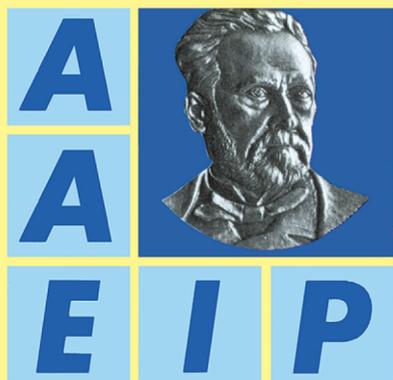


---

# ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

---



**MARS 2006**

**Vol. 48 - N° 186**

**MALADIES VIRALES ÉMERGENTES**

---



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

## SOMMAIRE

### MALADIES VIRALES EMERGENTES

- **EPIDÉMIES : LA MICROBIOLOGIE AU CŒUR  
DU DISPOSITIF DE CONTRÔLE** p. 5

*Jean-Claude MANUGUERRA*

- **LA DENGUE HEMORRAGIQUE  
- un défi pour les immunologistes -** p. 10

*Jean-François SALUZZO*

- **L'ÉPOPÉE AMÉRICAINE DU VIRUS  
WEST-NILE**  
**Considérations sur l'épidémiologie  
et la surveillance** p. 15

*Martine JOZAN*

- **LA FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT** p. 22

*Anna-Bella FAILLOUX et Michèle BOULOY*

### HISTOIRE

- **L'ARMÉE COMBATTANTE FACE  
A LA MALADIE INFECTIEUSE -  
L'exemple de la gangrène gazeuse  
pendant la Grande Guerre (1914-1918)** p. 30

*Christine DEBUE-BARAZER*

- **CLOSTRIDIUM PERFRINGENS**  
**- Une bactérie armée de puissantes toxines -** p. 35

*par Michel Robert POPOFF*

### VIE DE L'AAEIP p. 36

#### NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

- \* Enseignement p. 38
- \* Thèses soutenues p. 41
- \* Recherche p. 41
- \* International p. 42

#### TRIBUNE LIBRE

- **GRIPPE DU POULET**  
*Entretien entre René BAYLET et  
Jean-Paul GUYONNET* p. 43

- **LES DEUX DERNIÈRES ANNÉES  
DE L'INSTITUT PASTEUR DE HANOI**  
*Michel BARME* p. 43

#### INFORMATIONS p. 46

#### LIVRES

- Nos lectures p. 50
- Parutions récentes p. 50

#### CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT p. 51

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

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

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

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

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

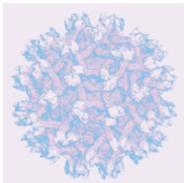
La revue comprend 52 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0 310 G 86175 - Dépôt légal 1<sup>er</sup> trimestre 2006

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



## PLATELIA™ Dengue NS1 Ag

*Le Bon Test  
au Bon Moment*

La société Bio-Rad lance en ce début d'année 2006 un test très innovant pour le diagnostic à un stade précoce de l'infection aiguë par le virus de la dengue : **Platelia™ Dengue NS1 Ag** est le 1er test Elisa disponible pour la détection de l'antigène NS1 de la Dengue.

La Dengue est une maladie virale endémique dans les pays tropicaux (100 pays concernés, soit 40% de la population mondiale). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, il y a chaque année entre **50 et 100 millions de cas d'infections**, dont 250.000 à 500.000 formes compliquées sévères et 25.000 cas mortels dans le monde.

Le virus est transmis par inoculation lors d'une piqûre de moustique. Quelques jours après la contamination apparaissent les 1ers signes cliniques. L'évolution peut être très défavorable avec la survenue d'hémorragies sévères pouvant aboutir à la mort du patient. Aucun vaccin n'est actuellement disponible.

Le dépistage a pour objectif la détection précoce et spécifique du virus en phase aiguë de la maladie afin d'initier, le plus tôt possible, un traitement approprié visant à faire baisser la fièvre et à compenser la perte sanguine.

Génotype	Nombre de sérums	Sensibilité de Platelia Dengue NS1 Ag
DEN-1	93	88.9%
DEN-2	31	87.1%
DEN-3	24	100%
DEN-4	29	93.3%

Les méthodes de diagnostic actuelles sont : la **sérologie** (recherche des anticorps IgM et IgG par technique Elisa ou test rapide), la **RT-PCR** et l'**isolement du virus par culture**.

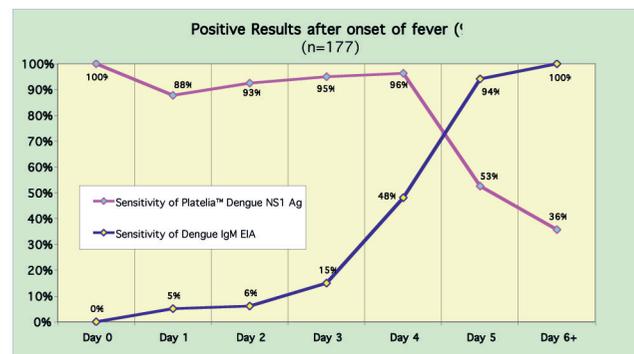
La sérologie présente deux inconvénients majeurs : l'apparition des anticorps est retardée par rapport à la survenue des 1ers symptômes et il existe de nombreuses réactions croisées, en particulier avec d'autres flavivirus.

La RT-PCR et l'isolement du virus sont des méthodes complexes nécessitant un environnement spécialisé, d'un coût très élevé, ce qui limite leur utilisation à quelques laboratoires.

L'antigène NS1 est retrouvé dans le sérum dès le **1<sup>er</sup> jour** et jusqu'à **9 jours** après l'apparition de la fièvre. La nouvelle trousse **Platelia™ Dengue NS1 Ag** détecte tous les génotypes et présente d'excellentes performances, tant en terme de précocité de détection qu'en terme de spécificité (100%).

Les études réalisées avec ce test ont permis de confirmer l'infection en moyenne **4 à 6 jours** avant les tests sérologiques.

En pratique, **Platelia™ Dengue NS1 Ag** permet un diagnostic précis et plus précoce, tout en étant simple, rapide et complètement automatisable.



*Bio-Rad Laboratories*  
*Améliorer la vie avec chaque test*

# Dengue

## Platelia™ Dengue NS1 Ag



**LE BON TEST**  
**AU BON MOMENT**

Votre contact : [sandrine.lesage@bio-rad.com](mailto:sandrine.lesage@bio-rad.com)  
Tel. : 01.47.95.62.41 / Fax : 01.47.95.62.76

**BIO-RAD**

M A L A D I E S I N F E C T I E U S E S

Masques respiratoires jetables  
contre les risques biologiques

**WILLSON®**

Combinez confort et sécurité  
avec les masques Willson

**Willson | FP**  
5208 FFP2 | de 12,5

**Willson | FP**  
9004 FFP2 | de 12,5

**Willson | FP**  
5321 FFP3 | de 50

Les masques de protection respiratoire jetables réduisent le risque de contamination selon un facteur de protection (FP). Le masque FFP2 est recommandé par le plan gouvernemental de prévention et de lutte "pandémie grippale" - [www.sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr)

[www.bacou-dalloz.com](http://www.bacou-dalloz.com)

**Bacou-Dalloz**

GOLDEN Design

**BACOU-DALLOZ France**  
ZI Paris Nord II  
33, rue des Vanesses- BP 50288  
95 858 Roissy CDG Cedex  
Tél. +33 1 49 90 79 79  
Fax. +33 1 49 90 79 80  
[bacou-dallozfrance@bacou-dalloz.com](mailto:bacou-dallozfrance@bacou-dalloz.com)



## ÉPIDÉMIES : LA MICROBIOLOGIE AU COEUR DU DISPOSITIF DE CONTRÔLE

Jean-Claude MANUGUERRA<sup>1,2</sup>  
Institut Pasteur, Paris

“Si les maladies infectieuses sont diverses, nous savons, depuis PASTEUR, que leur diversité résulte de la diversité des agents pathogènes qui les causent et des manières de faire différentes de ces agents<sup>3</sup>”.

La microbiologie est au coeur du dispositif de contrôle des épidémies. La démarche microbiologique et le contrôle raisonné des épidémies démarrent avec les travaux de Louis PASTEUR, et finalement, conduisent à la conceptualisation des vaccins. Selon Charles NICOLLE, les épidémies ont toutes une naissance, une vie et une fin. Elles sont, en effet, caractérisées par quatre phases : introduction, diffusion, amplification, régression. Nous décrivons ci-dessous les actions conduites par la Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU) lors de chaque phase dans deux épidémies de maladies virales respiratoires : le SRAS et la grippe aviaire.

### I - LE SYNDROME AIGU RESPIRATOIRE SÉVÈRE (SRAS)

A partir d'un réservoir souvent animal, avec ou non passage par une espèce intermédiaire, un virus nouveau est introduit chez un homme ou un animal, à l'origine de cas sporadiques. Au bout d'un certain temps, ces cas sporadiques vont créer, lors de la phase de diffusion, des foyers secondaires qui vont s'amplifier dans une zone géographique, puis d'une zone à une autre par continuité, et enfin diffuser dans le monde par divers moyens de transport. La vraie épidémie survient avec la phase d'amplification. Elle diffuse puis, faute d'individus sensibles, on assiste à la régression et à la fin de l'épidémie.

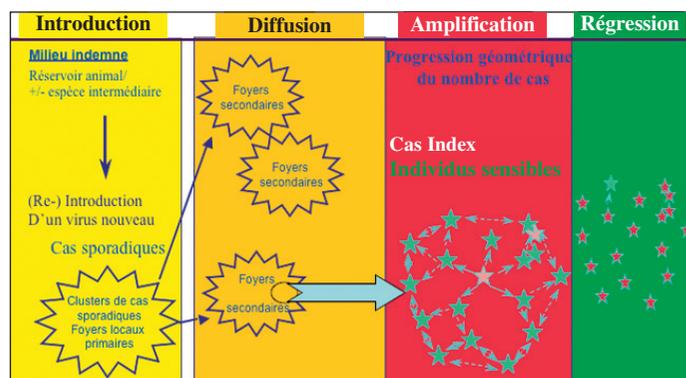


Figure 1 : Genèse et phases des épidémies.

Lors de l'introduction d'un virus nouveau, des cas sporadiques apparaissent.

La phase de diffusion est caractérisée par l'apparition de foyers secondaires :

- au sein d'une zone géographique,
- d'une zone à une autre par contiguïté,
- diffusion à distance : avions, bateaux...

Une équipe chinoise a analysé l'épidémie du SRAS en 2003 et l'a divisée en 3 phases (précoce, moyenne, tardive) avant sa diffusion extra-territoriale.

#### A. BERCEAU DE L'ÉPIDÉMIE (PHASE PRÉCOCE)

Le berceau de l'épidémie se trouve en Chine, dans la province du Guangdong, au coeur même de la ville même de Canton, où on a constaté 7 départs indépendants de chaînes de contamination interhumaine à partir d'un animal ou à partir d'une source non identifiée. Il y a eu seulement deux chaînes épidémiques (de 2 à 5 maillons), qui se sont propagées chez l'homme. Six départs ont été décrits dans les municipalités de la province de Guangdong et un à Foshan.

Le premier cas de SRAS a été enregistré à la mi-novembre 2002 ; il est associé aux premières chaînes de contamination, avec une répartition sporadique des cas. On assiste à la première phase de diffusion et enfin à la phase explosive avec des cas en dehors de la ville.

#### B. DÉCOUVERTE ET DESCRIPTION D'UN NOUVEAU VIRUS

Les souches de janvier 2003 sont les plus précoces des souches analysées. Elles l'ont été au moins sur des fragments de leur génome, à défaut d'isolement. Fin janvier, le comportement du virus a changé avec apparition de cas plus sévères dans les hôpitaux et d'événements de super-contamination à partir d'un seul individu.

En février 2003, environ 300 cas de pneumopathies atypiques chez l'homme (dont 5 décès) étaient répertoriés dans le Guangdong. Le 19 février 2003, l'OMS signale le cas d'une famille de quatre personnes atteintes (2 parents et 2 enfants) dont deux décédèrent de la maladie. Ils étaient partis, à l'occasion du Nouvel An Chinois, de Hong Kong pour la province de Fujian puis en étaient revenus.

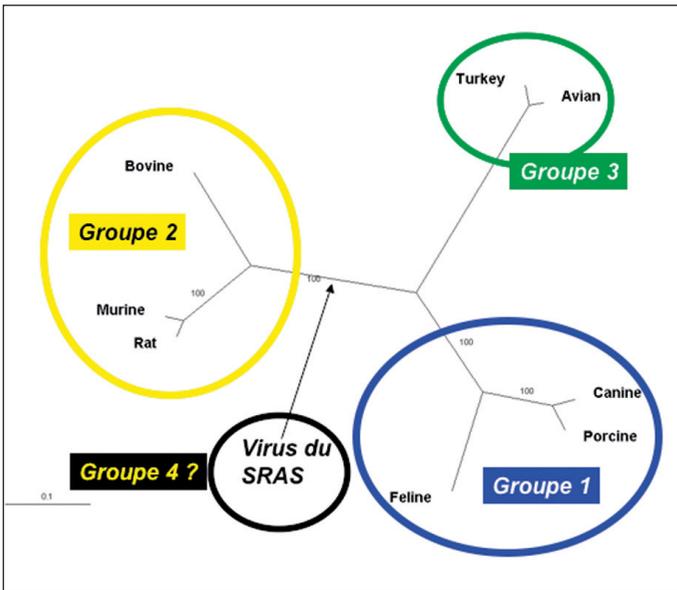
<sup>1</sup> Cellule d'intervention biologique d'urgence (CIBU), Institut Pasteur.

<sup>2</sup> Ce texte reprend la conférence prononcée par JC MANUGUERRA dans le cadre de l'Assemblée générale annuelle de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur, le 23 septembre 2005 à la Fondation Simone et Cino del Duca de l'Institut de France.

<sup>3</sup> Charles NICOLLE : “Le destin des maladies infectieuses”.



Différentes hypothèses avaient été évoquées, dont les chlamydia et même le virus de la grippe du poulet. D'abord sur la fausse piste d'un virus à ARN enveloppé, d'une autre famille virale, le consortium international de laboratoires OMS a découvert un nouveau coronavirus qui fut déclaré agent étiologique du SRAS mi-avril 2003 par une assemblée de l'OMS. Ce virus est un virus à ARN positif, enveloppé, qui se révèle faire partie d'un nouveau groupe de *Coronavirus*. D'autres études plus récentes l'ont placé dans le groupe 2 dont il se serait éloigné depuis longtemps.



**Figure 2 : Découverte et description d'un nouveau virus**  
L'arbre phylogénétique est construit sur la séquence nucléotidique des coronavirus répartis par espèce alignée par Clusta/W selon la méthode du plus proche voisin, sauf pour le coronavirus du SRAS placé arbitrairement pour refléter l'incertitude (selon le segment génomique choisi) sur son appartenance à un groupe nouveau ou au groupe 2.

**C. LA PHASE D'AMPLIFICATION DE L'ÉPIDÉMIE**

Le taux de reproduction ( $R_0$ ) d'une maladie correspond au nombre de personnes infectées à partir d'un cas index. L'infection par le coronavirus du SRAS a un taux de reproduction  $R_0 = 2,2$  (de 2,9 à 3,3). Ce taux est très inférieur à celui d'autres infections comme celles par les virus de la variole et surtout de la rougeole ( $R_0 = 15$ ).

Le SRAS est caractérisé par des événements de super-contamination. Il existe des cas où une personne malade peut infecter un très grand nombre de personnes soit en une 'génération' d'infection soit en deux "génération". Ces cas sont assez limités mais ces événements furent spectaculaires. Ainsi, à Taiwan un malade a infecté 137 personnes, en une ou deux générations d'infection. A Hong Kong, un jeune homme de 26 ans a contaminé 112 personnes. La question qui se pose est « pourquoi ces individus étaient-ils particulièrement contagieux ? ». L'hyper contamination reste inexpliquée.

Peu de super-contaminations ont été liées aux transports aériens. Parmi les vols commerciaux, 40 dont 5 internationaux

ont transporté à leur bord des individus en phase symptomatique de SRAS. Un seul de ces vols (vol CA 122 de Hong Kong à Pékin du 15 mars 2003) a été associé à un événement de super-contamination. Vingt-quatre personnes ayant voyagé par ce vol ont été infectées. Une femme de 72 ans, qui avait visité un malade hospitalisé à Hong Kong avant de prendre l'avion pour Pékin, est à l'origine de cet événement.

**D. LA PHASE DE DIFFUSION INTERNATIONALE**



**Figure 3 : Diffusion et amplification de l'épidémie en Chine populaire**

- pas de cas
  - 1 à 9 cas
  - 10 à 20
  - 20 à 100
  - 100 à 400
  - plus de 400 cas
- Guangdong : 1.514 cas (29 % du total : 5.209)
  - Pékin : 2.434 cas (47 % du total)
  - Shanxi : 445 cas (9 % du total)

Le virus, parti de la province du Guangdong, en Chine, essaime un peu partout dans le monde. Cette diffusion est passée par l'intermédiaire d'un médecin chinois qui s'est rendu à l'hôtel Métropole de Hong Kong, où il a contaminé 13 personnes qui sont reparties dans leur propre pays. Parmi eux, Monsieur B., homme d'affaires sino-américain, est parti séjourner à Hanoï où il est tombé malade. Il est hospitalisé le 26 février et décède après avoir été à l'origine de la contamination de 39 personnes dont 7 décèdent. Au Vietnam, on a répertorié officiellement 61 cas d'infections. Les cas hors Hôpital Français de Hanoi ont été peu sévères. Cinq cas seraient arrivés en France ; un médecin français revenant de l'Hôpital Français de Hanoi est décédé après son retour en France.

Lorsque l'on considère le bilan de l'épidémie (29 septembre 2003), on observe 774 décès sur 8.096 cas répertoriés dans le monde. La Chine Populaire a totalisé plus de la moitié des cas (5.209) et des décès (714). On a répertorié 1.514 cas (29 %) dans la province du Guangdong, là où le virus est passé chez l'homme. L'épidémie s'est ensuite étendue au Nord et a touché Pékin et sa province : 2.434 cas (47 %).



L'analyse de l'arbre phylogénétique des virus isolés chez les patients atteints de SRAS montre que tous ces virus ont une ascendance génétique commune. De plus, on constate une évolution du génome des différentes souches virales isolées au cours de l'épidémie en Chine. Les virus isolés à Guangdong pendant la phase précoce sont les plus proches des virus des animaux alors que les plus tardifs qui ont diffusé dans la Chine du Nord lors de la phase tardive de l'épidémie s'en éloignent et ont notamment une délétion de 29 nucléotides. Les virus descendants du virus ayant infecté à partir de Monsieur A et d'autres clients de l'hôtel Métropole portent tous le motif génomique "T :G :T :T :T" tandis que les autres virus de la phase tardive de l'épidémie portent le motif "G :G/A :C :T :C".

### E. LUTTE ET PHASE DE RÉGRESSION DE L'ÉPIDÉMIE

- Les mesures de protection du personnel mise en place ont abouti à une régression de l'épidémie. Ces mesures comprenaient entre autres :
  - des combinaisons à usage unique ou quelquefois en plastique qui étaient alors décontaminées par des douches désinfectantes,
  - la réduction du temps entre le début des symptômes et le début de l'hospitalisation,
  - et des mesures de restriction de circulation.
- Différents scénarios ont été observés en fonction des mesures appliquées.
  - 1 - Si aucune mesure de prévention n'est prise et si le comportement de la population n'est pas modifié, on assiste à une épidémie explosive.
  - 2 - Si le comportement de la population n'est pas modifié mais si on diminue de deux jours le temps moyen entre le diagnostic et l'hospitalisation, on diminue la transmission de 19 %.
  - 3 - Si en plus, on empêche les déplacements de la population au 45<sup>ème</sup> jour de l'épidémie, la transmission est diminuée de 76 %. Ainsi, l'association de ces trois mesures a permis de casser l'épidémie.

Début avril, l'épidémie faisait rage au Nord de la Chine alors qu'il n'y avait plus de cas à Hanoï.

Un facteur de régression de l'épidémie est l'absence de contagiosité du sujet infecté pendant l'incubation. En effet, la quantité de virus présent dans la sphère oro-pharyngée est très faible avant le 3<sup>ème</sup> jour. Ceci explique que les personnes atteintes par le SRAS n'étaient pas contagieuses avant l'apparition des symptômes.

- Origine du Coronavirus du SRAS. Les premiers tests sérologiques se sont révélés négatifs dans les populations de Canton dont les sérums avaient été prélevés avant l'épidémie de SRAS. Cependant, des études entreprises chez les commerçants des marchés de cette ville ont montré :
  - 40 % de séropositifs chez les vendeurs d'animaux sauvages,
  - 20 % de séropositifs chez les travailleurs des abattoirs,
  - 0 à 5 % chez les marchands de fruits et légumes.

On a donc recherché les animaux qui pouvaient être porteurs de virus. Au marché de Shenzhen (près de Canton), on a

retrouvé le virus chez la civette palmiste masquée de l'Himalaya et chez le blaireau à collier. On suppose que la civette serait l'espèce amplificatrice et que le réservoir pourrait être la chauve-souris<sup>4</sup>.

A la toute fin de l'année 2003, 4 personnes sont tombées malades à Canton, cas qui se sont révélés peu sévères et les virus isolés étaient proches de ceux du début de l'épidémie. Donc, les conditions d'émergence du virus sont encore présentes en Chine.

## II - LA GRIPPE

### A. LA GRIPPE CHEZ L'HOMME

La grippe saisonnière constitue un risque naturel associé à des pics de surmortalité. En 1995, par exemple, pneumonies et grippe arrivaient au 6<sup>ème</sup> rang des causes de décès aux États-Unis avant le VIH.

L'arrivée d'un nouveau variant chez l'homme est à l'origine d'une épidémie puis, sous l'influence de l'immunité humorale collective, le nombre de cas totaux au cours de l'épidémie diminue significativement jusqu'à la fin de celle-ci. Ensuite, il faut attendre qu'un nouveau variant de virus grippal s'installe chez l'homme pour qu'il existe une nouvelle épidémie saisonnière.

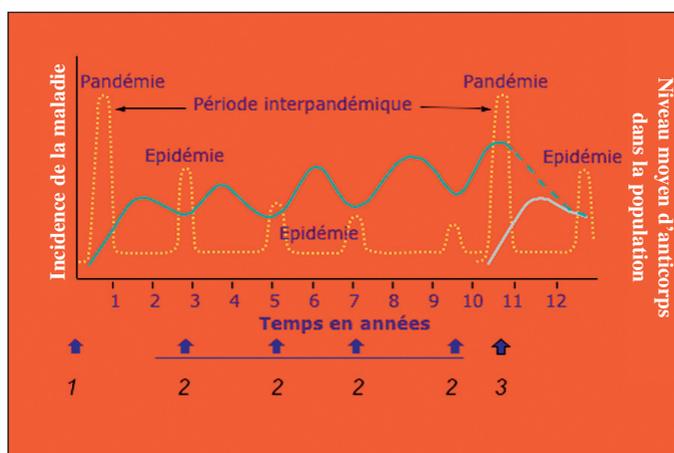


Figure 4 : Pandémies et épidémies de grippe chez l'homme.

Courbes :

- incidence de la grippe (maladie)
- niveau moyen d'anticorps dans la population contre un virus A HxNx
- niveau moyen d'anticorps dans la population contre un nouveau virus A HyNy

Flèches :

- 1 : introduction d'un hypothétique virus A HxNx
- 2 : Variation Antigénique mineure mais significative du virus A HxNx. Une épidémie peut être liée ou non à cette variation
- 3 : Introduction d'un hypothétique virus A HyNy (nouveau sous-type). Disparition du A HxNx

Adapté de MANDELL et al. [3], modifié à partir de KILBOURNE ED [2], avec sa permission.

