 à 8 semaines après l'infection d'épreuve par une souche virulente de *M. tuberculosis* [17]. Le nombre de bactéries présentes dans la rate et dans le poumon était aussi faible chez les souris immunisées par la HBHA que chez celles immunisées par le BCG, tandis qu'environ 10 fois plus de bactéries étaient présentes dans ces organes chez les souris non-immunisées ou celles qui avaient reçu l'adjuvant seul comme contrôle négatif.

Curieusement, uniquement la forme native, naturellement méthylée, induit la protection, alors qu'une forme recombinante, non-méthylée ne le fait pas. La méthylation de la HBHA s'avère aussi être importante pour la mise en évidence des réponses cellulaires chez les sujets humains présentant une infection latente [17]. L'incubation des lymphocytes périphé-



riques de ces sujets en présence de la forme méthylée de la HBHA induit une production d'IFN- γ beaucoup plus élevée que l'incubation de ces cellules avec la forme non-méthylée. Les mécanismes qui sont à la base de cette différence ne sont pas encore totalement élucidés. Il est possible que la partie méthylée de la HBHA constitue les épitopes protecteurs. D'un autre côté, la méthylation pourrait altérer la présentation même d'épitopes non-méthylés et cette action sur la présentation pourrait être importante pour la réponse protectrice. La méthylation ne semble pas influencer l'immunogénicité de la HBHA *per se*, car la forme non-méthylée induit la même quantité d'anticorps anti-HBHA et la même quantité d'IFN- γ en réponse spécifique à la HBHA que la forme méthylée. Par contre, seule la vaccination avec la forme méthylée induit une production d'IFN- γ suite à une stimulation des splénocytes de souris mises en présence de macrophages infectés par *M. tuberculosis*, suggérant que c'est uniquement sous sa forme méthylée que la HBHA est reconnue par le système immunitaire en cas d'infection. Puisque la partie méthylée de la protéine est exposée à la surface de la bactérie [9], ces observations conduisent à penser que la partie méthylée de la protéine constitue en fait les épitopes protecteurs. Des études à l'aide de peptides couvrant la totalité de la protéine semblent aller dans le même sens [17].

VI. CONCLUSION

L'identification de la HBHA comme facteur de dissémination extra-pulmonaire et la caractérisation de ses propriétés immunologiques, à la fois chez la souris et chez l'homme infecté, non-malade, ouvrent de nouvelles perspectives dans la lutte contre la tuberculose. D'une part, une des étapes clés dans la pathogenèse de la maladie a pu être élucidée et l'importance de l'interaction de *M. tuberculosis* avec des cellules autres que les macrophages dans la dissémination extra-pulmonaire et l'infection latente a pu être établie. D'autre part, les propriétés immunologiques de la HBHA font de cet antigène un candidat attractif pour le développement de nouveaux tests immuno-diagnostiques de l'infection latente et de nouveaux vaccins contre la tuberculose. De nombreuses questions restent encore sans réponse, notamment :

- Pourquoi les patients souffrant de tuberculose montrent seulement une faible réponse cellulaire à la HBHA ?
- Quel est le rôle exact de la méthylation de la HBHA dans son immunogénicité/antigénicité ?
- Un vaccin sous-unitaire, comme la HBHA, pourrait-il assurer une couverture immunologique satisfaisante dans des situations où le BCG ne protège pas suffisamment ?

Nous espérons que dans les années à venir, des réponses à ces questions pourront être apportées.

ABSTRACT

In spite of the world-wide importance of the disease, the control measures against tuberculosis are still largely insufficient. Therapeutic anti-tubercle molecules are available, but cumbersome to implement with sufficient efficiency in many regions of the world. A vaccine, the Bacille de Calmette et Guérin (BCG), has been developed in the beginning of the 20th century, but its overall efficacy has been estimated to be only of approximately 50 %. Finally, the diagnosis of tuberculosis, and especially of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection, remains difficult. The development of more efficient strategies has been hampered by the lack of knowledge on the molecular and cellular mechanisms of the key steps in the pathogenesis of tuberculosis. Although the alveolar macrophages certainly represent a privileged habitat for *M. tuberculosis*, other cells, that have been largely overlooked, may also play an important role in the pathogenesis of the disease. A specific adhesin for non-phagocytic cells, named Heparin-binding haemagglutinin (HBHA), has been identified at the surface of the tubercle bacillus. The C-terminal domain of this protein is characterised by the presence of several lysine-rich repeats that are functionally important for the interaction of the protein with sulphated glycoconjugates at the surface of epithelial cells. These lysines are methylated, which protects this domain against proteolytic degradation. The construction of isogenic mutant strains has revealed that HBHA is involved in extra-pulmonary dissemination of the bacillus, which might lead to latency of infection. In contrast to patients with active tuberculosis, latently infected subjects show a strong IFN- γ response, as well as a cytotoxic and bactericidal response to HBHA, suggesting that this antigen may be helpful for the immuno-diagnosis of latent infection and that HBHA may be a protective antigen. The protective nature of this protein has been established in mouse models. Curiously, the protection depends crucially on the methylation pattern of the protein.



BIBLIOGRAPHIE

1. COLDITZ GW, BREWER TF, BERKEY CS *et al.* Efficacy of BCG vaccination in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *J Am Med Assoc.* 1994, **271**, 698-702.
2. FELDMAN WH, BAGGENSTOSS AH. The residual infectivity of the primary complex of tuberculosis. *Am J Pathol.* 1938, **14**, 473-490.
3. GRIFFITH AS. Types of tubercle bacilli in human tuberculosis. *J Pathol Bacteriol.* 1929, **32**, 813-840.
4. HERNANDEZ-PANDO R, JEYANATHAN M, MENGISTU G *et al.* Persistence of DNA from *Mycobacterium tuberculosis* in superficially normal lung tissue during latent infection. *Lancet.* 2000, **356**, 2133-2137.
5. KAUFMANN SHE. Protection against tuberculosis : cytokines, T cells and macrophages. *Ann Rheum Dis.* 2002, **61**, 54-58.
6. LAZAREVIC V, FLYNN J. CD8⁺ T cells in tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med.* 2002, **166**, 1116-1121.
7. MASUNGI C, TEMMERMAN S, VAN VOOREN J-P *et al.* Differential T and B cell responses against *Mycobacterium tuberculosis* heparin-binding hemagglutinin adhesin in infected healthy individuals and patients with tuberculosis. *J Infect Dis.* 2002, **185**, 513-20.
8. MENOZZI FD, BISCHOFF R, FORT E *et al.* Molecular characterization of the mycobacterial heparin-binding hemagglutinin, a mycobacterial adhesin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998, **95**, 12625-12630.
9. MENOZZI FD, ROUSE JH, ALAVI M *et al.* Identification of a heparin-binding hemagglutinin present in mycobacteria. *J Exp Med.* 1996, **184**, 229-1001.
10. OPIE EL, ARONSON JD. Tubercle bacilli in latent tuberculosis lesions and in lung tissue without tuberculous lesions. *Arch Pathol Lab Med.* 1927, **4**, 1-21.
11. PARRA M, PICKETT T, DELOGU G *et al.* The mycobacterial heparin-binding hemagglutinin is a protective antigen in the mouse aerosol challenge model of tuberculosis. *Infect Immun.* 2004, **72**, 6799-6805.
12. PETHE K, ALONSO S, BIET F *et al.* The heparin-binding haemagglutinin of *M. tuberculosis* is required for extrapulmonary dissemination. *Nature.* 2001, **412**, 190-194.
13. PETHE K, AUMERCIER M, FORT E *et al.* Characterization of the heparin-binding site of the mycobacterial heparin-binding hemagglutinin adhesin. *J Biol Chem.* 2000, **12**, 14273-14280.
14. PETHE K, BIFANI P, DROBECQ H *et al.* Mycobacterial heparin-binding hemagglutinin and laminin-binding protein share antigenic methyllysines that confer resistance to proteolysis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002, **99**, 10759-10764.
15. RUSSELL DG. *Mycobacterium tuberculosis*: here today, and here tomorrow. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001, **2**, 569-577.
16. SHEPARD CC. Growth characteristics of tubercule bacilli and certain other mycobacteria in HeLa cells. *J Exp Med.* 1957, **105**, 39-48.
17. TEMMERMAN S, PETHE K, PARRA M *et al.* Methylation-dependent T cell immunity to *Mycobacterium tuberculosis* heparin-binding hemagglutinin. *Nat Med.* 2004, **10**, 935-941.
18. TEMMERMAN ST, PLACE S, DEBRIE AS *et al.* Effector functions of heparin-binding hemagglutinin-specific CD8⁺ T lymphocytes in latent human tuberculosis. *J Infect Dis.* 2005, **192**, 226-232.



EPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE ET DE LA RÉSISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

Véronique VINCENT¹
Institut Pasteur, Paris

RÉSUMÉ

La tuberculose reste un problème majeur de Santé Publique au niveau mondial. On estime à 8,8 millions, le nombre de nouveaux cas de tuberculose par an et à 2 millions, le nombre de décès dus à cette maladie. L'épidémie de SIDA et l'augmentation de la résistance aux antituberculeux sont les facteurs les plus préoccupants auxquels doivent faire face les programmes de lutte contre la tuberculose.

I. EPIDÉMIOLOGIE DE LA TUBERCULOSE

A. DONNÉES MONDIALES

Environ un tiers de la population mondiale est infectée par les bacilles de la tuberculose. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 8,8 millions, le nombre de nouveaux cas de tuberculose par an et à 2 millions, le nombre de décès dus à cette maladie (données de 2002 [10]). Plus de 95% des cas et des décès surviennent dans les pays à faible revenu économique. A eux seuls, 22 pays totalisent 80% des cas de la planète. L'Asie du Sud-Est fait face à plus de 3 millions de cas, soit un tiers des cas mondiaux. C'est en Inde, en Chine et en Indonésie que l'on retrouve le plus grand nombre de patients avec respectivement 20%, 17% et 6% des cas mondiaux. Les chiffres sont tout aussi vertigineux pour l'Afrique sub-saharienne qui compte 2 millions de cas, soit plus d'un quart de l'ensemble des cas de tuberculose. L'incidence de la tuberculose dans cette sous-région est deux fois plus élevée qu'en Asie et dépasse les 350 cas pour 100.000 habitants [10, 11]. De même, si la majorité des décès dus à la maladie survient en Asie, le taux de mortalité par habitant le plus élevé au monde est en Afrique sub-saharienne. L'Amérique et l'Europe réunies ne comptent que 9% des cas mondiaux. Dans les pays de ces deux régions, environ 50% des cas sont diagnostiqués chez des patients qui ne sont pas nés dans le pays de résidence.

L'incidence mondiale de la tuberculose augmente d'environ 1,1% par an et le nombre de cas d'environ 2,4% par an [6]. L'augmentation est la plus importante en Afrique sub-saharienne, et en Europe de l'Est, dans les pays de l'ex-Union Soviétique. Dans ces derniers, l'aggravation de la situation épidémiologique est liée à la crise économique de la fin des années 1990 et au démantèlement ou à la détérioration des structures de soins. En Afrique sub-saharienne, l'augmentation de l'incidence de la tuberculose est largement due à l'épidémie de SIDA. Près d'un tiers des nouveaux cas tuberculeux diagnostiqués en 2000 parmi les jeunes adultes de 15 à 39 ans du sous-continent étaient co-infectés par le VIH [2].

B. SITUATION EN EUROPE

Les données européennes montrent une situation très contrastée avec une augmentation d'Ouest en Est [4]. En Europe de l'Ouest, l'incidence moyenne est de 11 cas pour 100.000 habitants, avec une tendance générale à la diminution depuis 1995. La diminution annuelle du nombre de cas est plus forte chez les nationaux (-7,6%) que chez les patients d'origine étrangère (-3,3%). Dans les pays où l'incidence a augmenté (Danemark, Royaume-Uni, Norvège), cette augmentation est due à celle des patients nés à l'étranger. Dans les pays de l'Europe Centrale, l'incidence moyenne est de 41 cas pour 100.000 habitants. La tendance est à la diminution ou à la stabilité sauf en Bulgarie et en Roumanie où les taux d'incidence se sont accrus de 5% par an. Dans les pays d'Europe de l'Est (ex-Union Soviétique), les taux sont élevés, avec une moyenne de 92 cas pour 100.000 habitants et, surtout, révèlent des augmentations annuelles constantes et fortes de l'ordre de 6 à 12% dans la plupart de ces pays.

La répartition par tranche d'âge varie également selon les régions. En Europe de l'Ouest, les patients âgés de plus de 65 ans représentent la classe d'âge la plus importante (23% des cas), alors qu'en Europe de l'Est l'incidence est plus élevée chez les jeunes adultes de 25 à 44 ans (43% des cas).

En France, l'incidence moyenne est de 10,2 cas pour 100.000 habitants en 2003 [1]. Ce taux moyen cache d'importantes disparités. L'Ile-de-France présente un taux d'incidence trois fois et demi supérieur à la moyenne nationale hors Ile-de-France (24,8 versus 6,9 cas pour 100.000). Les deux départements les plus touchés sont Paris et la Seine-Saint-Denis où l'incidence culmine à 44,7 cas et 32,5 cas pour 100.000 habitants, respectivement. Les taux d'incidence les plus élevés sont retrouvés chez les patients d'origine étrangère avec un taux de 111,7 cas en Ile-de-France et de 183,3 cas pour 100.000 habitants à Paris. Si l'incidence de la tuberculose est stable au niveau national, plusieurs indicateurs témoignent d'une dégradation de la situation épidémiologique. En effet, l'incidence parmi les sujets de nationalité française ne diminue plus autant que les années précédentes. De plus, les niveaux d'incidence

¹ Laboratoire de Référence des Mycobactéries, Institut Pasteur - 25 rue du Docteur Roux, 75015 Paris.



parmi les patients nés à l'étranger, notamment en Afrique subsaharienne, n'ont jamais été aussi élevés. La dégradation de la situation ne touche pas seulement l'Île-de-France mais s'étend à d'autres régions sanitaires françaises, avec notamment l'augmentation de l'incidence chez les enfants (0-14 ans) nés en France et vivant hors de l'Île-de-France, ce qui pourrait témoigner d'une plus grande circulation des bacilles de la tuberculose [1].

II. EPIDÉMIOLOGIE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

Les crises économiques et l'épidémie de SIDA ne sont pas les seuls facteurs impliqués dans l'augmentation de la tuberculose. La résistance aux antituberculeux au niveau mondial est également un facteur d'aggravation important. L'émergence de bacilles multi-résistants, c'est-à-dire résistants au moins aux deux antituberculeux majeurs que sont l'isoniazide et la rifampicine, est particulièrement préoccupante. En effet, si la tuberculose à bacilles sensibles peut être guérie sous un traitement standard de 6 mois, la tuberculose à bacilles multi-résistants nécessite le recours à des traitements longs de 24 mois. En outre, ces traitements doivent être ajustés en fonction des résistances ; leur coût est 100 fois supérieur à un traitement standard et ils requièrent des médicaments dits de seconde ligne beaucoup plus toxiques que ceux utilisés dans le traitement standard. L'OMS estime à 300.000 par an le nombre de nouveaux cas de tuberculose multi-résistante [9]. Le traitement de ces tuberculoses est particulièrement difficile et les taux de guérison sont très bas : 50% chez les nouveaux cas et 30% chez les patients déjà traités [3]. On observe que les souches accumulent de plus en plus de résistance. Plus des deux tiers des souches multi-résistantes isolées dans le monde sont aujourd'hui résistantes à au moins 3 des 4 antibiotiques utilisés pour traiter la tuberculose.

Chez les bacilles de la tuberculose, l'absence de sensibilité aux antibiotiques est due à des mutations strictement chromosomiques (il n'y a pas de plasmide de résistance). L'apparition de souches résistantes est uniquement due à la sélection de bacilles résistants au sein de la population bactérienne. Ce phénomène est lié à une mauvaise observance du traitement (interruption avant terme, sélection des antibiotiques par le patient, prise irrégulière) ou à des prescriptions inadaptées, mais aussi à des problèmes structurels (mauvaise organisation et dysfonctionnement des centres de dépistage et de soins, approvisionnement erratique en antituberculeux, etc.). Ainsi, le taux de résistance dans une région est un bon indicateur de la qualité des structures de soin et de prise en charge de la tuberculose. On distingue la **résistance secondaire**, acquise par les patients sous traitement, de la **résistance primaire**, diagnostiquée chez des patients n'ayant jamais été traités et ayant donc été contaminés par des bacilles déjà résistants. Le taux de résistance primaire est un excellent signe de la valeur d'un programme de lutte antituberculeuse. La prévalence de la résistance parmi les nouveaux cas est le reflet des performances du programme sur

une longue période d'au moins 10 ans et indique le niveau de transmission dans la communauté [9]. Le récent rapport de l'OMS sur la surveillance de la résistance aux antituberculeux dans le monde souligne également l'importance épidémiologique de la résistance secondaire. Les patients concernés représentent une population hétérogène de cas chroniques, de rechutes et d'échecs au traitement. C'est chez les patients chroniques et les patients en échec thérapeutique que le risque de résistance et de multi-résistance est le plus élevé. L'OMS prône la conduite d'enquêtes de surveillance de la résistance aux antituberculeux, incluant ces catégories de patients, de façon à mieux mesurer l'ampleur du problème et de mieux définir les schémas d'un re-traitement adapté. Cet objectif sous-entend un ambitieux programme de soutien aux laboratoires, dont le rôle fondamental dans la lutte contre la tuberculose doit être mieux reconnu. Des stratégies de lutte adaptées ne pourront être définies que sur la base de données fiables sur la résistance, grâce au concours de laboratoires de qualité.

La résistance aux antituberculeux est retrouvée dans toutes les régions du monde, en augmentation dans certains pays et en diminution dans d'autres [9]. La prévalence de la résistance à un antituberculeux dans les nouveaux cas répertoriés varie de 0% dans certains pays d'Europe occidentale à plus de 57% au Kazakhstan. Chez les anciens patients, les pourcentages sont généralement deux fois plus élevés. Les données concernant la multirésistance sont très alarmantes. Dans les nouveaux cas, les taux de multirésistance sont compris entre 0% et 14% avec une médiane de 1,1%, alors que, chez les patients déjà traités, le taux de prévalence médian est de 7%. Les patients des pays de l'ex-Union Soviétique et de plusieurs régions de Chine ont 10 fois plus de risques d'être infectés par une souche multi-résistante que dans le reste du monde et la multirésistance touche plus de 5% des nouveaux patients de ces pays (jusqu'à 14% des nouveaux cas dans certaines régions [9]). On retrouve dans ces mêmes pays les taux les plus rapides d'augmentation de l'incidence de l'infection à VIH, une conjonction qui concourt à l'amplification et à l'accélération de l'épidémie de la tuberculose dans ces régions.

En France, le taux de multi-résistance est passé de 0,6% en 1992 à 1,4% en 2002 [7]. La proportion de cas chroniques (12%) est non négligeable et souligne la difficulté du traitement de la tuberculose à bacilles multi-résistants. Le typage moléculaire, réalisé systématiquement depuis 1995 sur les bacilles multi-résistants, montre que 30% des cas sont inclus dans des groupes de transmission, la plupart des groupes constitués de deux patients seulement. La diversité génétique et le petit effectif des groupes de transmission soulignent une bonne prise en charge de la plupart des patients et un contrôle globalement efficace de la transmission [5]. L'augmentation de l'incidence de la tuberculose multi-résistante serait davantage liée à l'arrivée en France de malades venus de l'étranger pour se faire soigner qu'à une mauvaise prise en charge thérapeutique. Cependant, les indicateurs appellent à une vigilance accrue et à un renforcement du système de surveillance pour l'adapter à l'actualité épidémiologique.



CONCLUSION

Les Nations Unies ont défini, dans les objectifs de développement du millénaire, l'inversion des tendances haussières de l'incidence de la tuberculose et de sa mortalité [8]. Seules, des stratégies fortes et bien adaptées de lutte contre la tuberculose permettront d'atteindre ces objectifs. Pour que la surveillance de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux devienne une réelle composante des programmes de lutte, il est indispensable d'améliorer la capacité des laboratoires de

mycobactériologie [9]. Les niveaux élevés de résistance, les résultats de traitement peu favorables et l'impact attendu de l'épidémie d'infection à VIH appellent à un renforcement urgent des programmes de lutte antituberculeuse en Europe de l'Est et en Asie du Sud-Est.

MOTS-CLÉS

Tuberculose, épidémiologie, résistance aux antituberculeux, multi-résistance

BIBLIOGRAPHIE

- CHE D, BITAR D. Les cas de tuberculose déclarés en France en 2003. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2005, **17-18**:66-69.
- CORBETT EL, WATT CJ, WALKER N, MAHER D, WILLIAMS BG, RAVIGLIONE MC, DYE C. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. *Arch Intern Med* 2003, **163**:1009-1021.
- ESPINAL MA, KIM SJ, SUAREZ PG, KAM KM, KHOMENKO AG, MIGLIORI GB, BAEZ J, KOCHI A, DYE C, RAVIGLIONE MC. Standard short-course chemotherapy for drug-resistant tuberculosis: treatment outcomes in 6 countries. *Jama* 2000, **283**:2537-45.
- EURO TB. Surveillance of tuberculosis in Europe. Report on tuberculosis cases notified in 2001. Institut de Veille Sanitaire, Saint Maurice, France, 2003.
- GUTIÉRREZ M.C, VINCENT V. Contribution du typage moléculaire à la surveillance de la tuberculose multirésistante en France, 1995-2000. *Bull Epidemiol Hebd* 2002, **16-17**, 73-75
- RAVIGLIONE MC. The TB epidemic from 1992 to 2002. *Tuberculosis* 2003, **83**:4-14.
- ROBERT J, VEZIRIS N, TRUFFOR-PERNOT C, GRIGORESCU C, JARLIER V. La tuberculose multi-résistante en France : surveillance et prise en charge, 1992-2002. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 2005, **17-18**:78-83.
- UNITED NATIONS 2005, posting date. Millenium Development Goals. http://unstats.un.org/unsd/mi/mi_goals.asp. [Online.]
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Anti-tuberculous drug resistance in the world. Report No 3. The WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis. WHO/CDS/TB/2004, Geneva, Switzerland, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global tuberculosis control; surveillance, planning, financing. WHO/CDS/TB/2004.331, Geneva, Switzerlan, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tuberculosis. WHO fact sheet 104, Geneva, Switzerland, 2004.