<sup>4</sup> En effet, chez les civettes sauvages, on n'a pas isolé de virus alors que 100 % des civettes du marché étaient infectées. Y a-t-il un autre animal réservoir ? On a isolé un coronavirus voisin du SRAS chez les chauves-souris.



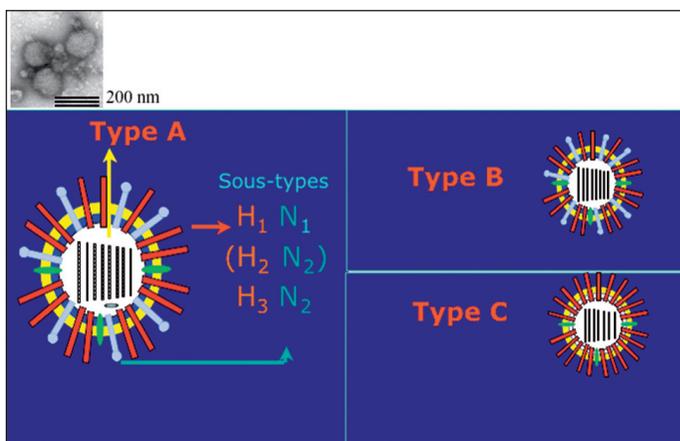
Cette évolution très rapide des virus oblige à adapter les vaccins pratiquement tous les ans. Les vaccins comportent trois virus :

- un virus A : H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>
- un virus A : H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>
- et un virus B.

**B. LE VIRUS GRIPPAL ET SES VARIATIONS**

Le monde du virus grippal est centré sur les oiseaux, surtout les oiseaux aquatiques palmés comme le canard, les oies et les oiseaux migrateurs. On retrouve le virus de la grippe chez les mammifères comme le cheval et le porc et chez l'homme.

Les virus de la grippe sont des virus à ARN dont les deux antigènes externes sont l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (N).



**Figure 5 : Les virus grippaux humains.**  
 Les virus grippaux sont de type A, B ou C.  
 Les virus de la grippe A ne peuvent échanger leur information génétique qu'avec les virus de la grippe A et non avec ceux des grippe B et C [6].

D'habitude chez l'homme, les virus grippaux de type A évoluent par accumulation de mutations ponctuelles.

- Les mutations exprimées peuvent être **défavorables au virus** si, par exemple, elles détruisent un site fonctionnel ou structural essentiel.
- En revanche, elles peuvent être **"bénéfiques"** pour le virus si elles affectent un site antigénique en lui permettant d'échapper à l'immunité humorale antigrippale. Lorsqu'une mutation aboutit à la modification d'un site antigénique, on parle de **glissement antigénique**. Ce mécanisme explique que, d'une année à l'autre, la séquence des gènes codant la H3 des virus de grippe A humaine varie et aboutit à l'émergence progressive et continue de nouvelles lignées de virus de grippe A chez l'homme par pression de sélection. Pour suivre cette évolution, la composition du vaccin contre la grippe est revue chaque année, en février pour l'hémisphère nord et en septembre pour l'hémisphère sud.

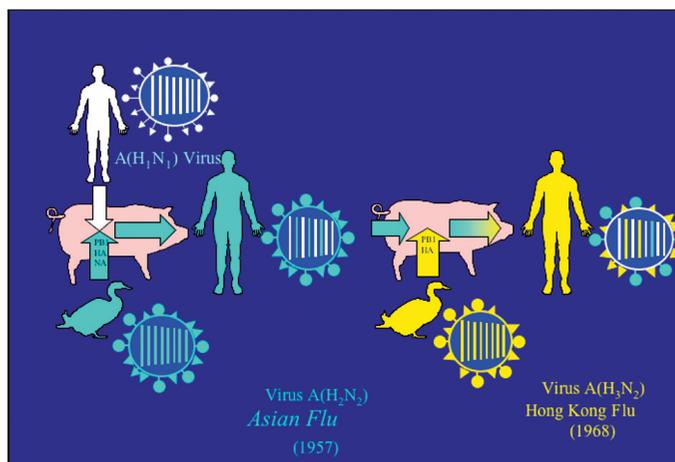
Les mutations favorables au virus **peuvent affecter un caractère phénotypique** comme la reconnaissance par le virus de son récepteur à la surface de la cellule hôte. Les virus grip-

peux reconnaissent les acides sialiques sur leur cellule hôte. Cet acide sialique peut être de nature variée (NeuAc ou NeuGc) et branché à la chaîne sous-jacente de sucres de manière diverse. Pour ce qui concerne les glycoprotéines, les virus humains se lient préférentiellement aux NeuAcα2,6Gal, prépondérants à la surface des cellules humaines, alors que les virus aviaires se lient plutôt aux NeuAcα2,3Gal, largement majoritaires à la surface des cellules aviaires [6]. Les mutations peuvent donc intervenir dans le passage de la barrière d'espèce.

La diversité des segments qui codent l'hémagglutinine (H1 à H16) ainsi que celle des neuraminidases (N1 à N9) des virus grippaux de type A permet les changements de molécules complètes par le jeu du mécanisme de réassortiment. Il est rendu possible pour tous les virus grippaux des types A, B et C par le caractère fragmenté de leur génome. La cassure antigénique *sensu stricto*, par remplacement de l'HA et/ou de la NA par une HA et/ou une NA d'un type moléculaire différent, n'existe que pour le type A, au sein duquel elle génère de nouveaux sous-types.

A l'occasion d'une co-infection d'un porc par un virus humain et un virus aviaire, il peut se former une particule virale hybride, au moment de la formation par bourgeonnement du néovirion. Il semble que les combinaisons des huit segments d'ARN génomique ne soient pas toutes possibles et que les assortiments réussis se réalisent en respectant des ensembles de gènes, formant des "constellations". Le virus hybride, ou virus réassortant, peut emprunter les gènes "internes d'adaptation" à l'homme et les gènes HA et/ou NA de virus d'oiseau. Le virus réassortant détient le pouvoir de se répliquer efficacement chez l'homme chez qui il ne rencontre pas de défense spécifique car son HA et éventuellement aussi sa NA, d'origine aviaire, ne sont pas reconnues par les anticorps qui pré-existent dans les populations humaines. C'est en effet un virus nouveau chez l'homme, potentiellement capable de provoquer une **pandémie**. C'est le mécanisme initial hypothétique ayant été à l'origine des deux dernières pandémies de grippe en date.

Peu avant 1957, le virus humain de type A de sous-type H1N1, alors en circulation, aurait substitué trois de ses huit seg-



**Figure 6 : Mécanisme hypothétique ayant conduit à l'émergence des sous-types viraux influenza A H<sub>2</sub>N<sub>2</sub> et A H<sub>3</sub>N<sub>2</sub>.**



ments de gènes en acquérant les gènes PB1, HA (une H2) et NA (une N2) de virus de canard probablement lors d'une co-infection chez le porc pour aboutir à une cassure antigénique avec l'émergence chez l'homme du sous-type H2N2. C'est le virus qui a causé la grippe asiatique, pandémie qui débuta en 1957 en Asie et qui a supplanté le virus H1N1, sans doute par avantage sélectif. Peu avant 1968, le virus humain de type A en circulation depuis 1957 de sous-type H2N2 aurait substitué deux de ses huit segments de gènes en acquérant les gènes PB1, HA (une H3) de virus de canard probablement lors d'une co-infection chez le porc pour aboutir à une cassure antigénique avec l'émergence chez l'homme du sous-type H3N2. C'est le virus qui a causé la grippe de Hong Kong, pandémie qui débuta dans cette région du monde en 1968 et qui n'atteignit la France que l'hiver suivant 1969/1970 [4].

- Les pandémies grippales du passé ont été associées à une mortalité très élevée : 40 millions d'individus sont morts de la grippe dite espagnole entre 1918 et 1919. Les gripes saison-

Année	Sous-type	Morts en millions	Lieu géographique d'origine
1889	H2N2	6	Europe
1898	H3N2	0,5	Europe
1918	H1N1	40	Europe
1957	H2N2	4	Asie
1968	H3N2	2	Asie
1977	H1N1	?	Asie (laboratoire)

**Figure 7 : Les pandémies grippales au cours du XIXe et du XXe siècles.** D'après *Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918 : Virology, pathology and epidemiology*, Rev Med Virol, J. S. Oxford.

nières font plusieurs milliers de morts en France et 2 millions de morts tous les ans dans le monde [5].

Depuis 1997, le virus H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> parti du Sud-Est asiatique, circule dans le monde, principalement en Russie et en Europe de l'Est, 112 cas au total ont été recensés ; cependant, il s'agit encore d'une zoonose et non d'une contamination inter-humaine.

Selon un modèle élaboré par l'équipe de Roy ANDERSON, le risque qu'un réassortiment se produise est de 50 % pour 600 cas humains totaux cumulés, à partir d'un contact avec les oiseaux. Cette équipe a proposé d'utiliser le nombre de personnes atteintes par foyer comme un indice de modification de comportement du virus. Ceci pourrait être utilisé pour détecter le début de la transmission interhumaine du virus, préalable indispensable au démarrage d'une épidémie à virus A(H5N1) chez l'homme.

#### Rôle du laboratoire

Les Centres de référence OMS rassemblent toutes les données épidémiologiques et virologiques.

Un système de criblage a été établi dans les laboratoires de biologie humaine et vétérinaire : si les tests sont positifs, on envoie les échantillons au Laboratoire de référence pour déterminer s'il s'agit d'un virus de type H<sub>5</sub>N<sub>1</sub> ou d'un autre virus déjà connu. La stratégie d'échantillonnage et de prélèvement est très importante.

#### Stratégie de prévention

Actuellement, il convient de vacciner la population avec les vaccins existants pour éviter un éventuel réassortiment chez l'homme dans les régions de circulation épizootiques du virus A(H5N1) chez les oiseaux. Pour ce qui concerne les vaccins destinés aux oiseaux, les vaccins chinois actuels ne sont pas vraiment efficaces. Face au manque de vaccin vétérinaire efficace contre le virus A(H5N1) chez l'ensemble des espèces d'oiseaux, une solution s'est imposée pour diminuer le risque de passage du virus A(H5N1) à l'homme : c'est l'abattage massif qui est, en revanche, difficilement accepté sur le plan économique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. FERGUSON NM, FRASER C, DONNELLY CA, GHANI AC & ANDERSON R. Public health Risk from the Avian H5N1 Influenza Epidemic. *Science*, 2004, 5673, **304**, pp. 968-969
2. KILBOURNE ED. In *Influenza*. 1987, Plenum Medical Book Company, New York, p. 274
3. MANDELL, DOUGLAS & BENNETT's. In *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Churchill Livingstone 5th ed, June 15, 2000, p. 1829.
4. MANUGUERRA JC. Les nouveaux virus de la grippe. 1999, *Bull Acad Natle Méd*, 1999, 183, **7**, 1377-1390.
5. OXFORD JS. Influenza A pandemics of the 20th century with special reference to 1918 : *Virology, pathology and epidemiology*, *Rev Med Virol*, 2000
6. ROGERS GN & PAULSON JC. Receptor determinants of human and animal influenza virus isolates: Differences in receptor specificity of the H3 hemagglutinin based on species of origin. *Virology*, 1983, 127, **2**, pp.361-373.
7. SALUZZO JF. In *La grippe aviaire – Sommes-nous prêts ? 2006*. Editions Belin - Pour la Science.



## LA DENGUE HÉMORRAGIQUE - Un défi pour les immunologistes -

Jean-François SALUZZO<sup>1</sup>  
SanofiPasteur, Lyon

### RÉSUMÉ

La dengue, maladie connue depuis plus de deux siècles, constitue une des principales causes d'hospitalisation chez les enfants des pays tropicaux. De façon étonnante, cette maladie ancienne présente encore d'étranges mystères : comment une fièvre banale est-elle devenue une redoutable fièvre hémorragique ? Une brillante hypothèse (les anticorps facilitants), non encore démontrée, émise dès 1970, expliquerait cette évolution, et ses conséquences pourraient constituer un frein au développement d'un vaccin. C'est cette extraordinaire histoire d'un dogme non établi que nous allons présenter.

### I. DE LA FIÈVRE DENGUE À LA DENGUE HÉMORRAGIQUE AVEC SYNDROME DE CHOC

La dengue, longtemps considérée comme une fièvre tropicale d'adaptation à la vie coloniale, s'est transformée, ces dernières années, en une redoutable fièvre hémorragique, associée à un syndrome de choc. L'acronyme anglo-saxon pour désigner cette forme clinique est DHF/DSS (dengue hemorrhagic fever/ dengue shock syndrom). Cette évolution clinique a été attribuée à cette virose une place toute particulière dans le groupe des maladies virales émergentes : une maladie ancienne qui a changé de visage. Comment en est-on venu à cette étonnante évolution ?

Alors que la fièvre "dengue" a été décrite dès la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle en Pennsylvanie et, plus près de nous en Grèce en 1927-1928, une date va brutalement modifier l'histoire de cette virose : **1954**. Les pédiatres philippins décrivent une dramatique épidémie de fièvre hémorragique chez les enfants. On pense d'abord à une des nombreuses fièvres hémorragiques connues en Extrême Orient, peut-être la fièvre hémorragique de Corée. Il n'en est rien ; l'agent causal est le virus de la dengue. A cette époque, on connaissait deux sérotypes du virus de la dengue (dengue 1 et dengue 2), isolés par Albert SABIN (l'inventeur du vaccin polio oral) lors de la seconde guerre mondiale. Par contre, les virus associés à cette flambée seront nouveaux ; il s'agira des virus dengue 3 et 4. Rapidement, la dengue hémorragique (DH) apparaît dans d'autres régions d'Asie, notamment en Thaïlande, au Cambodge, au Vietnam, en Birmanie. La spécificité virale initiale n'est pas retrouvée, les quatre sérotypes de dengue pouvant être associés à la forme hémorragique présente principalement chez les enfants. Pourquoi la fièvre dengue est-elle devenue une redoutable fièvre hémorragique ?

Scott HALSTEAD va présenter une hypothèse originale qui, comme nous le verrons, est encore débattue de nos jours. Il

remarque que les cas de dengue hémorragique sont rapportés chez des enfants au cours d'une deuxième infection par un sérotype différent de l'infection primaire [2]. Dans cette hypothèse sont à prendre en considération les paramètres suivants : la séquence des infections qui aboutissent le plus fréquemment à un syndrome hémorragique (dengue 1 suivie de dengue 2) et l'intervalle de temps entre les deux infections (4 ou 5 ans).

Sur quoi repose cette constatation ? Pour cela, examinons d'abord la particularité de la réponse immunitaire consécutive à des infections successives par les flavivirus (genre auquel appartiennent les virus fièvre jaune, encéphalite japonaise, West Nile et les quatre sérotypes du virus de la dengue). A la suite d'un premier contact avec le virus de la dengue 1, l'organisme réagit en produisant des titres élevés d'anticorps anti-dengue 1 (on parle d'anticorps homologues), mais des anticorps dits hétérologues peuvent également être détectés contre les autres sérotypes et, notamment, contre le virus dengue 3. Ces anticorps hétérologues présentent la particularité d'être présents à titre faible et de ne persister que quelques mois. Lorsque cet individu, quelques années plus tard, est infecté par un sérotype différent (par exemple, dengue 2), la réponse immunitaire est tout à fait inédite. Il devient possible de détecter des taux élevés d'anticorps contre les quatre sérotypes de la dengue ainsi que contre de nombreux flavivirus. L'analyse de la réponse immunitaire chez un sujet infecté par le virus de la dengue permet donc de déterminer le statut de l'infection : primaire ou secondaire. Dans ce dernier cas, en absence d'isolement du virus, il est tout à fait impossible de déterminer l'agent étiologique au regard de la réponse immunitaire. Le plus étonnant, dans cette réponse immunitaire, est que les anticorps peuvent être détectés par des tests d'inhibition de l'hémagglutination, par des tests ELISA, mais également par recherche des anticorps neutralisants. En d'autres termes, les anticorps neutralisants *in vitro* ne sont donc pas spécifiques du virus infectant. Enfin, dans de nombreux cas,

<sup>1</sup> SanofiPasteur, 1541 Avenue Marcel Mérieux 69280 Marcy l'Etoile. Courriel : Jean-francois.saluzzo@sanofipasteur.com  
Cours de Microbiologie et Virologie systématique, immunologie générale 1976-1977. Cours de Virologie moléculaire 1981.



les anticorps neutralisants hétérologues ont un titre élevé contre le premier virus infectant. En d'autres termes, un sujet infecté par un virus dengue 1, puis par un virus dengue 2 présentera un taux d'anticorps élevé pour les quatre sérotypes de dengue, mais le titre le plus élevé sera dirigé contre le premier virus infectant : dengue 1. C'est la théorie dite "original antigenic sin in dengue" (le péché originel antigénique) proposée par HALSTEAD en 1983 [5]. Le type de réponse immunitaire au cours des infections primaires et secondaires est présenté dans le tableau I et, dans le tableau II, la réponse consécutive à une infection

par la dengue chez un sujet qui a été préalablement en contact avec un flavivirus [7].

Cette particularité de la réponse immunitaire à la suite d'infections successives de flavivirus constitue un sujet constant de discussion sur la spécificité des anticorps, leur origine (homologue ou hétérologue) et, surtout, de leur intérêt en terme de protection : en effet, ces anticorps hétérologues peuvent être neutralisants *in vitro* mais nous ne savons pas s'ils sont protecteurs *in vivo*. On perçoit ici une des difficultés majeures de l'évaluation d'un vaccin contre la dengue.

Sujet	Infection primaire	Infection secondaire	Intervalle de temps <sup>1</sup>	Nbre de jours <sup>2</sup>	Titre en anticorps neutralisants PRNT <sub>50</sub> <sup>3</sup>			
					DEN1	DEN2	DEN3	DEN4
1	Dengue 1	Dengue 3	2 ans	1 8	40 2215	0 80	20 1790	0 20
2	Dengue 1	Dengue 2	7 ans	1 14	10 >10240	0 2560	0 1280	0 NT
3	Dengue 1	Dengue 2	Inconnu	0 150	158 240	0 100	0 130	0 80
4	Dengue 4	Dengue 1	4 ans	2 8	0 2560	0 640	0 640	10 160

**Tableau I : Réponse immunitaire évaluée en anticorps neutralisants chez des sujets présentant une infection secondaire due au virus de la dengue.** On observe, chez les sujets 1, 2, 3, l'effet "sin" : une réapparition des anticorps neutralisants à titre élevé pour le premier virus infectant. Si les tests sont réalisés quelques jours après le début de l'infection (cas 1, 2, 4), il est possible de suspecter le sérotype responsable de l'infection secondaire mais, après plusieurs mois, la réponse devient ininterprétable (cas 3).

Immunité initiale	Virus infectant	Titre en anticorps neutralisants PRNT <sub>50</sub>					
		DEN-1	DEN-2	DEN-3	DEN-4	JEV	FJ
Fièvre jaune	Dengue 3	80	160	1280	160	NT	320
JEV <sup>4</sup>	Dengue 1	1250	19	22	14	2700	<10

**Tableau II : Réponse secondaire en anticorps neutralisants chez les sujets préalablement vaccinés contre la fièvre jaune (vaccin vivant atténué 17D) ou l'encéphalite japonaise (vaccin inactivé)**

<sup>1</sup> Intervalle de temps entre la première et la seconde infection par deux sérotypes de virus de la dengue.

<sup>2</sup> Nombre de jours après le début des premiers symptômes.

<sup>3</sup> PRNT<sub>50</sub> : test de neutralisation par réduction des plages 50%

NT : non testé.

<sup>4</sup> JEV : virus de l'encéphalite japonaise.



## II. L'HYPOTHÈSE DES ANTICORPS FACILITANTS

A la suite des observations épidémiologiques de HALSTEAD, on peut se demander comment relier infection secondaire et dengue hémorragique ? Une hypothèse va connaître d'emblée un énorme succès : l'ADE (*antibody-dependent enhancement*) ou hypothèse “ *des anticorps facilitants* ” [3]. Présentons, en termes simplifiés, cette hypothèse : dans l'exemple précédent, le sujet infecté par le virus de la dengue 1 présente des anticorps hétérologues ; parmi ceux-ci, certains sont supposés faciliter l'infection. Lorsque cet individu sera en contact avec un autre sérotype du virus de la dengue, les anticorps hétérologues facilitants vont interagir avec le virus pour former un complexe virus-anticorps qui va se fixer, par l'intermédiaire du récepteur Fc des immunoglobulines, sur les cellules de la lignée monocytes/phagocytes, qui constituent les cellules cibles des virus de la dengue. Après internalisation, le virus se multiplie dans les cellules mononucléées, aboutissant à sa dissémination et à la production de médiateurs cellulaires qui contribuent à modifier la perméabilité vasculaire, étape préliminaire à la survenue d'un syndrome hémorragique.

Par conséquent, la réponse immunitaire à une infection par un virus de la dengue, constitue un équilibre entre protection et pathologie. Pour donner un caractère local à cet état, HALSTEAD se réfère au concept chinois du Yin (anticorps facilitants) et du Yang (anticorps neutralisants), le mal et le bien [4].

### A. UNE HYPOTHÈSE RAPIDEMENT COMBATTUE

Cette élégante hypothèse va devenir un des chapitres classiques de l'immunopathologie des maladies virales, mais elle sera rapidement contestée. Sous l'impulsion du Dr LÉON ROSEN, des preuves vont s'accumuler qui tendent à prouver que la DH<sup>1</sup> est également présente à la suite d'une infection primaire ; tel est notamment le cas d'épidémies rapportées dans les îles du Pacifique [11]. Deux clans vont alors farouchement s'opposer pour expliquer la DH : les partisans de la facilitation (ADE) et ceux de la virulence des virus. Les publications se succèdent, mais rien ne clarifie définitivement le débat. D'autant qu'en absence de modèle animal capable de reproduire la maladie, il n'est pas possible de démontrer *in vivo* la réalité de cette hypothèse fort séduisante. Tout au plus, peut-on reproduire le phénomène de facilitation *in vitro* sur des cellules de macrophages en présence de sérum fortement dilué provenant de sujet infecté par le virus de la dengue. Cette démonstration expérimentale est considérée par certains comme artificielle et difficilement extrapolable *in vivo*, d'autant que la présence d'anticorps facilitants est également observée pour d'autres flavivirus.

### B. EN FAVEUR DE L'HYPOTHÈSE DE FACILITATION : L'ÉPIDÉMIE DE CUBA 1981

Un événement inattendu allait apporter des informations convaincantes : la dengue hémorragique, inféodée jusqu'alors

en Asie du Sud et dans le Pacifique, apparaît pour la première fois à Cuba en 1981, avant de se répandre en Amérique du Sud. Cette épidémie due au sérotype dengue 2 avait été précédée, en 1977-1979, par une épidémie d'une ampleur exceptionnelle de dengue 1 qui avait touché plus de 500.000 personnes. L'arrivée du virus de la dengue 2, en 1981, fut associée à 344.203 cas dont 10.312 furent classés DH. Au total, il y eut 158 décès [1]. La quasi-totalité des cas de DH furent rattachés à des infections secondaires. Les chercheurs cubains rejoignaient ainsi le camp des partisans de HALSTEAD. Face à ces données convaincantes, on faillit même passer à côté d'une découverte étonnante : les populations noires de l'île, fortement exposées à cette épidémie, n'ont pas présenté de DH (les données épidémiologiques, analysées quelques années après l'épidémie de 1981, rejoignaient les commentaires populaires de l'époque : “this is not a negroes disease”) [1]. Ces observations furent attribuées à des facteurs raciaux de résistance à la forme sévère de la dengue, conclusion qui pourrait peut-être expliquer l'absence de DH en Afrique. Mais cette découverte surprenante ne retint pas particulièrement l'attention des experts. Le temps était à la consécration de l'ADE. L'épidémie de Cuba constitua même l'apogée des partisans de cette hypothèse, d'autant que, dans le camp opposé, le Dr ROSEN, après une longue et brillante carrière à l'Université d'Hawaï, prenait sa retraite en... Bourgogne. HALSTEAD publiait, dans la revue *Science*, en 1988, un appel à la communauté scientifique sous le titre : *Pathogenesis of dengue: challenges for molecular biology*. En conclusion de cet article, HALSTEAD appelait les chercheurs à s'intéresser à la biologie d'une infection dont le support moléculaire de la pathogénèse était tout à fait original et ouvrait d'importants champs d'investigations [6]. Mais, à cette époque, rien n'y faisait : les virologues, à la recherche de crédits ou de sujets de recherche, s'orientaient tout naturellement vers le sida et les VIH. Ce n'est pas l'effort de “marketing” réussi, transformant les anciens arbovirologues en experts des maladies virales émergentes, qui apporta un soutien aux recherches sur la dengue. On piétinait.

Dans les années 1990, au gré de l'évolution des techniques de virologie moléculaire, on décrivait par “fingerprinting” des topotypes (variants géographiques) : la séquence des virus révélait des génotypes. Cet ensemble de données confirmait celles des épidémiologistes. Il existe des virus de la dengue propres à l'Asie, d'autres inféodés à l'Afrique et, enfin, des virus plus récents introduits en Amérique du Sud. Ces technologies permettaient ainsi d'épiloguer sur l'origine du virus de la dengue 2, responsable de l'épidémie de 1981 à Cuba. Initialement, les virologues cubains, au cours de la réunion annuelle, tumultueuse, de la Société de médecine tropicale américaine tenue à Calgary en 1983, affirmaient qu'il s'agissait d'un acte de guerre bactériologique perpétré par la CIA. Les virologues américains devaient rapidement établir par les techniques de “fingerprint” (1983) qu'il s'agissait d'un virus introduit par les militaires cubains de retour d'Angola. Quelques temps après, la séquence du virus leur permettait de démontrer qu'il s'agissait bien d'un virus importé, introduit par des militaires cubains de

<sup>1</sup> DH : Dengue hémorragique.



retour, non pas d'Angola, mais du...Vietnam (1990). Ces conclusions ne sont toujours pas partagées par les cubains (1995)<sup>2</sup>.

### C. CONTRE L'HYPOTHÈSE DE FACILITATION : L'ÉPIDÉMIE DU PÉROU 1995

Si rien de spectaculaire ne sortait des laboratoires, il restait à attendre des informations provenant du terrain. Et c'est du Pérou que l'histoire de la dengue devait rebondir : en 1990, une importante épidémie de dengue 1 ravageait le pays ; près de 60% de la population fut en contact avec ce virus associé à la fièvre "dengue". Cinq ans plus tard, c'est au tour du virus de la dengue 2 de se propager dans ce pays : les conditions idéales (nature des virus et durée entre deux épidémies) sont réunies pour voir apparaître une dramatique épidémie de dengue hémorragique. En référence aux épidémies d'Asie, au moins 10.000 cas de DH étaient attendus ; il n'y eut, cependant, aucun cas de cette forme sévère [14]. Ce fut un coup très dur pour l'hypothèse des anticorps facilitants qui ne devait toutefois pas décourager HALSTEAD et son équipe. En examinant les sérums des sujets qui avaient été infectés initialement par le virus de la dengue 1, ils découvrent que ceux-ci possédaient également des anticorps à titre faible neutralisant le virus de la dengue 2 autochtone (c'est-à-dire d'origine sud-américaine). Par conséquent, ce n'étaient pas des anticorps hétérologues facilitants qui étaient apparus à la suite de l'infection par le virus de la dengue 1, mais bien des anticorps hétérologues neutralisant la souche de dengue 2 [8]. Pour compléter cette découverte, les chercheurs montrèrent que ces anticorps neutralisants n'avaient aucun effet sur un virus dengue 2 provenant d'Asie ; ils n'étaient efficaces que sur le virus de la dengue 2 d'origine américaine. Bref, une nouvelle particularité des relations infection primaire/secondaire par les virus de la dengue, qui permettait à l'hypothèse de l'ADE de poursuivre son chemin.

Ces données étaient complétées ultérieurement par la démonstration qu'en Amérique du Sud, les souches locales de dengue n'induisaient pas de DH, et que les épidémies de dengue hémorragique, rapportées sur ce continent à partir de 1981, résultaient de l'introduction de nouveaux génotypes provenant d'Asie [10]. En d'autres termes, le Pérou, où ne circulaient pas encore les génotypes asiatiques de dengue, était épargné par la forme hémorragique. L'alerte avait été chaude, mais la thèse de l'ADE pouvait poursuivre sa route. En outre, pour la première fois, il devenait possible de réconcilier les partisans de l'ADE avec ceux de la virulence des virus pour expliquer cette étonnante maladie que représente la DH.

Ces dernières années, quelques rares équipes d'immunologistes cellulaires ont essayé d'apporter leur contribution sur un sujet *a priori* particulièrement propice à cette discipline. Comme pour les anticorps, leurs conclusions tendent vers le Yin et le Yang : "we speculate that the immune response to these heterologous dengue sequence infections has the net effect of altering the balance between a protective and pathological out-

come" [12]. En d'autres termes, une réponse cellulaire mal orientée et/ou d'intensité trop élevée peut, en effet, participer à l'aggravation de la maladie. Quant au "antigenic sin" - le péché originel antigénique-, il a été de nouveau mis au goût du jour dans la mesure où une infection secondaire hétérologue rappellerait préférentiellement une réponse mémoire inefficace et de faible affinité. Cette réponse impliquerait des médiateurs fortement inflammatoires, tels que le TNF alpha produit à un niveau élevé par les cellules mémoires hétérologues générées lors du premier contact. Et pour coller à une terminologie d'actualité, il reste à rejoindre la position de certains auteurs qui proposent de façon plus conceptuelle, que le passage d'une réponse de type Th1 à une réponse de type Th2 précéderait l'évolution vers les formes graves [12].

Bref, une contribution attendue mais qui ne répond toujours pas à la question : pourquoi la fièvre dengue est-elle devenue une redoutable fièvre hémorragique ?

### III. OÙ EN SOMMES-NOUS ACTUELLEMENT ?

Le titre de la dernière publication connue sur le sujet illustre parfaitement la situation : *Dengue virus enhancing antibody activity in pre-illness plasma DOES NOT predict subsequent disease severity or viremia in secondary dengue virus infection (Journal of Infectious Disease - Août 2005-)*. En d'autres termes, quel est le rôle, chez l'homme, des anticorps dits facilitants détectables *in vitro* ? C'est un retour de trente années en arrière.

Si la thèse de l'ADE demeure le centre des recherches actuelles sur la genèse de la DH, d'autres facteurs semblent contribuer à ce syndrome. Nous en avons cité quelques-uns : la virulence du virus, des facteurs génétiques. Mais il en existe d'autres : l'âge, le vecteur, la malnutrition (dernier paramètre révélé par des études au Vietnam).

Une des conséquences les plus sensibles de l'hypothèse de l'ADE concerne le **développement d'un vaccin** : l'induction possible par le vaccin d'anticorps qui ne seraient pas protecteurs mais facilitants constitue, on s'en doute, un frein au développement d'un vaccin contre la dengue. Certes, on peut envisager de dépasser cette contrainte en utilisant un vaccin dengue tétravalent (c'est la voie des recherches actuelles). Mais les résultats préliminaires de l'évaluation de "vaccins dengue" vivants atténués tétravalents révèlent un phénomène d'interférence entre les différents sérotypes, amenant à envisager une vaccination avec au moins deux doses, ce qui complique singulièrement l'analyse de la réponse immunitaire [13]. En admettant que le problème de l'interférence soit résolu, restera celui de l'évaluation de la spécificité des anticorps. Sont-ils d'origine homologues ou hétérologues ? Après plusieurs années, ne risquent-ils pas de devenir facilitants ? Quelle est la relation entre anticorps neutralisants *in vitro* et anticorps protecteurs chez l'homme ? Toutes ces questions sont au cœur du développe-

<sup>2</sup> L'affaire revêt, on s'en doute, un caractère politique. Les autorités cubaines ne fournirent jamais le virus de la dengue 2 de l'épidémie de 1981. Les virologues américains apportèrent leurs conclusions, variables, selon les époques et les techniques d'analyse, grâce à l'étude de virus de la dengue 2 qui circulait en 1981 à ... la Jamaïque !



ment d'un vaccin. Mais, en référence à l'histoire de nombreux vaccins, il est probable que l'utilisation à large échelle d'un "vaccin dengue" tétravalent, qui aura démontré son efficacité et son innocuité, s'effectuera bien avant que le mystère de l'ADE ne soit résolu et peut-être qu'à cette époque l'hypothèse ne demeurera qu'un dogme dans les anciens manuels de virologie médicale. Quoi qu'il en soit à court terme, la compréhension de la réponse immunitaire dans la "dengue" demeure la clé de l'avenir de cette virose.

Un nouvel appel pressant, en direction, cette fois, des immunologistes, apparaît nécessaire. C'est bien de sang neuf qu'ont besoin les experts des flavivirus, sans oublier le brillant passé de l'ADE. Selon les propos de L. ROSEN, cité en 1970 "durant les dix dernières années, l'hypothèse de l'infection séquentielle a été répétée si fréquemment dans les congrès, publications, guides, que, pour tout scientifique non spécialiste qui commence à s'intéresser à la dengue, elle apparaît comme un fait accompli". Reprenant la pensée du philosophe grec EPICTETE, L. ROSEN conclut : il est impossible pour quelqu'un de commencer à apprendre ce qu'il pense déjà connaître" [cité dans 9].

#### IV. CONCLUSION

Les progrès de la recherche scientifique dans le domaine de la dengue sont lents et, plus encore, la mise au point d'un vaccin (les premières études cliniques d'évaluation d'un "vaccin dengue" remontent à 1945 !). Le peu d'intérêt manifesté pour ce sujet, pourtant d'importance médicale majeure et d'un intérêt scientifique évident, traduit d'une façon plus générale le peu d'enthousiasme et les lacunes du financement pour les recherches sur les maladies virales tropicales. Il suffirait que le virus de la dengue atteigne les pays de l'hémisphère nord, à l'instar du virus West Nile (apparu à New York en 1999) pour stimuler ces recherches et que l'avenir scientifique de ce sujet soit assuré.

#### MOTS-CLÉS :

Dengue hémorragique, anticorps facilitants, dogme, épidémiologie, vaccin.

### BIBLIOGRAPHIE

1. GUZMAN MG, KOURI GP, GRAVO J, SOLER M, VASQUEZ S, MORIER L. Dengue hemorrhagic fever in Cuba, 1981: a retrospective seroepidemiologic study. *Am J Trop Med Hyg.* 1990, **42**, 179-184
2. HALSTEAD SB, NIMMANNITYA S, CHEN SN. Observations related to pathogenesis of dengue hemorrhagic fever: IV. Relation of disease severity to antibody response and virus recovered. *Yale J Biol Med.* 1970, **42**, 311-328
3. HALSTEAD SB, O' ROURK EJ. Antibody-enhanced dengue virus infection in primate leucocytes. *Nature.* 1977, **265**, 739-741.
4. HALSTEAD SB. 1981 The pathogenesis of dengue. Molecular epidemiology in infectious disease. *American Journal of Epidemiology.* 1981, **114**, 632-648.
5. HALSTEAD SB, ROJANASUPHOT S, SANGKAWIBBA N. Original antigenic sin in dengue. *Am J Trop Med Hyg.* 1983, **32**, 154-156
6. HALSTEAD SB. Pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science.* 1988, **239**, 476-481.
7. INNIS BL. Antibody responses to dengue virus infection. In: Dengue and dengue hemorrhagic fever (eds D.J Gubler and G.Kuno). 1997, pp: 221-243. Cab International. Wallingford UK.
8. KOCHER TJ, WATTS DM, HALSTEAD SB *et al.* 2002. Effect of dengue-1 antibodies on American dengue-2 viral infection and dengue haemorrhagic fever. *Lancet.* 2002, **360**, 310-312
8. MURGUE B, CASSAR O, ROCHE C, DEPARIS X. Pathogénèse de la dengue : l'empereur est toujours nu ! *Médecine et maladies infectieuses.* 2004, **34**, 31-33
10. RICO-HESSER R, HARRISON LM, SALAS RA *et al.* Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology.* 1997, **230**, 244-251
11. ROSEN L. "The emperor's New Clothes" revisited, or reflections on the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Am. J. Trop Med. Hyg.* 1977, **26**, 337-343
12. ROTHMAN AL. Dengue: defining protective versus pathologic immunity. *Journal of Clinical Investigation.* 2004, **113**, 946-951
13. SALUZZO JF. Empirically derived live-attenuated vaccines against dengue and Japanese encephalitis; In The flaviviruses: detection, diagnosis and vaccine development. (Chambers TJ and Monath TP edits). *Advances in virus research.* 2003, pp: 419-443.
14. WATTS DM, PORTER KR, PUTVITANA V *et al.* Failure of secondary infection with American genotype dengue 2 to cause dengue hemorrhagic fever. *Lancet,* 1999, **354**, 1431-1434.



## L'EPOPÉE AMÉRICAINE DU VIRUS WEST NILE - Considérations sur l'épidémiologie et la surveillance -

Martine JOZAN<sup>1</sup>

Orange County Vector Control District, California, USA

### RÉSUMÉ

Le virus West Nile est apparenté à un complexe de Flavivirus répartis sur six continents. Le virus a été retrouvé chez l'homme en 1937, en Ouganda, et 13 ans plus tard en Egypte et en Israël chez les moustiques. Il était alors connu pour causer une maladie fébrile bénigne de l'enfance, qui affectait également les chevaux et certaines espèces aviaires. Depuis 1996, des poussées épidémiques le long du bassin méditerranéen et, plus tard, en Europe de l'Est, ont été marquées par la présence de maladies du système nerveux central parfois mortelles. La distribution des cas semble aller de pair avec celle des routes de migration aviaires. L'arrivée du virus en Amérique du Nord en 1999, à New York, est caractérisée par la prédominance de méningo-encéphalites, la fréquence de paralysies flasques, la mortalité élevée et une guérison partielle, suivie de séquelles persistantes chez les personnes âgées. Les porteurs "sains" du virus présentent un risque élevé pour les transfusions et les transplantations d'organes. Il est dès lors impératif de rechercher chez tous les donneurs la présence de cinq Flavivirus<sup>2</sup>. Le virus West Nile a progressé à saut de moutons, d'Etat en Etat, et même à travers le Canada. Il est arrivé sur la côte Ouest en cinq ans, sans changement génétique significatif. Les épidémies ont été accompagnées de façon si importante par la mortalité aviaire, surtout chez les corvidés, que le recensement des oiseaux morts et la détection du virus dans leurs tissus est devenue un des éléments clefs de la surveillance épidémiologique du West Nile. La surveillance active repose sur les isolements de virus à partir de moustiques, sur la sérologie des oiseaux sauvages et des poulets sentinelles mis en place sur des sites stratégiques. Le virus s'est parfaitement installé en Amérique du Nord et a déjà fait son apparition en Amérique latine. L'épopée continue.

### INTRODUCTION

Dès 1936, la Fondation Rockefeller, activement engagée dans la surveillance de la fièvre jaune en Afrique, avait établi que le virus était endémique sur la côte Ouest et la région centrale de l'Afrique jusqu'à la frontière de l'Ouganda. En 1937, une enquête épidémiologique est, dès lors, entreprise pour évaluer la pénétration du virus plus au Sud. Un prélèvement sanguin est pratiqué chez toute personne présentant un syndrome évocateur de fièvre jaune, ou une fièvre de cause inconnue. C'est ainsi qu'en décembre, une femme de 37 ans se présente à la clinique d'Omogo (petite ville située dans le district West Nile), à quelques kilomètres du Nil Albert [37]. Le seul signe clinique est une fièvre isolée de 38° C, sans aucun symptôme accompagnateur. Isolé sur souris par inoculation intra nasale, intracérébrale et intra péritonéale, le virus West Nile est ainsi nommé, conformément à la tradition taxonomique utilisée pour les arbovirus qui se réfère au vecteur, au réservoir, au syndrome clinique ou au lieu géographique de sa découverte. C'est un nouveau virus dont l'inoculation intra cérébrale au singe rhésus provoque fièvre et encéphalite létale en 7 à 10 jours. Le syndrome fébrile et neurologique induit par voie intra-nasale aboutit à

une guérison complète, et on ne détecte aucun virus circulant. L'inoculation intraveineuse provoque une maladie fébrile bénigne. Les tests de neutralisation croisée montrent que ce nouveau virus est proche des virus de l'encéphalite de St. Louis (SLE), de l'encéphalite japonaise B (Jap B) et le placent dans la famille des *Flaviridae*. Celle-ci comprend environ 12 virus génétiquement très proches, prédominant aux Amériques, en Extrême Orient et en Australie<sup>3</sup>. Les enquêtes sérologiques montrent une immunité sporadique chez l'homme dans les régions centrale et de l'Est de l'Afrique. Le virus West Nile vient donc rejoindre la collection de 50 souches répertoriées à l'époque [43]. Actuellement, la collection est d'environ 500 souches individuelles.

### I. LE VIRUS AFRICAIN

#### A. TREIZE ANS PLUS TARD, LE CAIRE, EGYPTE

Richard Moreland TAYLOR est contraint de différer sa retraite pour établir un programme de Virologie à l'Institut de Recherche Marine et Army # 3 (NAMRU3). Son but principal est de prospector la région pour identifier les infections virales

<sup>1</sup> Associée de Recherche. Orange County Vector Control District, 13001 Garden Grove Blvd, Garden Grove, California 92843. USA – Courriel : Mjozan@ocvcd.org

<sup>2</sup> Virus de l'encéphalite de Saint Louis (SLE), Virus de l'encéphalite japonaise B (JapB), de Murray-Valley (MVE), de Kunjin (KUN), Virus West Nile (WN).

<sup>3</sup> Selon la Commission internationale de taxonomie virale, la famille des *Flaviviridae* comprend 53 espèces officiellement reconnues et le catalogue des arbovirus en homologue 72. Le complexe JR auquel appartient West Nile comprend 8 espèces plus le virus Kunjin (endémique en Australie) qui est très proche de WN.



qui affectent les communautés rurales, et mettre à jour leurs mécanismes de transmission. Dès la première année, cette collection comprend 3.291 sérums humains et 774 sérums d'autres vertébrés. Mille cent cinquante-trois (1.153) prélèvements provenant de personnes fébriles sont effectués pour isolement de virus, et 32.552 prélèvements provenant de moustiques. Sept isollements du virus West Nile proviennent de différentes espèces de *Culex*. L'association du virus avec un syndrome clinique est fortuite, comme c'est souvent le cas avec les arbovirus. En 1950, à 30 km au Nord du Caire, trois isollements sont réalisés chez des enfants fébriles examinés dans le village de Sindbis<sup>4</sup> [29], dont la notoriété restera toujours associée à un virus auquel il donna son nom et qui est toujours sujet à des réorganisations moléculaires et à des remaniements génétiques. Les isollements de virus West Nile se multiplient et les enquêtes ultérieures montrent que la présence d'anticorps, est de 70% au nord du Delta et baisse progressivement pour atteindre 33% dans la région de la côte qui est non-endémique. Les cas humains sont tous associés à une morbidité/mortalité chez les corbeaux, et le virus est isolé du sang d'un corbeau *Corvus corone* en 1951 [44], démontrant pour la première fois le rôle possible de certaines espèces d'oiseaux dans la dissémination du virus. Les études expérimentales ultérieures [39, 42] confirment la capacité du corbeau et du moineau à développer une virémie de taux et de durée suffisante pour infecter des moustiques. Dans la majorité des cas, le virus West Nile en Egypte est à l'origine de maladies fébriles de l'enfance, de courte durée, toujours suivies d'une convalescence sans séquelles, et survenant durant les mois d'été, en même temps que les infections dues aux entérovirus.

### B. ISRAËL - MOYEN-ORIENT

En 1951, le virus West Nile apparaît en Israël et la première épidémie se manifeste en 1952 avec 52% des cas chez des enfants en bas âge. Pour la première fois en 1957, puis en 1962 le syndrome clinique comporte des signes neurologiques sévères.

### C. L'AFRIQUE DU SUD

Le virus y est endémique depuis 1962, particulièrement sur les hauts plateaux de Highveld et Karow, mais la prévalence immunitaire est moindre dans les plaines côtières du KwaZulu-Natal. Des épisodes sporadiques surviennent en 1974, 1983 et 1984. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une maladie fébrile accompagnée de myalgies diffuses et d'un érythème maculopapulaire. La guérison survient sans séquelles.

## II. DU BASSIN MÉDITERRANÉEN A L'EUROPE DE L'EST

En Juillet 1964, une enquête de l'ORSTOM est entreprise en Camargue [9]. Elle est motivée par l'existence d'encéphalites graves survenant chez les enfants des garde-digues du

Rhône. En septembre de la même année, le virus est isolé chez les moustiques *Culex modestus*, capturés avec des pièges placés dans la zone forestière du Rhône, où nichent les aigrettes, et l'année suivante chez des chevaux souffrant d'encéphalite. A la fin de cette expédition, deux entomologistes tombent malades et le virus est isolé de leur sang [9]. Les enquêtes conduites de 1975 à 1979 démontrent la présence d'anticorps chez les humains et les chevaux [32]. Il n'y a aucune information sur les oiseaux<sup>5</sup> durant cette période, mais la prévalence des aigrettes, pique-bœufs et flamands dans cette région constitue un réservoir potentiel<sup>6</sup>.

De 1994 à 1997, l'Afrique du Nord connaît des poussées épidémiques, marquées par un grand nombre de cas neurologiques et un taux de mortalité aux alentours de 10%, essentiellement chez les personnes âgées [30]. Dans la région centrale d'Israël, 439 cas, tous neurologiques, surviennent entre août et octobre 2000. La mortalité est de 29%, particulièrement importante chez les malades âgés de plus de 65 ans. La prévalence des anticorps est très élevée dans les populations rurales établies le long des routes empruntées par les oiseaux migrateurs (essentiellement la cigogne blanche européenne, *Ciconia ciconia*). On observe également, dans les élevages d'oies au gavage, des oiseaux malades et moribonds et à leur contact les fermiers développent des méningo-encéphalites sévères. Par contre, les jeunes recrues de l'armée développent une maladie presque toujours bénigne, et sans complications.

Le virus fait incursion en Italie en 1998 et 2000, et en France en 2000. Mais c'est en Roumanie, dans la plaine du Danube et dans la capitale, Bucarest, qu'une large épidémie survient ; on observe 400 cas de méningo-encéphalites sévères dont 50 seront fatales chez des personnes du troisième âge. La plupart des cas surviennent dans les quartiers pauvres, insalubres, où les moustiques abondent dans les caves.

En 1999, la Russie connaît 943 cas humains à Volgograd et le long du delta des fleuves Volga et Kuban [24, 35]. C'est dans cette région que les études sur les oiseaux migrateurs ont démontré, depuis 1967, la présence d'anticorps lors des nidations de printemps [3, 5], et non loin d'Astrakhan où le virus fut isolé en 1964 [7]. Notre connaissance plus approfondie des enquêtes faites en Russie auraient peut-être permis d'anticiper ces épidémies. Celle de Roumanie fut l'objet d'une controverse diagnostique peu différente de ce qui allait se passer aux Etats-Unis un an plus tard.

L'étude exhaustive des souches responsables de ces épidémies successives permit finalement l'établissement d'une carte génétique, qui classe essentiellement toutes les souches isolées en deux lignées distinctes [15]. La lignée 1 comprend les souches d'Afrique du Nord et d'Europe, ainsi que celles d'Asie et d'Australie. La lignée 2 comprend les souches d'Afrique centrale et d'Afrique de l'Est, ainsi que celle de Madagascar. La cartographie des migrations aviaires entre les différents continents et la distribution de ces phénotypes permet souvent de démontrer l'origine de certaines épidémies [25, 26].

<sup>4</sup> Famille des Alphavirus.