LE DILEMME

TB OR NOT TB

*Philippe H LAGRANGE¹
Hôpital Saint Louis, Paris*

Un numéro entier consacré à la Tuberculose (TB), rapportant les exposés réalisés lors de la journée scientifique régionale de Lille (6 décembre 2004), doit forcément avoir un objectif majeur. En effet, il s'intègre dans une situation mondiale préoccupante et pour un contexte français particulier. La tuberculose reste une urgence mondiale de Santé Publique pour l'OMS. L'émergence et le développement des souches multi-résistantes et la co-infection par le VIH entraînent des bouleversements dans les programmes de lutte contre cette maladie. La crise mondiale actuelle, dont les effets dévastateurs sont observés, en

particulier en Afrique subsaharienne, accentue les difficultés majeures rencontrées dans l'application des mesures de lutte contre la tuberculose, tant sur les plans diagnostiques et thérapeutiques que logistiques.

Cette préoccupation majeure de « non contrôle » a entraîné une relance financière sans précédent dans les moyens alloués à la recherche en mycobactériologie et les retombées, sous forme de résultats scientifiques, commencent à être publiées et pourraient être appliquées à l'amélioration de la prévention et du traitement de la maladie.

Le BCG² doit continuer à être administré

Le contexte français est dominé par le retrait programmé du vaccin antituberculeux atténué « Monovax » (le BCG). L'arrêt effectif en 2006 de l'administration du BCG par multipuncture, intervention simple et très utilisée par les médecins généralistes et pédiatres français, va bouleverser leur pratique au quotidien. L'alternative recommandée par l'OMS et, ceci, depuis de très nombreuses années, est que l'injection intradermique du BCG vivant ne soit pas réalisée par multipuncture mais par injection strictement intradermique. De même, le test cutané à la tuberculine ne doit plus se faire avec le « Monotest », mais par l'injection intradermique stricte. La pratique des injections intradermiques chez les nouveaux-nés et chez les nourrissons est certes délicate. Il est dès lors recommandé qu'elle soit réalisée par des personnels bien formés. Sa réalisation chez l'enfant après l'âge de 1 an est plus aisée du fait de l'épaississement du derme et les injections faites par multipuncture (Monovax et Monotest) dans ce contexte étaient justifiées pour le confort des praticiens mais au détriment de la valeur des résultats obtenus. Le refus potentiel des praticiens à réaliser ces injections intradermiques pourrait entraîner un recul de la vacci-

nation antituberculeuse qui, jusqu'à présent, est encore obligatoire et qui est la vaccination de l'enfant la mieux acceptée et la plus répandue avant l'âge de 6 ans. Ces inquiétudes ont conduit les autorités administratives (la Direction Générale de la santé - DGS) à interroger l'INSERM afin de réaliser une expertise collective sur la place de la vaccination dans la maîtrise de la tuberculose. Cette expertise a été réalisée au cours de l'année 2004 et publiée en novembre 2004³. De même, en 2005, l'Académie Nationale de Médecine a interrogé un groupe d'experts sur les conséquences d'un arrêt de la vaccination et les différents scénarios qui pourraient être proposés⁴.

De ces consultations, il ressort que le BCG conserve un réel bénéfice pour la protection de l'enfant vis-à-vis de la TB maladie et qu'il doit continuer à être administré, en particulier chez les enfants à haut risque de développer la maladie. Cependant, il est aussi rappelé que cette recommandation doit être accompagnée d'une réflexion approfondie sur les mesures actuelles et celles à mettre en place pour que le plan national de lutte contre la tuberculose en France soit le plus efficace possible.

¹ Service de Microbiologie, 1 avenue Claude Vellefaux, 75475 Paris Cedex 10.

² NDLR. Voir l'excellent article de Philippe LAGRANGE, Alain WARGNIER et Jean-Louis HERRMANN : « Historique de la vaccination antituberculeuse et actualités du BCG », Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur, 2002, n° 173, p. 167-177.

³ Tuberculose. La place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Editions INSERM, 2004 Paris - www.inserm.fr

⁴ Bull Acad Natle Méd, 2005, 189, n° 6, séance du 28 juin 2005.



Le plan national de lutte contre la TB doit prendre en compte trois modalités opérationnelles

Dans notre pays, ce plan de lutte ne prend en compte de façon quotidienne que deux modalités opérationnelles.

- En premier lieu, il s'agit de la **notification (ou déclaration) obligatoire**⁵ et non anonymisée des cas de tuberculose active de l'adulte et celle des infections tuberculeuses des enfants de moins de 15 ans. Cette notification doit être faite par les médecins prenant en charge les malades, mais aussi par les laboratoires ayant analysé les prélèvements des patients. L'exhaustivité des notifications n'est pas totale. Elle est évaluée à 60% actuellement⁶.

- Le second axe du contrôle est sous la responsabilité des DDASS⁷ et consiste en la **recherche des cas secondaires** (TB maladie et TB infection) autour de tout nouveau patient diagnostiqué. Si ceci est assez bien réalisé dans un contexte familial, il en est souvent tout autrement dans les contextes professionnels et extra-professionnels. Deux points majeurs peuvent être sources de limitation. Le premier est le délai entre le diagnostic de la maladie et son signalement ; le second est la probabilité de mise en évidence de la TB maladie et de la TB infection dans l'entourage immédiat de tout nouveau malade. Par ailleurs, si la chimioprophylaxie pour la TB infection est admise et appliquée chez l'enfant, elle ne l'est pas de façon habituelle chez l'adulte.

- Une troisième modalité opérationnelle du plan de lutte devrait être réactualisée et mise place ; c'est le **dépistage actif des personnes à risque** de développer une TB maladie. Ce dépistage global et généralisé n'est mis en œuvre que dans quelques pays, dont les États-Unis, et pas encore dans le nôtre. Ceci est lié aux difficultés de ce dépistage et à la mise en place d'outils diagnostiques de la TB infection.

1 - Quelles sont les populations à risque de développer une TB maladie ? La réponse est obtenue grâce aux données épidémiologiques issues des notifications de la TB maladie. En 2003, en France, les personnes de nationalité étrangère, issues de l'émigration à partir des pays à forte endémie tuberculeuse, représentaient 43.9 % des cas de TB déclarés. Ce pourcentage est plus important avec les patients tuberculeux pour les tranches d'âge de 15 à 39 ans, pour lesquels il est de 62%. L'incidence dans ces tranches d'âge est 13 fois supérieure à celle des populations du même âge nées en France⁸. Des chiffres similaires sont retrouvés aux États-Unis (53.7% en 2004), en

Angleterre (67% en 2002), en Australie (87% en 2003). Il a, par ailleurs, été démontré que la prévalence de la TB maladie chez les personnes émigrées des régions à forte endémie était identique à celle observée dans ces régions et que cette prévalence élevée perdurait au fil des années après l'émigration dans les pays à faible endémie⁹. De ceci, découlent les recommandations du CDC (*Center for Disease Control*) américain de cibler uniquement des personnes à haut risque d'infection, récente ou ancienne, afin de leur proposer une chimioprophylaxie antituberculeuse¹⁰.

2 - De quels outils dispose-t-on pour le dépistage et quelles sont leurs valeurs prédictives ?

a) - L'outil universel, mis au point et utilisé depuis plus de 100 ans, est le test cutané à la tuberculine injectée par voie intradermique (Intradermoréaction - IDR), mesurant la réponse immunologique des individus infectés et malades. Son utilité pour le diagnostic de la TB maladie est indirecte et d'un appoint secondaire lors d'une absence d'isolement de *Mycobacterium tuberculosis* dans les prélèvements. Par contre, pour le diagnostic de la TB infection, il est le seul test actuellement disponible en association avec les éléments de l'anamnèse retrouvant un contage récent avec un patient tuberculeux. Mais, du fait même de la constitution antigénique de la tuberculine, la spécificité de la réponse est faible car les antigènes présents dans la tuberculine sont communs au complexe *M. tuberculosis*, au BCG et aux autres mycobactéries non tuberculeuses. Chacune des sensibilisations produites par ces mycobactéries sera associée à une réponse positive à la tuberculine. Un grand nombre d'algorithmes ont été proposés pour attribuer à chacune une valeur prédictive, mais la complexité de cette analyse entraîne une valeur incertaine du diagnostic. Par ailleurs, le test cutané présente deux limitations majeures d'ordre technologique et logistique. La reproductibilité de la mesure est très dépendante de l'opérateur et de la méthode. Enfin, la lecture optimale doit être réalisée après un délai de 48 à 72 heures après l'injection, ce qui est souvent rendu impossible en raison d'un « perdu de vue » des sujets testés. Ce test cutané présente donc des valeurs diagnostiques faibles, variables suivant des conditions non maîtrisées et soumises à des difficultés technologiques et logistiques.

b) Ainsi, de nouveaux tests plus efficaces seraient nécessaires.

Ces tests devraient être capables d'objectiver la TB infection avec une très bonne sensibilité et de la différencier de la TB maladie, d'une sensibilisation aux mycobactéries non tuberculeuses ou après vaccination par le BCG. Ils devraient être aussi d'une réalisation simple, reproductibles et aussi peu

⁵ Déclaration Obligatoire : DO.

⁶ Le point sur la Tuberculose. BEH 2005, n°17 : 65-83.

⁷ Direction départementale de la Santé et de l'Action sanitaire et sociale.

⁸ Le point sur la Tuberculose. BEH 2005, n°17 : 65-83.

⁹ LILLEBAEK T, ANDERSEN AB, DIRKSEN A, SMITH E, SKOVGAARDLT, KOK-JENSEN A ; Persistent high incidence of tuberculosis in immigrants in low incidence country. *Emerg. Infect. Dis.* 2002 ; 8 : 679-684.

¹⁰ MAZUREK GH, JEREB J, LOBUE P, IADEMARCO MF, METCHOCK B, VERNON A. Guidelines for using the QuantiFERON-TB® Gold test for detecting *Mycobacterium tuberculosis* infection, United States. *MMWR*, 2005 (16 Dec) 54: 49-55.



coûteux que possible. Cette quête du test parfait fait l'objet des recherches mondiales en mycobactériologie qui se sont développées depuis les années 1980-1990 en association avec celles relatives à la mise au point de candidats vaccins antituberculeux, permettant de pallier les déficiences apparentes du BCG actuel.

La première retombée de ces recherches et, par essence la plus importante, a été le **séquençage du génome**¹¹ de *M. tuberculosis*, suivi de celui du BCG et de *M. leprae* par l'équipe de Steward COLE à l'Institut Pasteur. Cette technologie a permis de montrer les différences essentielles existant entre ces génomes et de prédire la généalogie de l'évolution de ces espèces. Sur un plan très pratique et avec des retombées technologiques immédiates, il a été confirmé que **certaines protéines sécrétées par le complexe *M. tuberculosis* étaient absentes chez la plupart des mycobactéries non tuberculeuses et chez les différentes souches de BCG**. Cette absence est liée à la délétion des régions (appelées RD) dans ces espèces par rapport à celles du complexe *M. tuberculosis*. Une de ces régions (RD1) code pour deux protéines d'intérêt, l'ESAT-6 (« Early Secreted Antigenic Target-6 kD protein ») et la CFP10 (« Culture Filtrate Protein 10 ») qui, d'ores et déjà, ont été évaluées pour leurs valeurs diagnostiques dans la TB infection et la TB maladie.

Des résultats très intéressants ont été obtenus et, dès à présent, ces deux antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* font partie intégrante de **deux nouveaux tests biologiques** qui ont reçu récemment le marquage CE¹². Ces deux tests permettent de détecter en 18 à 24 heures la production *in vitro* d'interféron gamma (IFN- γ) à partir de cellules sanguines de patients testées en présence des antigènes cités plus haut. Deux méthodologies sont proposées. Le premier test (QuantiFERON® -TB Gold In - Tube. Cellestis Europe, Darmstadt D-64293, Allemagne) permet le dosage global par ELISA de l'IFN- γ à partir du plasma obtenu après incubation de 1 ml de sang complet dans un tube contenant ces antigènes (peptides chevauchant d'une taille de 16-25 mer¹³ correspondant à l'ESAT-6, à la CFP10 et au TB7.7). Deux tubes additionnels sont adjoints pour recevoir chacun 1 ml de sang, l'un sans antigène servant de témoin négatif, l'autre contenant un mitogène (PHA¹⁴) servant de témoin positif d'une immunocompétence. Le second test (T SPOT-TB® Oxford Immunotec, Abingdon, Oxfordshire, OX14 4RJ, UK) permet la numération des lymphocytes T sécrétant l'IFN- γ par une technique ELISPOT après une incubation de 16 à 24 heures des cellules mononuclées du sang périphérique en présence de deux pools de peptides chevauchants (représentatifs de l'ESAT-6 et de la CFP10). Il est certain que la première méthodologie proposée a comme principal avantage sa facilité de réalisation, ce test étant immédiatement accessible pour l'ensemble des laboratoires d'analyses médicales en France. Les performances

de ces deux tests ont été analysées dans de nombreuses publications internationales qui font état d'une spécificité et d'une sensibilité quasi identiques pour chacun des tests¹⁵.

La **spécificité** est de l'ordre de 98 à 100%, ces deux tests étant capables de différencier la sensibilisation à *M. tuberculosis* de celle liée à la vaccination par le BCG ou de celle liée aux mycobactéries non tuberculeuses. Ceci est donc bien supérieur à la valeur du test cutané à la tuberculine.

La **sensibilité** de ces tests a d'abord été évaluée chez des patients atteints de TB maladie ; il a été montré qu'elle était bien supérieure à celle du test cutané, même si le seuil de positivité du diamètre d'induration pour le test à la tuberculine était calé à 5 mm. Les données relatives à l'évaluation de cette sensibilité dans le diagnostic de la TB infection sont plus difficiles à analyser, car il n'existe aucun marqueur standard de l'infection tuberculeuse en dehors du test cutané. Cependant, les premières études publiées ont porté sur l'analyse de différentes populations à haut risque de développer une TB infection : des sujets contacts, des personnels de santé pour lesquels le niveau d'exposition était évalué. Il a été noté que les réponses obtenues par les tests biologiques étaient plus souvent associées au degré et à la durée de l'exposition que les résultats du test cutané. Plus récemment, les études ont porté sur l'analyse des populations, non vaccinées par le BCG, et ayant été en contact avec un patient atteint d'une TB maladie active. Une identité des réponses entre le test cutané et les tests biologiques a été observée au Danemark et au Japon dans un contexte d'absence d'autre sensibilisation. Ainsi, les différents résultats publiés font état d'une sensibilité des tests biologiques, au moins égale à celle du test cutané mais avec une spécificité largement supérieure.

Par ailleurs, pour tout nouveau test biologique proposé, en dehors de sa performance biologique et de sa pertinence médicale, **se pose le problème de son coût unitaire et de son coût global**, s'il était intégré dans le plan de contrôle de la tuberculose, en comparaison de celui antérieurement utilisé.

- En ce qui concerne le test cutané, le coût unitaire en première analyse apparaît comme faible : il est relatif à l'achat de la seringue à injection ID (0.039 euros) et de la tuberculine (2.88 euros les dix doses). Mais ce coût doit être augmenté du coût correspondant au temps nécessaire à l'injection et à la lecture par le personnel soignant. Sur un plan national, Il faut tenir compte aussi du temps consacré à la relance des personnes qui ne sont pas venues pour la lecture, du coût des injections non lues, des examens faits chez les personnes faussement positives (visites additionnelles et examen radiologiques), des chimioprophylaxies non nécessaires chez ces personnes ainsi que des tests biologiques de sécurité médicamenteuse (enzymes

¹¹ NDLR. Voir l'article de Jean-Louis HERRMANN et Philippe LAGRANGE : « La biologie moléculaire et les mycobactéries : Génomique comparative et identification rapide », Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur, 2002, n° 173, p. 178-180.

¹² Communauté Européenne.

¹³ Constituant primaire (nucléotide ou acide aminé). Terme le plus souvent utilisé pour donner la taille d'un oligonucléotide (21 mer par exemple).

¹⁴ Phytohémagglutinine A.

¹⁵ PAI M, RILEY LW, COLFORD JM JR. Interferon- γ assays in the immunodiagnosis of tuberculosis : a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2004; 4: 761-776.



hépatiques...). Le coût des tests cutanés a été évalué aux Etats-Unis pour les personnels soignants dans plusieurs hôpitaux et centres de santé. Ces coûts étaient situés dans une fourchette de 41 à 363 dollars américains pour les centres hospitaliers et de 176 à 264 dollars américains pour les centres de santé¹⁶.

- Un gain significatif de ces coûts pourrait être obtenu par l'utilisation d'une seule visite avec la réalisation d'un de ces nouveaux tests biologiques. Une étude médico-économique devrait être mise en place pour évaluer cette nouvelle approche dans le cadre d'un plan renouvelé de lutte contre la tuberculose en France.

Enfin, comme pour le test cutané à la tuberculine, **deux limitations majeures** de la pertinence médicale persistent avec les tests biologiques. Le premier écueil est qu'un résultat positif ne permet pas de différencier entre TB infection et TB maladie. Ainsi, avant de considérer la pertinence d'une chimioprophylaxie, il faut obligatoirement éliminer une TB maladie chez cette personne, ce qui représente un coût additionnel important. Le deuxième écueil est qu'en cas de positivité, celle-ci indique seulement que l'infection par *M. tuberculosis* a eu lieu, mais sans prédire aucunement les facteurs de risque de développer la TB maladie. La progression de la TB infection vers la TB maladie dépend de facteurs variés impliquant la clinique, l'environnement et des événements iatrogéniques influençant la réponse immunitaire, dont plusieurs sont absents au moment de la réalisation du test biologique. Une seule étude fait état, en Ethiopie, d'une possible valeur prédictive d'un nombre élevé de cellules produisant de l'IFN- γ chez des sujets contacts et qui ont développé une TB maladie dans les 2 années suivantes¹⁷. Il est certain que des études prospectives à long terme devraient être menées afin de répondre à cette question, tout en sachant les limites éthiques d'une telle étude. Ainsi, comment réaliser des études en double aveugle chez des enfants ou des adultes ayant un test biologique positif ou négatif et répartis dans des groupes

avec ou sans traitement prophylactique, alors que l'on connaît le bénéfice attendu d'une telle chimioprophylaxie, en particulier chez l'enfant ? Cependant, une vision plus opérationnelle pourrait permettre de résoudre ce problème en décidant de pratiquer ces tests biologiques chez tout adulte jeune issu d'une émigration de pays à forte endémie. A ceux qui présenteraient un test biologique positif avec les antigènes spécifiques cités plus haut, il pourrait être proposé une chimioprophylaxie anti-tuberculeuse. Un suivi régulier et un bilan réalisé dans les années suivantes devraient permettre de comparer la prévalence de la TB maladie dans la population des sujets positifs traités à celle des sujets positifs non traités et à celle des sujets négatifs. Ceci pourrait alors permettre la validation opérationnelle de ces tests biologiques associés à l'indication de la chimioprophylaxie antituberculeuse.

*c) Afin de distinguer la TB maladie de la TB infection, plusieurs publications font état de l'utilisation d'antigènes différents de ceux utilisés dans les tests biologiques cités plus haut, comme l'ont montré Camille LOCHT avec l'HAHB et Gilles MARCHAL avec l'APA, dans deux des articles de ce numéro. Chacune des équipes a suivi un raisonnement différent pour l'isolement et la caractérisation de ces antigènes. Au contraire de l'analyse génétique et moléculaire de l'agent pathogène issue du séquençage, ces deux équipes se sont basées, en fait, sur l'analyse des mécanismes physiopathologiques spécifiques de l'infection et de la maladie. Ces différentes approches soulignent le fait, non pas d'une diversité majeure déjà connue des antigènes potentiels produits par *M. tuberculosis*, mais de l'extraordinaire diversité du répertoire des cellules immunitaires. L'objectif est de caractériser les sous-populations de lymphocytes qui prédominent en fonction des états pathologiques (TB infection, TB maladie) et, dès lors, à terme, de mettre en évidence celles qui seraient associées à une fragilité particulière chez un hôte déterminé en relation avec le développement d'une TB maladie.*

¹⁶ LAMBERT L, RAJBHANDARY S, QUAILS N *et al.* Costs of implementing and maintaining a tuberculin skin test program in hospitals and health departments. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2003, **24**, 814-820.

¹⁷ DOHERTY TM, DEMISSIE A, OLOBO J *et al.* Immune responses to the *Mycobacterium tuberculosis*-specific antigen ESAT-6 signal subclinical infection among contacts of tuberculosis patients. *J Clin Microbiol.* 2002, **40**, 704-706.



ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU VENDREDI 23 SEPTEMBRE 2005 FONDATION SIMONE ET CINO DEL DUCA DE L'INSTITUT DE FRANCE

L'Assemblée générale ordinaire de l'Association s'est tenue le vendredi 23 septembre 2005 à la Fondation Simone et Cino del Duca (Institut de France), à Paris.



L'hôtel particulier de la Fondation Simone et Cino del Duca - Institut de France (Coll. Paul Emile LAGNEAU)

Le Professeur Jacques BARRAT, Conseiller de Monsieur le Chancelier de l'Institut Pierre MESSMER, a accueilli les participants et prononcé une brève allocution de bienvenue à laquelle a répondu le Docteur Michel DUBOS, Président de l'Association.

Quarante-sept membres de l'association étaient présents et quarante-trois pouvoirs ont été enregistrés.

I. PROCÈS-VERBAL

A. ALLOCUTION D'OUVERTURE DU PRÉSIDENT

Monsieur le Professeur,

L'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur est très sensible aux propos chaleureux par lesquels vous nous accueillez et elle vous en remercie bien vivement.

C'est un grand honneur que fait l'Institut de France à notre Association en lui offrant l'hospitalité à la Fondation Simone et Cino del Duca pour la tenue de son Assemblée générale 2005 et nous vous savons gré d'avoir largement contribué à la réalisation de cette manifestation. Vos interventions auprès de M. Pierre MESSMER ont été déterminantes et ont permis parfois de régler certaines situations délicates ; vous vous êtes personnellement investi dans l'organisation de notre réunion et votre concours nous a été précieux. Nous vous sommes très obligés.

Nos remerciements s'adressent naturellement aussi à M. Pierre MESSMER, Chancelier de l'Institut de France et Président de cette Fondation qui nous reçoit aujourd'hui. Je sais combien il aurait aimé nous accueillir lui-même, et je vous demande, Professeur BARRAT, de bien vouloir être notre interprète pour lui

manifestier toute notre reconnaissance et notre très haute considération.

Le soutien bienveillant de M. Eric PEUCHOT, Directeur des services administratifs de l'Institut de France, a contribué à ce que notre Assemblée générale et la visite de l'Institut que nous ferons demain se déroulent dans de bonnes conditions. Nous lui exprimons notre vive gratitude.

Le règlement de l'Institut de France n'a pas permis que notre Assemblée générale se tienne sur le site de l'Institut, quai Conti, comme nous l'avions sollicité. Cependant, je me félicite de l'opportunité qui nous a été offerte de siéger en ces lieux, car je ne peux m'empêcher de voir une grande convergence entre le souhait de Simone et Cino del DUCA de "*favoriser la recherche pour lutter contre les maux dont souffre l'humanité*" et les missions pastoriennes de recherche, d'enseignement et de santé publique. Et comment, ici même, résister à la tentation de rappler les paroles de Louis PASTEUR s'adressant au Président CARNOT, le jour de l'inauguration de son Institut : "*... deux lois contraires semblent aujourd'hui en lutte, une loi de sang et de mort qui oblige les peuples à être toujours prêts pour le champ de bataille... et une loi de paix, de travail, de salut, qui ne songe qu'à délivrer l'homme des fléaux qui l'assiègent... [et qui] ne cherche que le soulagement de l'humanité*".

L'Institut Pasteur, à qui nous devons notre formation, et la Fondation Simone et Cino del Duca qui nous accueille aujourd'hui, obéissent à cette même loi d'humanité.

Je transmets à l'assistance les excuses de plusieurs personnalités invitées à notre Assemblée générale mais qui n'ont pas réussi à se libérer :

M. le Professeur Stewart COLE, Directeur par intérim de l'Institut Pasteur, Mme le Professeur Alice DAUTRY, nouvelle directrice générale de l'Institut Pasteur à compter du 1^{er} octobre prochain.

Plusieurs collègues ont eu l'obligeance de nous dire leurs regrets de ne pouvoir être parmi nous, mais nous ont assurés de tout leur attachement :

Les Docteurs Maurice HUET, Robert LE VAGUERESSE, Yannick ROUGIER, Mme Mireille HONTEBEYRIE...

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

Docteur Maude ANDRAL-SYKES (cours IP 1968 et 1971),

Professeur Ali BOUJNAH (cours IP 1950-1951)

Docteur Jean CHAMBRY (cours IP 1956-1957)

Docteur Raymond DEPOUX (cours IP 1950-1951)

Docteur Jean-Pierre DIGOUTTE (cours IP 1965)

Docteur Marie-Jeanne DUPONT-DALPHIN (cours IP 1970 et 1974)

Docteur Maurice VELU (cours IP 1950)

Docteur Jacques VITTOZ, ancien stagiaire à l'I.P.



J'associerai à cette liste les noms de plusieurs pastoriens non membres de notre Association : M. Jean-Claude ANTOINE (Directeur de recherche CNRS), Mme Névine EL SOLH (Chef de laboratoire IP) et celui d'un de nos bienfaiteurs, Mme Andrée DEDONDER, veuve du Professeur Raymond DEDONDER.

Nous allons maintenant demander au bureau de vote pour le renouvellement partiel de notre Conseil d'Administration, de bien vouloir dépouiller les bulletins. Les docteurs Andrée DEVILLECHABROLLE, François POTY et Jean-Yves RIOU ainsi que Jean-Claude KRZYWKOWSKI se sont portés volontaires, je les en remercie.

B. APPROBATION ET ADOPTION DU PROCÈS-VERBAL DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 1^{ER} OCTOBRE 2004

Celle-ci s'est tenue dans la salle Edgar Faure de l'Hôtel-de-Ville de Dole (Jura) et le procès-verbal a été publié dans le Bulletin de l'Association n° 181, pages 176 à 183. Ce procès-verbal a donné lieu à un erratum paru dans le Bulletin n° 182, page 42.

Aucune remarque n'ayant été formulée, le procès-verbal de l'Assemblée générale ordinaire du 1^{er} octobre 2004 a été adopté à l'unanimité des membres présents et représentés.

C. RAPPORT MORAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION *Rédigé et présenté par le Secrétaire général Alain CHIPPAUX,*

L'an dernier, nous avons célébré le 50^{ème} anniversaire de notre Association le vendredi 1er octobre, à Dole, ville natale de Louis PASTEUR. Plusieurs adhérents étrangers avaient tenu à manifester par leur présence leur admiration pour le maître fondateur de l'Institut et leur attachement à notre Association.

Cette année, selon la tradition, nous sommes réunis à Paris. L'Institut de France nous a fait le très grand honneur de nous offrir l'hospitalité au siège de la Fondation Simone et Cino del Duca, fondée en 1975. Nous assurons M. Pierre MESSMER, ancien Premier Ministre, Chancelier de l'Institut de France et Président de la Fondation, de notre très vive et sincère reconnaissance et de notre respectueuse considération.

Depuis notre dernière Assemblée générale, le Conseil d'Administration s'est réuni à quatre reprises :

- d'abord le 12 octobre 2004 pour l'élection du Président, Michel DUBOS, reconduit dans ses fonctions à l'unanimité, ainsi que le Bureau, et " l'intronisation " des nouveaux Conseillers ;
- puis, en 2005, le 11 janvier, le 12 mai et le 30 juin, afin de suivre la Trésorerie, la vie des Commissions et préparer la présente Assemblée générale.

Le grand souci des Associations comme la nôtre est de réunir les moyens nécessaires à l'accomplissement de ses objectifs, en particulier aider nos jeunes collègues, assurer la parution du Bulletin, soutenir les autres activités. Il faut donc assurer un renouvellement des effectifs. Car ce sont vos cotisations et les dons et subventions qui nous sont accordés généreusement qui permettent d'assurer nos activités. Nos trésoriers apporteront quelques précisions sur ce point. Michel BERNADAC et la Commission des Admissions ont réfléchi à ce problème, comme vous pourrez le constater.

Je voudrais conclure en assurant de notre très profonde gratitude tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, contri-

buent à la vie de l'Association. Je pense notamment aux responsables des Commissions et, tout particulièrement, à notre si compétente et dévouée secrétaire Véronique CHOISY, dont la constante disponibilité, la connaissance de l'Association et de ses membres, de l'Institut Pasteur et de ceux, chercheurs et élèves, qui y vivent, nous sont si précieuses.

D. RAPPORT FINANCIER

Elaboré et présenté par Jean-Paul PENON, Trésorier

Nous allons exposer successivement notre bilan financier pour l'exercice 2004, l'état des comptes arrêté au 31 juillet 2005, l'état de notre portefeuille, notre budget prévisionnel pour 2006 et des propositions pour améliorer nos finances.

1 - Bilan 2004

- Les entrées (Tab. I)

Tableau I - Entrées 2004

	2003	2004
ENTREES FIXES, dont :		
• Subvention IP	21.000 €	21.000 €
• Cotisations	16.819 €	17.547 €
• Bulletin Adhérents	29.886 €	29.730 €
<i>Sous-total</i>	67.705 €	68.277 €
ENTREES VARIABLES, dont :		
• Abonnements externes (29)	1.324 €	1.363 €
• Dons - Entraide	13.359 €	15.448 €
• Regain	1.972 €	2.097 €
• Rbst prêts d'honneur	1.957 €	1.100 €
• Intérêts capitalisés	1.420 €	1.947 €
<i>Sous-total</i>	20.771 €	24.071 €
TOTAL DES ENTRÉES	88.476 €	92.348 €
<i>Ecart</i>		+ 3.872 €

Les **entrées fixes** rassemblent l'essentiel de ce qui alimente le budget de l'Association. La subvention de l'Institut Pasteur, d'un montant de 20.600 euros en 2002, avait été augmentée en 2003 à 21.000 €. Elle représente le tiers de nos entrées fixes : elle est indispensable au fonctionnement de l'association et, à cet égard, nous exprimons notre très profonde gratitude à la Direction de l'Institut Pasteur. L'autre composante des entrées fixes est représentée par les cotisations et abonnements des anciens élèves. Au titre des cotisations, 17.547 € ont été encaissés : c'est 4,3 % de mieux qu'en 2003. Le total des entrées fixes (68.277 €) réalise une amélioration de 0,8 % par rapport à 2003. Tous les postes des **entrées variables**, à l'exception du remboursement des prêts d'honneur, offrent une amélioration par rapport à 2003. Ainsi, la différence est de l'ordre de 16 % entre les deux exercices. Le total des entrées, avec 92.348 €, présente un écart favorable de 4 % par rapport à 2003, soit 3.872 €.



Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

• Les sorties (Tab. II)

Tableau II - Sorties 2004

	2003	2004
SORTIES FIXES, dont :		
• Réalisation Bulletin	12.210 €	8.303 €
• Annuaire	4.557 €	0 €
• Frais de poste	10.703 €	8.324 €
• Frais de bureau	9.146 €	7.528 €
<i>Sous-total</i>	80.185 €	68.584 €
SORTIES VARIABLES, dont :		
• Bourses	14.750 €	15.350 €
• Prêts d'honneur	0 €	1.800 €
• Assemblée générale	552 €	1.825 €
• Réceptions élèves	991 €	1.508 €
<i>Sous-total</i>	15.804 €	20.518 €
TOTAL DES SORTIES	95.989 €	89.102 €
<i>Ecart</i>		6.887 €
SOLDE ENTRÉES/SORTIES	- 7.513 €	3.246 €

Les **sorties fixes** : nous avons retrouvé en 2003 des frais de réalisation du Bulletin, qui ont pu être optimisés en 2004. Nous devons encore une fois rendre hommage à notre secrétaire Véronique CHOISY, qui a remarquablement pu contenir les frais de poste et de bureau. Le total des sorties fixes a donc vu son montant diminuer de près de 15 %, à 68.584 €. Le total des **sorties variables** est en revanche en augmentation de près de 30 %, à 20.518 €. Le total des sorties débouche cependant sur une dépense diminuée, soit 6.887 € économisés.

Au total, le solde Entrées-Sorties s'est donc inversé depuis 2003, avec un écart favorable de 3.246 €.

2 - Etat de la situation en cours (Tab. III)

Tableau III - Etat des comptes

	31 déc. 2004	31 juil. 2005
Entrées fixes, dont		
• Subvention IP	21.000 €	20.000 €
• Cotisations	17.547 €	13.910 €
• Bulletin	29.730 €	25.068 €
<i>Total des entrées</i>	92.346 €	69.710 €
SORTIES		
<i>Total des sorties</i>	89.102 €	45.395 €
SOLDE ENTRÉES / SORTIES	3.246 €	24.315 €

- Pour les entrées : la subvention de l'Institut Pasteur nous a été accordée, avec un montant de 20.000 €, diminuée de 1.000 € par rapport à 2004. (Une diminution a également été observée pour l'ensemble des budgets des unités de l'IP.). Nous renouvelons à la Direction de l'I.P. notre très profonde reconnaissance pour cette aide sans laquelle nous ne pourrions mener à bien nos missions. Il nous reste 22.636 € à récupérer, pour atteindre le montant recueilli en 2004.

- Les sorties sont toujours en décalage par rapport aux entrées : il reste encore plus d'un trimestre de dépenses à venir et nous espérons toutefois arriver à l'équilibre en 2005.

• Portefeuille (Tab. IV)

Tableau IV - Portefeuille BNP-PARIBAS

2003	2004	2005
31 déc.	31 déc.	30 juin
84.527 €	86.251 €	87.153 €

Notre portefeuille est géré par BNP Paribas et son montant, au 30/06/2005, est de 87.153 €. C'est un portefeuille à capital garanti, c'est-à-dire que l'on peut gagner mais pas perdre de capital (pour des cessions lors des "fenêtres de mouvement" autorisées) : il correspond en ce sens aux placements "de bon père de famille". Nous devons saluer les efforts de M. PORY qui a toujours veillé attentivement à la bonne santé de ce portefeuille.

En 2003, notre portefeuille se composait de :
 - 50 % de "BNP Cash Invest", 100 % monétaires, ayant connu une performance de + 2,07 % sur un an ;
 - 50 % d' "Association Garantie 6 mois", à 20 % obligataire et 80 % monétaire, qui avait réalisé 1,52 %.

En 2004, nous avons basculé tous nos actifs sur BNP Cash Invest, qui a présenté une performance de 2,1 %.

En cours d'exercice, un malentendu avec la BNP Paribas nous a occasionné un manque à gagner de 150 €. C'est en vain que nous avons sollicité la banque, pour un soutien visant à augmenter l'entraide auprès des élèves en difficulté.

La Société Générale, que nous avons également contactée, est disposée à nous apporter ce soutien financier. Elle peut aussi nous proposer des produits à capital garanti présentant une performance de 3 à 4 % par an. Nous nous proposons donc d'étudier favorablement cette offre et de placer une partie de nos actifs à la Société Générale dans le but d'améliorer nos finances.

3 - Budget prévisionnel 2006 (Tab. V)

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

• Entrées fixes : nous espérons que l'Institut Pasteur reconduira sa subvention de 20.000 €. Nous nous réjouissons de pouvoir compter sur une nouvelle aide extérieure de 1.500 €. Concernant les cotisations, nous souhaitons que les projets destinés à renforcer nos effectifs puissent confirmer l'orientation observée en 2003 et 2004. Nous misons donc sur des entrées fixes stabilisées à 68.300 €.

• Entrées variables : nous avons pondéré l'évolution des différents postes, sans pouvoir mettre de chiffre sur les intérêts capitalisés ni sur les dons ou les remboursements de prêts d'honneur. Le total est donc plus réduit.

Le total des entrées aboutit en 2005 à un montant de 81.050 €.

• Sorties fixes : nous allons les contenir au maximum : 69.033 €.
 • Sorties variables : également à contenir, en fonction des entrées que nous observerons : 11.517 €.

Total des sorties : 80.550 €.

Le solde Entrées / Sorties aboutirait à une différence de 500 €. Toutefois, nous travaillons à obtenir plus d'entrées, pour mieux assurer nos missions d'entraide.

Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur



Tableau V - Budget prévisionnel 2006

	2004	2005
Entrées fixes, dont :		
• Subvention IP	21.000 €	20.000 €
• Société Générale		1.500 €
• Cotisations	17.547 €	17.000 €
• Bulletins adhérents	29.730 €	29.800 €
<i>Sous-total</i>	<i>68.277 €</i>	<i>68.300 €</i>
Entrées variables	24.071 €	12.750 €
TOTAL DES ENTRÉES	92.348 €	81.050 €
Sorties fixes	68.584 €	69.033 €
Sorties variables	20.518 €	11.517 €
TOTAL DES SORTIES	89.102 €	80.550 €
SOLDE ENTRÉES/SORTIES	- 7.513 €	500 €

4 - Montant de la cotisation et de l'abonnement

Les frais fixes auxquels nous devons faire face augmentent chaque année. L'indice du coût de la vie augmente d'environ 2% par an. Le Conseil d'Administration propose ainsi de :

- **augmenter** la cotisation de 1 € et l'abonnement au Bulletin de 1 €, soit + 2 € pour les actifs ;
- **augmenter** l'abonnement de 1 € pour les retraités et les non-anciens élèves (il est d'ailleurs demandé à chacun d'entre nous de faire mieux connaître le Bulletin pour susciter de nouveaux abonnements) ;
- **ne pas augmenter** le tarif réservé aux étudiants.
- **retrouver un financement externe** : laboratoire pharmaceutique ou autre ;
- bien entendu, **augmenter le nombre de nouveaux adhérents** est la seule vraie solution à long terme. (voir tableau VI).

Tableau VI - Cotisations et abonnement 2005 et 2006

	Cotisation 2005			Cotisation 2006		
	Coût total	Dont Abonnement	Dont Cotisation	Coût total	Dont Abonnement	Dont cotisation
Membre adhérent	66 €	40 €	26 €	68 €	41 €	27 €
Couple adhérent	80 €	40 €	40 €	82 €	41 €	41 €
Retraité	55 €	40 €	15 €	56 €	41 €	15 €
Couple retraité	65 €	40 €	25 €	66 €	41 €	25 €
Etudiant ¹	25 €	25 €	0	25 €	25 €	0
Abonnement extérieur	52 €	52 €	0	53 €	53 €	0

Soumise au vote de l'Assemblée générale, la décision d'augmenter la cotisation de deux euros pour les actifs et d'un euro pour les retraités est adoptée à l'unanimité. Quitus est donné aux trésoriers à l'unanimité.

E. RAPPORTS D'ACTIVITÉS DES COMMISSIONS

Le rapport d'activité de chaque commission a été rédigé par son responsable respectif mais c'est le Secrétaire général qui a été chargé de lire chaque rapport. Un résumé des discussions suscitées figure en italiques dans le texte ci-dessous.

• Commission des Admissions, Michel BERNADAC

Le nombre d'adhésions, sur les trois dernières années, s'établit comme suit : 25 pour 2002, 30 pour 2003, 22 pour 2004. Il convient de souligner que 7 des 22 nouveaux adhérents sont d'anciens boursiers de l'Association. La diminution du nombre de demandes d'adhésions reste une préoccupation. Hélas, l'augmentation de 20%, observée entre 2002 et 2003, ne s'est pas reproduite. Aussi, nous devons trouver des palliatifs à cette chute du nombre de nos adhérents, fruit partiel de l'évolution des enseignements dispensés à l'Institut Pasteur.

Un élément positif à signaler à propos des demandes d'adhésion pour 2004 : la présence de huit étrangers venant de 7 pays différents (Algérie, Belgique, Bulgarie, Burkina Faso, Cameroun, Côte d'Ivoire, Mexique).

¹ Etudiant non titulaire d'un emploi rémunéré.

Comme les années précédentes, la Commission des Admissions s'efforce d'intervenir à deux niveaux en ce qui concerne les élèves et les stagiaires : recueillir l'adhésion d'un maximum d'anciens et attirer un maximum de jeunes à l'issue de leur formation.

Le premier niveau d'action fait encore et toujours appel à la collaboration de tous. Chacun, notamment à partir de l'annuaire de l'Association, peut vérifier l'absence de tel collègue, de tel camarade, de tel confrère ou de telle consoeur et, individuellement, essayer de l'attirer vers notre Association ou nous suggérer de lui adresser un courrier personnalisé. Pour stimuler cette voie d'exploration, il est envisagé de procéder à une réduction sur le prix des cotisations des titulaires ayant parrainé une adhésion acceptée par le Conseil d'Administration.

Le deuxième niveau d'action concerne les élèves et les stagiaires présents sur le campus.

• Pour ce qui concerne les élèves, les actions de sensibilisation, à l'issue des différents enseignements de l'Institut Pasteur ont été reconduites en 2004, grâce à l'investissement d'un petit noyau de bénévoles de notre Association (adhérents et/ou conjoints) que nous remercions ici bien vivement. Hélas, ces réunions d'information n'ont eu que des résultats modestes, comme les années précédentes. Les élèves invités manifestent en général de l'intérêt à la présentation des objectifs de notre Association, mais leurs préoccupations du moment empêchent le plus souvent que se concrétisent les intentions d'adhésion.



Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

• Notre "plan de communication électronique" n'a pas progressé. Comme cela a été présenté l'année précédente, l'objectif est de fournir gracieusement aux stagiaires, pendant leur séjour à l'Institut Pasteur et durant une certaine période après leur départ, des informations qui les intéressent pour les inciter à nous rejoindre ultérieurement afin de continuer à en bénéficier. Ce "plan de communication électronique" cherche à satisfaire non seulement les intérêts de l'Association mais aussi ceux de l'Institut Pasteur.

- Pour l'Association, il est absolument vital d'assurer le renouvellement de ses membres en essayant de convaincre les stagiaires de devenir adhérents, de participer à la pérennisation de la culture pastoriennne dont ils ont bénéficié, de maintenir, voire de dynamiser, les différents services que peut offrir l'AAEIP.

- Pour l'Institut Pasteur, il est important de disposer d'un vivier de compétences dans lequel il pourra puiser pour soutenir ou mettre en œuvre certaines de ses actions, dont ses actions internationales d'enseignement/formation.

Notre "plan de communication électronique" exige que nous puissions disposer des adresses électroniques des stagiaires, une fois qu'ils ont quitté l'Institut Pasteur. Cette récolte de données est très difficile.

Sachant que tout ce qui est prévu pour être transmis aux stagiaires et aux anciens stagiaires le sera automatiquement aux membres titulaires dont les adresses électroniques sont connues, nous en profitons pour inciter ceux qui en ont une à bien vouloir nous la communiquer lorsque cela n'a pas été fait. Ce moyen de communication devrait aussi nous aider à faire des économies, notamment de frais postaux.

Un débat animé et fructueux suit l'exposé, soulignant notre préoccupation devant l'érosion des effectifs et notre souci d'attirer les stagiaires qui restent plus longtemps sur le campus que les étudiants inscrits aux enseignements dispensés par l'Institut Pasteur et donc a priori plus susceptibles d'éprouver un sentiment d'appartenance à l'Institut.

Il faut aussi sensibiliser les responsables scientifiques de l'Institut Pasteur pour qu'ils contribuent à faire connaître l'Association aux stagiaires et étudiants.