<sup>5</sup> Les prélèvements sur les oiseaux migrateurs n'étaient pas autorisés dans la réserve.

<sup>6</sup> NDLR. Les virus étaient identifiés à l'Institut Pasteur et au Pharo. Une enquête effectuée ultérieurement par le Pr. C. CHASTEL a retrouvé les mêmes résultats.



### III. INVASION DU CONTINENT AMÉRICAIN

#### A. NEW YORK

En août 1999, cinq résidents du quartier de Queens (New York), sont admis dans le même hôpital avec des signes de méningo-encéphalite sévère [2]. Ce sont tous des adeptes d'activités de plein air. Quatre malades souffrent d'une telle faiblesse musculaire qu'ils doivent être mis sous assistance respiratoire. La mort survient dans trois cas, tandis que pour les autres, on observe une guérison partielle, avec séquelles neurologiques. Le test ELISA de capture IgM détecte des anticorps contre l'encéphalite de St Louis, un virus qui depuis 35 ans n'a jamais été retrouvé à New York. La possibilité de réactions croisées avec d'autres flavivirus, particulièrement le virus de l'encéphalite japonaise- B et le virus West Nile a été négligée, une erreur compréhensible et vite corrigée. Finalement, le diagnostic porté est celui d'une infection par le virus West Nile. La souche impliquée est à 99% l'homologue d'une souche isolée chez l'oie en 1998 en Israël, appartenant à la lignée 1 et si proche du virus Kunjin qu'elle est nommée alors West Nile-

Kunjin. On observe au total 62 cas humains. Dans 93% des cas, on retrouve des signes de méningo-encéphalites. La mortalité est de 13%. Il ne se passe encore rien au Canada. Les circonstances de cette incursion virale restent obscures. Parmi les hypothèses, on soupçonne un voyageur revenu récemment d'Afrique ou, peut-être, un oiseau entré illégalement par un réseau de contrebande difficile à contrôler. L'origine de cette intrusion restera controversable ou soigneusement reléguée dans les méandres des déclarations politiquement correctes.

#### B. DE L'ATLANTIQUE AU FAR-WEST

Le virus va se répandre en tache d'huile et, en cinq ans seulement, aura atteint la Californie, sans même changer son profil génétique de façon significative (Tab.1).

Le Canada n'est pas épargné. Ce courant est marqué par une incursion explosive en Louisiane, en 2002, accompagnant une large épizootie chez les oiseaux, les chevaux et même les alligators [18]. En 2003, il atteint les Montagnes Rocheuses avec force. On recense 9.858 cas humains, dont 2.477 au Colorado. En Californie, un cas dont l'origine reste inexplicite, sur-

Pays	Année	# Etats affectés	# Cas # humains	Méningo-encéphalite	# Décès	Particularités	# Mortalité aviaire	# Morbidité équine	
Canada	1999	0	0	0	0		0	0	
<b>Etats-Unis</b>	1999	1	62		7				
Canada	2000	0	0	0	0		0	0	
<b>Etats-Unis</b>	2000	3	20		2			88 7 Etats	
Canada	2001	1	0	0	0		128	0	
<b>Etats-Unis</b>	2001	7	66		10			738 15 Etats	
Canada	2002	5	426	inconnu	20		556	356	
<b>Etats-Unis</b>	2002	46	4156	2535	284	<b>Louisiane : 327</b> Mississippi :161 transfusion :13 Transplant :4	13,672	14.358 40 Etats	
Canada	2003	7	1388	146	14		1633	445	
<b>Etats-Unis</b>	2003	46	9858	2535	262	<b>Colorado : 2477</b> Nebraska :1760 SDakota :1013	10,200	53.251	
Canada	2004	13	26	15	0		416	14	
<b>Etats-Unis</b>	2004	46	2539	900	100	<b>Californie : 830 ; 23 départements</b>	7,396	1,544	
Canada	2005	13	224	161	0				
<b>Etats-Unis</b>	2005	48	2799 CA:921	1168	455	<b>Californie : 921 ; 40 départements</b>	4/325	1,143	
<b>Amérique latine Caraïbes</b>	2005	Mexique Honduras Jamaïque Rép. Dominicaine		Isolement du virus chez les moustiques. Anticorps chez les oiseaux migrateurs et résidents et chez les chevaux mais aucune morbidité. Pas de cas humains					

Tableau 1 : Progression du Virus West Nile à travers les Amériques 1999-2000  
Information : CDC/Arbonet et Dr Peter Buck/Health Canada



vient à Los Angeles, où il n'y a aucun indice de transmission enzootique. Le tableau clinique reste celui d'une méningo-encéphalite dans 40 à 80% des cas, avec paralysies flasques évoquant la poliomyélite [36]. Chez les personnes âgées, on observe des séquelles importantes et une mortalité élevée. Le taux de manifestation clinique/ infection inapparente est d'environ 1/150. A cela s'ajoute maintenant la possibilité d'une transmission virale lors de transfusions sanguines ou de transplantations d'organes par des donneurs porteurs silencieux du virus ; ceci a été établi en Géorgie et en Floride, chez des malades ayant développé une méningo-encéphalite à la suite d'une transplantation de rein, de rate, et de cœur. Désormais, les banques du sang doivent vérifier tous leurs organes par Taqman PCR pour les virus de l'encéphalite de St Louis, du virus West-Nile, des encéphalites japonaise B, des encéphalites de Murray-Valley et de Kunjin, un travail coûteux mais indispensable [11]. La transmission intra-utérine a été également rapportée dans l'espèce humaine [1, 17].

Après les Etats-Unis, l'épidémie gagne le Canada, mais la fréquence des cas neurologiques et la mortalité y sont moins importantes. En 2005, tous les territoires sont affectés.

#### **IV. CONSIDÉRATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES**

##### **A. LES VECTEURS**

Le virus West Nile est principalement transmis par les moustiques ; à ce jour, on en a isolé de 50 espèces différentes. Toutefois, les études expérimentales montrent que 15 d'entre elles seulement ont un potentiel de transmission efficace [40]. La persistance du virus chez des moustiques de longue durée de vie, ou le passage transovarien observé dans de rares cas en Californie du Sud [10, 34] sont des scénarios qui pourraient expliquer comment le virus sommeille dans certains habitats, et effectue sa recrudescence au printemps.

Dès 1951, le virus a été isolé de tiques, en Egypte et aussi en Russie [21] où des études exhaustives depuis 1960 démontrent de nombreux isolements du virus West Nile et du virus de l'encéphalite à tiques, un autre flavivirus qui utilise les mêmes réservoirs et les mêmes habitats.

##### **B. RÉSERVOIRS ÉPIZOOTIQUES ET ENZOOTIQUES**

Le principal réservoir des arbovirus est zoonotique, l'homme n'étant qu'un accident tangentiel à la transmission du virus. Seules les fièvres hémorragiques sont contagieuses, et nécessitent l'isolement du malade.

Le faubourg de Queens (New York), où le virus fait irruption en août 1999, longe l'extrémité sud du détroit de Long Island. Sur la berge opposée se trouve le quartier du Bronx dont le Zoo occupe 107 hectares de bois, de rivières, d'étangs naturels et artificiels, et héberge 4.500 animaux. Dès le mois de juillet on observe une mortalité anormale chez les oiseaux captifs et chez les oiseaux qui sont en liberté dans le parc [23]. Ce

sont essentiellement des corbeaux, des pigeons, des canards, des oies, mais aussi des flamands roses et des cormorans. Environ 8% des mammifères sont affectés. Rapidement, la mortalité des corbeaux dans les zones urbaines de New York devient alarmante [6] et constitue, sur le plan de la santé publique, un des éléments évoquant la présence d'un virus rampant dans différents habitats.

Plusieurs espèces aviaires sont sensibles à l'infection expérimentale du virus mais leur faculté d'infecter les moustiques est variable [19, 28]. La mortalité est particulièrement élevée chez les corvidés (geai, corbeau, grand corbeau, pie) et certains oiseaux de proie (hiboux et faucons) chez lesquels on peut détecter une virémie de 8 à 10 logs par ml. Chez les passereaux, la virémie est de plus longue durée et la mortalité faible. Cette mortalité aviaire est une des caractéristiques les plus marquantes de l'épizootie en Amérique du Nord. Les études récentes au Mexique montrent la présence d'anticorps dans les populations aviaires mais sans morbidité/mortalité associée [27].

En Russie, les enquêtes sérologiques et les isolements de virus, effectués dans les espèces aviaires (migrateurs et résidents) et sur les tiques qui les parasitent, ont démontré la présence d'anticorps chez 90 espèces différentes d'oiseaux dans le delta de la Volga, particulièrement durant la migration de printemps [4], l'introduction du virus en Sibérie, Province de Primorsky [45] et sa présence chez les mouettes de l'île de Glinyani (Archipel de Baku) [38]. La circulation du virus est ainsi facilitée par des oiseaux migrateurs porteurs du virus ou, plus vraisemblablement, par les tiques infectées qui les parasitent. L'implication de la cigogne blanche dans l'épidémie d'Elath en Israël (en 2000), illustre cette possibilité [26].

Le rôle des oiseaux dans la transmission du virus apparaît plus complexe en Amérique [33]. Certaines espèces aviaires passent l'hiver en Afrique et établissent leurs nids dans le sud-ouest des Etats-Unis ; de même, le golfe du Mexique est le lieu de migrations importantes. Mais leur rôle est encore à prouver, car la morbidité observée durant cette épidémie de cinq ans s'est essentiellement manifestée chez les oiseaux résidant dans les Etats du Nord. La circulation du virus à travers l'Amérique du Nord évoque plutôt le rôle du mouvement latitudinal aviaire et la distance parcourue par les oiseaux porteurs du virus. Les migrations de longue distance éviteraient certaines régions, exploitant les meilleurs habitats, suivant les rivières, et favorisant ainsi de nouvelles zones de contamination. Contrairement à l'expérience de l'hémisphère Nord, la mortalité aviaire est souvent un des premiers indicateurs d'infection.

Les chevaux qui développent une encéphalite sévère, avec une mortalité d'environ 37%, ne constituent pas un réservoir efficace [22].

Durant cette épidémie, de nombreux types de mammifères ont été infectés, des rongeurs aux ours, daims, loups, chiens, chats etc., mais leur rôle comme réservoir reste encore à prouver.



Le succès du virus West Nile, est dû à sa plasticité : il utilise une grande variété de vecteurs et de réservoirs aviaires, ainsi qu'une large variété d'hôtes, et il s'accommode de nombreux habitats à toutes les latitudes. La persistance du virus dépend de la densité des moustiques, des oiseaux, des autres vertébrés et des caractéristiques de la nidation, ainsi que de la proximité des populations humaines.

## V. LES PROBLÈMES DE SURVEILLANCE

La surveillance des cas d'encéphalites et la mise en alerte massive des communautés et des médias, ne sont qu'une facette de la surveillance épidémiologique établie en Amérique. Le recensement de la mortalité aviaire est un élément principal de cette surveillance dont le réseau utilise les ressources locales

offertes par les sociétés d'ornithologie, les spécialistes de l'environnement et les populations locales pour le recensement des nids [13].

Les responsables du contrôle des vecteurs sont activement impliqués, en recevant les plaintes du voisinage et en récupérant les oiseaux morts qui sont soumis à un test PCR ou à une élégante technique d'immuno-histochimie (Photo 1) qui détecte l'antigène dans tous les tissus avec un anticorps monoclonal spécifique du virus du virus West Nile.

En Californie, les districts établis depuis 1937 opèrent en collaboration étroite avec le laboratoire de la Santé publique de l'Etat. La surveillance comprend la récolte de moustiques par pièges à CO<sub>2</sub>, pièges pondoirs, et récolte dans les bouches d'égout, à des sites établis et ceci durant toute l'année [12]. La recherche d'anticorps contre SLE, WEE, et virus West Nile est faite chez les moineaux et les pinsons qui sont capturés toutes les semaines, bagués et relâchés [31]. Ce programme, établi en 1984, a profité d'une technique d'ELISA compétitive développée en Australie [14]. Ce test qui utilise un antigène Kunjin épitope NS1 recombinant et un anticorps monoclonal anti-NS1, ne donne pas de réactions croisées [16]. Il a été ainsi possible de démontrer que souvent les anticorps chez les passereaux précèdent la détection du virus chez les oiseaux morts, les moustiques et presque toujours les cas humains. Les poulets sentinelles dans le contexte de la Californie du Sud sont les derniers à se manifester (Fig.1).

Ce système de surveillance, longtemps utilisé au Texas, a été adopté dans de nombreux autres Etats. Sa plus grande limitation réside dans le prélèvement de sang, de préférence à la jugulaire, mais possible par scarification avec dépôt d'une goutte sur papier filtre.

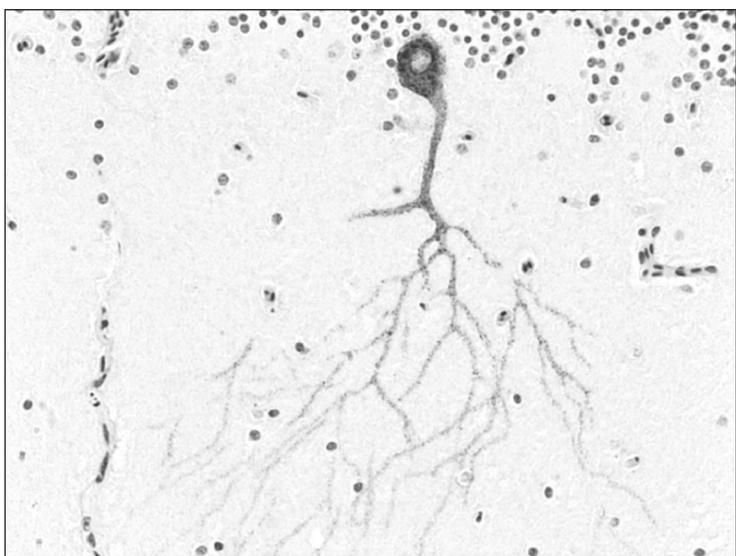
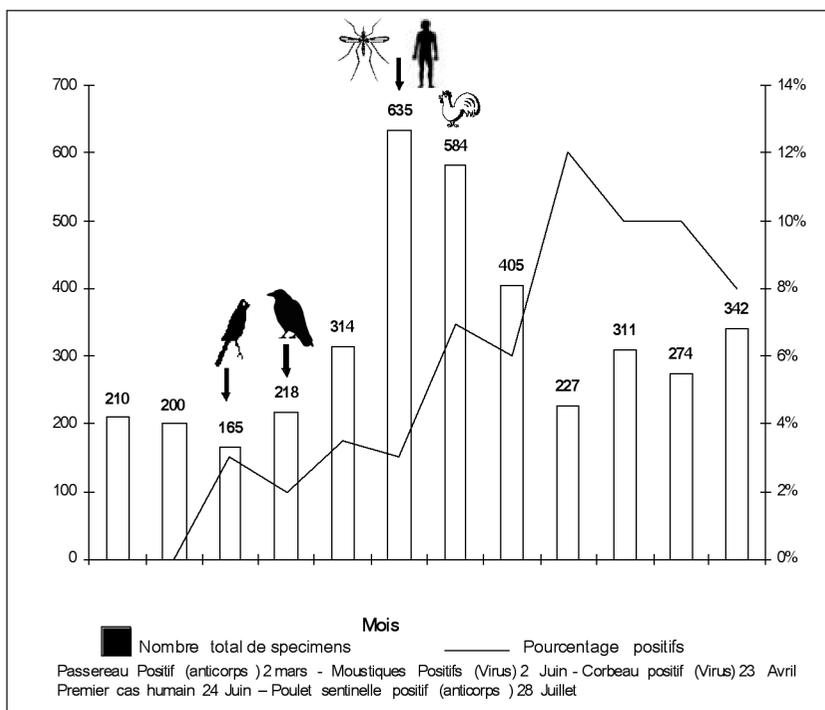


Photo 1 : Cellule de Purkinge dans le cervelet d'un corbeau moribond. Coloration immuno-histochimique Kit # 1390, DAKO EnVision System. Richard Evans, OCVCD.

Figure 1 : Distribution des anticorps contre le virus West Nile chez les pinsons et moineaux piégés dans 12 sites disséminés dans le Comté d'Orange, Californie, 2004.





## VI. CONCLUSION

Trop d'événements inattendus et d'autres, qui auraient dû être anticipés, marquent l'intrusion du virus West Nile en Amérique. Cliniquement, il a défié notre connaissance d'une maladie, en général bénigne et sans séquelles. Il a éliminé transitoirement des millions d'oiseaux, affecté sévèrement de larges populations équines, et prouvé qu'il peut utiliser une riche palette de réservoirs. Il s'est immiscé dans les marécages, les forêts arctiques, les régions côtières, les prairies et les déserts du sud, utilisant une grande diversité de vecteurs, et s'accommodant de

tous les biotopes. Il est bien installé dans toute l'Amérique du Nord et il entame maintenant sa progression en Amérique latine et dans les Caraïbes [20]. Son extension possible sur des îles telles qu'Hawaii aurait des conséquences graves sur les espèces animales indigènes [41]. Le problème des réactions sérologiques croisées (par ELISA ou neutralisation) complique le problème de surveillance dans les Etats où plusieurs flavivirus coexistent, un problème que l'Australie envisage [8], si le virus se répand au gré des transports internationaux ou d'une chaîne d'oiseaux migrateurs porteurs de virus, soit dans leur sang, soit dans les tiques qui les infestent. L'épopée continue.

## ABSTRACT

### THE AMERICAN SAGA OF WEST NILE VIRUS

West Nile virus is an arbovirus closely related to a complex of flaviviruses dispersed over six continents. The virus was isolated in 1937 from man in Uganda, and 13 years later from mosquitoes in Egypt and Israel. It was then the cause of a febrile and benign childhood disease, and affected also horses and certain avian species. Since 1996, human outbreaks along the Mediterranean basin and later in Eastern Europe have been marked by the occurrence of neurological signs and some mortality. The distribution of cases appeared to match the flyways of migrating birds. The excursion of the virus to North America in 1999, in New York was characterized by the predominance of meningo-encephalitis, the frequency of flaccid paralysis, the high mortality and a partial recovery with long term sequelae in older people. Healthy carriers of the virus proved to be a great risk for transfusion and organ transplant, prompting the necessity to test all donors for five flaviviruses. The disease leap-frogged from state to state, and in Canada as well. It reached the West coast in five years with no significant genetic change. Human outbreaks have been so consistently escorted by avian mortality especially among the Corvids, that reporting of dead birds combined with virus detection in their tissues has become a major component of passive surveillance. Active surveillance involves virus isolations from mosquitoes, and serological monitoring of wild birds and sentinel chicken at selected sites. The virus has settled in North America and has already been detected in South America and the Caribbean. The saga goes on.

## MOTS-CLÉS

Virus West Nile, flavivirus, paralysie flasque, épidémique, épizootique, oiseau migrateur, surveillance.

## KEYWORDS

West Nile Virus, flavivirus, flaccid paralysis, bird migration, epidemic, epizootic, surveillance.

## REMERCIEMENTS

L'auteur remercie vivement Gerard GOEDHART, Administrateur, et James WEBB, Directeur des Services Scientifiques et Techniques, Orange County Vector Control District.

## BIBLIOGRAPHIE

1. ALPERT SG, FERGUSON J, NOEL LP. 2003. *Am J Ophthalmology* **136**, (4) 733-735
2. ASNIS DS, CONETTA R, WALDMAN G *et al.* In: *West Nile Virus, Detection, Surveillance and Control. Annals New York Academy of Sciences*, **951**, 161-171
3. BEREZIN VV & RESHETNIKOV IA. 1971. *Translation from Russian # 0688 Medical Zoology Department, Namru 3, Cairo, Egypt*
4. BEREZIN VV 1969. *Translation from Russian # 1558 Medical Zoology Department, Namru 3, Cairo, Egypt*
5. BEREZIN VV, CHUMAKOV M, BASHKIRTSEV VN *et al.* 1971 *Translation from Russian # 510 Medical Zoology Department, Namru 3, Cairo, Egypt*
6. CAFFREY C, SMITH SCR, WESTON TJ. 2004, *The Condor* **107**, 128-132.
7. CHUNIKIN SF. 1972. *Translation from the Russian # 1088 Medical Zoology Department, Namru 3, Cairo, Egypt*



8. CLARK D. *Kunjin Conference: West Nile Virus Fever in America, Five Years Later, lessons to be learned*. April 20-22, Ontario, California 2005 (CD sur demande, [ocvcd.org](http://ocvcd.org))
9. CORNET M. *ORSTOM/Institut Pasteur Dakar* : communication personnelle
10. CUMMINGS, R.F *et al.* 2006. *Proceedings and Papers, California Mosquito and Vector Control Association*, **74**,1. en cours d'impression
11. DAILEY P. *Conference: West Nile Virus Fever in America, Five Years Later, lessons to be learned*. April 20-22, Ontario, California 2005 (CD sur demande, [mjozan@ocvcd.org](mailto:mjozan@ocvcd.org))
12. DE COLLIBUS K, WEIR JG, RUGA S, EVANS RH. 2004. *Proceedings for MVCAC Conference Monterey, California 2005*
13. EIDSON M, KOMAR N, SORHAGE F. *et al.* 2001 *Emerging Infectious Diseases* 7, **4**, 615-620
14. HALL RA, BROOM AK, HARTNETT AC, HOWARD MJ, MACKENZIE JS. 1995. *Journal of Virological Methods*, **51**, 201-210.
15. JIA XY, BRIESE T, JORDAN I, RAMBAUT A *et al.* 1999. *Lancet*, **354**, 1971-1972.
16. JOZAN M, EVANS R, McLEAN R *et al.* *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 3, **3**, 99-110. 2003
17. JULANDER JG, WINGER QA, RICKORDS LF *et al.* 2006. *Virology Jan 6. PMID 16406457 en cours d'impression.*
18. KLENK K, SNOW J, MORGAN K *et al.* 2004. *Emerging Infectious Diseases*, **10**, 2150-2155
19. KOMAR N, LANGEVIN S, HINTEN S *et al.*, 2003. *Emerging Infectious Diseases* 9, **3**, 311-322.
20. KOMAR O, ROBBINS MB, KLENK K, BLITVICH BJ *et al.*, 2003. *Emerging Infectious Diseases* 9, **10**, 1299-1302.
21. KOTEL'NIKOVA GM. 1978. Susceptibility of some tick species to West Nile virus. *Translation from Russian # 1484 Medical Zoology Department, Namru 3, Cairo, Egypt*
22. LONG MT. *Conference: West Nile Virus Fever in America, Five Years Later, lessons to be learned*. April 20-22, Ontario, California 2005 (CD, [ocvcd.org](http://ocvcd.org))
23. LUDWIG GV, CALLE PP, MANGIAFICO JA *et al.*, 2000. *Am. Jour Trop Med and Hyg*, 6, **1**, 67-75
24. L'VOV DK, BUTENKO AM, GAIDAMOVICH SI *et al.* 2000. *Voprosy Virusologii* 45, **1**, 37-8
25. MALKINSON M, BANET C, WEISMAN Y. 1998. *Birds - 2nd International Conference on Emerging Zoonoses, Nov. 5-9, 1998.*
26. MALKINSON, M., BANET, C., WEISMAN, Y, *et al.* 2002. *Emerging Infectious Diseases* 8, **4**, 392-397
27. MARLENEE NL. *Conference: West Nile Virus Fever in America, Five Years Later, lessons to be learned*. April 20-22, Ontario, California 2005 (CD, [ocvcd.org](http://ocvcd.org).)
28. McLEAN RG. *Conference: West Nile Virus in North America: Fever in America, Five Years Later, lessons to be learned*. April 20-22, Ontario, California 2005 (CD sur demande, [mjozan@ocvcd.org](mailto:mjozan@ocvcd.org))
29. MELNICK JL, PAUL JR, RIORDAN JT, BARNETT *et al.* 1951. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, **77**, 661-665.
30. MURGE S, MURRI H, TRIKI V *et al.* 2001. In: *West Nile Virus, Detection, Surveillance and Control. Annals New York Academy of Sciences*, **951**, 117-126
31. NEVAREZ J, JOZAN M, CUMMINGS *et al.* 72<sup>ème</sup> MVCAC Conference annuelle, Monterey, California, janvier 2005.
32. PANTHIER R, HANNOUN C, BEYTOUT D, MOUCHET J. 1968. *Annales de l'Institut Pasteur* 114, **4**, 518-520.
33. RAPPOLE JH, DERRICKSON SR, HUBALEK Z. 2000 *Emerging Infectious Diseases* 6, **4**, 319-328.
34. REISEN, WK, YING F, LOTHROP H, *et al.* 2006. *J.Med.Entomology* 43 (2) en cours d'impression
35. SAMOILOVA TI, VOTIAKOV VI, TITOV LP. 2003. *Central European Journal of Public Health*, **2**, 55-62.
36. SEJVAR JJ, BODE AV, MARFIN AA, CAMPBELL *et al.* 2003. *Emerging Infectious Diseases* 11, No. 7: 1021- 1027
37. SMITHBURN KC, HUGHES TP, BURKE AW, PAUL JH. 1940. *The American Journal of Tropical Medicine* 20, **4**, 470-492.
38. SOKOLOVA EI, MIRZOEVA NM, KULIEVA ZD *et al.*. *Translation from Russian # 0715 Medical Zoology Department, Namru 3, Cairo, Egypt*
39. TAYLOR RM, WORK TH, HURLBUT HS, RIZK F. 1956. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 5, **4**, 579-620.
40. TURELL MJ, DOHM DJ, SARDELIS MR *et al.* *Journal of Medical Entomology*, 42, **1**, 57-62.
41. WORK T. *Conference: West Nile Virus Fever in America, Five Years Later, lessons to be learned*. April 20-22, Ontario, California 2005 (CD [ocvcd.org](http://ocvcd.org))
42. WORK TH. 1963. *The Proceedings of the XIIIth International Ornithological Congress* pp. 570-580.
43. WORK TH. 1971. *American Journal of Tropical Medicine & Hygiene* 20, **2**, 169-186.
44. WORK TH, HURLBUT HS, TAYLOR RM. 1954. . *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine* **84**, 19-722.
45. YASTREBOV VK & YURLOV KT. 1978. *Translation from the Russian # 1702 Medical Zoology Department, Namru 3, Cairo, Egypt.*



## LA FIÈVRE DE LA VALLÉE DU RIFT

Anna-Bella FAILLOUX et Michèle BOULOY  
Institut Pasteur, Paris

Cet article est dédié à la mémoire de Jean-Pierre DIGOUTTE<sup>2</sup> qui fut pionnier dans la recherche sur les arbovirus et particulièrement, celle sur la fièvre de la vallée du Rift.

### RÉSUMÉ

La famille des *Bunyaviridae* comprend plus de 300 membres regroupés en cinq genres : *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, et *Tospovirus*. A l'exception des hantavirus, les bunyavirus sont des arbovirus transmis par divers arthropodes. Plusieurs membres de cette famille sont responsables de fièvres hémorragiques souvent fatales, le virus de la fièvre hémorragique de Congo-Crimée (*Nairovirus*), le virus Hantaan, le virus Sin Nombre, les hantavirus à syndrome pulmonaire (*Hantavirus*) et le virus de la fièvre de la Vallée du Rift (*Phlebovirus*). Affectant l'homme et les ruminants, le virus de la fièvre de la Vallée du Rift (VFVR) est responsable, en Afrique, d'une des plus graves zoonoses virales. Il se transmet par piqûres de moustiques infectés. En 2000, le VFVR est sorti de son aire d'origine pour atteindre la Péninsule arabique, le Yémen et l'Arabie Saoudite, illustrant le caractère émergent de ce pathogène. Des données sur l'épidémiologie, la biologie moléculaire, l'écologie des moustiques vecteurs, la pathogenèse de l'infection par le VFVR et les réponses immunitaires à celle-ci sont présentées dans cet article.

### I. HISTORIQUE

La fièvre de la Vallée du Rift (FVR) a été décrite en 1931 par DAUBNEY *et al.* dans la région du lac Naivasha situé dans la Vallée du Rift au Kenya [6]. L'agent pathogène mis en cause est un virus appartenant à la famille des *Bunyaviridae* et au genre *Phlebovirus* [10]. Des épidémies de forte ampleur se sont succédées en Afrique de l'Est, notamment au Kenya, en Afrique du Sud, au Zimbabwe, en Zambie et à Madagascar [pour revues, 11, 15, 16, 29, 35, 42, 46]. Le virus de la fièvre de la Vallée du Rift (VFVR) circule aussi en Afrique de l'Ouest et en Afrique centrale ; il a été maintes fois isolé en République centrafricaine, au Sénégal, au Mali, en Guinée et en Mauritanie [7].

Avant 1977, la FVR était limitée à l'Afrique sub-saharienne provoquant principalement des épizooties au cours desquelles les cas humains restaient rares et sans gravité. C'est en 1977, en Egypte, que la FVR est devenue un problème de santé publique lorsque une épizootie massive, sévissant dans plusieurs régions du delta du Nil a été accompagnée de plus de 600 cas humains mortels [28]. A partir de 1977, le nombre des épizooties et des cas mortels n'a fait qu'augmenter, l'épisode kényan de 1997-98 étant probablement le plus important [48]. Pendant cette épidémie, le virus s'est propagé vers la Tanzanie et la Somalie et probablement au Yémen et en Arabie Saoudite où, en 2000, ces deux pays subirent une grave épizootie avec

une mortalité humaine importante [1, 2]. C'était la première fois que ce virus émergent circulait en dehors du continent africain.

Des études phylogénétiques montrent que les souches de VFVR récoltées depuis 50 ans se classent en trois groupes qui reflètent leur lieu d'isolement : Afrique de l'Ouest, Afrique de l'Est/Afrique centrale et Egypte [38, 39]. Les souches du Kenya de 1997 appartiennent au même groupe phylogénétique que les souches virales isolées à Madagascar en 1990 et dans la Péninsule arabique en 2000, ce qui montre l'endémicité du virus dans cette région [37].

### II. MODE DE TRANSMISSION DE LA FVR

La FVR est une maladie infectieuse d'origine virale qui affecte principalement les ruminants domestiques (bovins, ovins, caprins, buffles) provoquant des avortements et une forte mortalité chez les jeunes animaux. L'homme n'est infecté qu'occasionnellement et l'infection, rarement mortelle, se manifeste alors par une forte fièvre. Dans un petit nombre de cas, l'infection peut évoluer vers une encéphalite ou une fièvre hémorragique qui sont très souvent mortelles.

La transmission du virus se fait par la piqûre d'un insecte, par contact avec des tissus d'animaux infectés ou par aéro-

<sup>1</sup> Unité Postulante de Génétique Moléculaire des Bunyaviridés, Institut Pasteur, 25-28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. Téléphone : +33 (0) 1 40 61 31 57, Télécopie : + 33 (0) 1 40 61 31 51. Courriel : afaillou@pasteur.fr ou bien : mbouloy@pasteur.fr

<sup>2</sup> Jean-Pierre DIGOUTTE (1927-2005). Cours IP 1965, membre de l'AAEIP, Directeur de l'Institut Pasteur de Bangui, République Centrafricaine (1966), de Guyane (1972), de Dakar, Sénégal (1979) et Directeur du Centre collaborateur de l'OMS de référence et de recherche sur les Arbovirus, le CRORA. Voir notice nécrologique Bulletin AAEIP n° 182, Mars 2005, pp. 28-29.



sols. Les personnes à risque sont celles qui sont en contact direct avec les animaux, les vétérinaires et les travailleurs des abattoirs. En Afrique, près d'une trentaine d'espèces de moustiques appartenant aux genres *Aedes*, *Culex*, *Anopheles*, *Eretmapodites* et *Mansonia* ont été retrouvées naturellement infectées par le VFVR. Des souches virales ont également été isolées d'autres insectes tels que les culicoïdes, les simulies et les tiques.

Les épidémies/épizooties les plus importantes ont toujours été associées à des perturbations de l'environnement : - après les très fortes pluies dues au phénomène climatique *El Niño* qui avait provoqué de graves inondations dans la corne de l'Afrique en 1997/98, - ou encore après les inondations faisant suite à la mise en service des barrages d'Assouan en Egypte en 1977 et de Diama le long du fleuve Sénégal en 1987. Les retenues d'eau ainsi créées favorisent l'établissement de nombreux gîtes pour les moustiques.

### III. AGENT ÉTIOLOGIQUE ET CLASSIFICATION

Le VFVR appartient au genre *Phlebovirus* de la famille des *Bunyaviridae* (Fig. 1). La plupart des virus de ce genre sont transmis par des phlébotomes à l'exception du VFVR transmis par des moustiques et du virus Uukuniemi transmis par des tiques.

Comme tous les bunyavirus, le VFVR possède un génome tri-segmenté composé d'ARN simple brin (pour revues [11, 19, 41]). Les segments L (Large) et M (Medium) sont de polarité négative et codent respectivement pour l'ARN polymérase ARN dépendante L et le précurseur des glycoprotéines

d'enveloppe  $G_N$  et  $G_C$ . Le clivage post-traductionnel du précurseur génère également une protéine non structurale de 14KDa<sup>3</sup> (ou éventuellement 78KDa selon le site de clivage utilisé) dont le rôle est encore inconnu. Le segment S (Small) utilise la " stratégie ambisens " et code pour la nucléoprotéine N en orientation anti-génomique et pour la protéine non structurale NSs en orientation génomique<sup>4</sup> (Fig. 2).

Les deux phases ouvertes de lecture sont séparées par une région inter-génique qui contient les signaux de terminaison de la transcription. Le segment S génomique sert de matrice de transcription pour la synthèse de l'ARNm de la protéine N alors qu'un intermédiaire de réplication, l'anti-génome, ou ARN complémentaire du génome, est utilisé pour générer l'ARNm sub-génomique codant pour la protéine NSs (Fig. 2).

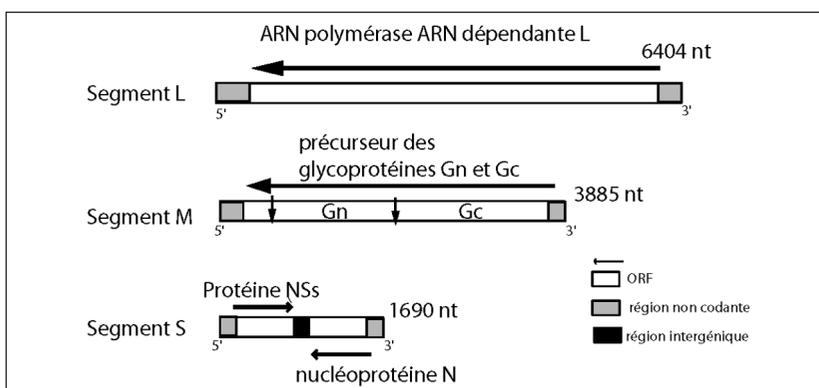


Figure 2. Représentation schématique du génome du VFVR. La longueur totale de chaque segment est indiquée en nombre de nucléotides (nt).  $G_C$ : glycoprotéine située à l'extrémité C terminal du précurseur;  $G_N$ : glycoprotéine située à l'extrémité N terminal du précurseur (les 2 flèches verticales indiquent les sites de clivage du précurseur des glycoprotéines  $G_N$  et  $G_C$ ): NSs: protéine non structurale codée par le segment S dans le sens génomique, N: Nucléoprotéine codée par le segment S dans le sens anti-génomique (organisation ambisens)

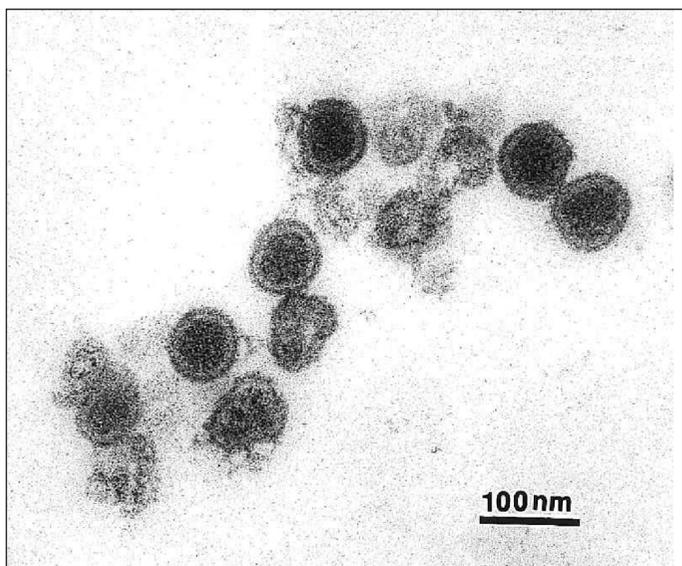


Figure 1. Virus de la fièvre de la Vallée du Rift. Observation en microscopie électronique.

Comme tous les virus à ARN négatif, le génome du VFVR est transcrit et répliqué seulement quand les protéines N et L lui sont associées sous forme de ribonucléoprotéines (RNPs). Les RNPs se présentent sous forme circulaire et possèdent une structure pseudo-hélicoïdale. A la différence des ARN génomiques et anti-génomiques, les ARNm viraux possèdent à leur extrémité 5' une séquence additionnelle d'ARN coiffée et méthylée d'origine cellulaire acquise par capture de coiffe (cap-snatching). Ils sont plus courts que l'ARN antigénomique dans la région 3' et leur extrémité 3' n'est pas polyadénylée. Les ARN génomiques possèdent aux extrémités 3' et 5' des séquences complémentaires conservées caractéristiques de chaque genre et formant des structures en queue de poêle (pan-handle). Ces structures d'ARN double brin fournissent un promoteur fonctionnel pour interagir avec la polymérase virale.

Comme pour tous les bunyavirus, le cycle a lieu dans le cytoplasme et le virus bourgeonne au niveau des membranes de l'appareil de Golgi. Le site de bourgeonnement semble être déterminé par les glycoprotéines  $G_N$  et  $G_C$  qui possèdent des signaux d'adressage aux membranes golgiennes [17, 18, 19].

<sup>3</sup> KDa : Kilodalton. Le dalton est l'unité de masse moléculaire égale à celle d'un atome d'hydrogène, soit 1,66 x 10<sup>-24</sup> gramme.

<sup>4</sup> Le brin négatif (-) antisens d'un virus est le brin qui sert de matrice pour la transcription de l'ARNm. Le brin positif (+) sens a la même polarité que l'ARNm



Bien qu'elle ne contienne pas de signal de localisation nucléaire, la phospho-protéine NSs s'accumule dans le noyau où elle polymérise en formant des structures filamenteuses [45] (Fig. 3). Le domaine C-terminal contient à la fois un site de phosphorylation au niveau de deux résidus Sérine [23] et le domaine de dimérisation responsable de la formation de filaments [49]. La protéine NSs n'est pas essentielle pour le cycle viral car il existe un mutant, le clone 13, dont la protéine NSs a subi une délétion interne de 70% de la phase de lecture [32]. Ce clone 13 est avirulent et des expériences de réassortiment ont montré que NSs est un facteur essentiel pour la virulence [47].

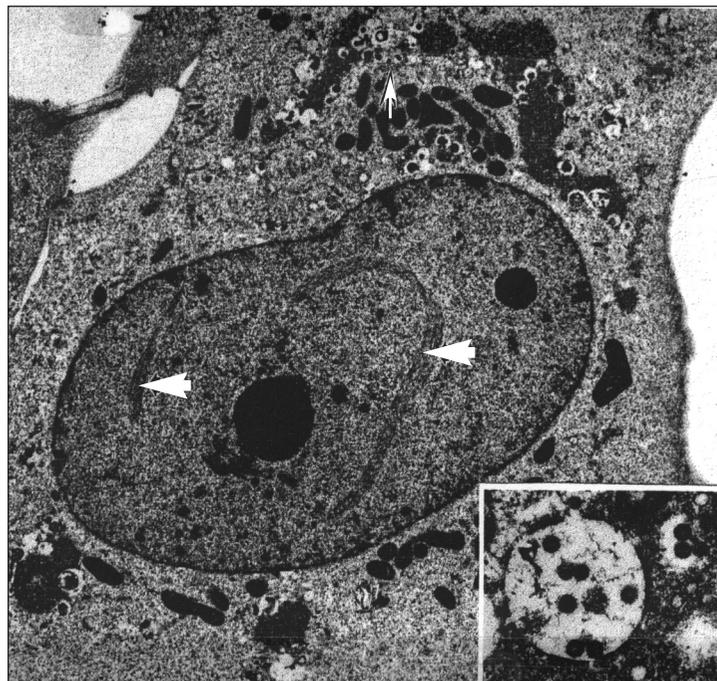


Figure 3. Cellule Vero infectée par le VFVR (image en microscopie électronique). Le filament formé par NSs, dans le noyau est indiqué par deux têtes de flèches épaisses. La zone cytoplasmique pointée par la flèche fine, agrandie dans le quart inférieur de la figure, montre la maturation du virus dans l'appareil de Golgi (Collection personnelle).

#### IV. MOUSTIQUES VECTEURS ET CYCLE DE TRANSMISSION

En plus des voies de transmission par aérosols ou par contact direct avec le sang et les tissus infectés, le VFVR peut être transmis à l'homme et au bétail par la piqûre d'un moustique [27]. Près d'une trentaine d'espèces appartenant aux

genres *Aedes*, *Anopheles*, *Culex* ont été trouvées naturellement infectées par le VFVR (Tab. I).

La FVR est une maladie qui affecte principalement le continent africain. On distingue ainsi trois types de cycle de transmission (Fig. 4), qui ont été décrits au cours des différents épisodes de FVR et caractérisés selon la zone géographique : (1) l'Afrique de l'Est / l'Afrique du Sud, (2) l'Égypte et (3) l'Afrique de l'Ouest. D'autres modalités de transmission sont envisageables à Madagascar et en Arabie.

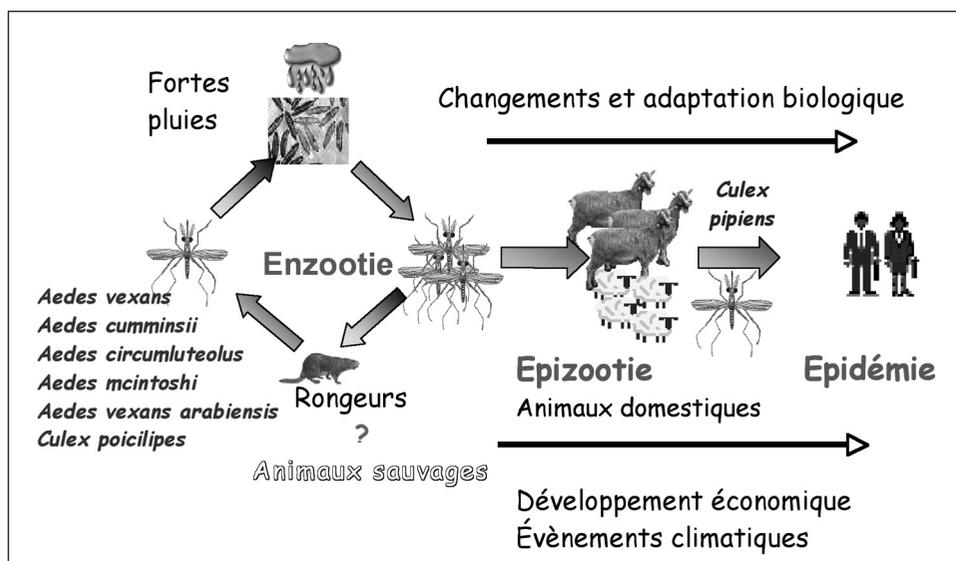


Figure 4. Cycle de transmission du virus de la fièvre de la Vallée du Rift.



Espèce	Lieu, date	Référence <sup>5</sup>
<b>Genre Aedes</b>		
<i>Aedes africanus</i>	Ouganda, 1956	Weinbren <i>et al.</i> (1957)
<i>Aedes caballus</i>	Afrique du Sud, 1953	Gear <i>et al.</i> (1955)
<i>Aedes circumluteolus</i>	Ouganda, 1955	Weinbren <i>et al.</i> (1957)
	Afrique du Sud, 1955	McIntosh (1972)
<i>Aedes cumminsii</i>	Sénégal, 1983	Saluzzo <i>et al.</i> (1984)
<i>Aedes dalzieli</i>	Sénégal, 1983	Meegan <i>et al.</i> (1983)
<i>Aedes dendrophilus</i>	Ouganda, 1948	Smithburn <i>et al.</i> (1948)
<i>Aedes dentatus</i>	Zimbabwe, 1969	McIntosh (1972)
<i>Aedes juppi</i>	Afrique du Sud, 1974	McIntosh <i>et al.</i> (1978)
<i>Aedes lineatopennis</i>	Zimbabwe, 1969	McIntosh (1972)
	Afrique du Sud, 1974	McIntosh <i>et al.</i> (1978)
<i>Aedes mcitoshi</i>	Afrique du Sud, 1978	McIntosh <i>et al.</i> (1978)
<i>Aedes ochraceus</i>	Sénégal, 1993	Fontenille <i>et al.</i> (1995, 1998) Zeller <i>et al.</i> (1997)
<i>Aedes palpalis</i>	RCA, 1969	Digoutte <i>et al.</i> (1974)
<i>Aedes tarsalis</i>	Ouganda, 1948	Smithburn <i>et al.</i> (1948)
<i>Aedes vexans arabiensis</i>	Sénégal, 1993	Fontenille <i>et al.</i> (1995, 1998) Zeller <i>et al.</i> (1997)
	Arabie Saoudite, 2000	Jupp <i>et al.</i> (2002)
<b>Genre Anopheles</b>		
<i>Anopheles cinereus</i>	Afrique du Sud, 1974	McIntosh <i>et al.</i> (1978)
<i>Anopheles coustani</i>	Zimbabwe, 1969	McIntosh (1972)
<b>Genre Culex</b>		
<i>Culex neavei</i>	Afrique du Sud, 1981	McIntosh <i>et al.</i> (1983)
<i>Culex poicilipes</i>	Mauritanie, 1998-99	Diallo <i>et al.</i> (2005)
	Sénégal, 1998	Diallo <i>et al.</i> (2000)
<i>Culex pipiens</i>	Egypte, 1977	Hoogstraal <i>et al.</i> , 1979
	Kenya, 1991	Logan <i>et al.</i> (1991)
<i>Culex theileri</i>	Afrique du Sud, 1953	Gear <i>et al.</i> (1955)
	Afrique du Sud, 1970	McIntosh (1972)
	Afrique du Sud, 1975	McIntosh <i>et al.</i> (1978)
	Zimbabwe, 1969	McIntosh (1972)
<i>Culex zombaensis</i>	Afrique du Sud, 1981	McIntosh <i>et al.</i> (1983)
	Kenya, 1989	Logan <i>et al.</i> (1991)
<b>Autres</b>		
<i>Coquillettidia fuscopennata</i>	Ouganda, 1960	Williams <i>et al.</i> (1960)
<i>Culicoides spp.</i>	Nigeria, 1975	Fagbami <i>et al.</i> (1975) Lee (1979)
	Kenya, X	Davies & Highton (1980)
<i>Eretmapodites spp</i>	Ouganda, 1948	Smithburn <i>et al.</i> (1948)
<i>Eretmapodites quinquevittatus</i>	Afrique du Sud, 1971	McIntosh (1972)
<i>Mansonia africana</i>	Ouganda, 1959	Williams <i>et al.</i> (1960)
	Ouganda, 1968	Henderson <i>et al.</i> (1972)
	Kenya, 1989	Logan <i>et al.</i> (1991)
<i>Mansonia uniformis</i>	Ouganda, 1960	Woodall (1964)
<i>Simulium spp</i>	Afrique du Sud, 1953	Van Velden <i>et al.</i> (1977)

**Tableau I. Espèces d'arthropodes naturellement infectées par le VFVR.**

Les moustiques adultes sont capturés à l'aspirateur dans les aires de repos à l'intérieur des maisons et des étables. Le virus est isolé à partir des pools de femelles regroupées par espèce. Après broyage et centrifugation, les extraits sont inoculés par voie intra cérébrale à des souris. La présence de virus est corrélée avec la mort de l'animal.