Chacun d'entre nous doit avoir à cœur de s'efforcer de convaincre au moins un collègue d'adhérer à l'Association et de parrainer un nouvel adhérent ou un nouvel abonné, quel que soit son âge. Si chacun obtenait une seule adhésion d'un camarade de promotion ne faisant pas partie de l'Association, l'effectif de celle-ci augmenterait significativement. Cette démarche a donné de bons résultats à certaines amicales qui l'ont mise en pratique et les succès obtenus par certains d'entre nous devraient susciter l'émulation.

*Un rapprochement de notre Association et de l'Association des Stagiaires de l'Institut Pasteur (STAPA), créée notamment pour obtenir de la Direction une meilleure prise en compte de leurs desiderata, comporte des limites car nos préoccupations respectives sont très divergentes. Mais les deux associations doivent rester complémentaires. L'Association des Stagiaires est destinataire de notre Bulletin (mais pas chaque stagiaire : ils sont 800 sur le campus !). Notre effort doit porter sur le site de l'Association et sur notre **Bulletin de liaison électronique** plutôt que sur le "Bulletin-papier". Nous avons l'autorisation d'exploiter pro parte le fichier de l'Institut Pasteur et nous étudions, en fonction des disponibilités des membres de l'Association qui s'en occupent, le contenu à donner à ce bulletin informatique pour qu'il soit séduisant pour les stagiaires.*

• *Commission du Regain, Marie-José SANSON-LE PORS*

La saison 2003-2004 n'a pas été très heureuse pour le Regain. En effet, sur 9 stages proposés, seuls 4 ont été réalisés avec un total de 14 inscriptions dont 9 pour d'anciens élèves.

Nous avons été déçus par l'annulation de cinq stages, faute d'un nombre suffisant de participants. Les sujets proposés nous avaient pourtant paru intéressants et d'actualité. Par ailleurs, le programme a été largement diffusé dans les bulletins de l'association, de la SFM et auprès du Collège de Bactériologie – Virologie – Hygiène des Hôpitaux généraux.

Le coût était légèrement modifié par rapport à celui de l'an dernier : 115 euros pour un stage d'une journée ou 57,5 euros la demi-journée pour les membres de l'association ; pour les autres biologistes, était appliquée une majoration de 65 euros correspondant au montant de la cotisation annuelle à l'association.

Nous tenons à remercier vivement nos collègues qui ont animé les stages de cette année, en commençant par Pierre LEBON qui accepte régulièrement de recevoir dans son service des stagiaires pour le diagnostic prénatal des infections virales, Roland BISMUTH et Annie FELTEN qui ont organisé un stage sur les nouveautés concernant la résistance aux antibiotiques des staphylocoques, Danielle POSTIC qui a animé une journée sur la borréliose de Lyme et Anne BOUVET qui a pris en charge 2 journées de stage sur l'apport de la biologie moléculaire au diagnostic et à la détection de la résistance aux antibiotiques chez les streptocoques et les entérocoques.

Nous savons déjà que la saison 2004-2005 a été un peu meilleure que la précédente. La préparation du regain 2005-2006 est en cours. La commission "Regain" analyse les causes de cette baisse de succès et les solutions possibles ; l'une d'elles serait peut-être de proposer moins de stages, plus longs, et portant sur des sujets particulièrement spécialisés...

La diminution de l'intérêt que portent nos collègues à ces stages Regain constitue un gros souci. Il convient de mieux diffuser le programme des stages que nous organisons. Mais il est difficile de le faire sur le site spécifique de l'Institut Pasteur qui n'est pas prévu pour cela. Les Journées de Biologie clinique prévues pour janvier et le site de l'Association conviennent mieux. Nous subissons la concurrence de cours de Formation continue souvent gratuits organisés par de nombreuses Universités et certains grands Laboratoires.

Il faut nous efforcer de choisir des thèmes originaux. Il serait souhaitable que les programmes du Regain soient établis plus tôt car ils paraissent en septembre-octobre, lorsque les plans annuels de formation de certains collègues sont déjà établis. L'idéal serait de concevoir le calendrier sur deux années ; mais nous avons aussi le souci d'actualiser nos sujets. Il faut donc trouver un compromis conciliant les deux objectifs.

Il est également proposé de distinguer deux types de formation, pratique et théorique, car les personnes intéressées par les uns ou les autres ne sont pas les mêmes.

Enfin, et on rejoint les préoccupations de la Commission de Régionalisation, ne pourrait-on pas envisager d'organiser en région des stages délocalisés ? Il y a eu par le passé des tentatives en ce sens (Marseille, Bordeaux) et il ne semble pas qu'elles aient eu beaucoup de succès. Aussi la tentative n'a pas été poursuivie. Mais rien ne s'oppose -bien au contraire- à ce qu'on reprenne le principe, en cherchant de nouvelles modalités plus favorables.



• **Commission de la Régionalisation, Pierre SALIOU**

Lors de la dernière Assemblée générale du 1^{er} octobre 2004 à Dole, j'avais fait part des difficultés que nous rencontrons pour l'organisation de la Réunion régionale prévue à l'Institut Pasteur de Lille, en particulier pour s'accorder sur une date.

Finalement, cette réunion s'est déroulée le 6 décembre 2004 dans une atmosphère très conviviale. Il est vraiment dommage que l'auditoire ait été relativement restreint car le programme, consacré à la tuberculose, était particulièrement intéressant grâce aux contributions de Véronique VINCENT et Gilles MARCHAL (IP Paris) ainsi qu'à celles de Camille LOCHT, Directeur scientifique de l'IP de Lille et de Jean CONTENT, Directeur de l'IP de Bruxelles.

Notre Commission, réunie au début de cette année, avait envisagé de tenir la Réunion régionale 2005 à Toulouse. Malgré les efforts de Michel BERNADAC, nous n'avons pu trouver de collègues sur place pour organiser cette réunion. Nous sommes donc contraints d'y renoncer pour cette année. Mais il ne faut pas baisser les bras.

A Dole, notre Président avait précisé que les activités scientifiques régionales ont pour buts de resserrer les liens entre collègues des différentes régions et de contribuer à la diffusion des résultats de recherches conduites à l'Institut Pasteur. Ces buts, et en particulier le premier, semblent un peu perdus de vue. On a même parfois l'impression que certains collègues acceptent de participer à l'organisation des journées régionales "pour nous faire plaisir". Sans doute n'avons-nous pas d'arguments assez convaincants pour les sensibiliser à l'importance des relais régionaux pour animer la vie de notre Association. Il est donc prévu que nous préparions un questionnaire à l'intention des membres des Régions afin de recueillir leurs avis sur ces réunions régionales.

L'objectif est l'organisation de réunions scientifiques en vue de dynamiser la vie de l'Association en région, plutôt qu'une perspective de formation continue.

Un témoignage est apporté sur une réunion de ce type organisée à Marseille il y a quelques années et qui connut un grand succès. A cette époque, les grands laboratoires industriels participaient à la logistique et favorisaient une grande participation des confrères de toute la région. Les choses ont changé et la prise de conscience actuelle de l'intérêt de ces manifestations n'est pas satisfaisante, constate le Président. Mais certaines constantes demeurent : la participation des chercheurs de l'Institut Pasteur reste nécessaire pour assurer le lien entre la Maison-mère et la région, autant que celle du CHU qui apporte la force vive locale. Mais il faut surtout que l'organisation de telles journées en région soit le fait de volontaires de la région, très motivés. L'Association doit, certes, apporter un soutien, mais ne doit pas se substituer à eux pour choisir thèmes, dates et conférenciers.

Une enquête est en préparation pour recueillir les attentes de nos collègues afin de renforcer l'activité de l'Association dans les régions. Sans propositions concrètes de leur part, nous ne pouvons rien faire de constructif. Dans ce cadre, il a été renouvelé la suggestion de Comités régionaux de l'Association, comme il en existe dans certaines associations comparables à la nôtre.

Enfin, en réponse à une dernière question, la taxe d'apprentissage à laquelle sont soumises les entreprises est versée à l'Institut Pasteur, pas à l'Association qui bénéficie néanmoins d'une subvention généreuse octroyée par la Direction.

• **Commission d'Entraide, Jean-Paul SALEUN**

Comme chaque année, la Commission d'Entraide de notre Association a reçu les dossiers de demandes d'aide matérielle provenant d'étudiants inscrits à divers cours de l'Institut Pasteur. Tous, après examen de leurs dossiers, ont été reçus et auditionnés par au moins un des membres de cette Commission.

Ainsi lors de l'année civile 2004 avons nous étudié 30 demandes, dont 12 provenaient d'étudiants d'origine étrangère et 18 de nationalité française.

Notre Commission a accordé une aide à 16 étudiants et à 1 stagiaire en fin de thèse pour un montant total de 5.950 euros, ainsi que 2 prêts d'honneur pour un montant de 1.800 euros. A ce propos, il est satisfaisant de signaler que ces deux prêts ont été remboursés, dont un par anticipation. Parmi les dossiers qui ont bénéficié d'une aide, 8 provenaient d'étrangers originaires de Bulgarie, du Canada, de Colombie, du Mexique et de Tunisie.

Ces étudiants ont suivi des cours ou été stagiaires en : Analyse des génomes, Bactériologie médicale, Essais cliniques et maladies infectieuses, Génétique cellulaire et moléculaire, Immunologie approfondie, Informatique en biologie, Microbiologie générale, Virologie fondamentale et Virologie systématique.

Onze demandes d'aides n'ont pu être satisfaites. Parmi elles, nous signalerons : un désistement (un candidat qui était titulaire d'un emploi rémunéré) et un autre qui avait déjà obtenu une aide lors d'un exercice précédent, il a été décidé antérieurement que la même personne ne pourrait être bénéficiaire de plusieurs aides consécutives. D'autres choix sont bien délicats car, à côté des mérites individuels, nous tentons de retenir en priorité des critères sociaux et nous devons, en ce domaine, faire confiance aux déclarations des postulants.

Ainsi que chacun peut le constater, l'intégralité des dons de nos sociétaires n'a pas suffi à satisfaire cette action d'entraide qui a, de tous temps, été un des buts prioritaires de notre Association. Or, même si parfois nous ne sommes pas certains d'attribuer l'aide la plus efficace à ceux qui en ont le plus besoin, il nous paraît essentiel que nous persévérions dans cette action. Mais nous avons aussi conscience que l'âge moyen de nos membres crée tous les ans des vides dans nos rangs et qu'hélas, nos jeunes collègues ont de plus en plus de mal à répondre à nos appels en rejoignant nos rangs. Il est évident que nous ne pourrions continuer cette entraide que grâce à la générosité de nos membres, mais aussi et surtout grâce à la prise de conscience des plus jeunes de la nécessité d'adhérer pour, à leur tour, venir en aide à leurs successeurs.

Le Président ajoute que c'est une mission extrêmement importante de notre Association à laquelle nous apportons tous nos soins. Les aides sont accordées avec une très grande rigueur en application de critères parfois très difficiles à apprécier dans le contexte socio-économique actuel.

Nous espérons vivement que BNP-Paribas, qui gère notre "portefeuille", s'engage davantage, à titre de bienfaiteur de l'AAEIP, à l'image du projet de la Société générale.

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

Au terme de cette année, je tiens à remercier tous ceux qui ont permis la réalisation de ces bulletins, les auteurs, l'équipe de la rédaction, notre secrétaire V. CHOISY et la société OPAS.



Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

- Malgré leurs lourdes charges ou leurs occupations, de nombreux pasteuriens (Jean-Claude MANUGUERRA, Geneviève MILON, Noël TORDO et leurs collaborateurs, ainsi que Guy de THÉ), des chefs de service hospitaliers ou INSERM (Marie-Laure JOLY-GUILLOU, Eric JULLIAN, Jean-Pierre KOLB et Alain PHILIPPON) et de nombreux membres de l'Association : Bernard BRISOU, Michel DUBOS, Yvonne LE GARREC, Henri Michel ANTOINE, Alain CHIPPAUX... se sont impliqués dans la rédaction d'articles concernant les anthroozoonoses, l'antibiorésistance, la parasitologie et l'oncologie, d'articles plus généraux sur l'art ou les explorations du XIX^e siècle ou des analyses de livres.
- L'équipe de la rédaction, avec Edith BAR, Françoise DANON,

Jean-Claude KRZYWKOWSKI, Yvonne LE GARREC, Suzanne MAMAS et Monique THIBON, est mise à contribution de façon continue. Quelques-uns (dont Michel BARME et Pierre VERGEZ) ont pris la responsabilité de la mise à jour de deux index (articles et auteurs), publiés respectivement dans les numéros 178 et 179. La publication de l'index des matières se fera dès que possible sur le site internet de notre association.

- Enfin, Jean-Pierre KALFON, Michaël KALFON et Patrick BERDAH, de la Société OPAS, gèrent avec professionnalisme la mise en page, la recherche de publicités et la présentation de notre bulletin. La quadrichromie et un dos archivé avaient été introduits en 2003.

Tableau VII - Nombre de pages de texte et de publicités - Année 2003

N°	Thème	Publicités					Texte			Coût de l'impression
		Nbre total de pages <i>publ.</i>	Couverture		Intérieur		Nbre total de pages + <i>publ.</i>	Intérieur		
			Noir et blanc	Couleur	Noir et blanc	Couleur		Nbre de pages texte	Couleur	
174	Pathologie vétérinaire	4,5	0	3	0	1,5	52	50,5	18	2.278,38 €
175	Bactériologie	6	0	2	0	4	56	52	11	2.278,38 €
176	Toxi-infections alimentaires	12	0	3	3 ¹	6	74	65	25	2.326,28 €
177	Génomique	6	0	3	3	0	60	57	12	2.484,53 €
<i>Moy.</i>		<i>7,125</i>						<i>56,125</i>	<i>16,5</i>	Total 9 367,57 €

¹ Publi-reportage

Dans le tableau VII, nous avons récapitulé le nombre de pages de texte (de l'AAEIP) et de publicités imprimées dans chaque numéro. En 2004 (Tableau IX), le nombre de pages de texte éditées par numéro a varié de 47 à 52 (avec une moyenne de 49,5), dont 7 à 13 pages (moy. de 10,25) ont été présentées en couleur, ce qui rend le bulletin plus attrayant. Cependant, ce nombre est fort diminué par rapport à celui de l'année précédente. Ceci diminution est en relation avec la forte diminution du nombre de publicités obtenues, avec une moyenne de 3,75 en 2004 contre 7,12 en 2003. En effet, selon le contrat signé avec la Société OPAS en 2002, l'obtention de 16 pages en couleur est conditionnée par la présence d'une ou de plusieurs pages intérieures de publicité, elles-mêmes en couleur.

Les bulletins de l'année 2004 ont souligné, par leur couverture et leurs articles, le cinquantenaire de la création de notre Association. Parmi les deux nouvelles rubriques que nous avons proposées : "Résumés de thèses" et "Tribune libre" ; seule cette der-

nière est bien documentée et nous continuons à demander des commentaires, réflexions et anecdotes sur des sujets d'histoire ou d'actualité. En revanche, notre demande de résumés de thèses est restée sans suite. Il a donc été décidé de publier un énoncé des thèses préparées et/ou soutenues à l'Institut Pasteur.

Enfin, nous demandons expressément à tous, des suggestions d'articles ou des propositions de thèmes à aborder.

La quadrichromie intégrale nous est interdite car elle doublerait le coût d'édition ; l'amélioration de la présentation des illustrations d'articles dépend du nombre de publicités couleurs intérieures..

Le Président souligne le dévouement de toute l'équipe responsable de la réalisation du Bulletin qui a beaucoup contribué à son amélioration au cours de ces dernières années.

Il est rappelé, par ailleurs, que le Bulletin est un organe de liaison entre tous les membres et que la rubrique Tribune libre doit refléter le désir de chacun de participer à la vie de l'Association.

Tableau VIII - Nombre de pages de texte et de publicités - Année 2004

N°	Thème	Publicités					Texte		
		Nbre total de pages <i>publ.</i>	Couverture		Intérieur		Nbre total de pages + <i>publ.</i>	Intérieur	
			Noir et blanc	Couleur	Noir et blanc	Couleur		Nbre de pages de texte	Couleur
178	Anthropo-zoonoses	5	0	3	1,5	0,5	52	50	13
179	Antibio-résistance	3	0,5	1,5	1	0	48	47	13
180	Parasitologie	5	0	2	2,5	0,5	52	49	8
181	Oncologie	2	0,5	1,5	0	0	52	52	7
<i>Moy.</i>		<i>3,75</i>						<i>49,5</i>	<i>10,25</i>



• **Commission des Activités culturelles,**

Andrée DEVILLECHABROLLE

Il a été proposé cette année trois **visites conférences.**

La première visite a eu lieu le 21 janvier à l'**Opéra Garnier**. C'est au pied de la statue de LULLY, qu'une conférencière des Monuments nationaux nous a fait un exposé sur la construction de l'opéra, avant de nous faire visiter l'intérieur, essentiellement le Grand Escalier et les Foyers. Nous avons été émerveillés par la somptuosité du cadre : l'escalier d'honneur est un véritable chef d'oeuvre avec ses marches en marbre blanc, sa balustrade en onyx, ses socles de marbre vert ; le Grand Foyer qui vient d'être rénové, long de 54 mètres et haut de 18 mètres, est impressionnant : il constitue par lui-même un véritable musée, regorgeant de statues, de fresques, de mosaïques ; la voûte est entièrement peinte par Paul BAUDRY. Cet opéra où se mêlent tous les styles, du classique au baroque, peut finalement apparaître comme l'exemple type de l'opulence du style Napoléon III.

Après cette visite, certains d'entre nous se réunirent autour d'un " canard laqué " au restaurant " *L'Opéra Mandarin* " où nous avons passé un moment amical et sympathique.

En mars, nous avons visité, à l'Institut du Monde arabe, l'exposition "**Pharaon, dieu ou homme**" qui connut à Paris un immense succès. Plus de 200 oeuvres, venant essentiellement du musée du Caire, montrent, à travers la figure du Pharaon, toute la puissance et le mystère de l'Egypte. Le masque d'or, masque funéraire de Psousennes 1^{er}, provenant du trésor de Tanis, constitue la pièce maîtresse de l'exposition et témoigne bien de l'ampleur du mythe qui entourait les pharaons.

Enfin, nous avons visité l'exposition "**MATISSE, une seconde vie**" au Musée du Luxembourg (Sénat) le 19 avril. A travers la correspondance entre MATISSE et son ami ROUYEYRE, dessinateur satirique et romancier, nous avons pu suivre le cheminement de l'oeuvre des dernières années du peintre, essentiellement consacrée aux gouaches découpées, dont la " Peruche et la sirène " représente un exemple éblouissant.

VOYAGES

1°) Nous avons organisé, le dernier week-end de mai, une " Sortie " dans le **Berry** ; nous avons d'abord visité la ville de Bourges avec sa cathédrale Saint-Etienne et ses vitraux, le Palais Jacques Coeur, la vieille ville, l'ensemble particulièrement mis en valeur par un spectacle son et lumière très réussi. Un circuit en autocar a permis, en suivant la Route Jacques Coeur, de voir l'abbaye cistercienne de Noirlac et les châteaux de Culan et Meillant.

La satisfaction des 19 participants encourage à renouveler cette expérience dans les mois à venir.

2°) C'est en **Chine** que s'effectuera notre voyage annuel, du 13 au 30 octobre prochain. Le programme touristique a séduit 28 de nos collègues.

Les projets de voyage annuel, annoncés dans le Bulletin, sont adressés à l'ensemble de nos adhérents. Les programmes de " visites-conférences " et de sorties " week-end " ne sont diffusés qu'aux personnes qui manifestent le désir d'en être informées.

En conclusion, le Président remercie tous ceux, Conseillers ou non, qui participent à la vie de l'Association.

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

Le Président proclame les résultats des votes exprimés pour l'élection des nouveaux conseillers qui vont compléter le Conseil pour cette année 2005-2006. Le mandat de neuf conseillers venait à expiration cette année, un ne se représentait pas et deux nouvelles candidatures se sont présentées aux suffrages des membres de l'Association :

- Monsieur Olivier PATEY (cours IP 1985 et 1986), médecin biologiste et chef de service à l'Hôpital intercommunal de Villeu-neuve Saint-Georges,
- Mme Catherine de SAINT-SARGET (cours IP 1983), scientifique, pré-retraîtée.

Votants : 241 ; suffrages exprimés : 240 ; bulletin nul : 1

BAR-GUILLOUX Edith	238 voix
DESPRES Philippe	239 voix
HUET Maurice	239 voix
LAGRANGE Philippe Henri	238 voix
PATEY Olivier	237 voix
PENON Jean-Paul	239 voix
de SAINT - SARGET Catherine	238 voix
SANSON-LE PORS Marie-José	238 voix
TAILLARD Françoise	239 voix
ZIENTARA Stephan	236 voix.

Monique THIBON, non candidate, a obtenu une voix.

L'ordre du jour étant épuisé, le Président a levé la séance à 16 heures.

Un rafraîchissement offert par la Fondation Simone et Cino del Duca a précédé les deux conférences de Jean-Claude MANUGUERRA et Mme Marie-Hélène MARCHAND.

II. AUTOUR DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

**A. DE MME BOUCICAUT À LA DUCHESSE DE WINDSOR
- les mécènes connus ou inconnus de l'Institut Pasteur,
par Marie-Hélène MARCHAND, Secrétaire Général
honoraire de l'Institut Pasteur**

Pourquoi consacrer une conférence aux donateurs de l'Institut Pasteur ? Le conseil d'administration leur rend régulièrement hommage : nous les recevons à l'Institut. Nous inscrivons le nom des donateurs les plus importants sur les murs du



Musée. Cette conférence est une autre façon de les honorer en racontant l'histoire de l'Institut Pasteur, une histoire très humaine où de généreux bienfaiteurs apportent leur soutien à des chercheurs passionnés et désireux de contribuer au combat contre la maladie. Grâce à eux, en partie, ces chercheurs ont pu faire leurs découvertes. L'Institut Pasteur appartient au patrimoine de notre pays et la constance de ces dons et legs à travers son histoire en est le symbole émouvant. Nous allons ainsi traverser plus d'un siècle, depuis la création de l'Institut Pasteur jusqu'à aujourd'hui, marquer les grandes étapes de la vie de l'Institut Pasteur et observer une galerie de portraits. Cette liste n'est pas exhaustive et si vous ne retrouvez pas votre nom dans cet exposé, il ne faut pas m'en vouloir !