<sup>5</sup> Les références bibliographiques sont disponibles sur demande aux auteurs.



### A. AFRIQUE DE L'EST / AFRIQUE DU SUD

En Afrique de l'Est où la FVR a été décrite pour la première fois (1931), le virus se maintient durant la période de non-transmission, dans les œufs quiescents de moustiques du genre *Aedes* (sous-genre *Aedimorphus* et *Neomelaniconion*) [25]. Aux premières pluies, les œufs déposés à la saison précédente peuvent éclore et mettre ainsi en circulation le virus acquis par transmission verticale, c'est-à-dire par transmission du virus d'une femelle infectée à sa descendance. L'implication d'*Aedes mcintoshi* dans ce phénomène au Kenya a été démontrée par LINTHICUM *et al.* [25].

### B. EGYPTÉ

Le cycle y semble différent car il implique *Culex pipiens*, un moustique anthropophile qui se nourrit préférentiellement sur l'homme et qui serait responsable de la transmission inter-humaine.

### C. AFRIQUE DE L'OUEST

A la saison des pluies, de nombreux marécages temporaires se remplissent d'eau. Ils sont habituellement colonisés par les moustiques *Aedes vexans arabiensis*, *Aedes ochraceus* et *Aedes dalzieli* [50]. Après une période de 5-6 jours nécessaire à leur embryogenèse, les œufs nouvellement pondus peuvent entrer en quiescence et supporter ainsi une période de dessiccation d'une semaine à plusieurs années. Ces trois espèces d'*Aedes* sont très probablement les vecteurs enzootiques du VFVR au Sénégal. Par les très fortes densités qu'il génère, *Ae. vexans* joue un rôle primordial dans le maintien du VFVR dans la région de Ferlo au Sénégal. Une autre espèce, *Culex poicilipes*, est omniprésente dans le bassin de la Rivière Sénégal. Alors qu'*Ae. vexans* prédomine en début de saison des pluies, *C. poicilipes* augmente en densité à la fin de la saison. L'émergence de la FVR enzootique semble coïncider avec la survenue de conditions climatiques particulières où des pluies abondantes sont entrecoupées par des longues périodes de sécheresse.

### D. MADAGASCAR ET ARABIE

D'autres modalités de transmission peuvent aussi être envisagées lorsque le virus s'adapte à un nouvel environnement comme ce fut le cas à Madagascar et dans la péninsule arabe. En effet, la FVR était encore inconnue à Madagascar avant 1979. Isolé de moustiques en zone de forêt en 1979, le VFVR apparaît sous forme d'épizooties en 1990-91 avec quelques cas humains [31]. Les vecteurs potentiels de la FVR, *Anopheles coustani*, *Mansonia uniformis* et *Culex antennatus* étaient présents. De même, lorsqu'en septembre 2000, la FVR sévit pour la première fois en dehors du continent africain en Arabie Saoudite et au Yémen, les espèces *Culex tritaeniorhynchus*, *Aedes vexans arabiensis* et *Aedes caballus* ont été retrouvées naturellement infectées par le VFVR [22]. Le virus semble avoir été introduit *via* le commerce du bétail à partir de la corne de l'Afrique où une flambée de FVR a été signalée au Kenya, en Tanzanie et en Somalie en 1997-98 [48].

## V. HÔTES : VERTÉBRÉS

### A. CHEZ LES ANIMAUX

La maladie a été longtemps décrite comme une hépatite épizootique avec nécrose massive qui touche principalement les moutons et les agneaux. Avant l'épidémie d'Egypte en 1977, la FVR était essentiellement décrite comme une maladie des ruminants, moutons, bovidés et chèvres, produisant une forte mortalité chez les nouveaux-nés et des avortements chez les animaux gestants, et on avait observé peu de cas humains mortels. Par exemple, pendant l'épidémie de FVR en Afrique du Sud en 1950/51, 100.000 moutons meurent et 500.000 brebis avortent [16, 17, 46]. Au Kenya, en 1997/98, la mortalité du bétail a été la plus importante qu'on ait recensée jusqu'ici, même si d'autres virus que le VFVR (le virus Bluetongue par exemple) étaient également impliqués. Chez les agneaux âgés de moins d'une semaine, le taux de mortalité peut être supérieur à 90%. La période d'incubation peut être assez courte (*e.g.* 12 heures en infection expérimentale) mais dure habituellement 24-36 heures (ou même davantage en infection naturelle). L'animal développe une forte fièvre, présente des douleurs abdominales et meurt en 24-36 heures après le début des premiers signes cliniques. Les épizooties sont souvent caractérisées par des vagues d'avortements dont les taux se situaient entre 40% et 100% en Afrique du Sud en 1974-76 et 80%-100% en Egypte en 1977. En fonction de l'état nutritionnel de l'animal, les bovidés et les moutons adultes peuvent présenter des taux de mortalité de 10-30%.

### B. CHEZ L'HOMME

Chez l'homme, la maladie se manifeste par de nombreux signes cliniques : la FVR débute par une forte fièvre, des maux de tête et souvent des hémorragies. Dans certains cas, des complications sévères surviennent, telles que rétinites, encéphalites, hépatites accompagnées de fièvres hémorragiques souvent mortelles. L'épidémie égyptienne de 1977 était la première à atteindre un si grand nombre de personnes : 18.000 à 200.000 cas estimés parmi lesquels 623 sont morts d'encéphalites et/ou de fièvres hémorragiques. En 1987, l'épidémie de Mauritanie a fait 224 victimes. En 1997/98, plus de 89.000 personnes ont été infectées en Afrique de l'Est, et dans la péninsule arabe en 2000, 884 et 1.087 patients ont été hospitalisés respectivement en Arabie Saoudite et au Yémen. Une forte incidence de rétinites et d'atteintes oculaires a été observée dans la péninsule arabe.

## VI. PATHOGENÈSE

Comme d'autres arbovirus, le VFVR est probablement transporté du site d'inoculation aux ganglions lymphatiques *via* le système lymphatique. Le virus se réplique dans les ganglions lymphatiques et dissémine par la circulation sanguine engendrant une virémie primaire et l'infection des organes



cibles. Les sites majeurs de réplication virale sont le foie, la rate et le cerveau. Dans les cas sévères aigus, le VFVR affecte principalement le foie où les cellules hépatiques évoluent rapidement vers une nécrose. La lésion nécrotique est très caractéristique chez les animaux domestiques et l'homme. De plus, les hépatocytes infectés présentent des inclusions intranucléaires ovales ou en bâtonnets qui contiennent la protéine NSs. Le VFVR peut infecter une large palette d'animaux de laboratoire, de la souris à la grenouille et aux tortues. Les singes Rhésus sont un excellent modèle d'infection humaine, présentant une variété de symptômes cliniques incluant les formes hémorragiques [35].

## VII. RÉPONSE IMMUNITAIRE

Comme dans la plupart des infections virales, le VFVR est supposé induire une réponse immunitaire, innée et adaptative. L'immunité innée assure la défense de l'organisme avant que ne se mettent en place les mécanismes d'activation des défenses adaptatives. La réponse immunitaire cellulaire est encore mal connue, mais on sait que les infections à bunyavirus déclenchent une réponse humorale qui joue un rôle important dans la protection du sujet infecté. La nucléoprotéine N est l'immunogène majeur mais les anticorps neutralisants, qui ont un rôle protecteur, sont dirigés contre les glycoprotéines d'enveloppe  $G_N$  et  $G_C$  [19].

De nombreux virus codent pour des protéines inhibitrices de la réponse innée de l'hôte [13, 20]. C'est le cas de la protéine NSs du VFVR. Récemment, nous avons montré un des mécanismes utilisés par cette protéine pour inhiber la réponse antivirale de l'hôte [3, 4]. Nous avons comparé l'infection de souris ou de cultures cellulaires par une souche virulente ZH548 isolée d'un cas humain ou par une souche avirulente (Clone 13). Cette souche avirulente se réplique chez la souris sans provoquer de signes cliniques et son marqueur "d'atténuation" est identifié comme étant la protéine NSs. Cette forme défective de NSs est délétée de 70%, elle est quasiment absente dans la cellule infectée car elle est dégradée par le protéasome [32, 47]. Chez la souris comme dans les cellules en culture, la production d'interféron  $\beta$  est totalement inhibée lors de l'infection par la souche virulente ZH548, alors que le Clone 13 déclenche normalement la synthèse d'interféron. L'action antagoniste de NSs passe par son interaction avec la protéine p44, une sous-unité du facteur de transcription TFIIH [24].

Ainsi, la séquestration de la protéine p44 par NSs affecte l'assemblage du complexe TFIIH dont la concentration nucléaire diminue, ce qui a pour conséquence une inhibition de la transcription cellulaire. Ainsi, la protéine NSs est un inhibiteur général de la transcription cellulaire qui, en plus d'inhiber la réponse anti-virale, pourrait affecter également la transcription induite en réponse à un stimulus hormonal, comme cela peut être le cas pour les fœtus avortés ou mal-formés.

## VIII. NOUVEAUX DÉVELOPPEMENTS DANS LA BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DU VFVR

Récemment, il est devenu possible de manipuler les génomes des virus à ARN négatif et de générer des virions infectieux à partir de cDNAs clonés. Ces systèmes de génétique inverse ont révolutionné l'étude de l'expression des gènes viraux et ont permis de mieux comprendre le rôle des protéines de régulation durant les étapes de transcription/réplication et d'identifier les composants viraux interagissant avec la cellule hôte. Pour détecter et quantifier les événements de transcription/réplication, le génome viral est remplacé par une molécule possédant les mêmes régions 3' et 5' non codantes mais qui, à la place des séquences codantes, possède les séquences d'un gène reporter CAT (*e.g.* Chloramphenicol Acetyl Transferase). Dans les mini-génomes, comme dans les génomes des virus à ARN négatif, la phase de lecture est dans l'orientation anti-sens. Si le mini-génome est exprimé seul, CAT n'est donc pas synthétisé. En revanche, la transfection de plasmides exprimant le mini-génome, la nucléoprotéine N et la polymérase L aboutit à la reconstitution d'une mini RNP fonctionnelle capable de transcrire et exprimer le gène rapporteur du mini-génome. Dans le cas du VFVR, seules les protéines N et L sont nécessaires pour la transcription et la réplication [26, 36]. L'introduction de mutations à l'extrémité 3' de l'ARN matrice a permis de déterminer le rôle crucial des huit nucléotides conservés et de la purine en position 14. Un système modifié, dans lequel l'ARN-polymérase I (pol I) [36] est utilisée pour synthétiser le minigénome, est en cours de développement car il paraît bien adapté pour synthétiser des ARN non coiffés et non polyadénylés semblables aux ARN génomiques. L'optimisation de la technologie de génétique inverse conduira à l'établissement d'un système de clone infectieux permettant de reconstituer un VFVR complet à partir d'ADNc.

## IX. DIAGNOSTIC ET SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Pour réaliser un diagnostic, deux types de tests peuvent être effectués, la détection du virus et/ou des anticorps. Les isollements de virus se font en inoculant le prélèvement à des souris ou à des cellules en cultures. Les cellules Vero (rein de singe vert) ou les cellules de moustiques sont aussi sensibles que les souris et sont maintenant utilisées préférentiellement [8]. En plus de l'isolement viral, le diagnostic peut également être réalisé en recherchant les IgM et les IgG spécifiques dans le sérum de l'animal ou de l'homme, la présence d'IgM indiquant une infection récente. La technique ELISA est largement utilisée dans les laboratoires de référence [34] ; elle est préférée aux méthodes plus anciennes de fixation du complément, d'inhibition de l'hémaglu-



tion et de neutralisation. Depuis quelques années, la RT-PCR est utilisée pour la détection du génome viral pour un diagnostic rapide. Le séquençage de l'ADNc amplifié permettra de caractériser les souches virales [9, 12, 40].

## X. PROPHYLAXIE ET TRAITEMENT

En raison des conséquences économiques de la FVR pour le commerce des moutons et des bovidés, des investissements dans la recherche d'un vaccin vétérinaire ont été réalisés.

### A. VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

La souche neurotrope *Smithburn* a été développée par passage intra-cérébral de la souche virulente *Entebbe* chez des souris nouveau-nés et des œufs embryonnés [43]. La vaccination des brebis peut conduire à des avortements et à des morts-nés. Des effets tératogènes ont été également rapportés chez 15% des brebis gestantes. Ce vaccin vivant atténué provoque une série d'anomalies du système nerveux central chez les fœtus telles que la porencéphalie<sup>8</sup>, l'hydrocéphalie et la microcéphalie. Pour ces raisons, d'autres souches virales atténuées ont été produites et isolées. L'une d'entre elles, la souche MP12, obtenue par mutagenèse d'une souche virulente isolée en Egypte en 1977, semblait être un bon candidat [5] car elle présente des mutations dans chacun des trois segments du génome viral. La souche MP12 est un immunogène efficace chez les ruminants adultes et chez les jeunes animaux [29] mais provoque des effets abortifs et tératogènes chez les brebis gestantes [21] ; elle est neuro-virulente pour les singes inoculés par voie intracérébrale [30]. Le virus naturellement atténué Clone 13, - possédant une large délétion dans NSs à l'origine de son avirulence, et rendant toute réversion peu probable vers un phénotype virulent - est fortement immunogène pour la souris et le mouton et son inoculation est sans effets nocifs chez la brebis gestante (P. HUNTER, comm. person). Ce Clone 13 serait un bon candidat vaccin, et son développement est en cours.

### B. VACCIN HUMAIN INACTIVÉ

Un vaccin humain produit aux Etats-Unis, inactivé à la  $\beta$ -propiolactone et nécessitant trois rappels a été utilisé pour protéger le personnel de laboratoire mais sa production a été arrêtée pour des raisons logistiques [14].

En ce qui concerne les traitements, il a été démontré que l'administration d'anticorps, d'IFN et d'inducteurs d'IFN ou d'un analogue nucléosidique, la Ribavirine, chez des souris, rats et singes infectés expérimentalement par le VFVR, était efficace pour se protéger contre la maladie [14]. Cependant, ces traitements n'ont jamais été testés sur des patients infectés.

## XI. CONCLUSIONS

Les épidémies récentes en Afrique de l'Est et en Afrique de l'Ouest ont souligné l'importance de l'irrigation et des pluies dans l'émergence du virus. La capacité du virus à se propager et à infecter un grand nombre d'espèces de moustiques et de vertébrés, a contraint les autorités de nombreux pays à classer le VFVR parmi les agents potentiels du bioterrorisme. Des travaux dans les domaines de l'entomologie, du diagnostic, des antiviraux et de la vaccinologie devraient être encouragés pour mieux comprendre et prévenir les conditions de l'émergence de la maladie. Une meilleure compréhension des interactions du virus et des composants cellulaires est également nécessaire pour développer de nouveaux moyens thérapeutiques. Durant ces dernières années, les recherches ont montré que de nombreux virus codent pour des antagonistes des IFN dont la protéine NSs du VFVR est un représentant. Les avancées de génétique inverse devraient permettre de construire des virus modifiés conduisant à de nouvelles perspectives pour produire des vaccins efficaces et sans danger.

### ABSTRACT

The *Bunyaviridae* family which comprises more than 300 members grouped into five genera: *Orthobunyavirus*, *Phlebovirus*, *Hantavirus*, *Nairovirus*, and *Tospovirus*. With the exception of hantaviruses, these viruses are arboviruses transmitted by different arthropods. Several members of the *Bunyaviridae* family are responsible for fatal hemorrhagic fevers: Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (*Nairovirus*), Hantaan, Sin Nombre, and hantaviruses with pulmonary syndromes (*Hantavirus*) and Rift Valley fever virus (*Phlebovirus*). Affecting humans and ruminants, Rift Valley fever virus (RVFV) is responsible for serious zoonosis in Africa and is transmitted by bites of infected mosquitoes. In 2000, RVFV spread out of Africa and caused two major outbreaks in Yemen and Saudi Arabia, illustrating its property of emerging pathogen. Here we review recent advances on RVF epidemiology, molecular biology, mosquito vector ecology, pathogenesis, and immune responses.

### MOTS-CLÉS

Virus de la fièvre de la vallée du Rift, fièvre hémorragique, arbovirus, zoonose, pathogenèse

### KEYWORDS

Hemorrhagic fever, arbovirus, zoonosis, pathogenesis.

<sup>8</sup> Porencéphalie : variété d'encéphalopathie caractérisée par la présence de cavités s'ouvrant à la surface des hémisphères et communiquant avec les ventricules. Elle est la conséquence d'un arrêt du développement et siège presque constamment dans le territoire de l'artère sylvienne.



## BIBLIOGRAPHIE

1. ANONYMUS. *Wkly Epidemiol Rec.* 2000a, **75**, 392-395.
2. ANONYMUS. 2000b. *Wkly Epidemiol Rec.* **75**, 370-371.
3. BILLECOCQ A, SPIEGEL M, VIALAT P *et al.* *J Virol.* 2004, **78**, 9798-9806.
4. BOULOY M, JANZEN C, VIALAT P *et al.* *J Virol.* 2001, **75**, 1371-1377.
5. CAPLEN H, PETERS CJ, BISHOP DH. *J Gen Virol.* 1985, **66**, 2271-2277.
6. DAUBNEY RJ, HUDSON JR & GARNHAM PC. *J Pathol Bacteriol.* 1931, **34**, 545-579.
7. DIGOUTTE JP, PETERS CJ. *Res Virol.* 1989, **140**, 27-30.
8. DIGOUTTE JP, JOUAN A, LE GUENNO B *et al.* *Res Virol.* 1989, **140**, 31-41.
9. DROSTEN C, GOTTIG S, SCHILLING S *et al.* *J Clin Microbiol.* 2002, **40**, 2323-2330.
10. ELLIOTT RM, BOULOY M, CALISHER CH *et al.* In: Van Regenmortel, Fauquet, Bishop, Cartens, Estes, Maniloff, Mayo, McGeoch and W. R.B., eds. (San Diego, Academic press) 2000, pp. 614-616.
11. FLICK R, BOULOY M. *Curr Mol Med*, 2005. **5**(8): p. 827-34.
12. GARCIA S, CRANCE JM, BILLECOCQ A *et al.* *J Clin Microbiol.* 2001, **39**, 4456-4461.
13. GARCIA-SASTRE A. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2004, **283**, 249-280.
14. GEISBERT TW & JAHRLING PB. *Nat Med.* 2004, **10** (12 Suppl), S110-121.
15. GERDES GH. *Vet Clin North Am Food Anim Pract.* 2002, **18**, 549-555.
16. GERDES GH. *Rev Sci Tech.* 2004, **23**, 613-623.
17. GERRARD SR & NICHOL ST. *J Virol.* 2002, **76**, 12200-12210.
18. GERRARD SR, ROLLIN PE & NICHOL ST. *Virology.* 2002, **301**, 226-235.
19. GIORGI, C., in *The Bunyaviridae*, Elliott R.M., Editor. 1996, Plenum Press: New York, NY.
20. HALLER, O., G. KOCHS, AND F. WEBER, *Virology*, 2006. **344**(1): p. 119-30.
21. HUNTER P, ERASMUS BJ & VORSTER JH. *Onderstepoort J Vet Res.* 2002, **69**, 95-98.
22. JUPP PG, KEMP A, GROBBELAAR A *et al.* *Med Vet Entomol.* 2002, **16**, 245-252.
23. KOHL A, DI BARTOLO V, BOULOY M. *Virology.* 1999, **263**, 517-25.
24. LE MAY N, DUBAELE S, PROIETTI DE SANTIS L *et al.* *Cell.* 2004, **116**, 541-550.
25. LINTHICUM KJ, ANYAMBA A, TUCKER CJ *et al.* *Science.* 1999, **285**, 397-400.
26. LOPEZ N, MULLER R, PREHAUD C *et al.* *J Virol.* 1995, **69**, 3972-3979.
27. MEEGAN JM, BAILEY CL. In: *The Arboviruses Epidemiology and Ecology*, IV, T.P. Monath (Ed), CRC, Boca Raton 1988, pp. 51-76.
28. MEEGAN JM. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1979, **73**, 618-623.
29. MORRILL JC, MCCLAIN DJ. In: *The viruses*, H. Fraenkel-Conrat and R.R. Wagner, Editors. Plenum Press: New York and London 1996, pp. 281-293.
30. MORRILL JC, PETERS CJ. *Vaccine.* 2003, **21**, 2994-3002.
31. MORVAN J, FONTENILLE D, SALUZZO JF *et al.* *Trans Royal Soc Trop Med Hyg.* 1991, **85**, 108.
32. MULLER R, SALUZZO JF, LOPEZ N *et al.* *Am J Trop Med Hyg.* 1995, **53**, 405-411.
33. NEUMANN G, ZOBEL A & HOBOM G. *Virology.* 1994, **202**, 477-479.
34. PAWESKA JT, BURT FJ & SWANEPOEL R. *J Virol Methods.* 2005, **124**, 173-181.
35. PETERS C, LINTHICUM K. In: *Handbook series in Zoonoses section B: viral zoonoses*, second edition. Boca Raton, FL: CRC Press 1994, pp. 125-138.
36. PREHAUD C, LOPEZ N, BLOK MJ *et al.* *Virology.* 1997, **227**, 189-197.
37. SALL AA, DE A ZANOTTO PM, VIALAT P *et al.* *Lancet.* 1998, **352**, 1596-1597.
38. SALL AA, DE A ZANOTTO PM, ZELLER HG *et al.* *J Gen Virol.* 1997, **78**, 2853-2858.
39. SALL AA *et al.*, *J Virol*, 1999. **73**(10): p. 8196-200.
40. SALL AA, THONNON J, SENE OK *et al.* *J Virol Methods.* 2001, **91**, 85-92.
41. SCHMALJOHN C and J.W. HOOPER, *Fields Virology*, ed. B.N. Fields and D.M. Knipe. Vol. 2. 2001, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 1447-1472
42. SHIMSHONY A, BARZILAI R. *Adv Vet Sci Comp Med.* 1983, **27**, 347-425.
43. SMITHBURN K. *Br J Exp Pathol.* 1949, **30**, 1-16.
44. SMITHBURN KC, HADDOW AL, GILLET JD. *Br J Exp Pathol.* 1948, **29**, 107-121.
45. STRUTHERS JK, SWANEPOEL R, SHEPHERD SP. *Virology.* 1984, **134**, 118-124.
46. SWANEPOEL R, COETZER JAW. In: *Rift Valley fever. Infectious diseases of livestock with special reference to southern Africa*, ed. J. Coetzer, G. Thompson, and R. Tustin. Cape Town: Oxford University Press Southern Africa 1994, pp. 688-717.
47. VIALAT P, BILLECOCQ A, KOHL A *et al.* *J Virol.* 2000, **74**, 1538-1543.
48. WOODS CW, KARPATI AM, GREIN T *et al.* *Emerging Infectious Dis.* 2002, **8**, 138-144.
49. YADANI FZ, KOHL A, PREHAUD C *et al.* *Am J Trop Med Hyg.* 1997, **56**, 265-272.
50. ZELLER HG, FONTENILLE D, TRAORE-LAMIZANA M *et al.* *Am J Trop Med Hyg.* 1997, **56**, 265-272



## L'ARMÉE COMBATTANTE FACE À LA MALADIE INFECTIEUSE L'exemple de la gangrène gazeuse pendant la Grande Guerre (1914-1918)

Christine DEBUE-BARAZER<sup>1</sup>

Centre de recherches historiques, Institut Pasteur, Paris

Parmi les complications des plaies de guerre, la gangrène gazeuse est l'une des plus cruelles surprises pour les équipes médicales chargées de soigner les blessés du premier conflit mondial. Elle frappe dès les premiers combats de l'automne 1914 et inquiète les chirurgiens à cause de l'ampleur et de l'intensité des symptômes développés par les soldats atteints de projectiles d'artillerie. Si cette maladie est connue depuis bien longtemps et fort bien décrite, elle reste rare en temps de paix et la plupart des chirurgiens du front sont incapables de la diagnostiquer et de la combattre, n'ayant jamais vu un seul cas dans leur pratique quotidienne. Le Service de santé militaire enregistre un taux de mortalité particulièrement alarmant : 50 % des blessés développant une gangrène gazeuse meurent ; ce taux est de 70 % d'après les chiffres des premiers combats. Un homme atteint sur deux, voire deux hommes sur trois succombent à cette maladie infectieuse aiguë, de nature mal connue, localisée surtout dans les parties molles (peau, tissus sous-cutanés, muscles). Les connaissances médicales de 1914 permettent d'affirmer qu'elle est le résultat de la prolifération de microorganismes produisant des gaz et induisant une nécrose extensive des tissus, associée à des signes généraux toxiques secondaires. La physiopathologie de l'infection reste cependant mal connue, partant, les conceptions médicales avancées dans les publications sont floues, voire extrêmement confuses. Les soldats meurent, soit des suites d'une « septicémie gangreneuse foudroyante », soit du choc consécutif au geste chirurgical mutilant et agressif que les chirurgiens tentent en dernier recours, soit encore d'une rechute imprévue du mal qui ne laisse au blessé qu'une courte rémission. Quand la maladie investit le corps blessé, le soldat est atteint par la blessure qui peut compromettre l'intégralité corporelle et par la maladie qui met en jeu le pronostic vital. Se pose alors à l'État-major de l'Armée un double problème : comment apporter des soins efficaces à la blessure, tout en évitant le développement de la maladie ? Évacuer le blessé dans des conditions sanitaires satisfaisantes, assurer un traitement précoce de sa plaie, éviter la mutilation d'un membre, soigner ou mieux, prévenir l'infection : le traitement de la blessure de guerre se révèle être un acte pluridisciplinaire auquel les autorités médico-scientifiques et le Service de santé militaire coopèrent conjointement.

Le traitement des plaies de guerre compliquées de gangrène gazeuse est un exemple qui illustre le combat mené par

les autorités militaires et médicales. Une lutte contre un ennemi d'une autre nature et d'une autre dimension s'organise : Il s'agit de comprendre la maladie gangreneuse et de mettre en place un dispositif de lutte efficace. D'abord il faut sérier les causes et analyser les circonstances du développement de la maladie, lesquelles permettront d'expliquer l'émergence de la gangrène gazeuse dans des conditions aussi intenses et aussi brutales. Ensuite, il faut mettre en place les dispositifs efficaces, tant sur le plan militaire que médical, pour prévenir ou soigner le mal ou, au moins, pour minimiser les conséquences dramatiques qu'il impose aux troupes.

### *Du corps blessé au corps malade : les représentations de la maladie*

Pendant les quatre années de guerre, parmi les blessés hospitalisés dans les formations sanitaires de l'Arrière, 82% ne présentent pas de complication infectieuse, 18% en développent (14% de complications locales et 4% de complications générales). Dans cette statistique, les cas de gangrène gazeuse représentent 3% de l'ensemble des complications infectieuses et 0,5% de l'ensemble des blessés ce qui est un pourcentage faible<sup>2</sup>. Cette pathologie dont la morbidité est faible inspire peu les journalistes de la grande presse<sup>3</sup>. L'opinion publique est donc mal informée sur la maladie, les familles n'imaginent pas le danger que peut courir le soldat blessé et c'est d'ailleurs ce qui fait espérer « la fine blessure », cette petite plaie en apparence bénigne qui éloignera momentanément le soldat du front et le mettra à l'abri de l'enfer quotidien des tranchées. Seuls, les médecins sont alertés par la mortalité importante de la gangrène gazeuse (en moyenne 52 %) qui signe à la fois sa gravité extrême et l'impuissance des soignants à la combattre.

Les médecins savent que ces petites lésions font le lit des grands désordres infectieux. Le premier signe clinique de la maladie est une douleur constrictive qui se réveille. Tandis qu'une odeur fétide se dégage de la plaie, le pansement s'imprègne d'une sérosité noirâtre qui s'écoule lentement. Un œdème envahissant se constitue autour de la partie blessée alors que la peau luisante, tendue, se teinte de marbrures caractéristiques. Difficulté respiratoire, augmentation du rythme cardiaque et troubles psychiques (angoisse, insomnie, excitation, incohérence dans le raisonnement ou logorrhée) signent rapide-

<sup>1</sup> Université Paris IV Sorbonne. Courriel : christine.debue@wanadoo.fr.

<sup>2</sup> On recense environ deux millions de blessés hospitalisés dans les formations de l'Arrière. Ces chiffres ne tiennent pas compte des blessés traités dans les formations chirurgicales de l'Avant ; ils ne fournissent donc qu'un ordre de grandeur relatif. Étude de statistiques chirurgicales, Guerre 1914/1918, *Les blessés hospitalisés à l'intérieur du territoire. L'évolution de leur blessure*, Ministère de la guerre, Direction du Service de santé, 2 tomes, Paris, imprimerie Nationale, 1924. Archives du Service de santé militaire du Val de Grâce.

<sup>3</sup> La presse et le Service de santé militaire. Archives du Service de santé militaire du Val de Grâce.



ment l'altération de l'état général et l'installation de la maladie. Il ne s'est passé que trois ou quatre heures depuis la blessure ; la douleur et l'œdème s'accroissent, la coloration de la peau s'intensifie, des phlyctènes apparaissent, des sphacèles attestent une nécrose tissulaire. Une fièvre très élevée peut apparaître et plonger le blessé dans un coma profond. Si l'état de choc s'installe, le pronostic vital est compromis. Pour le médecin, le blessé est un malade potentiel : le corps blessé est un corps malade en devenir.

Pour l'Armée et pour le Service de santé militaire, le corps blessé et le corps malade sont des corps inaptes au combat qu'il faut soigner et remettre rapidement sur les lignes de feu. La gangrène gazeuse est une maladie redoutable et la représentation que le Service de santé militaire s'en fait est funeste car c'est une complication mortelle des blessures de guerre. Les moyens déployés vont être deux types : militaires d'abord et médicaux ensuite. Comme préalable à l'élaboration de cette stratégie, le Service de santé militaire va mener une enquête minutieuse pour connaître les raisons qui peuvent expliquer l'émergence de la gangrène gazeuse durant ce conflit.

### Recherches sur l'étiologie de la maladie

En France, les connaissances bactériologiques acquises sur la gangrène gazeuse sont dues à PASTEUR qui, entre 1877 et 1881, isole et décrit un bacille anaérobie, le *Vibrion septique* responsable de la « septicémie gangreneuse ». L'expérimentation animale confirme les résultats pasturiens et le docteur Émile FORGUE, dans sa thèse d'agrégation, présente une vue d'ensemble de la septicémie gangreneuse en 1886<sup>4</sup>. En Allemagne, si l'équipe de Robert KOCH confirme les résultats de PASTEUR, elle conteste néanmoins les appellations, nomme la maladie « œdème malin » et le germe responsable « *bacille de l'œdème malin* ». Ce désaccord sémantique, témoin d'une querelle d'École, a pour conséquence de semer le doute. Si l'étiologie infectieuse n'est pas remise en cause, les hésitations sur l'identité de l'agent infectieux et sur la physiopathologie de la maladie alimentent le contenu de nombreuses publications scientifiques. Dans les années 1890, l'équipe allemande de FRAENKEL et WELCH montre que le *Vibrion septique* n'est pas le seul agent responsable de la gangrène gazeuse. Ils décrivent le *Bacillus phlegmonis capsulatus* que les Français VEILLON et ZUBER baptisent de leur côté *Bacillus perfringens* (1897). Vers 1900, il semble que la flore bactérienne responsable de la maladie soit complexe. Cependant, médecins et bactériologistes ne font pas le lien entre la

diversité des formes cliniques de la maladie et les différents germes colonisant les plaies. Puis, les recherches vont bientôt se tarir. Force est d'admettre qu'en dehors du champ de bataille, la gangrène gazeuse est une complication rare qui sombre peu à peu dans l'oubli.

Les combats de septembre 1914 déversent dans les formations sanitaires des centaines de blessés dont les plaies s'infectent gravement. Les médecins croient reconnaître la gangrène gazeuse parmi les pathologies qu'ils rencontrent, mais elle se présente avec des formes cliniques qu'ils peinent à reconnaître. Certains pensent à l'émergence d'une nouvelle maladie. Quoi qu'il en soit, en août 1914, ils ne sont pas préparés à traiter des plaies de guerre si gravement infectées. Le médecin Aide-major Noël FIESSINGER fait un constat amer : « On nous a dit : "Faites un badigeonnage à la teinture d'iode. Ne touchez pas à la plaie. Fermez-la au besoin. Appliquez un pansement aseptique. Emballez et expédiez. Tout ira bien". Et tout est allé mal. On a vu apparaître des gangrènes gazeuses et les grandes septicémies<sup>5</sup> ».

Au mois de septembre 1914, quelques jours après la bataille de la Marne le Médecin-chef du Quartier Général Anglais, surpris par le nombre considérable de cas de gangrène gazeuse observés chez les blessés britanniques, demande à Émile ROUX, Directeur de l'Institut Pasteur de Paris, qu'une enquête soit menée afin de déterminer l'agent pathogène de la maladie. Les pasturiens Michel WEINBERG et Pierre SÉGUIN s'attellent à cette tâche<sup>6</sup>. Ils procèdent à une investigation de la flore bactérienne colonisant les plaies de guerre. Le diagnostic bactériologique complète le diagnostic clinique et apporte une explication rationnelle au polymorphisme clinique de la gangrène gazeuse. Dans le courant de l'année 1915, à l'Institut Pasteur, Michel WEINBERG et Pierre SÉGUIN mettent en évidence l'existence du *Bacillus œdematiens*. De son côté, Ernest SACQUÉPÉE<sup>7</sup> décrit le *Bacillus bellonensis*. Il apparaît alors que les différentes formes cliniques les plus caractéristiques de la gangrène gazeuse sont dues à l'envahissement préférentiel de la plaie par l'un des quatre germes décrits (*vibrion septique*, *Bacillus perfringens*<sup>8</sup>, *Bacillus œdematiens* et *Bacillus bellonensis*). Des associations microbiennes complexes<sup>9</sup> (variables en qualité et en proportion) permettent, quant à elles, d'expliquer tout l'éventail des formes cliniques intermédiaires que les cliniciens ne comprenaient guère jusque-là<sup>10</sup>.

Les bactériologistes ont clairement établi l'étiologie infectieuse de la gangrène gazeuse. Cependant d'autres facteurs sont pris en compte par le Service de santé militaire.

<sup>4</sup> FORGUE (Émile), *Des septicémies gangreneuses*, Thèse d'agrégation de médecine (chirurgie), Paris, 1886.

<sup>5</sup> FIESSINGER (Noël), « Évolution anatomique et bactériologique des plaies de guerre », *La pratique de la chirurgie de guerre aux Armées*, fascicule 1, Paris, Vigot, 1916.

<sup>6</sup> WEINBERG (M), SÉGUIN (P), *La gangrène gazeuse. Bactériologie. Reproduction expérimentale. Sérothérapie*, Paris, Masson, 1918, 442 p.

<sup>7</sup> Ernest SACQUÉPÉE, bactériologiste, Médecin Principal de 2<sup>ème</sup> classe.

<sup>8</sup> WELCH et NUTTAL en font la description en 1892.

<sup>9</sup> SACQUÉPÉE (Ernest), « La gangrène gazeuse », Conférence faite au cercle militaire, 19 janvier 1925. Archives du Service de santé militaire du Val de Grâce.

<sup>10</sup> *Les Archives de médecine et de pharmacie militaires*, répertorient 145 articles consacrés à la chirurgie de guerre en France pour le deuxième semestre de 1914. Entre les mois d'octobre et décembre 1914, pas moins d'une dizaine d'articles proposent un traitement contre « la gangrène gazeuse » ou « les infections gangreneuses » ou bien encore « l'érysipèle bronzé », « les blessures gangreneuses » etc. Les titres de ces publications montrent que les médecins ne s'accordent ni sur une dénomination, ni sur une définition de la pathologie qu'ils entendent soigner.



Il convient tout d'abord d'examiner les caractéristiques des blessures de guerre. Le pourcentage de blessures dues aux divers agents vulnérants s'est modifié par rapport aux conflits antérieurs : d'une prédominance de blessures par balles, on est passé à une prédominance de blessures par éclats. Pour l'année 1917, on note environ 60% de blessures par éclats d'obus, contre 10% de blessures par balles ; 30 % des blessures sont dues aux armes blanches et aux gaz asphyxiants<sup>11</sup>. L'éclat d'obus, à la différence de la balle, s'encapuchonne dans le tissu musculaire qu'il déchire et dilacère. Il se comporte comme un emporte-pièce et introduit dans le tissu qu'il pénètre une bourre de débris vestimentaires, de boue et autres déchets infectés, créant un milieu favorable au pullulement des germes. Les germes anaérobies de la gangrène gazeuse se développent facilement dans ce milieu contus, profond, à peu près clos et borgne, où l'oxygène de l'air est rare, voire totalement absent<sup>12</sup>. Les deux tiers des blessures concernent les membres supérieurs et inférieurs dans des proportions sensiblement identiques (31,6% pour les membres supérieurs et 35,8% pour les membres inférieurs, soit au total 67,4% des blessures, 32,6 % des blessures concernent le tronc et la tête). La gangrène gazeuse se développe préférentiellement au membre inférieur, dans 75% des cas en moyenne. Les membres supérieurs sont touchés par une pathologie de forme moins grave et de meilleur pronostic. Cette proportion s'explique par les conditions d'hygiène déplorable qui sont un deuxième facteur favorisant l'émergence de la gangrène gazeuse. Quand les tranchées sont inondées, les latrines débordent, les matières fécales et urinaires se répandent entraînant avec elles une multitude de germes responsables de maladies virales, bactériennes ou parasitaires (fièvre typhoïde, choléra, dysenteries, ankylostomiase), mais aussi de germes intestinaux saprophytes, dangereux dans certaines conditions. Le fond des tranchées peut se transformer en ruisseau de boue où les hommes pataugent jusqu'aux genoux. Les germes telluriques et fécaux imprègnent le bas des vêtements souillés de terre, et colonisent les téguments des membres inférieurs. Ainsi, une petite plaie même bénigne, appelle l'infection, ceci explique la fréquence et la gravité des gangrènes gazeuses au niveau des membres inférieurs.

A la demande de Justin GODART, Sous-secrétaire d'État du Service de santé militaire français, le pasteurien Claudius RÉGAUD, Médecin Major de 1<sup>ère</sup> classe, rédige un rapport sur le fonctionnement des évacuations et l'hospitalisation sur place des grands blessés. Il y dénonce deux grandes anomalies relatives à un défaut d'organisation du Service de santé<sup>13</sup>. Il y a tout d'abord un défaut d'organisation structurelle. La zone de

l'Avant souffre du nombre trop réduit de formations sanitaires. Très vite encombrées, elles sont contraintes aux évacuations précoces et massives vers l'Arrière. L'infection potentielle d'une blessure d'apparence bénigne peut se transformer, pendant le transport, en infection avérée grave. De plus, les évacuations s'organisent mal : le triage des blessés est aléatoire et les convois très lents. Le second problème soulevé par Claudius RÉGAUD concerne la mauvaise qualité des soins apportés au blessé. Dans les formations chirurgicales avancées, les chirurgiens ont besoin de collaborateurs compétents pour les seconds. Or, les médecins disponibles ne sont pas tous chirurgiens, beaucoup manquent de pratique pour traiter les blessures. La qualité et la pertinence des soins s'en ressentent. De plus, le concept de chirurgie « conservatrice et retardée », érigée jusque-là en dogme par les médecins militaires est à revoir complètement. La responsabilité de l'Armée dans l'incidence de la gangrène gazeuse dans les troupes est une évidence qui ne sera contestée à aucun niveau de l'État-major. Le Docteur RÉGAUD propose donc une profonde réorganisation du Service de santé militaire.

### *Premières mesures prophylactiques mises en place par l'Armée*

Le 21 août 1916, Justin GODART crée au Ministère de la guerre la Commission Permanente de la gangrène gazeuse ; elle doit rassembler toutes les informations concernant cette pathologie<sup>14</sup>. Les premières mesures prises concernent d'une part la réorganisation des évacuations qui doivent être moins systématiques et réalisées de façon rationnelle après un triage des blessés et d'autre part la mise en place de soins spécifiques et efficaces à l'Avant et à l'Arrière par des équipes médicales compétentes.

Quand le Service de santé militaire comprend combien les évacuations massives et mal conduites ont un effet délétère sur l'incidence de la gangrène gazeuse, l'État-major renforce les moyens d'hospitalisation dans la zone des Armées pour traiter les blessés sans délai. Près des lignes de feu, le nombre des postes chirurgicaux avancés est augmenté,<sup>15</sup> les ambulances se perfectionnent et les Hôpitaux d'Origine d'Étape (H.O.E.)<sup>16</sup> se multiplient près des gares de triage. Leur capacité d'accueil s'est considérablement accrue à partir de 1915 et le plateau technique dont ils disposent permet d'oser des actes médicaux plus audacieux sur des blessés intransportables (chirurgie abdominale ou thoracique). Ainsi, l'augmentation du nombre de formations sanitaires provoque une chute du nombre moyen d'évacuations. De 98.000 évacuations par mois au cours du dernier semestre de 1914, on passe à 31.000 au cours de 1917. Les

<sup>11</sup> Statistique de la guerre 14-18, *op.cit.* Centre de documentation du Val de Grâce.

<sup>12</sup> Voir en particulier les travaux de POLICARD (Albert), *Evolution de la plaie de guerre*, Paris, Masson, 1918 et WEINBERG (M), SÉGUIN (P), *op.cit.*

<sup>13</sup> Rapport du Médecin Major de 1<sup>ère</sup> classe RÉGAUD, 22 août 1915, Archives du Service de santé militaire du Val de Grâce.

<sup>14</sup> Officiellement créée le 17 août 1916, cette commission médicale est sous la présidence du Médecin Principal de 1<sup>ère</sup> classe ROUGET, Professeur au Val de Grâce. Archives du Service de santé militaire du Val de Grâce.

<sup>15</sup> Rapport de la Commission Permanente de la gangrène gazeuse, décembre 1916. Archives du Service de santé militaire du Val de Grâce.

<sup>16</sup> Les H.O.E., créés dès 1914, ont une triple fonction : recueillir tous les blessés et malades arrivant du front et préalablement triés, intervenir sur les blessés intransportables, assurer les évacuations dans de bonnes conditions des blessés en provenance des ambulances.

bénéfices de ce changement sont à verser tant au profit des blessés que de l'Armée. La précocité des soins efficaces sur place prévient en partie les risques d'infection, les soldats sont susceptibles de guérir plus vite donc de réintégrer les troupes plus rapidement. L'Armée met ainsi en place des mesures prophylactiques en jouant sur la rapidité de la prise en charge médicale d'un plus grand nombre de blessés. Une course contre la montre est engagée entre les équipes médicales et le microbe. L'Armée se rend compte combien le rapport au temps est une donnée fondamentale dans ce combat contre la maladie.

Des soins efficaces ne peuvent être prodigués que par un personnel médical compétent. Deux unités pilotes en matière de formation professionnelle et de perfectionnement des techniques de soins médicaux et chirurgicaux retiennent l'attention du Service de santé militaire. C'est tout d'abord « l'Hôpital temporaire N° 21 » d'Alexis CARREL qui voit le jour à Compiègne en 1914. Avec Henry Drysdale DAKIN, CARREL met au point un traitement efficace des plaies de guerre par la méthode chimique qui porte leur nom (méthode CARREL-DAKIN)<sup>17</sup>. La deuxième formation, est l'ambulance *Océan* du Professeur DEPAGE fondée à La Panne en Belgique. Le Professeur DEPAGE impose une unité de doctrine thérapeutique dans tous les services qu'il dirige. Un suivi thérapeutique jusqu'à guérison complète des blessures permet, selon lui, de se faire une opinion raisonnée sur la valeur d'une méthode thérapeutique. Ainsi la méthode de CARREL-DAKIN pour le traitement des plaies de guerre y est appliquée de façon systématique. Les moyens techniques et financiers dont dispose cette formation assurent une grande amplitude d'action dans les traitements : appareils, instruments divers, matériel stérilisé, gants, blouses... Alexis CARREL fait appel à l'aide privée américaine par le biais de la fondation Rockefeller; de même, le Professeur DEPAGE recueille des fonds de Hollande, d'Angleterre et des États-Unis. En revanche, les moyens manquent à l'Armée française pour reproduire à grande échelle ces modèles mais Justin GODART invite les Directeurs du Service de santé à les visiter, à s'en inspirer, et à organiser des cours de perfectionnement pour les médecins. Avec de meilleures méthodes de traitement et de pansement des plaies de guerre, les médecins seront à même de lutter efficacement contre la gangrène gazeuse<sup>18</sup>.

### Traitements proposés par le corps médical

Au début de la guerre, les chirurgiens du front recourent à l'amputation faute d'avoir pu traiter à temps une blessure. Le succès thérapeutique de ce traitement mutilant est loin d'être complet car, si l'exérèse des tissus infectés n'est pas totale, la

gangrène peut récidiver. En outre, le choc opératoire lui-même peut être mortel<sup>19</sup>. *Le débridement chirurgical* consiste à pratiquer au bistouri de larges ouvertures dans les plaies contuses en éliminant les tissus morts, nécrosés, en voie de putréfaction ou déjà infectés ; un nettoyage antiseptique minutieux de la plaie est impératif. L'utilisation des *antiseptiques* est un sujet très discuté et controversé pendant cette guerre. Parmi le catalogue des substances employées, quelques produits à usage externe retiennent l'attention. L'eau oxygénée, l'éther, l'iode et le formol sont utilisés massivement mais l'expérience quotidienne démontre que leur efficacité est limitée par leur toxicité ou par



Photo 1. Plaie de pied. Traitement par la méthode Carrel-Dakin. Photothèque des Archives du Musée du Service de santé militaire du Val de Grâce de Paris.

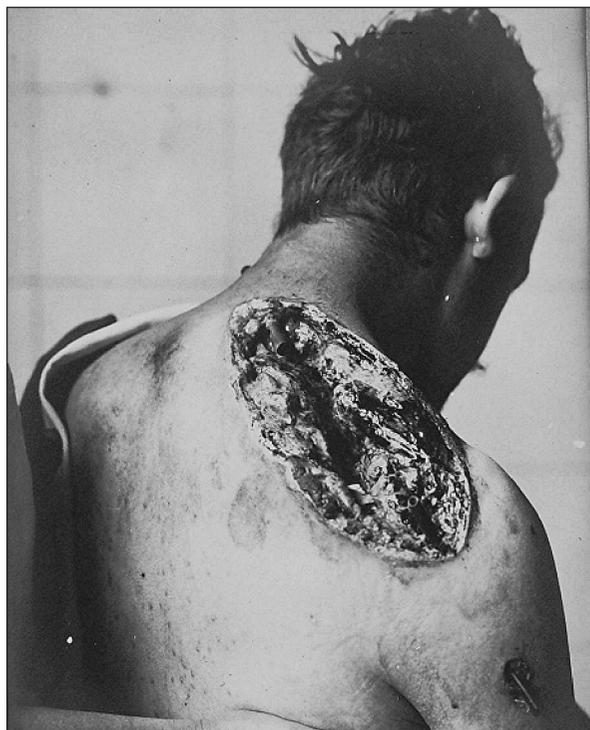


Photo 2. Plaie d'épaule. Traitement par la méthode Carrel-Dakin (les tubulures pour le drainage sont visibles). Photothèque des Archives du Musée du Service de santé militaire du Val de Grâce de Paris.