Les donateurs

Ils sont issus de tous les milieux sociaux : modestes retraités, viticulteurs, aristocratie ou grande bourgeoisie, fonctionnaires, médecins, notaires, etc. Qu'y a-t-il de commun entre la propriétaire et fondatrice du *Bon Marché*, une institutrice du Missouri, un banquier bordelais, un vigneron en champagne, un américain amateur d'art et résidant en France, une italienne auteur de pièces de théâtre ... et la Duchesse de WINDSOR ? Tous ont apporté leur contribution à l'Institut Pasteur et ont, à ce titre, une place exemplaire dans l'histoire de cette institution à laquelle ils sont associés étroitement.

- Ils viennent non seulement de France, mais de nombreux pays étrangers : l'image de l'Institut Pasteur est, de plus en plus, aux dimensions du monde.
- Ce sont les femmes qui sont les plus généreuses (75 % des legs).
- Certains donateurs sont très connus, d'autres pas du tout, et cette présentation est en quelque sorte une façon de leur rendre hommage.

Quelques chiffres sur les dons et legs

- Les dons et legs représentent chaque année 30 % du budget d'exploitation de l'Institut Pasteur. Les legs représentent 90 % de ces dons, parmi lesquels de nombreux legs étrangers. Depuis sa création, l'Institut Pasteur a reçu 3.500 legs, dont environ, 2.500 depuis 1980, soit presque autant ces 26 dernières années qu'en 100 ans ! Ceci représente une progression considérable,
- Le montant des dons et legs est extraordinairement varié, du plus modeste aux sommes les plus importantes. Leur nature aussi : dons en nature, des lingots d'or, des portefeuilles de titres, des biens immobiliers, etc. Ainsi, pendant des années, le directeur de l'Institut Pasteur a reçu un don de 100 dollars américains d'une institutrice du Missouri et un vieux monsieur qui vient se faire vacciner tous les ans, apporte un lingot d'or !

Ces dons et legs sont le reflet de la société, et plus particulièrement de son état sanitaire car certains sont affectés à une maladie bien précise : rage, diphtérie, tuberculose, plus tard cancer, sida. Plusieurs bâtiments de l'Institut Pasteur ont été en partie ou totalement construits grâce à de généreux donateurs :

- Bâtiment Duclaux : Baronne de HIRSCH
- Bâtiment Metchnikoff : Max REYNES
- Centre d'Information Scientifique : Duchesse de WINDSOR :
- L'hôpital : Mme LEBAUDY
- Bâtiment Monod : André et Bella MEYER
- Bâtiment Lwoff (sida et rétrovirus) : Club d'industriels.

Pourquoi tous ces dons et legs sont-ils faits à l'Institut Pasteur ? Il faut revenir à la figure de Pasteur, à la création de l'Institut pour comprendre sa place dans notre histoire nationale.

Louis PASTEUR et la création de l'Institut

L'Institut Pasteur voit le jour en 1887 ; c'est l'aboutissement des travaux que mène Louis PASTEUR depuis le début de sa carrière scientifique. C'est aussi la conclusion heureuse de toute une vie de travail acharné.

De la dissymétrie moléculaire aux fermentations qui le feront s'intéresser aux maladies de la bière et du vin, de l'étude des vers à soie aux maladies infectieuses, Louis PASTEUR pose les bases de la microbiologie, démontre que les germes sont responsables des maladies et qu'à chaque maladie correspond un microbe particulier. C'est une révolution à la fois pour la science et pour la médecine. Le couronnement de ses travaux est la vaccination réussie du jeune MEISTER. L'impact est immense et, très vite, l'enthousiasme franchit les frontières. De tous les coins de France et d'Europe, les " mordus " arrivent pour bénéficier du traitement miracle. Très vite, le local de la rue Vauquelin s'avéra trop petit, et PASTEUR réfléchissait à fonder quelque part un établissement.

Le Comte de LAUBESPIN fut le premier donateur de l'Institut Pasteur

Homme politique et philanthrope, il avait un point commun avec PASTEUR : il était de Franche Comté où sa famille,



*Buste du Comte de Laubespain,
par le Baron Portalis (1889)
(Coll. Musée Pasteur, D/3399)*

branche de la maison de Coligny était, dès le XVI^{ème} siècle, à la tête de la noblesse de la province. Après la conquête de la Franche Comté par LOUIS XIV, cette famille franc-comtoise s'installa dans la Nièvre où il allait être plus tard conseiller général et sénateur. Polytechnicien, le Comte de LAUBESPIN eut un dévouement légendaire pour la famille d'Orléans, il participa à la Campagne

d'Algérie, mais la mort du duc d'ORLÉANS brisa sa vie et sa carrière. Après la révolution de 1848, il se consacra à l'histoire, notamment de son ancêtre, l'Amiral de Coligny, l'un des meilleurs érudits du XVI^{ème} siècle. LAUBESPIN était très généreux et s'employait à soulager beaucoup de misère. L'une de ses dernières affections fut pour PASTEUR qu'il invita à dîner chez lui, pour lui faire rencontrer les plus beaux noms de France, au lendemain de l'annonce à l'Académie des Sciences



qu'un vaccin contre la rage était trouvé. Il devint en fait le premier donateur avant l'heure puisque dès janvier 1886 il faisait porter à PASTEUR une somme très importante¹.

Souscription internationale

Le succès de la vaccination amena l'Académie des Sciences, le 1^{er} mars 1886, à ouvrir une souscription pour la création d'un établissement vaccinal destiné à traiter les "mordus" : " *La prophylaxie de la rage après morsure est fondée. Il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage* ". La souscription rencontre un succès considérable. Dès le départ, nous retrouvons la diversité des donateurs mentionnée plus haut. Les listes des donateurs sont publiées au Journal Officiel, et on peut en voir l'extraordinaire variété. Parmi eux, certains ne sont pas ordinaires :

- DON PEDRO II, empereur du Brésil, homme de culture très intéressé par la science de son temps et ami de PASTEUR ;

- le Tsar de Russie très reconnaissant du fait que des paysans russes, venus d'Ukraine, après avoir été mordus par des chiens enragés, aient été sauvés par PASTEUR ;

- Mme BOUCICAUT, propriétaire du *Bon Marché*, veuve d'Aristide BOUCICAUT qui avait commencé sa carrière comme modeste chef de rayon au *Petit Saint Thomas*, l'un de ces magasins de nouveautés qui font leur apparition dans les années 1830. A. BOUCICAUT s'était associé à Paul VIDEAU qui avait créé quelques années plus tôt un magasin de nouveautés *Le Bon Marché*, qu'il transformera complètement en grand magasin. Celui-ci rencontre un prodigieux succès et BOUCICAUT fait entrer les parisiens dans la consommation de masse. A sa mort, sa veuve se consacrera principalement aux oeuvres philanthropiques. PASTEUR vient la voir pour la solliciter et le Journal de Jules RENARD en fait écho : *Pasteur se présente chez Mme BOUCICAUT, la propriétaire du Bon Marché. On hésite à le recevoir.*



Madame BOUCICAUT (Coll. Musée Pasteur, D. 2727)

" C'est un vieux Monsieur " dit la bonne. " Est-ce PASTEUR de la rage des chiens ? ". La bonne va demander. " Oui " dit PASTEUR. Il entre. Il explique qu'il va fonder un Institut. Peu à peu il s'anime, devient clair, éloquent. " Voilà pourquoi je me suis imposé le devoir d'ennuyer les personnes charitables comme vous. La moindre obole... ". – " Mais comment donc ! " dit Madame BOUCICAUT avec la même gêne que PASTEUR. Et des paroles insignifiantes. Elle prend un carnet, signe un chèque et l'offre, plié, à PASTEUR. " Merci, Madame ! dit-il, trop aimable ". Il jette un coup d'oeil sur le chèque et se met à sangloter. Elle sanglote avec lui. Le chèque était d'un million.

Vient ensuite la création de

l'Institut Pasteur et l'inauguration du bâtiment, le 14 novembre 1888. Les bustes des donateurs A. de ROTHSCHILD, Mme FURTADO-HEINE, du tsar de Russie, de l'empereur du Brésil sont présents dans la Salle des Actes.

Les débuts de l'Institut Pasteur

Au début de l'Institut Pasteur, cinq chefs de service sont les adjoints immédiats de PASTEUR : GRANCHER, DUCLAUX, ROUX, CHAMBERLAND, METCHNIKOFF. Les premières découvertes des collaborateurs de PASTEUR continuent d'attirer l'attention sur l'Institut Pasteur : ainsi le traitement de la sérothérapie contre la diphtérie par ROUX et YERSIN ou le bacille de la peste par YERSIN.

- Une **seconde souscription** est lancée à la suite des travaux de ROUX sur la sérothérapie anti-diphtérique qui sauvera des milliers d'enfants.

- Dans les dernières années du siècle, une inconnue (elle souhaitait garder l'anonymat) s'intéresse beaucoup aux travaux de ROUX sur la diphtérie et propose la construction d'un hôpital consacré au traitement des maladies microbiennes par les méthodes pasteuriennes. Mme X. donne une partie de sa fortune pour la construction de cet hôpital, et assurera son fonctionnement jusqu'en 1940. Cette inconnue s'appelait **Mme LEBAUDY**. Son buste figure dans la serre de l'ancien hôpital.

Dans les premières années du XX^{ème} siècle, l'Institut Pasteur va recevoir le plus grand legs de son histoire : il s'agit du **legs OSIRIS** : 36 millions de francs or. OSIRIS avait fait une immense fortune dans l'immobilier sous le second Empire (c'est lui qui donna le château de la Malmaison à l'Etat). Son tombeau au cimetière Montmartre est une spectaculaire réplique du *Moïse* de MICHEL ANGE. Enfin, un monument triplement pasteurien est au Square Boucicaut : il représente Mme BOUCICAUT, la Baronne de HIRSCH, deux généreuses donatrices de l'Institut Pasteur, et le monument lui-même est un legs d'OSIRIS à la Ville de Paris.

La biologie moléculaire

Après la guerre, les activités de l'Institut Pasteur s'étendent tout en poursuivant l'étude des agents pathogènes. Une évolution capitale intervient avec la biologie moléculaire qui vise à une meilleure connaissance des systèmes vivants. Plus tard, c'est le retour de certaines maladies infectieuses et l'apparition du sida. Les Prix Nobel LWOFF, MONOD, JACOB en 1965, la découverte du virus du sida en 1983, vont beaucoup faire parler de l'Institut Pasteur.

- A partir du début des années 1980, de très nombreux legs vont être faits à l'Institut Pasteur. Le plus célèbre et le plus médiatique est celui de la **Duchesse de WINDSOR**. Une vente prestigieuse est organisée par *Sotheby's* à Genève le 2 avril 1987

¹ Cf Lettre de PASTEUR au Comte de LAUBESPIN (12/01/1886). Correspondance réunie et annotée par PASTEUR VALLERY-RADOT, tome IV, p. 57. Flammarion Editeur.



Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur



*La Duchesse de WINDSOR
(Coll. Musée Pasteur, D. 3064)*

qui rapporte à l'Institut Pasteur près de 300 millions de francs. Le "clou" de la vente est un diamant de 31 carats acheté par un joaillier japonais qui, chaque année, faisait un don à l'Institut Pasteur en souvenir de la Duchesse². C'est grâce à cet énorme legs que le Centre d'Information Scientifique a été construit sur le campus de l'Institut Pasteur.

- On peut citer également les exemples de **Mme LÉPINE**, veuve du professeur LÉPINE, célèbre virologue de l'Institut Pasteur, qui légua tous ses biens à l'Institut en souvenir de son mari, ou de **Mme CANTARINI** : écrivain italien, auteur de pièces de théâtre, qui également nous a légué sa fortune.

- **Henry CLARKE**, américain, célèbre photographe de mode dans les années 1950 a fait de l'Institut Pasteur son légataire universel. Ses biens ont été dispersés lors d'une très belle vente en 1998 chez *Christie's* à Monaco, et sa maison de Roquebrune vendue à un autre américain.

- Peu de temps après l'apparition du Sida, **Line RENAUD** et son association des *Artistes contre le Sida*, aidèrent l'Institut Pasteur. Un **club d'industriels** fut constitué pour aider les premières années de fonctionnement du bâtiment Sida-Rétrovirus.

Mécénat international

La vocation internationale de l'Institut Pasteur est si manifeste qu'elle nous a poussé à créer des fondations ou associations d'amis de l'Institut Pasteur à l'étranger : aux Etats-Unis, au Canada, au Japon et à Hong Kong :

- *Pasteur Foundation* (le Président CLINTON était l'hôte d'honneur du gala annuel en avril 2005),
- Fondation Canadienne Louis Pasteur,
- *Friends of Institut Pasteur Hong Kong*,
- Association Pasteur Japon.

Ainsi, près de quinze **boursiers** américains, canadiens, japonais, chinois sont présents sur le campus. Début 2005, Philippe KOURILSKY et la direction des affaires internationales ont pu obtenir de la Fondation LIKA SHING, 3 millions d'euros pour **l'Institut Pasteur de Shanghai**. Au titre du mécénat, de grandes entreprises françaises telles que BNP-Paribas ou LVMH, nous aident au **Brésil ou en Chine**.

L'image de l'Institut Pasteur est très médiatisée sur le plan international, et ceci de plus en plus. Le Réseau Internatio-

nal des Instituts Pasteur et instituts associés s'est étendu récemment, notamment en Asie, et il est relativement facile d'expliquer à tous ces étrangers que l'Institut Pasteur n'est pas une cause française. Le problème des maladies infectieuses dans le monde entier, l'émergence de maladies nouvelles ou la résurgence de maladies anciennes sont des problèmes auxquels chacun peut être sensible.

Pourquoi tous ces dons ? C'est évidemment pour faire vivre les laboratoires de l'Institut Pasteur. Le coût de la recherche est de plus en plus élevé, les salaires et charges sociales également. Le soutien du public est toujours, et de plus en plus, nécessaire dans le budget de l'Institut Pasteur. Le mécénat explique ce lien si particulier que l'Institut Pasteur entretient avec le public et avec ses donateurs. En conclusion, je ne peux évidemment que vous encourager à vous inscrire dans cette longue lignée de généreux bienfaiteurs, qui ont aidé l'Institut Pasteur à contribuer à l'amélioration de la santé publique et à son rayonnement dans le monde entier.

B. VISITE DU MUSÉE NISSIM DE CAMONDO, *par Gerty KRZYWKOWSKI*

Parmi les visites toujours intéressantes, voire passionnantes, organisées par la Commission des Activités culturelles de l'AAEIP, il y a eu celle du Musée Nissim de Camondo pour les personnes accompagnant les Anciens Elèves qui participaient à l'Assemblée générale du 23 septembre dernier à Paris.



Musée Nissim de Camondo : le Salon bleu
(Photo Marc WALTER ; Union centrale des arts décoratifs)

L'Hôtel particulier qui abrite ce musée est remarquablement situé entre cour et jardin, ce dernier communiquant avec le Parc Monceau. Toutes ses pièces de réception plongent sur cet espace de verdure.

Moïse de CAMONDO avait confié en 1910 la construction de sa nouvelle résidence à René SERGENT, architecte connu, pour y constituer et conserver dans son intégralité une "demeure artistique du XVIII^e siècle". Ce dernier s'inspira du Petit Trianon, mais au lieu d'un plan carré, adopta un plan en équerre composé de deux ailes réunies par une rotonde.

² L'acquisition du plus beau des bijoux de la Duchesse de WINDSOR avait procuré à ce joaillier une notoriété remarquable qui l'a amené à organiser une manifestation annuelle pour présenter ce diamant à Tokyo.



En le visitant, on est saisi par l'esprit du lieu : quel que soit l'endroit où tombe le regard, qu'il s'agisse des salons, bureaux, chambres ou bibliothèque, tout restitue ce siècle dans ses moindres détails. Moïse de CAMONDO a su choisir avec raffinement et inventivité les meubles, tableaux, objets d'art qui constituent cette Collection exceptionnelle. Je cite, entre autres, dans le Grand Bureau : le secrétaire à cylindre au très bel acajou moucheté sur lequel est posée une garniture de porcelaine de NIDERVILLER ; dans le Grand Salon : un tapis central, témoignage d'une commande par Louis XIV à la manufacture de la Savonnerie, marquant l'apogée de celle-ci, un ensemble de sièges en bois doré recouverts de tapisserie fine d'Aubusson, œuvre de Georges JACOB, un petit secrétaire à gradin et plaques de porcelaine de Sèvres par Martin Carlin, un buste de marbre blanc, intitulé "l'Eté", par Jean-Antoine HOUDON, une commode de Riesener au-dessus de laquelle se trouve le portrait de Geneviève LE COUTEULX DU MORLAY peint par Elisabeth VIGÉE-LEBRUN ; dans le Salon des Huet, situé au centre de la maison, le maître des lieux a sans doute le mieux exprimé sa manière de concevoir l'aménagement intérieur : pour obtenir des ensembles parfaitement équilibrés, il recherchait les meubles par paires afin d'obtenir dans chaque salon une rigoureuse symétrie ; seules quelques pièces d'exception échappent à cette règle, comme le petit secrétaire d'OEBEN, dont le rideau dissimule les tiroirs – une nouveauté des années 1760 ; dans la Salle à manger, ce grand mécène recevait à sa table des personnalités du monde de l'art et des musées ou des gastronomes du "Club des Cent". Pour perpétuer un usage du XVIII^e siècle, Monsieur Moïse de CAMONDO plaça, entre les fenêtres, une fontaine de marbre dont la vasque, en forme de coquille, est soutenue par un palmier et au-dessus de laquelle est accroché un cartel d'applique rocaille en bronze doré, œuvre de Jean-Joseph de SAINT-GERMAIN. Le cabinet jouxtant la salle à manger sert d'écrin à un ensemble exceptionnel de services de porcelaine réalisés par la manufacture de Sèvres.

La Bibliothèque - à qui va ma préférence - située dans la rotonde, occupe le centre des appartements privés de l'Hôtel. Ses rayonnages qui épousent la courbe des murs et les boiseries de chêne, simplement cirées, créent une atmosphère chaleureuse dans cette pièce conçue davantage comme un salon que comme un bureau ; le mobilier, en noyer sculpté de la fin du XVIII^e siècle, est lui-même assez simple et comprend un canapé, deux bergères et six fauteuils recouverts d'un velours ciselé rouge et blanc, et ses fenêtres s'ouvrent sur le Parc Monceau.



Musée Nissim de Camondo :
la bibliothèque (Photo Marc WALTER ;
Union centrale des arts décoratifs)

S'il souhaitait donner à son Hôtel l'apparence d'une demeure du XVIII^e siècle, Moïse de CAMONDO ne renonça pas pour autant au confort moderne que l'on retrouve aussi bien dans les salles de bain, la

cuisine, juste au-dessous de la salle à manger, et ses pièces annexes. Un escalier de service et un ascenseur permettaient aux domestiques de gagner facilement tous les niveaux, depuis la cave jusqu'aux combles.

Le destin de la famille de Moïse de CAMONDO fut tragique : son fils unique, à qui il destinait sa demeure et les œuvres exceptionnelles qui la meublaient, tomba héroïquement au front en 1917 lors de la première guerre mondiale. Sa fille, son mari et leurs enfants furent, comme d'autres familles juives, victimes de la barbarie nazie et déportés à Auschwitz d'où ils ne revinrent pas.

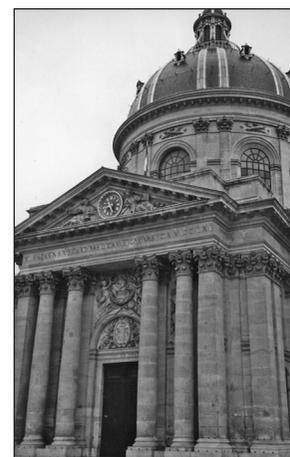
Moïse de CAMONDO, en léguant au musée des Arts décoratifs, bien de l'Etat, son Hôtel et les collections qu'il renferme, voulut que celui-ci porte le nom de son fils, Nissim de CAMONDO.

C. VISITE DE L'INSTITUT DE FRANCE par Edmond et Danielle Leresche

Au lendemain des riches moments de l'après-midi et de la soirée du vendredi 23 septembre, la visite de l'Institut de France permettait de maintenir le niveau élevé du programme offert aux membres de notre Association³. En tant qu'"heureux élus", nous nous retrouvons devant le palais du Quai Conti, à 9h30 précises, enveloppés dans nos coupe-vent qui nous préservent de la fraîcheur et du léger crachin de ce petit matin de septembre. Une conférencière du Centre des Monuments Nationaux, Mme Marie-Christine HENRI, nous accueille sur le parvis.

Avant de franchir le seuil, elle nous situe les lieux et leur histoire. Il y a celle de la Tour de Nesle (avec ses célèbres prisonnières), qui s'élevait à l'emplacement exact de l'aile orientale du Palais que nous allons visiter, puis il y a surtout celle, quelque peu mythique, de ce dernier, le palais de l'Institut de France.

C'est en 1539 que FRANÇOIS 1^{er} déclare le "français", langue officielle pour tout le royaume (avec 45.000 mots), en 1635 que RICHELIEU fonde l'Académie française (avec ses 40 Immortels). Suivront, dans l'ordre, en 1663, la fondation par COLBERT de l'Académie des Inscriptions et belles-lettres, en 1666, celle de l'Académie des sciences et celle des Académies artistiques (la peinture et la sculpture, la musique et l'architecture) par leurs artistes respectifs (1648 et 1671). Mais la Révolution passe par là ! Il s'agit de supprimer les aristocraties. Un décret de 1792 interdit de procéder au remplacement des académiciens décédés et une loi de 1793 apporte la suppression de toutes les académies. Dans la Constitution de l'An III, une porte reste cependant ouverte. Elle permet ainsi la création, en



le groupe est à l'heure
devant la porte
de l'Institut du Centre
des Monuments Nationaux
(Photo E. LERESCHE)

³ Le nombre des admis à la visite de l'Institut était strictement limité à trente, au regret de plusieurs de nos collègues. Une deuxième occasion leur est offerte le 19 mars 2006.



Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

1795, au Louvre, de l'“*Institut national*” avec le renouveau des Académies, moyennant des changements de dénomination. Leur transfert du Louvre dans les bâtiments de l'ancien Collège des Quatre-Nations, devenus ceux de l'Institut, au Quai Conti, a lieu en 1805. Notons que cette dénomination d'*Institut* avec la suppression du mot “ national ”, remonte à 1872. Nous pouvons alors en franchir sa porte convoitée et nous retrouver dans la cour d'honneur. C'est en voyant passer à ce même moment, Madame Hélène CARRÈRE D'ENCAUSSE, même sans son épée, que nous avons toutefois été sûrs d'être au bon endroit !

Par un retour dans le passé, nous nous retrouvons en 1661 avec le Cardinal MAZARIN. Le 6 mars de cette année-là, trois jours avant sa mort, il signe l'acte de fondation d'un collège pour l'instruction gratuite d'élèves issus de l'aristocratie ou de la principale bourgeoisie des territoires récemment annexés à la



Vue depuis la cour d'honneur, sur la façade du bâtiment sud, avec encore visible, le mot “ national ”, supprimé de la dénomination de l'Institut en 1872)
(Photo P.E. LAGNEAU)

France, d'où son appellation, précitée, de *Collège des Quatre Nations*⁴. A cette même date, MAZARIN, grand amoureux des livres et fin lettré, qui avait déjà constitué, dès 1643, une bibliothèque devenue bientôt la plus importante d'Europe avec près de 40.000 volumes, demande dans son testament qu'elle soit rattachée à la fondation du Collège. Elle le sera dans son aile orientale. Ouverte au public en 1689, elle portera le

nom de bibliothèque Mazarine (ou plus simplement aujourd'hui de *la Mazarine*) et ne cessera pas d'augmenter le nombre de ses collections. Sa visite ne fait pas partie de notre programme, mais quelques-uns d'entre nous montent l'escalier qui y conduit, pour essayer d'entrevoir l'une ou l'autre de ses merveilles. Comme RICHELIEU avait voulu sa chapelle à la Sorbonne, MAZARIN en voulut une dans son ensemble architectural. Située en face de la Mazarine, dans l'aile ouest du bâtiment principal, elle est devenue salle des séances publiques. Nous la visitons et entrons, presque en silence, dans le “ saint des saints ” de l'Institut. Là, nous nous sentons quelque peu saisis par l'ambiance de ces lieux, par tout ce qu'ils représentent comme creuset de notre langue, des cultures... Ils résonnent en nous à travers l'image des hommes prestigieux qui les ont marqués. Nous nous arrêtons devant le splendide tombeau de MAZARIN ; nous lisons la plaque dédiée à la mémoire du duc d'AUMAËLE, donateur d'un immense patrimoine.

Maintenant, dans le cénacle où siègent les Académiciens, près de la majestueuse statue de NAPOLÉON 1^{er}, notre guide donne vie aux événements survenus ici et à ceux qui en ont découlé : oui, BONAPARTE a joué un rôle majeur dans la renaissance des académies et dans leur rayonnement. Il a emmené avec lui nombre

d'académiciens dans sa campagne d'Egypte en 1798. Devenu membre de l'Institut à la place de CARNOT, il déclare “ Les vraies victoires sont celles que l'on gagne sur l'ignorance ”. Avec lui, naît aussi la cinquième académie, celle des *Sciences morales et politiques*. Elle sera abolie à la Restauration mais renaîtra en 1832.

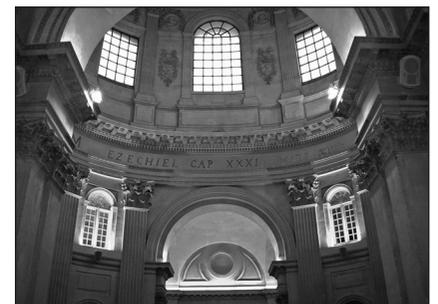


Le tombeau de MAZARIN (Photo E. LERESCHE)

Notre conférencière nous donne ensuite quelques informations sur la structure actuelle de l'Institut, dont le Chancelier actuel est Pierre MESSMER, puis elle cite une longue liste de grands noms ayant appartenu à l'une ou l'autre académie, parfois avec une anecdote. De cette liste, je ne retiens ici que Louis PASTEUR, bien sûr, et des Nobel de son Institut : Alphonse LAVÉRAN, Charles NICOLLE, François JACOB, André LWOFF. Il y a aussi ceux qui n'ont pu en être, tel BALZAC, ainsi que ceux qui n'étaient pas intéressés, comme FLAUBERT et STENDHAL. Dans les remous de la fin de la dernière guerre, le Maréchal PÉTAÏN et Charles MAURRAS ont été remplacés.

Nous quittons alors le “ coeur ” de l'Institut pour aller admirer, depuis sa porte, la magnifique salle de lecture de la bibliothèque de l'Institut. En sachant que celle-ci, fondée également en 1795, est riche de 1.500.000 volumes, 7.600 manuscrits, 13.000 périodiques et quantité de documents et d'objets précieux, nous nous imprégnons encore profondément de l'esprit de la grande communauté intellectuelle qui oeuvre ici depuis des siècles.

J'aurais cependant voulu aussi connaître, pour parfaire les valeurs de l'Esprit, le message que donne EZÉCHIEL CAP XXXI, référence gravée sous la coupole. A défaut d'une réponse à ma question, j'ai ouvert ma Bible en rentrant à la maison, et j'ai pu me réjouir du choix des paroles de ce chapitre, pour un tel lieu : avec l'image d'un arbre magnifique qui “ portait envie ” et “ fier de sa hauteur ”, il est dit (toujours en parlant des arbres mais en visant les hommes qui jouissent d'avantages environnementaux, comme par exemple les académiciens) “ *qu'aucun arbre planté près de l'eau, n'ose s'énorgueillir de sa hauteur... ne se glorifie de son élévation ; car ils sont tous voués à la mort, aux profondeurs de la terre, tous mêlés aux enfants des hommes, à ceux qui descendent dans la terre* ”.



Que dit EZÉCHIEL au chapitre XXXI ?
(Photo P.E. LAGNEAU).

Après ce rude rappel, et au moment de la séparation, nous pouvons nous réjouir de la belle et enrichissante visite et des précieux moments de partage qu'elle a permis.

⁴ Louis LE VAU fut l'architecte du collège des Quatre nations, devenu Palais de l'Institut.



VIE DE L'ASSOCIATION

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2006 (*Rappel*)

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...

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

La Commission " Regain " vous propose, pour l'année 2006, 5 sujets de stages dont 4 complètement nouveaux qui sont présentés par ordre chronologique. Pour ceux dont les dates n'ont pas encore pu être déterminées, les personnes inscrites seront directement averties dès que les chefs de stage les auront fixées.

Les conditions de participation sont les suivantes :

- Pour les anciens élèves de l'Institut Pasteur **membres de notre Association**, le coût est de 115 euros par journée de stage et de 57,50 euros pour les stages d'une demi-journée.
- Pour les **autres biologistes**, le coût est majoré de 66 euros pour l'année (ce qui correspond à la cotisation annuelle versée par les membres de l'AAEIP). Le prix est donc de 181 euros pour la première journée d'un stage et retombe à 115 euros pour les journées suivantes ; si le premier stage est d'une demi-journée, le montant est de 123,50 euros.
- La demande de participation à un ou plusieurs stages est à cocher sur le bulletin d'inscription joint, qui doit être retourné sans retard au secrétariat de l'Association, **accompagné obligatoirement d'un chèque personnel de caution de 57,50 euros**. Ce chèque sera rendu à l'issue du stage effectué ou du dernier s'il y en a plusieurs. Il en sera de même s'il y a annulation de notre part. En revanche, il sera acquis à l'Association en cas d'absence sans information préalable. Une facture sera jointe à chaque convocation, établie selon les indications portées sur le bulletin d'inscription ou le bordereau de prise en charge.

Nous espérons que ce nouveau programme retiendra votre attention et attendons vos réponses dans les meilleurs délais. Même si vous ne participez pas à un stage, nous vous serions reconnaissants de nous suggérer des sujets que vous souhaiteriez voir traiter ultérieurement ; nous nous efforcerons de vous satisfaire.

STAGES PROPOSÉS :

- **Diagnostic biologique du paludisme. Diagnostic d'espèces (rappels). Nouvelles techniques utilisées. Limites et intérêt.**

Dr Claudine SARFATI, Service de Parasitologie, Hôpital Saint Louis
Une demi-journée, vendredi 3 mars 2006 après-midi, à l'Institut Pasteur.

- **Cytokines – Inflammation** - Intérêt du dosage de certains marqueurs.

Les cytokines sont le langage universel de nos cellules. L'hétérogénéité inter-individuelle face à la maladie et l'infection reflète en partie le polymorphisme de leurs gènes. Elles sont indispensables à la réponse immunitaire innée anti-infectieuse et contribuent à la réponse adaptative contre les agents infectieux. Les cytokines anti-inflammatoires contrôlent la régulation du processus inflammatoire. Les dosages sont pratiqués dans toutes sortes d'échantillons. Peuvent-ils être d'une aide au diagnostic ou au traitement ?

Jean Marc CAVAILLON, Institut Pasteur.

Une journée (4 cours d'1h30), mardi 4 avril 2006 à l'Institut Pasteur.

- **Diagnostic prénatal des infections virales et diagnostic des infections virales néonatales**

Pr Pierre LEBON Service de Virologie, Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul

Une demi-journée, sur rendez-vous.

- **Initiation à la technique de " coloration " des virus pour la microscopie électronique : préparation des grilles et observation.** Notions de fixation et préparation des pièces pour les coupes ultrafines. Observation de coupes ultrafines.

Pr Pierre LEBON Service de Virologie, Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul

Une journée sur rendez-vous.



Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

● Puces à ADN. Applications d'intérêt médical.

- **Le premier jour** : présentation des différentes technologies de puces à ADN (fabrication, utilisation, analyse et gestion des résultats) et présentation des applications de ces technologies dans le domaine des maladies infectieuses.
- **Le deuxième jour** : visite des 2 laboratoires qui utilisent cette technologie en routine, à savoir la plate-forme puces

à ADN de la Genopole et l'unité de Génomique des microorganismes pathogènes.

Jean-Yves COPPEE, plate-forme puces à ADN, Genopole, et Philippe GLASER, unité de Génomique des microorganismes pathogènes, Institut Pasteur.

Deux jours : 1^{ère} quinzaine de juin 2006 à l'Institut Pasteur. 20 participants.

Dates des vacances scolaires 2005-2006

Vacances scolaires	Zone A	Zone B	Zone C
Hiver	Du 18 février au 6 mars 2006	Du 11 au 27 février 2006	Du 4 au 20 février 2006
Printemps	Du 22 avril au 9 mai 2006	Du 15 avril au 2 mai 2006	Du 8 au 24 avril 2006
Été	Le 4 juillet 2006		

Zone A : Caen, Clermont-Ferrand, Corse, Grenoble, Lyon, Montpellier, Nancy-Metz, Nantes, Rennes et Toulouse

Zone B : Amiens, Besançon, Dijon, Lille, Limoges, Marseille, Nice, Orléans-Tours, Poitiers, Reims, Rouen et Strasbourg

Zone C : Bordeaux et Paris (Ile de France).

II. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 6 octobre 2006, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association les stagiaires et lauréats dont les noms suivent :

- Janine MÉRY née LÉVY, scientifique, stagiaire,
- André NOINSKI, pharmacien, stagiaire.

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 courriel à l'adresse imtssa.vro@wanadoo.fr.

B. DEMANDE D'EMPLOI

- Chimiste organicien français diplômé de l'université P. et M. Curie, ayant exercé pendant 11 ans en Angleterre et au Japon, cherche emploi de conducteur de projets en synthèse ou préparations dans une firme privée. Domaines de compétence : synthèse totale de composés biologiquement actifs, composés organométalliques, hétérocycles, mécanismes réactionnels. georges.hareau@wanadoo.fr ou contacter l'AAEIP qui transmettra.



- Rédactrice scientifique indépendante, ancienne élève du cours de Microbiologie générale (+ stage DEA et début de doctorat) de l'Institut Pasteur, propose travaux rédactionnels (création, synthèse, relecture) en Biochimie, Biologie moléculaire et vulgarisation scientifique. Contacter Nathalie JACQUESSON-BREULEUX, tél. 06 61 58 70 03. Courriel : breuleux.nathalie@wanadoo.fr

C. 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. ACTIVITES CULTURELLES

A. VISITE CULTURELLE

Rappel : Devant le succès remporté par la visite de l'Institut de France, nous en avons organisé une seconde. Elle est fixée au dimanche 19 mars 2006 au matin. Quelques places sont encore disponibles. Inscription auprès du secrétariat de l'AAEIP.

B. VOYAGES

Pour donner suite à l'enquête sur les projets de voyages 2006 et 2007, nous sommes heureux de vous communiquer la destination privilégiée, par ordre de préférence : Libye, côte dalmate - Croatie, Saint-Malo, Iran, Brésil et Scandinavie.

- Le voyage en Libye est définitivement programmé, du 24 avril au 2 mai 2006. Ce circuit de 9 jours, pour un prix d'environ 1.800 euros/personne (+ supplément pour chambre individuelle) nous permettra de découvrir la Tripolitaine et la Cyrénaïque. L'organisation de ce voyage a été confiée à l'agence Clio. Pour tout renseignement complémentaire, s'adresser à l'AAEIP.

- Le week-end à Saint Malo aura lieu soit du 15 au 17, soit du 22 au 24 septembre 2006.

- Enfin, nous organiserons probablement un voyage en Croatie, à l'automne 2006 ; nous vous communiquerons ultérieurement les possibilités retenues.

V. NAISSANCE - DECES

Nous avons la joie d'annoncer la naissance d'Alexandre, le 1er janvier 2006, premier petit-fils de Madame SALEUN et de notre collègue et ami, le Docteur Jean-Paul SALEUN (cours IP1962). Nous félicitons chaleureusement les heureux parents et grands-parents.

Nous avons la tristesse de faire part du décès du Professeur Marcel GANZIN (stages IP 1950 et 1951), survenu le 3 décembre 2005. Nous adressons à la famille du Docteur GANZIN l'expression de nos sincères condoléances.

VI. ANNUAIRE : modifications ou compléments

- Roland BRUGIDOU : 868, boulevard des Tamaris, 12850 Onet le Château. Tél. 08 75 25 92 12
- Stéphane LASTERE : slastere@gmail.com

- Jean-François VALARCHER : IVI-Animal Health : Secteur privé. Artillerigatan 12E – SE-75237 Uppsala, Suède ; jean-francois.valarcher@comhem.se

VII. 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.

VIII. MONTANT DES COTISATIONS

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

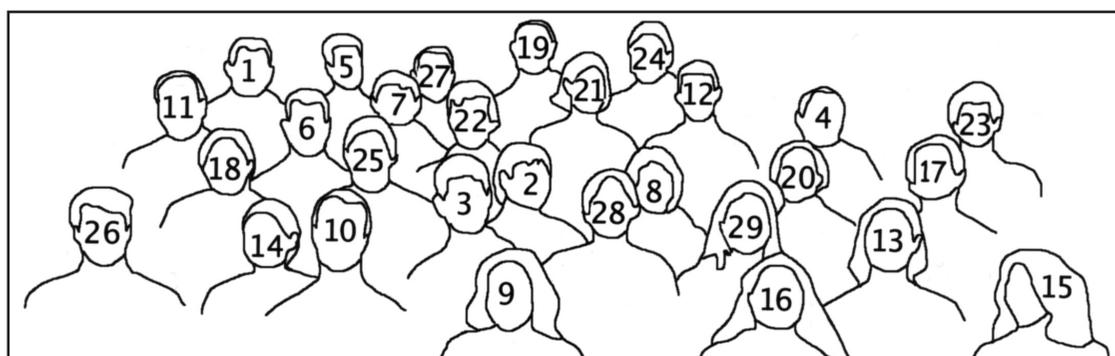
retraité : 82 € ; Couple retraité : 66 € ; Tarif étudiant non titulaire d'un emploi rémunéré : 25 €.
Abonnement extérieur : 53 €.



NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

I - ENSEIGNEMENT

■ LES ÉLÈVES DU COURS "INFORMATIQUE EN BIOLOGIE" ET LEURS ENSEIGNANTS - 10 JANVIER - 29 AVRIL 2005 -



- | | | |
|--------------------------------------|--|--|
| 1. Marc BAUDOIN (<i>Pr, IP</i>) | 10. Eric DEVEAUD (<i>Pr, IP</i>) | 20. MARIE N'DIAYE |
| 2. Isabelle BLANC-LEFLE | 11. Lionel FRANGEUL (<i>T</i>) | 21. Ninog PERESSE |
| 3. Shen BAYON DE NOYER | 12. Rafik GARNI | 22. Thierry ROSE (<i>T, IP</i>) |
| 4. Philippe BOUIGE (<i>Pr, IP</i>) | 13. Martin GRANA | 23. Matias SAAVEDRA |
| 5. Redouane BOULOUIZ | 14. Florence HANTRAYE (<i>T, IP</i>) | 24. Benno SCHWIKOWSKI (<i>T, IP</i>) |
| 6. Sylvain BRISSE | 15. Catherine JORGE (<i>Pr, IP</i>) | 25. Jérôme SOBECKI (<i>Pr, IP</i>) |
| 7. Bernard CAUDRON (<i>Pr, IP</i>) | 16. Catherine LETONDAL (<i>Pr, IP</i>) | 26. Antoine TALY (<i>T, IP</i>) |
| 8. Cécile DEGOUY | 17. Léon MARTINEZ | 27. Jean-Michel THIBERGE |
| 9. Corine DEMANGA | 18. Corinne MAUFRAIS (<i>Pr, IP</i>) | 28. Tatiana VALLEYS |
| | 19. Bertrand NÉRON | 29. Selene ZARATE |



II - THÈSES SOUTENUES A L'INSTITUT PASTEUR

- du 29 septembre au 20 décembre 2005 -

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité dans laquelle la thèse a été soutenue	Département Institut Pasteur
ABADIE Valérie	Rôle des polymorphonucléaires neutrophiles dans la phase précoce de vaccination par <i>Mycobacterium bovis</i> BCG (25/11/2005)	Unité de Génétique mycobactérienne	Pathogénèse microbienne
AUBIN Isabelle	Clonage positionnel de la mutation <i>fratilitas ossium</i> , un modèle animal d'ostéogénèse imparfaite non liée à un défaut de collagène (13/12/2005)	Unité de Génétique des mammifères, CNRS : URA 2578	Biologie du développement
BISMUTH Keren	Rôle des modifications post-traductionnelles de microphtalmia, un facteur de transcription nécessaire au développement des cellules pigmentées (10/11/2005)	Mammalian Development Section, National Institute of neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Etats-Unis	
BOEHM Catherine	Etude de la modification du cytosquelette d'actine et des jonctions intercellulaires, induites par les variants LT82 et LT9048 de la toxine létale de <i>Clostridium sordellii</i> (29/09/2005)	Bactéries anaérobies et toxines	Pathogénèse microbienne
BREIMAN Adrien	La protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C : utilisation pour la mise au point d'un système d'identification des cellules infectées et interférence avec les voies d'induction d'interféron dépendantes de TRIF et RIG-I (20/12/2005)	Unité des Hépacivirus	Virologie
CANDELA Thomas	Les composants de surface de <i>Bacillus anthracis</i> : capsule, couche S, peptidoglycane (10/11/2005)	Université Paris VII / Unité Toxines et pathogénie bactérienne	Pathogénèse microbienne
CHEN Fengtian	Transport de l'enzyme lysosomale alpha-L-iduronidase dans les prolongements neuronaux (25/11/2005)	Rétrovirus et transfert génétique	Neurosciences - Université Paris 7, UFR Biologie et sciences de la nature
DEMARRE Gaëlle	Etude des intégrases d'intégrons : nature des substrats et relation structure/fonction (30/09/2005)	Plasticité du génome bactérien	Structure et dynamique des génomes



Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité dans laquelle la thèse a été soutenue	Département Institut Pasteur
GERALD Damien	AP-1, Stress oxydatif et angiogenèse : régulateurs majeurs de la progression tumorale (14/10/2005)	Expression génétique et maladies	Biologie du développement
GHANDIL Pegah	Genetic study of type 1 diabetes : search for susceptibility genes on chromosome 16 (16/12/2005)	Unité postulante Génétique des maladies infectieuses et auto-immunes - Inserm U730	Médecine moléculaire
LAFON Anne	Signalisation AMPc/PKA : rôle dans le développement du champignon filamentueux <i>Aspergillus nidulans</i> (21/10/2005)	Biologie et pathogénicité fongiques	Structure et dynamique des génomes
LEBOFSKY Ronald	Réplication de l'ADN et instabilité génomique dans les cellules humaines : activité des origines et progression des fourches dans un locus répété et un locus simple (19/12/2005)	Unité de Stabilité des génomes	Structure et dynamique des génomes
MESBAH Karim	Le gène Trap alpha chez la souris : Etude d'un mutant obtenu par piégeage de gène qui présente des malformations de la voie éfferente cardiaque (13/12/1005)	Unité de Biologie du développement, CNRS : URA 2578	Biologie du développement
MURAT Dorothée	Caractérisation d'une nouvelle famille d'ATPases ABC solubles chez <i>E. coli</i> (16/12/2005)	Membranes bactériennes	Microbiologie fondamentale et médicale
SOULARD Valérie	Etude des réponses des lymphocytes NKT et NK à l'infection par <i>Plasmodium yoelii</i> 265BY chez la souris C57BL/6 (6/10/2005)	Immunophysiopathologie infectieuse	Immunologie
TOLEDO Franck	Régulation de p53 dans la suppression de tumeurs et au cours du développement : analyse à l'aide de mutations ciblées chez la souris (01/12/2005)	Unité Expression génétique et maladies-CNRS FRE2850	Biologie du développement
VOLMER Romain	Physiopathologie de l'infection par le virus de Borna (09/12/2005)	Unité des Virus lents – Inserm U 563 (Toulouse)	Virologie



III - RECHERCHE

A - LES CLEFS DE LA VIE DANS LE GRAND FROID

Une équipe de l'Institut Pasteur et du CNRS¹, en collaboration avec le Génoscope², a décrypté les mécanismes astucieux développés par une bactérie pour proliférer au cœur de l'Antarctique. En décortiquant son génome, les chercheurs ont révélé plusieurs évolutions du métabolisme de cette bactérie qui lui permettent de résister efficacement aux très basses températures et d'y proliférer avec une grande efficacité. Au-delà de la connaissance sur l'adaptabilité de la vie dans des conditions extrêmes, ces travaux publiés sur le site de *Genome Research*, pourraient permettre le développement de nouveaux outils biotechnologiques fondés sur cette machinerie biologique adaptée aux grands froids. Site web : www.pasteur.fr/actu/presse/com/muniquies/05haloplanktis.htm (Source : BIP 03/10/2005).

B - COMMENT LISTERIA ENVAHIT LES CELLULES ÉPITHÉLIALES

Une équipe de l'Institut Pasteur³ vient de faire deux avancées déterminantes dans la compréhension du mode d'invasion des cellules épithéliales par la bactérie *Listeria monocytogenes*. Les travaux, qui font l'objet de deux articles dans *Nature Cell Biology*, montrent que, contrairement à ce qui est couramment admis, la bactérie emprunte la machinerie d'endocytose pour pénétrer dans la cellule. Elle parvient donc à détourner ce mode d'invasion, traditionnellement utilisé par les éléments de petite taille⁴. Les chercheurs ont également mis en évidence, en collaboration avec la société Hybrigenics, une nouvelle protéine, ARHGAP10, qui permet le recrutement de l'alpha-caténine au complexe E-cadhérine/béta-caténine, reliant la E-cadhérine - le

récepteur de *Listeria* - au cytosquelette de la cellule, et participant ainsi à l'invasion de cette dernière par la bactérie⁵. (Source : BIP 05/10/2005).

C - PALUDISME : UNE DÉMARCHE INNOVANTE POUR LE DÉVELOPPEMENT D'UN VACCIN

Des chercheurs de l'Institut Pasteur⁶ ont mis au point une démarche originale pour concevoir à partir d'observations cliniques chez l'homme un candidat vaccin contre le paludisme. Ils ont recherché, au sein de populations infectées par le paludisme, quels étaient les antigènes déclenchant des réponses immunitaires capables d'éliminer le parasite *Plasmodium falciparum*. Dans un essai clinique de phase I, ils ont montré que les anticorps protecteurs induits par la vaccination étaient très efficaces : égaux voire supérieurs à ceux observés chez les individus naturellement protégés vivant en zone d'endémie, et de longue durée. Ces résultats laissent espérer qu'il sera bientôt possible de développer enfin un vaccin efficace contre cette terrible maladie. Site web : www.pasteur.fr/actu/presse/com/muniquies/05Vaccin_palu.htm

D - CONFÉRENCE DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Dans le cadre des conférences du Conseil scientifique, Philippe DESPRÈS (unité postulante Interactions moléculaires flavivirus-hôtes) a présenté, le 1^{er} décembre 2005, dans le grand amphithéâtre du bâtiment Duclaux, une conférence sur le thème " Les stratégies de lutte contre la dengue : approches et perspectives à l'Institut Pasteur ". Site web : www.pasteur.fr/infosci/conf/ccs.html

IV. RÉSEAU INTERNATIONAL

Le XXXVI^e Conseil des Directeurs des Instituts Pasteur du Réseau International à Alger

Le dernier Conseil des Directeurs des Instituts Pasteur du Réseau International a eu lieu à Alger du 16 au 20 novembre 2005. Ce conseil a réuni les 29 Directeurs des Instituts Pasteur du Réseau ainsi qu'un représentant de la Fiocruz, institution correspondante du Réseau.

Le colloque scientifique qui accompagnait le Conseil d'automne a eu lieu les 16 et 17 novembre 2005. Les trois grands thèmes en ont été les Agents infectieux et cancers, la Rage, et les Venins, autour de 25 conférences et 20 affiches.

Quatre ateliers ont été organisés sur Papillomavirus et cancer, *Helicobacter pylori*, rage et venins. Site web : www.pasteur-international.org / Publications : AbstractsAlger2005.pdf
Ce conseil a été l'occasion de présenter les nouveaux Directeurs du Réseau International :

- Docteur Ronald PERRAUT, Institut Pasteur de la Guadeloupe
- Docteur Dorel Lucian RADU, Institut Cantacuzène
- Docteur Najaf ABADI, Institut Pasteur d'Iran
- Professeur Abdeladhim BEN ABDELADHIM, Institut Pasteur de Tunis

¹ Unité de Génétique des génomes bactériens de l'Institut Pasteur, dirigée par Antoine DANCHIN.

² Génoscope, CNRS-UMR 8030 Atelier de Génomique Comparative, Evry, France

³ Unité des Interactions bactéries-cellules, Institut Pasteur/Inserm U604, INRA USC2020, dirigée par Pascale COSSART.

⁴ VEIGA Esteban, COSSART Pascale. *Listeria* hijacks the clathrin-dependant endocytic machinery to invade mammalian cells. *Nature Cell Biology*, 7, 894-900 (01 Sep 2005) Letters.

⁵ SOUSA Sandra *et al.* ARHGAP10 is necessary for alpha-catenin recruitment at adherens junctions and for *Listeria* invasion. *Nature Cell Biology*, 7, 954-960 (01 Oct 2005) letters.

⁶ Unité de Parasitologie médicale de l'Institut Pasteur, dirigée par Pierre DRUILHE.



V. ÉLECTIONS ET DÉCISIONS

A - RÉSULTATS DES ÉLECTIONS

DES CADRES SCIENTIFIQUES DE L'ASSEMBLÉE

A l'issue du vote pour le renouvellement partiel des cadres scientifiques de l'Assemblée, le 22 septembre 2005, 11 personnes ont été élues :

Andrès ALCOVER, Jean-Michel ALONSO, Muriel DELEPIERRE, Bruno DUPUY, Anna-Bella FAILLOUX-MANUELLAN, Jean-Paul LATGÉ, Xavier MONTAGUTELLI, Armelle PHALIPON, Benoît ROBERT, Muhamed-Kheir TAHA et Cécile WANDERSMAN.

B - CONSEIL D'ADMINISTRATION DU 14 OCTOBRE 2005

Le Conseil a entendu l'exposé de la Directrice générale au moment de sa prise de fonctions.

Sur cette base, le Conseil avait prévu un débat stratégique lors de la séance du 12 décembre 2005.

Le Conseil a approuvé le principe de l'organisation de la Direction Générale, structurée autour de la Directrice Générale et de deux Directeurs Généraux Adjointes.

Le Conseil a nommé :

- **Marc MORTUREUX, Directeur des Ressources, Directeur général adjoint,**

- **François GENDRE, Directeur des Applications de la recherche et des relations industrielles,** au départ du Directeur de la Valorisation et de la propriété industrielle.

Le Conseil a entendu la présentation de l'activité internationale qui servira notamment de base pour les réflexions stratégiques à venir sur ce sujet.

Le Conseil a nommé Philippe KOURILSKY, Directeur général honoraire de l'Institut Pasteur (*Source : BIP 17/10/2005*).

C - DIRECTION DES COURS

M. Roberto BRUZZONE, Chef de laboratoire (département de Neurosciences à l'Institut Pasteur) et **M. Daniel LOUVARD**, Professeur, Directeur du Centre de recherche de l'Institut Curie, sont respectivement nommés et reconduits dans leurs fonctions de co-directeurs du cours de **Biologie moléculaire de la cellule**. Cette décision est prise pour une durée de deux années à partir de l'année universitaire 2005-2006 (*ISG/BC/05.10/34*).

D - NOMINATION

A compter du 23 septembre 2005, **M. Alban LE MONNIER** est nommé responsable du laboratoire et du **Centre national de référence des Listeria**. Le laboratoire et le Centre national de référence restent rattachés au Département Ecosystèmes et épidémiologie des maladies infectieuses (*D/05 - 16 - n° 041*).

E - CRÉATION D'UNITÉS

- Lors de sa séance du 14 octobre 2005, le Conseil d'administration, sur proposition de la Directrice générale et après consultation du Conseil scientifique, a prononcé à compter du 1^{er} novembre 2005 :

- la création de l'unité de recherche de **Virologie structurale**, placée sous la direction de **M. Félix REY**, et rattachée au département de Virologie.

- la création de l'unité postulante de recherche et d'expertise de **Dynamique des Lyssavirus et adaptation à l'hôte**, placée sous la direction de **M. Hervé BOURHY**, et rattachée au département Ecosystèmes et épidémiologie des maladies infectieuses.

- la création de l'unité postulante de **Génétique in silico**, placée sous la direction de **M. Massimo VERGASSOLA**, et rattachée au département Structure et dynamique des génomes (*Source : BIP 19/10/2005*).

- L'Institut Pasteur et Serono annoncent la création d'une unité de recherche mixte et d'une chaire professorale, qui seront opérationnelles à compter du 1^{er} trimestre 2006, pour une durée initiale de cinq ans.

Située dans les locaux de l'Institut Pasteur à Paris, l'unité de recherche **Pasteur-Serono** sera consacrée à l'étude de la génétique des maladies infectieuses, de leurs composantes inflammatoires, et de la diversité humaine. L'objectif principal de l'unité sera d'utiliser les approches génétiques pour élucider les mécanismes de résistances individuels permettant la protection contre le développement de ces infections, la compréhension de ces mécanismes offrant une base au développement futur de traitements innovants. Les axes de recherche de l'unité seront définis conjointement par l'Institut Pasteur et Serono et un comité scientifique paritaire assurera le suivi de l'exécution des projets. Serono disposera d'un droit d'option exclusif sur les résultats des recherches de l'unité, à l'exclusion des vaccins et produits de diagnostic.

Le titulaire de la chaire professorale Serono sera choisi d'un commun accord entre Serono et l'Institut Pasteur, mais Serono n'aura aucun droit de regard sur ses activités. Site web : www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05serono.htm (*Source : BIP 15/09/2005*).

F - CONVENTIONS

- **GlaxoSmithKline Biologicals et l'Institut Pasteur collaborent au développement d'un vaccin contre le SIDA dérivé d'un vaccin contre la rougeole**

GlaxoSmithKline Biologicals et l'Institut Pasteur s'engagent dans une collaboration à l'échelle européenne pour le développement d'un vaccin contre le SIDA fondé sur une technologie permettant d'introduire des gènes du VIH dans un vaccin contre la rougeole. Financé par l'Union Européenne, ce projet sera mené en collaboration avec des centres de recherche académiques situés en France, en Belgique et en Grande Bretagne. Site web : www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05VaccinVIH_IP_GSK.htm

- **Convention Total / Institut Pasteur contre les maladies infectieuses**

Total et l'Institut Pasteur ont signé le 13 octobre 2005 une convention de mécénat destinée à renforcer les moyens scientifiques et humains mis au service de la lutte contre les maladies infectieuses.



D'une durée de cinq ans, cet accord revêt deux dimensions :

- Le soutien de Total, à hauteur de 2,5 millions d'euros, à des programmes de recherche de l'Institut Pasteur dans le domaine des maladies infectieuses.
- Des actions de formation des acteurs médicaux et paramédicaux à la prévention, au diagnostic et au traitement des maladies infectieuses. Site web : www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05total.htm

- Le centre de recherche du Groupe Danone et l'Institut Pasteur sont engagés dans un partenariat de recherche sur les probiotiques.

D'une durée minimale de quatre ans, cette collaboration doit amener les équipes partenaires à concentrer leurs efforts sur l'étude des souches issues de la collection Danone dans les modèles de tests développés par l'Institut Pasteur. Les résultats de ces travaux devraient permettre d'identifier de nouvelles souches probiotiques et de mieux comprendre leurs effets sur la santé. Site web : www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05danone_ip.htm

VI. DISTINCTIONS

DES PASTEURINIENS À L'HONNEUR

- **Elisabeth CARNIEL** (unité de recherche Yersinia) a reçu, le 7 octobre 2005, le **prix Science et Défense** pour ses travaux portant sur le diagnostic, le traitement et le typage de *Y. pestis*, l'agent de la peste. Ce prix est décerné par le ministre de la défense sur proposition d'un jury. Depuis 1983, le prix Science et Défense récompense chaque année les contributions scientifiques les plus éminentes, notamment des travaux de recherche concernant les sciences et les techniques dans les domaines intéressant la Défense nationale. Site web : www.defense.gouv.fr/sites/defense/base/breves/prix_sciences_et_defense_2005/ (Source : BIP 11/10/2005).

- **Pascale COSSART**, responsable de l'unité Inserm Interactions bactéries-cellules, a reçu, le 19 octobre 2005 le **prix Inserm Recherche 2005 en Physiologie/pathologie**, en présence de Xavier BERTRAND, Ministre de la Santé et des Solidarités, François GOULARD, Ministre délégué à l'Enseignement supérieur et à la Recherche, Ketty SCHWARTZ, vice-présidente du Conseil d'administration de l'Inserm, et Christian BRÉCHOT, Directeur général de l'Inserm. Ce prix récompense l'ensemble des travaux de Pascale COSSART et de son équipe sur *Listeria monocytogenes* et *Rickettsia conorii*. Sites web : www.inserm.fr/fr/presse/CP_institutionnels/2005/att00002458/communiqueprix.pdf et www.inserm-actualites.com/fileadmin/user_upload/192/plaquetteprix.pdf (Source : BIP 21/10/2005).

- **Mireille DOSSO**, Directrice de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, a reçu le 10 novembre 2005 à Budapest (Hongrie) la **Médaille Institut Pasteur/UNESCO 2005**. Cette distinction récompense les travaux scientifiques du Professeur Mireille

DOSSO et son investissement à la direction de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire. Elle s'inscrit dans le cadre des priorités de l'UNESCO pour l'Afrique et la promotion des femmes dans le domaine scientifique.

Depuis 1995, pour célébrer le centenaire de la mort de Louis PASTEUR, l'Institut Pasteur à Paris et l'UNESCO décernent tous les deux ans la médaille de l'Institut Pasteur/UNESCO, en reconnaissance de travaux de recherche contribuant à améliorer la santé de l'homme et au progrès du savoir scientifique dans des domaines tels que la médecine, les fermentations, l'agriculture, l'alimentation.

- **Matthew ALBERT**, responsable du groupe à 5 ans Immunobiologie des cellules dendritiques, a reçu le 10 novembre 2005 un des **25 EURYI Awards 2005**, décernés par l'ESF, European Science Foundation.

Le programme European Young Investigator Awards, lancé en 2004, récompense chaque année de jeunes scientifiques européens, qui reçoivent sur cinq ans entre 1 et 1,5 millions d'euros, destinés à financer la création de leur propre unité de recherche.

Les recherches de l'équipe de Matthew ALBERT portent sur les effets des cellules en apoptose sur le système immunitaire, et visent notamment à mieux comprendre le fonctionnement du système immunitaire dans l'immunothérapie anti-tumorale, ainsi que les mécanismes grâce auxquels tumeurs et virus échappent au système immunitaire. Site web : www.esf.org/esf_pressarea_page.php?language=0§ion=6&year=2005&newsrelease=96

- Les prix médicaux de la Fondation de France ont été attribués cette année à trois chercheurs de l'Institut Pasteur



- **Michel VÉRON**, chef du département de Biologie structurale et chimie, a reçu le prix Thérèse Lebrasseur, qui met à l'honneur un chercheur de l'Institut Pasteur n'ayant jamais eu recours à la vivisection.
- **Aziz EL-AMRAOUI** (unité de Génétique des déficits sensoriels) est un des trois lauréats du Prix Jean Valade. Celui-ci récompense des découvertes dans le domaine médical qui trouvent une application diagnostique, physiopathologique ou thérapeutique rapide.
- **Karine LABADIE** (unité de Génétique moléculaire des virus respiratoires) fait partie des deux scientifiques à recevoir le Prix Jacques Monod, qui prime des chercheurs ayant entrepris dans les laboratoires français des travaux portant sur les aspects moléculaires des régulations cellulaires.
- **Marc LECUIT** a reçu, le 28 novembre, le **Prix franco-britannique 2005**, qui lui a été remis par Sir John HOLMES, Ambassadeur de Grande-Bretagne en France. Marc LECUIT mène des recherches dans le domaine de la microbiologie des maladies infectieuses à l'Institut Pasteur, au sein de l'unité des Interactions bactéries-cellules, dirigée par Pascale COSSART. Il est également chef de clinique assistant dans le service des Maladies infectieuses et tropicales de l'Hôpital Necker-Enfants malades. Créé en 1985, le prix franco-britannique récompense tous les deux ans, alternativement, un jeune chercheur français et un jeune chercheur anglais. Il vise à favoriser les relations scientifiques entre la France et la Grande-Bretagne en aidant de jeunes chercheurs d'un pays à trouver des collaborations avec la communauté scientifique de l'autre.

VII. DIVERS

- Pour clore l'**Année du Brésil en France**, la Fondation Oswaldo Cruz et l'Institut Pasteur, qui entretiennent des relations privilégiées depuis plus de 100 ans, ont organisé deux manifestations consacrées à l'histoire des relations entre les deux pays dans le domaine de la science et de la santé :

- L'exposition "Médecine, science et santé dans les rapports Brésil-France" a été présentée du 15 novembre au 18 décembre 2005, Musée du Service de Santé des Armées du Val de Grâce.
- Le séminaire "Médecine, Science et Santé dans les rapports Brésil-France : passé, présent et futur", a réuni des grands noms du milieu scientifique brésilien et français les 14, 15 et 16 novembre 2005, à l'amphithéâtre Jacques

Monod, Institut Pasteur. Site web : www.esf.org/esf_pressarea_page.php?language=0§ion=6&year=2005&newsrelease=92

- Inauguration du buste d'Emile ROUX sur le campus

A l'occasion des Journées d'Ukraine en Europe, le buste du Docteur **ROUX** offert par l'Ukraine à l'Institut Pasteur a été inauguré mardi 15 novembre 2005, en présence de Monsieur Yuriy POLIATCHENKO, Ministre de la Santé de l'Ukraine, et de Madame Michèle BOCCOZ, directrice des affaires internationales de l'Institut Pasteur.

Ce buste, érigé près de la tombe du Docteur **ROUX**, est l'œuvre de Valentyn ZNOBA, qui avait déjà réalisé le buste d'Elie METCHNIKOFF, en 1986.

ERRATUM

Une erreur d'impression a échappé à notre contrôle dans le n° 184 du Bulletin, page 147, au sujet de la réduction de cotisation accordée dans le cas d'un parrainage.

Il convient de lire 15 euros et non 15 % pour les adhérents en activité ou retraités, 10 euros et non 10 % pour les bénéficiaires du tarif étudiant.

Le comité de rédaction vous adresse tous ses regrets.

TRIBUNE LIBRE

SOUTIEN AUX RECHERCHES DE L'INSTITUT PASTEUR

Le KIWANIS est un grand mouvement d'entraide, de tolérance et d'amitié dont la devise est " Servir les enfants du monde ". L'unité dirigée par Mme N. GUISO (Prévention vaccinale de la coqueluche) a déjà bénéficié de la générosité du KIWANIS Club de Metz-Doyen¹. Ce club dynamique renouvelle cette opération par un don de 1.000 € en faveur des recherches conduites à l'Institut Pasteur par Mme Françoise BARRÉ-SINOUSSE² (Photo 1) sur l'impact du paludisme dans la transmission de la mère à l'enfant du VIH.

De par le monde, 2,5 millions d'enfants de moins de 15 ans sont infectés par le VIH-1. La majorité d'entre eux se trouve en Afrique sub-saharienne. Dans plus de 90% des cas, le VIH/SIDA est dû à la transmission mère-enfant du virus. En l'absence d'allaitement maternel, la transmission du VIH-1 de la mère à l'enfant a lieu *in utero*, essentiellement au 3^{ème} trimestre de la grossesse et au moment de l'accouchement. Le facteur de risque le plus important de cette transmission est la charge virale maternelle.

Au cours d'un programme pilote de prévention de la transmission mère-enfant avec un antirétroviral, la *Névirapine*, (traitement minute au moment du travail) mis en place à Yaoundé au Cameroun en Janvier 2000, une réduction d'environ 50% du risque de transmission a été observée. Cependant, il persiste une transmission résiduelle, corrélée avec les pics de pluviométrie.

Différentes observations ont amené l'équipe de Mme F. BARRÉ-SINOUSSE à suspecter la responsabilité du paludisme dans l'augmentation du risque de transmission mère-enfant *in utero*. L'agent responsable, *Plasmodium falciparum*, endémique au Cameroun, pourrait activer des cytokines pro-inflammatoires, qui augmenteraient la répllication du VIH-1, au niveau de la barrière placentaire, favorisant ainsi l'augmentation de la



Remise du chèque à Mme F. BARRÉ-SINOUSSE

De droite à gauche : Mme F. BARRÉ-SINOUSSE, Mme S. SCHMITT et M. R. ROTH, anciens présidents du KIWANIS Club de Metz-Doyen et le Dr JP. SALEUN, responsable de la commission d'Entraide de l'AAEIP.

charge virale locale et entraînant donc un risque plus élevé de la transmission de la mère à l'enfant du virus.

Une diminution de l'efficacité des traitements " minute " préventifs antirétroviraux actuels conduirait à une augmentation du nombre d'enfants infectés par le virus. Il sera alors nécessaire de développer de nouvelles stratégies de prévention avec notamment un renforcement des prophylaxies contre les co-infections parasitaires.

**JE REGLE MA COTISATION SANS TARDER...
... J'AGIS EN ADHERENT RESPONSABLE.
ET VOUS ?**

Chaque année les rappels aux cotisants retardataires coûtent à l'Association près de 800 euros de frais postaux et divers.

Ils privent 2 étudiants en difficulté de percevoir une allocation de soutien pour suivre un enseignement à l'Institut Pasteur ou pour y achever leur thèse.

¹ Cf. Tribune libre, Bulletin de l'AAEIP, vol. 47, n° 182, p. 42.

² Equipes impliquées : - Institut Pasteur de Paris, Unité de Biologie des Rétrovirus : Françoise BARRE-SINOUSSE, Elisabeth MENU et Ahidjo AYOUBA.
- Centre Pasteur du Cameroun, Laboratoire de Virologie : Dominique ROUSSET et Anfumbom KFUTWAH.



INFORMATIONS

I. CONGRÈS ET COLLOQUES¹

Mars 2006

☐ 15 - 18 mars à Prague (République Tchèque)
40th Annual Scientific Meeting ESCI (European Society for Clinical Investigation)

→ Site web : www.esci.eu.com

☐ 19 - 22 mars à Atlanta (Etats-Unis)
ICEID 2006 : Biennial International Conference on Emerging Infectious Diseases

→ ICEID 2006, ASM, 1752 N Street, NW, Washington, DC 20036-2904, États-Unis. Tél. 1 202 942 9330, téléc. 1 202 942 9340. Courriel : iceid@asmusa.org (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

☐ 25 - 29 mars à Hammamet (Tunisie)
1st Mediterranean Congress on Biotechnology.

→ S. BEJAR. Tél/téléc. 216 74 44 04 51 ; courriel : samir.bejar@cbs.mrt.tn - Site web : www.fmcb.africa-web.org (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

Avril 2006

☐ 1^{er} - 4 avril 2006 à Nice
16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID)

→ CH-AKM Congress Bureau, AKM Congress Service, 57 Clarastrasse, PO Box 6, CH-4005 Basel, Suisse. Tél. 41 61 686 7711, téléc. 41 61 686 7788. Courriel : info@akm.ch (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

☐ 3 - 6 avril à Warwick (Royaume-Uni)
158th Meeting of the Society for General Microbiology.

→ Tél. 44 11 89 88 18 05, téléc. 44 11 89 88 56 56. Courriel : meetings@sgm.ac.uk Site web : www.sgm.ac.uk (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

☐ 18-20 avril à Lyon
Ethical issues of medical research in the developping world

→ Fondation Mérieux, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon. Tél. 33 0 4 72 40 79 79. Site web : www.fondation-merieux.org/conferences_n_training/index.htm

☐ 23 - 26 avril à Paris
Eurogin 2006 : Human Papillomavirus Infection and Global Prevention of Cervical Cancer

→ Colloquium Eurogin 2006, 12 rue de la Croix Faubin, 75116 Paris Cedex, France. Tél. 01 44 64 15 15, téléc. 01 44 64 15 16. Courriel : eurogin@colloquium.fr Site web : www.eurogin.com/2006/registration (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

Mai 2006

☐ Mai-juin 2006 à Saint-Malo
International symposium Salmonella and Salmonellosis

→ Site web : www.pasteur-international.org/conferences/congres.html

☐ 10 - 12 mai à Montego Bay (Jamaïque)
Human antibodies and Hybridomas (HAH 2006).

→ Tél. 44 14 83 42 77 70, téléc. 44 14 83 42 85 16. Courriel : jherriot@meetingsmgmt.u-net.com Site web : www.meetingsmanagement.com/Imv-2005 (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

☐ 15 - 19 mai à Francfort (Allemagne)
ACHEMA 2006.

→ DECHEMA e.v., Postfach 15 01 04, 60061 Frankfurt am Main, Allemagne. Courriel : achema@dechema.de (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

Juin 2006

☐ 15-18 juin à Lisbonne (Portugal)
12th International Congress for Infectious diseases

→ Site web : www.pasteur-international.org/conferences/congres.html

☐ 17 - 22 juin à Salamanca (Espagne)
13th International Conference on Negative Strand RNA Viruses.

→ Courriel : negstr@bellsouth.net Site web : www.nsv2006.org (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

☐ 18-21 juin 2006 à Strbske Pleso (République de Slovaquie)
Central European Symposium on Antimicrobial Resistance (CESAR 2006)

→ Site web : www.fems-microbiology.org > Events > FEMS Meetings (Source : *FEMS Circular* 58 (July 2005))

☐ 18 - 22 juin à Espoo (Finlande)
Systems Biology of Yeast - from Models to Applications (ISSY25)

→ Site web : www.fems-microbiology.org > Events > FEMS Meetings (Source : *FEMS Circular* 58 (July 2005))

☐ 21 - 23 juin à Nantes
Food, Veterinary and Medical Applications of Antimicrobial Peptides.

→ Secrétariat B. HELIE, Dpt Sciences des aliments, ENITIAA, rue de la Géraudière, BP 82225, 44322 Nantes. Tél. 02 51 78 55 10, téléc. 02 51 78 55 00. Courriel : ampm@enitiaa-nantes.fr (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

¹ Les congrès et colloques ne sont mentionnés qu'une fois.



☐ 21 - 23 juin à Aberdeen (Royaume-Uni)

5th Joint RRI-INRA Symposium on Gut Microbiology: Research to improve Health, Immune Response and Nutrition

→ Site web : www.fems-microbiology.org > Events > FEMS Meetings (Source : *FEMS Circular 58 (July 2005)*)

☐ 24 - 28 juin 2006 à Prague (République Tchèque)

10th International Symposium on the Genetics of Industrial Microorganisms (GIM).

→ CZ Secretariat, Institute of Microbiology, Academy of Sciences of the Czech Republic, 1083 Videnska, 142 20 Prague 4, République Tchèque. Courriel : gim2006@bio-med.cas.cz (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol., 19, 4, 2004*)

☐ 25 - 29 juin 2006 à Paris

ISHAM 2006 : International Society for Human and Animal Mycology.

→ C. CHASE, Imedex, Technology Drive, 70, Alpharetta, GA 30005-3969, Etats-Unis. Tél. 1 770 751 7332, téléc. 1 770 751 7334. Courriel : colesonchase@imedex.com (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol., 19, 4, 2004*)

☐ 29 juin - 2 juillet à Munster (Allemagne)

International Symposium on Microbial Sulfur Metabolism (ISMSM)

→ Site web : www.fems-microbiology.org > Events > FEMS Meetings (Source : *FEMS Circular 58 (July 2005)*)

————— **Juillet 2006** —————

☐ 4 - 8 juillet à Madrid (Espagne)

2nd FEMS Congress of European Microbiologists

→ Site web : www.fems-microbiology.org > Events > FEMS Meetings (Source : *FEMS Circular 58 (July 2005)*)

☐ 5 -7 juillet à Lyon

Interference issues in multivalent vaccination : myths and realities

→ Fondation Mérieux, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon. Tél. 33 04 72 40 79 79. Site web : www.fondation-merieux.org/conferences_n_training/index.htm

☐ 10-12 juillet à Paris

4th International Conference on HLA-G

→ Site web : www-dsv.cea.fr/content/cea/esp_info/recherche/colloques

→ carosella@dsvidf.cea.fr

————— **Août 2006** —————

☐ 20 - 25 août 2006 à Vienne (Autriche)

11th International Symposium on Microbial Ecology (ISME 11) : The Hidden Powers - Microbial Communities in Action

→ Site web : www.fems-microbiology.org > Events>FEMS Meetings (Source : *FEMS Circular 56 (July 2004)*)

☐ 27 août - 1^{er} septembre à Pau

12th International Symposium on Photosynthetic Prokaryotes

→ Pau Congrès Service, 4 rue Saint Louis, 64000 Pau. Tél. 05 59 98 06 49, téléc. 05 59 98 54 65 (Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol., 20, 3, 2005*)

————— **Septembre 2006** —————

☐ 6-9 septembre à Paris

16th European Congress of Immunology, under the auspices of EFIS (European Federation of Immunological Societies) - 1st joint Meeting of European National Societies of Immunology

→ Site web : www.pasteur-international.org/conferences/congres.html

II. CONFÉRENCES

EUROCONFÉRENCES²

9 - 10 mars : **Perception sensorielle : mécanismes fondamentaux et déficits chez l'homme**

8 - 9 juin : **Infections et maladies pulmonaires**

12 - 13 octobre 2006 : **Inhibiteurs des protéines-kinases.**

7 - 8 décembre 2006 : **Infections et maladies du système digestif.**

→ Site web : www.pasteur.fr/applications/euroconf/
Pasteur Euroconférences, CIS, 28 rue du Docteur Roux, 75015 Paris.

SÉANCES PUBLIQUES DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES³

21 février : **La génétique moléculaire de l'évolution, une science du X** (par Denis DUBOULE)

21 mars 2006 : **Espace et symétries, de GALOIS au monde quantique** (par Alain CONNES)

2 mai 2006 : **Variabilité du génome humain et maladies** (par Jean-Louis MANDEL)

23 mai 2006 : **Contribution à la médecine : cancers et diabète** (par Pierre POTIER)

27 juin 2006 : **La diversité des anticorps** (par Jean-Claude WEILL)

→ Site web : www.academie-sciences.fr/conferences/seances_publicques.htm

² Une remise de 15 % sur le prix des inscriptions aux Euroconférences est accordée aux membres de l'AAEIP à jour de leur cotisation annuelle.

³ Grande salle des séances de l'Institut de France.



III. ENSEIGNEMENT ET FORMATION

● UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR (STRASBOURG)

Biologie et Biotechnologies

7 - 9 juin 2006 : La biologie cellulaire

12 - 16 juin : Profils d'expression de gènes par analyse de puces à ADN

13 - 16 juin : Génomique fonctionnelle et comparative

26 - 20 juin : Stratégies de validation de gènes d'intérêt thérapeutique en post-génomique

Microbiologie

13 - 16 juin : Génétique et biologie moléculaire de la levure : des lois de Mendel à la connaissance du génome

26 - 28 juin : L'essentiel en microbiologie

Bio-informatique et informatique

30 mai - 2 juin : Bio-informatique et analyse de séquences de protéines

→ Département d'Education permanente, 21 rue du Maréchal Lefèbvre, 67100 Strasbourg. Tél. 03 90 24 49 20, téléc. 03 90 24 49 20. Site web : www.pasteur.fr/applications/euroconf/ (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

● ATELIERS DE FORMATION DE L'INSERM

16 - 17 mars et 9 - 12 mai 2006 : Interaction entre glycanes et protéines : rôles biologiques et méthodes d'étude

27 - 28 avril et 1^{er} - 2 juin 2006 : Identification de régions non codantes fonctionnelles dans les génomes

28 - 29 septembre et octobre 2006 : MiRNA et régulation des génomes eucaryotes : profils d'expression, cibles génétiques et mécanismes d'action

16 - 17 novembre et fin novembre-début décembre 2006 : Cellules souches : du concept à la clinique

→ Ateliers de formation Inserm. 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13. Tél. 01 44 23 62 03, téléc. 01 44 23 62 93. Courriel : ateliers@tolbiac.inserm.fr

(Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 3, 2005)

● COURS AVANCÉS

19 juin - 1^{er} juillet à Cargèse

Fourth International summer school DNA and Chromosomes 2006 : physical and Biological approaches

→ Site web : www-dsv.cea.fr/content/cea/esp_info/recherche/colloques

6 - 14 septembre 2006 à Spetses (Grèce)

Molecular Basis of Bacterial Virulence and Survival Within Infected Hosts and in the Environment

Cette réunion est un cours avancé de microbiologie destiné à favoriser les échanges entre étudiants et enseignants.

→ Pr. Pascale COSSART, Institut Pasteur : pcossart@pasteur.fr
(Source : *Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 20, 2, 2005)

IV. BOURSE

La Société de Pathologie exotique attribue une bourse de 5.000 euros / an pendant 3 ans à un jeune doctorant (thèse d'université) travaillant sur un sujet de médecine tropicale.

Dépôt des candidatures, avant le 3 avril 2006, à la Société de Pathologie exotique, 25 rue du Docteur Roux, F-75015 Paris. Tél. 33 (0) 1 45 66 88 69 ; téléc. 33 (0) 1 45 66 44 85. Courriel : socpatex@pasteur.fr Site web : <http://www.patexo.fr/>



LIVRES

NOS LECTURES

❑ DISPUTES ET CONFLITS DU CHRISTIANISME

Dans l'Empire romain et l'Occident médiéval
Jean-Paul MOREAU*. Editions L'Harmattan, 250 pages.

L'histoire de l'Eglise chrétienne a été, dès son premier millénaire, jalonnée d'avatars qui l'ont bien souvent éloignée du message originel laissé par le Christ.

Des tentatives, souvent invraisemblables, ont été menées par des hommes guidés par des motivations variables. Certains voulaient sincèrement retrouver la pureté originelle. D'autres - et ils furent nombreux - étaient résolus à en tirer des bénéfices personnels tels que l'acquisition d'un pouvoir temporel, un enrichissement ou une licence morale en contradiction avec les préceptes qu'ils imposaient aux fidèles.

Il en est trop souvent résulté des atrocités : on a beaucoup emprisonné, torturé, pendu ou brûlé vif.

En dehors de ces errances, on peut noter, par exemple, la faveur dont a joui, à juste titre, François d'Assise, devenu un saint vénéré et à l'origine de communautés encore aujourd'hui actives. A la même époque, Pierre VALDÈS, dont l'action et les motivations étaient identiques, a été interdit et des disciples persécutés.

Il reste qu'après une série interminable de divagations, les fondements de la foi chrétienne, établis par le concile de Nicée en l'an 325 et confirmés par celui de Constantinople en 381, sont toujours ceux que l'on retrouve dans le texte de 2005.

L'auteur a réuni une documentation considérable (pas moins de 40 références bibliographiques) dont il a tiré une analyse très dense et très complète. Les dates, les actions et les personnages se succèdent en un enchaînement précis et extrêmement riche. Cet ouvrage mérite d'être placé parmi ceux servant de référence sous une forme condensée et claire.

❑ PALUDISME

Bertrand GACHOT, Fabrice BRUNEEL, Jean-François PAYS.
Doin éditeurs, collection "Conduites", 2004, 139 pages.

Ce petit ouvrage comporte au total 130 pages ; il vient compléter une collection qui s'est rendue célèbre par son format très maniable qui englobe un contenu très complet et pratique, très utile à un large public. C'est le résultat de la coopération exemplaire de trois spécialistes de disciplines complémentaires : pathologie infectieuse, parasitologie et réanimation médicale ; il apporte une information actualisée théorique et pratique. *A priori*, "Paludisme" est plutôt destiné à l'étudiant en médecine et au généraliste susceptible de rencontrer des voyageurs, au départ et au retour. En fait, spécialistes et microbiologistes, chercheurs fondamentaux et de terrain y trouveront une mine d'informations, ainsi que la confirmation de la gravi-

té toujours actuelle du paludisme, et comprendront pourquoi les auteurs modernes préfèrent parler des "paludismes", tant on peut distinguer, voire opposer, le paludisme causé par *Plasmodium falciparum*, véritable urgence médicale, notamment chez l'enfant, et le paludisme dû aux autres plasmodies, exceptionnellement résistantes à la chloroquine, ce qui permet l'utilisation de ce dérivé en première intention.

L'avant-propos, très pertinent, pose bien le problème et précise les objectifs. Il rappelle avec force des formules parfois oubliées : bien qu'exceptionnels, les cas de "paludisme d'aéroport" et de "paludisme induit" "ne doivent pas être ignorés pour autant. Le diagnostic de paludisme doit être évoqué devant une fièvre persistante sans cause apparente, que le patient ait ou non voyagé" ; et aussi : "une autre raison qui explique la persistance de l'endémicité palustre dans le monde à un niveau élevé est l'indifférence".

L'initiative originale pour un ouvrage de ce format est de l'avoir doté d'un glossaire (59 entrées), très utile pour les non-initiés (et pas vraiment superflu pour les autres) et d'un premier chapitre intitulé :

1. *Repères historiques* substantiels (26 pages) "car l'histoire du paludisme fait partie de notre histoire, comme elle fait partie de l'histoire d'une humanité que le paludisme a contribué de nombreuses manières à façonner..." , jusqu'à l'indépendance de la Grèce obtenue par l'émotion suscitée en Europe par la mort de BYRON causée par le paludisme et qui incite Angleterre, Russie et France à envoyer une flotte qui défit l'armada ottomane à Navarin !

Ce chapitre retrace une histoire passionnante écrite comme un véritable roman, riche en rebondissements, avec un humour parfois un peu grinçant, mais juste et honnête : les mérites de Sir Ronald Ross, par ailleurs bien égratigné, sont finalement reconnus (p.12). Les formules-chocs très heureuses abondent : "même si Versailles n'était pas le golfe du Bénin, le paludisme y faisait malgré tout de nombreuses victimes" ; MUS-SOLINI traité de "CÉSAR de pacotille" et, dans un autre chapitre "A. gambiae, notamment, aime jouer au passager clandestin".

Les chapitres suivants, tout aussi heureux et bien écrits, sont plus classiques.

2. *Données biologiques et épidémiologiques élémentaires nécessaires à la compréhension du paludisme.* (10 pages)

Y sont abordés les parasites et leurs cycles, les vecteurs, les notions de paludisme stable et instable, les concepts de niveaux d'endémicité et de réceptivité de l'hôte, les résistances, innée et acquise, les perspectives du vaccin ("l'Arlésienne").

3. *Paludisme non compliqué : données cliniques* (5 pages).

Données épidémiologiques sur le paludisme d'importation en France ; le diagnostic (importance de l'anamnèse, la clinique souvent trompeuse), l'impact de la chimio-pophylaxie.

4. *Paludisme grave et compliqué : comment le reconnaître précocement* (10 pages).



Ce chapitre donne la définition de l'OMS (2000) et ses limites concernant le paludisme d'importation et les populations à risque ; il précise quelques cas particuliers : fièvre bilieuse hémoglobininurique, redevenue moins exceptionnelle depuis le retour de la quinine et le développement d'autres amino-alcools proches (halofantrine, méfloquine, huméfantrine) ; paludisme grave autochtone (une quarantaine de cas, de 1987 à 2001, en France).

5. *Diagnostic biologique* (10 pages), direct et indirect, et les anomalies biologiques souvent associées au paludisme, place de la PCR.

6. *Paludisme : qui hospitaliser ?* (10 pages).

Conduite pratique à tenir chez l'adulte et chez l'enfant, précisée par un arbre de décision très clair (p. 66).

7. *Traitement du paludisme non-complicé* (7 pages).

Chez l'adulte et chez l'enfant ; la surveillance de l'efficacité du traitement n'est pas oubliée.

8. *Principe de la prise en charge du paludisme* (11 pages).

Toutes les molécules sont prises en compte, éventuellement avec leurs limites : antibiotiques (doxycycline, chirdemycine), dérivés de l'artémisinine et les traitements dits adjuvants

(exsanguino-transfusion, etc.). Les modalités du traitement symptomatique et la surveillance en réanimation sont légitimement développés, ainsi qu'un sous-chapitre sur les négligences (et erreurs) à éviter dans la prise en charge du paludisme.

9. *Prévention du paludisme chez le voyageur* (11 pages).

Elle fait l'objet d'un développement soigneux et complet, repris dans les tableaux détaillés :

- répartition des pays par niveau de risque du paludisme ;
- fréquence des effets secondaires modérés et sévères des anti-paludiques préventifs ;
- coût total approximatif des différents régimes prophylactiques.

Cent références assez récentes et bien choisies, dont une quarantaine en français, permettent aux lecteurs qui le souhaitent d'aller plus loin.

Le style est alerte et plaisant, non dénué d'humour, nous l'avons souligné. Une dizaine d'encadrés et des passages en caractères gras apportent une note pédagogique qui renforce l'intérêt d'un manuel dont on peut disposer en permanence.

A. CHIPPAUX

PARUTIONS RÉCENTES

❑ 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 €.

❑ DU JARDIN AU MUSEUM EN 516 BIOGRAPHIES

Philippe JAUSSAUD et Edouard-Raoul BRYGOO*
Muséum d'Histoire Naturelle - Publications scientifiques. Case postale 39, 57 rue Cuvier, 75231 Paris Cedex 05. 39 TTC + frais de port

❑ 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^{ER} BATAILLON MUONG - Indochine (1954-1955)

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

* 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 -

Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur



ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE DE FORMATION CONTINUE « REGAIN »

Bulletin d'inscription 2005-2006

Exemplaire à renvoyer au

Secrétariat de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur
28, rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15.

NOM PRÉNOM

ADRESSE

TELEPHONE TELECOPIE

COURRIEL MEMBRE AAEIP oui non

ANNEE DE COURS IP AUTRE

FORMATION DE BASE FONCTION

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

Date : Signature :

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

	STAGES	DATES - DURÉE	COUT ¹	INSCRIPTION
1	Diagnostic biologique du paludisme	Vendredi 3 mars 2006 <i>1/2 journée</i>	57,57 €	
2	Cytokines - Inflammation	Mardi 4 avril 2006 <i>1 journée</i>	115 €	
3	Diagnostic prénatal des infections virales et diagnostic des infections virales néonatales	(Téléphoner au secrétariat de l'AAEIP pour fixer un R.V.) <i>1/2 journée</i>	57,57 €	
4	Initiation à la technique de « coloration » des virus pour la microscopie électronique : préparation des grilles et observation	Sur rendez-vous <i>1 journée</i>	115 €	
5	Puces à ADN. Applications d'intérêt médical	1 ^{ère} quinzaine de juin 2006 <i>2 journées</i>	230 €	

Suggestions de sujets de stages pour l'année universitaire 2006-2007

.....

.....

.....

¹ Rappel - Pour les anciens élèves de l'Institut Pasteur membres de notre Association, le coût est de 115 euros par journée de stage et de 57,50 euros pour les stages d'une demi-journée. - Pour les autres biologistes, le coût est majoré de 66 euros pour l'année (ce qui correspond à la cotisation annuelle versée par les membres de l'AAEIP). Le prix est donc de 181 euros pour la première journée d'un stage et retombe à 115 euros pour les journées suivantes ; si le premier stage est d'une demi-journée, le montant est de 123,50 euros.



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 GIRONS, Directeur de l'Enseignement

-----CONSEILLERS HONORAIRES-----

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

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

BIENFAITEURS

Nous remercions la Direction générale de l'Institut Pasteur,
 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