<sup>17</sup> CARREL (Alexis), « Les principes de la technique de la stérilisation des plaies », *Archives de médecine et de pharmacie militaires*, t. 65, Paris, janvier 1916.

<sup>18</sup> Note de Justin GODART, 25 mai 1916. Archives du Service de santé militaire du Val de Grâce.

<sup>19</sup> La mortalité au cours des interventions mutilantes est toujours élevée (entre 36 et 50%) et la récurrence de la maladie est fréquente.



leur faible coefficient de pénétration dans les anfractuosités des plaies contuses. Par conséquent, ils ne peuvent être envisagés que comme des adjuvants du traitement chirurgical par *débridement*, qui est seul capable de parer la blessure pour la rendre plus réceptive à l'action stérilisante des substances chimiques.

Une méthode est reconnue par la commission permanente de la gangrène gazeuse : c'est la méthode de CARREL-DAKIN. Le soluté mis au point par DAKIN doit impérativement être employé selon un procédé d'irrigation continu, à l'aide de petites tubulures perforées en caoutchouc introduites directement dans les anfractuosités de la plaie<sup>20</sup>. Ce procédé assure un *drainage permanent* de la blessure qu'il faut prolonger pendant trois à cinq jours pour obtenir une bonne stérilisation de la plaie. Ce n'est pas la substance employée qui est réellement innovante mais le procédé de drainage qui va modifier le pronostic des plaies de guerre. Pourtant, la méthode ne fait pas l'unanimité. Quand le Professeur TUFFIER, chirurgien consultant, fait parvenir une circulaire dans les Armées pour recommander la méthode « CARREL-DAKIN », cela provoque des débats houleux dans les Sociétés savantes où il y a quelques interventions retentissantes. Le 5 janvier 1916, le Professeur BROCA, du haut de la tribune de la Société de chirurgie, va jusqu'à lancer : « (...) *Et nous apporter cela d'Amérique, laissez-moi rire !* »<sup>21</sup>. En Angleterre, on n'accueille pas le procédé avec plus d'enthousiasme. Sir A. WRIGHT, médecin Colonel dans l'Armée britannique ne déclare-t-il pas : « *Le traitement des blessures infectées par les moyens antiseptiques est illusoire et la croyance en leur efficacité est fondée sur un raisonnement faux. (...) En fait, si un antiseptique efficace pour les blessures de guerre était trouvé, il y aurait lieu de l'annoncer dans tous les journaux du soir.* » La méthode CARREL/DAKIN employée scrupuleusement selon les principes de ses concepteurs permet de sauver des membres et des vies.

Durant l'année 1915, les bactériologistes vont orienter leurs travaux vers la mise au point de sérums et de vaccins spécifiquement anti-gangreneux. La tâche est ardue puisque plusieurs germes sont responsables de la pathologie. Michel WEINBERG met au point deux sérums : l'un anti-*perfringens*, l'autre anti-*vibrion septique*, ainsi qu'un vaccin anti-*perfringens*. Ses résultats expérimentaux sont très prometteurs, mais les essais sur les blessés ne sont pas concluants. Et pour cause : Michel WEINBERG et Pierre SÉGUIN découvrent l'existence d'un autre germe : le *Bacillus œdematiens*, tandis qu'Ernest SACQUÉPÉE décrit le *Bacillus bellonensis*. Deux nouveaux sérums corres-

pondants à ces deux germes sont alors fabriqués<sup>22</sup>. La Commission Permanente de la gangrène gazeuse conclut en décembre 1916 à l'inefficacité des sérums employés. Néanmoins, une vaste campagne de sérothérapie préventive et curative est lancée dans l'Armée. Les résultats semblent encourageants. Ces essais tardifs sont interrompus par l'Armistice et leur interprétation laissée en suspend. Du point de vue curatif, on ne peut pas conclure au succès de la sérothérapie qui n'est qu'un adjuvant à l'intervention chirurgicale. Du point de vue préventif, en revanche, les essais sont beaucoup plus encourageants, mais ils ne satisfont pas aux espoirs que les chercheurs avaient nourris, faute d'approvisionnements suffisants en sérum. Quant à la vaccinothérapie, elle a été abandonnée étant donnée la difficulté de mettre au point un vaccin contre l'ensemble des germes incriminés dans la pathologie gangreneuse.

Même si la gangrène gazeuse est une pathologie rare dont on parle peu en 1915 ou avec moins d'émoi que de la tuberculose, de la diphtérie ou du tétanos, force est de reconnaître qu'elle a amorcé toute une série de mesures de prévention et de traitement au sein du Service de santé militaire pendant le premier conflit mondial. Quand ce mal ne tue pas, il rend à la société des mutilés, des estropiés, des hommes marqués par les stigmates d'une blessure qui les a fait souffrir dans leur chair et dans leur dignité, les privant parfois de leur intégrité corporelle. C'est une maladie très invalidante. Elle affecte le blessé que l'on mute parfois, elle affecte aussi l'Armée amputée d'une partie de son effectif combattant. Enfin, c'est la société toute entière qui est touchée, contrainte d'intégrer ses invalides de guerre. L'étude cette maladie, de ses représentations et des mesures qui ont été mises en place durant le conflit pour lutter contre elle, est représentative du combat que le Service de santé militaire a mené contre les maladies infectieuses. Au cours de cette période 1914/1918, c'est l'armistice qui est la meilleure arme contre cette pathologie du champ de bataille. Ce ne sera pas avant l'avènement des sulfamides en 1935, puis surtout des antibiotiques en 1941 et l'utilisation de l'oxygénothérapie hyperbare (années 1950), que l'on parviendra à combattre efficacement la maladie. Pour autant, la gangrène gazeuse reste une maladie mortelle, elle surprend encore de nos jours les médecins par son évolution inopinée qui conduit à un diagnostic tardif, lequel compromet le pronostic vital. La lutte contre la gangrène gazeuse reste une course contre le temps, ce que les médecins de 1915 avaient déjà parfaitement compris et subi.

<sup>20</sup> Le soluté de DAKIN est une solution d'hypochlorite de soude (eau de Javel) neutralisée par de l'acide borique.

<sup>21</sup> DELBET (Pierre), « Action de certains antiseptiques sur le pus », *Bulletins et mémoires de la Société de chirurgie de Paris*, t. 42, N°1, 5 janvier 1916.

<sup>22</sup> Ces deux germes sont-ils identiques ? La question est tranchée par l'Institut Pasteur qui conclut à l'existence de deux germes différents. Ces différents contribuent à ralentir le déroulement des expérimentations.



## ***CLOSTRIDIUM PERFRINGENS***

### **- Une bactérie armée de puissantes toxines -**

**GENRE CLOSTRIDIUM**, bacille Gram positif, anaérobie mais aérotoleérant, sporulé. /Espèce *perfringens*/. Ce gros bacille (1 à 2 µm de diamètre), immobile, sporule uniquement sur des milieux spéciaux de sporulation, glucidolytique (dont glucose et lactose), protéolytique, très gazogène, se cultive dans un large intervalle de température, de 15 à 50°C, (optimum 45°C) et secrète de nombreuses enzymes hydrolytiques (protéases, gélatinases, glucosidases, DNAses, hyaluronidase, neuraminidase, uréase) et toxines<sup>1</sup>.

**GÉNOME**. Un chromosome de 3.031.430 bp codant pour 2680 protéines et 10 gènes d'ARN ribosomiaux (souche S13) et une grande diversité de plasmides<sup>2</sup>. Le génome contient notamment les gènes de sporulation et de nombreuses enzymes de fermentation anaérobie. Cependant, les gènes de la chaîne respiratoire et, la plupart de ceux codant pour la biosynthèse des acides aminés sont manquants. De ce fait, *C. perfringens* se cultive de préférence sur des milieux complexes, notamment à base de peptones. Dans les conditions optimum, le temps de doublement est de 3 à 5 min.

**HABITAT**. Bactérie très ubiquitaire dans l'environnement (sol, poussière, lisier, sédiments...), fréquemment présente dans le contenu intestinal de l'homme ou des animaux sains, mais en faible nombre.

### **TOXINES**

#### ● Localisation chromosomique des gènes

- Toxine α (phospholipase) identifiable par le grand halo d'hémolyse autour des colonies sur gélose au sang de mouton et l'opalescence sur gélose au jaune d'œuf. Son gène est localisé sur le chromosome et elle est produite par toutes les souches de *C. perfringens*. C'est la principale toxine responsable des lésions de myonécrose.
- Hémolysine thêta (θ) (ou perfringolysine) à l'origine d'un halo d'hémolyse totale débordant peu les colonies. Son gène est chromosomique. C'est une toxine formant des pores à travers les membranes cellulaires.

#### ● Gène chromosomique ou plasmidique

- Entérotoxine, gène chromosomique ou plasmidique, présent chez environ 6% des souches. Contrairement aux autres toxines qui sont synthétisées au cours de la phase exponentielle de croissance, elle est produite uniquement au cours de la sporulation. Elle est responsable de l'intoxication alimentaire à *C. perfringens*.

● **Gènes plasmidiques**. Les gènes des autres toxines sont localisés exclusivement sur divers plasmides, dont la distribution variable selon les souches, rend compte des différents toxinotypes de *C. perfringens*. Il faut souligner que la diversité des toxinotypes identifiés actuellement est plus abondante que les types classiquement notés de A à E.

- Toxines β1 et β2 à l'origine de nécrose de la paroi intestinale, principalement chez les animaux.
- Toxine epsilon (ε). Elle augmente la perméabilité vasculaire causant des œdèmes et agit sur divers organes, notamment rein et cerveau où elle stimule la libération de glutamate se traduisant par des symptômes convulsifs. C'est la principale toxine responsable d'entérotoxémie du bétail, notamment des ovins.
- Toxine iota (ι). C'est une toxine binaire composée de deux chaînes protéiques indépendantes qui altère le cytosquelette d'actine et les jonctions intercellulaires. Elle est responsable d'entérite hémorragique et d'entérotoxémie.

L'activité des toxines β et ε est essentiellement basée sur la formation de pores dans les membranes cellulaires, alors que la toxine iota est endocytosée dans les cellules cibles. Son composant enzymatique, qui est libéré dans le cytosol modifie les monomères d'actine, ce qui se traduit par une dépolymérisation de l'ensemble des filaments d'actine.

**PATHOLOGIE**. *C. perfringens* n'est pas une bactérie invasive pour les cellules saines et cette bactérie profite de la voie orale pour coloniser le contenu intestinal, sous certaines conditions généralement liées à une perturbation de la flore digestive, ou d'une effraction du tégument ou des muqueuses pour se développer dans les tissus sous-jacents. Une plaie profonde favorisant une anaérobiose et la présence de tissus nécrosés lors de contusion par exemple, sont propices à *C. perfringens*. Les toxines libérées lors de sa multiplication, voire de sa sporulation (entérotoxine), agissent directement sur la muqueuse intestinale (entérite, entérite nécrotique et/ou hémorragique) ou les tissus musculaires et conjonctifs (gangrènes souvent gazeuses). Certaines atteignent par voie sanguine (toxémie) des organes à distance (myocarde, rein,...) provoquant un état de choc et une mort rapide.

*Michel Robert POPOFF<sup>3</sup>, Institut Pasteur, Paris*

<sup>1</sup> PETIT L, GIBERT M & POPOFF MR (1999). *Clostridium perfringens*: toxinotype and genotype. *Trends Microbiol*, 7, 104-110.

<sup>2</sup> SHIMIZU T, OHTANI K, HIRAKAWA H, OHSHIMA K, YAMASHITA A, SHIBA T, OGASAWARA N, HATTORI M, KUHARA S & HAYASHI H (2002). Complete genome sequence of *Clostridium perfringens*, an anaerobic flesh-eater. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 99, 996-1001.

<sup>3</sup> Unité postulante de recherche et d'expertise Bactéries anaérobies et toxines, Institut Pasteur.



## VIE DE L'ASSOCIATION

### I. COMMISSION DES ACTIVITÉS CULTURELLES

#### A. VISITES

La commission des Activités culturelles propose, pour le 2<sup>ème</sup> trimestre 2006, la visite-conférence de l'exposition « **INGRES** » au Musée du Louvre, *le vendredi 12 mai 2006 après-midi*.

Inscription auprès de l'Association.

Les programmes des Activités culturelles ne sont envoyés qu'aux personnes qui en font la demande. N'hésitez pas à nous faire connaître votre intérêt pour ces annonces de loisirs culturels.

#### B. VISITE DE L'INSTITUT DE FRANCE : RECTIFICATIF

Le lendemain de l'Assemblée générale de notre Association, un certain nombre de membres ont eu le privilège de visiter l'Institut de France. Cette visite a été relatée dans le Bulletin n° 185, pages 181-182 par Mme et M. le Docteur Edmond LERESCHE qui ont apporté une précision historique importante sur le rôle de la Suisse dans le financement de la campagne

d'Égypte conduite par Bonaparte en 1798. Ce texte avait été mis en note de bas de page et, malheureusement, cette note n'a pas été prise en compte par l'imprimeur. Nous leur présentons nos excuses et reproduisons ci-dessous le paragraphe concerné (page 182, 1<sup>ère</sup> colonne, 3<sup>e</sup> paragraphe), ainsi que la note placée maintenant à la suite du texte précédent :

...

« Maintenant, dans le cénacle où siègent les Académiciens, près de la majestueuse statue de Napoléon 1<sup>er</sup>, 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'Égypte en 1798. **Pour le financement de cette campagne, il est avéré historiquement que les fonds provenaient des trésors de Berne (le plus important) et de Zurich, transportés à Paris dans les premiers mois de 1798** ».

### II. ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE DE FORMATION CONTINUE « REGAIN »

La Commission " Regain " vous informe que des places sont encore disponibles pour les stages ci-dessous. Voir conditions et Bulletin d'inscription dans le Bulletin n° 185, p. 183-184.

#### » 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 demi-journée, sur rendez-vous.*

#### » 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<sup>er</sup> - 15 juin 2006 à l'Institut Pasteur. 20 participants.*

### III. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 12 janvier 2006, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association les stagiaires et lauréats dont les noms suivent :

- Mlle Tatyana MAKUSHOK, scientifique de nationalité biélorusse, cours de Génétique cellulaire et moléculaire (2005),

- Mlle Ana-Maria NAVARRETE, microbiologiste de nationalité colombienne, cours d'Immunologie approfondie (2005-2006)  
- Mlle Aditi VARTHAMAN, scientifique de nationalité indienne, cours d'Immunologie approfondie (2005-2006).



## IV. ENTRAIDE

### A. EMPLOI<sup>1</sup>

#### 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. PARTS DE LABORATOIRE

- Médecin biologiste-anapathologiste (AAEIP) cède, pour juillet 2007, 33 % des parts SEL (2 sites, 4 directeurs). Ecrire à l'AAEIP qui transmettra.

### D. 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 !*

## V. ANNUAIRE : Modifications ou compléments

- Docteur René COURTADE, résidence Les Pléiades, 12 rue Reine Jeanne, 83000 Toulon
- Docteur François FLYE SAINTE MARIE : 37 avenue de Strasbourg, 33200 Bordeaux Caudéran ; courriel : fflye.aix@wanadoo.fr
- Docteur Gérard GRAGNIC : courriel : gragnicgerard@wanadoo.fr
- Docteur Edouard LEFEVRE, 150 avenue Imer, 83370 Saint Aygulf. Tél. 04 94 81 29 30. Courriel : ec.lefevre@wanadoo.fr  
Cours : Micr. 66, Imm. gale & séro. 66 - Dir. labo., Retr. - Doct.Vét. - IEMVT
- Jean-Paul MOREAU : 58 rue Uniec Vraz, Suscinio, 56370 Sarzeau
- Docteur Alexandra RALLI : Chemin de Sous-Caran, 39 A, 1245 Collonge-Bellerive (Suisse) ; courriel : alexandra.ralli@club-internet.fr
- M. Jacques RICHAUD : 6 rue d'Harcourt, 76000 Rouen
- Docteur Alain VERTES : Kyoto-fu, Kizu-cho, Soraku-gun - Kabutodai, 1-chome, 2-banchi 16-405, Japan 619-0224 ; courriel : alain\_vertes@yahoo.fr

## 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 €.

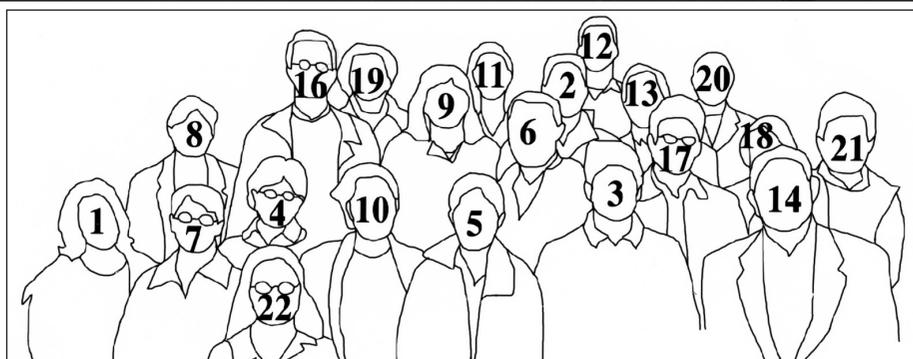
<sup>1</sup> La publication de chaque annonce est gratuite pour tous les membres de l'Association à jour dans le règlement de leur cotisation annuelle. Elle est faite dans deux numéros successifs et, à la demande expresse de l'annonceur, dans un troisième Bulletin.



## NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

### I - ENSEIGNEMENT

#### ■ LES ÉLÈVES DU COURS "BACTÉRIOLOGIE MÉDICALE" ET LEURS ENSEIGNANTS - 14 FÉVRIER - 8 AVRIL 2005

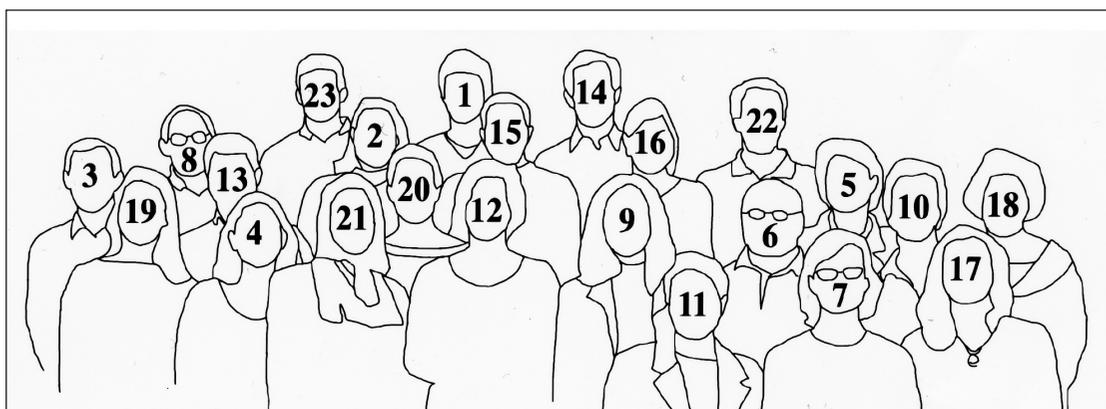


- |   |  |
|---|--|
| 1. <b>BENNANI-CHAOUI Bahia</b> (Maroc)      | 12. <b>OUATTARA Siaka</b> (Burkina Faso)                               |
| 2. <b>CARDINAL Eric</b>                     | 13. <b>PAUL Gérard</b> (*) (Groupe Hosp. Cochin-SVP-Paris)             |
| 3. <b>COURTIN François</b>                  | 14. <b>PHILIPPON Alain</b> (*) (Groupe Hosp. Cochin-SVP-Paris)         |
| 4. <b>GOVINDIN Mariannick</b> (IP)          | 15. <b>POYART Claire</b> (*) (Groupe Hosp. Cochin-SVP-Paris) (Absente) |
| 5. <b>HEM Sopheak</b> (Cambodge)            | 16. <b>ROULEAU Etienne</b>   |
| 6. <b>JUTCHA Florent Duclerc</b> (Cameroun) | 17. <b>SEKHSOKH Yessine</b> (Maroc)                                    |
| 7. <b>KIREDJIAN Martine</b> (IP)            | 18. <b>SERVAIS Christine</b> (IP)                                      |
| 8. <b>LEQUEUTRE Isabelle</b> (IP)           | 19. <b>THEODOSE Rafaëlle</b>   |
| 9. <b>MILLOT Muriel</b>                     | 20. <b>TOUKAM Michel</b> (Cameroun)                                    |
| 10. <b>NGANDJIO Antoinette</b>              | 21. <b>TRIEU-CUOT Patrick</b> (IP)                                     |
| 11. <b>OGIER DESSERREY Agathe</b>           | 22. <b>UHM Sunghael</b> (Corée)  |

(\*) Enseignants



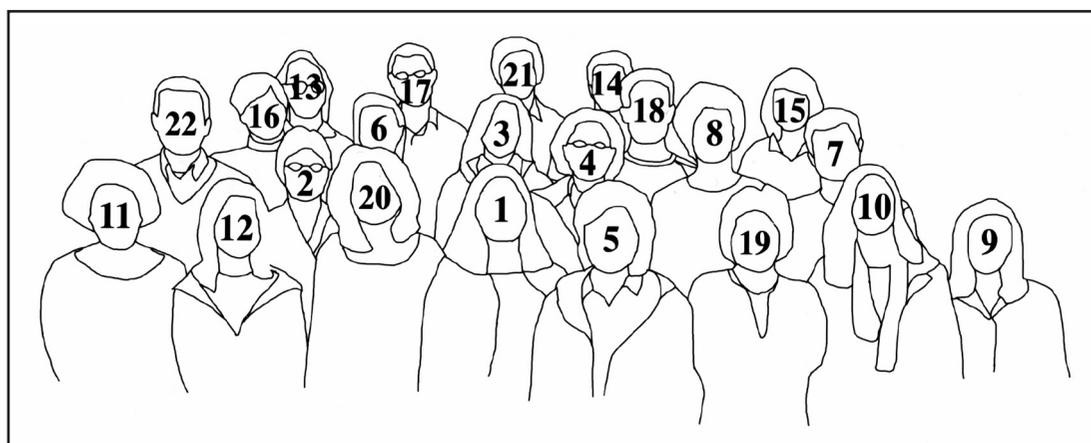
■ **LES ÉLÈVES DU COURS "MYCOLOGIE MÉDICALE"  
ET LEURS ENSEIGNANTS**  
- 28 FÉVRIER - 8 AVRIL 2005



- |  |   |
|--|---|
| 1. <b>AJZENBERG Daniel</b>                           | 12. <b>HARISPE Laura</b> ( <i>Uruguay</i> )                         |
| - ALMOUSSA Murielle ( <i>IP</i> ) ( <i>absente</i> ) | 13. <b>HOINARD Damien</b> ( <i>IP</i> )                             |
| 2. <b>CLAVEL Sandrine</b> ( <i>IP</i> )              | 14. <b>LORTHOLARY Olivier</b> ( <i>IP &amp; Hôp. Necker/Paris</i> ) |
| 3. <b>DANAOUI Eric</b> ( <i>IP</i> )                 | 15. <b>MINTA Daouda Kassoum</b> ( <i>Mali</i> )                     |
| 4. <b>DESNOS Marie</b> ( <i>IP</i> )                 | 16. <b>de MONBRISON Frédérique</b>                                  |
| 5. <b>DROMER Françoise</b> ( <i>IP</i> )             | 17. <b>NARVAEZ Maria</b> ( <i>Espagne</i> )                         |
| 6. <b>EVI Jean Bedel</b> ( <i>Côte d'Ivoire</i> )    | 18. <b>NUGUES Viviane</b> ( <i>IP</i> )                             |
| 7. <b>FAUSSART Alexandra</b>                         | 19. <b>RAOUX Dorothée</b> ( <i>IP</i> )                             |
| 8. <b>GANTIER Jean-Charles</b> ( <i>IP</i> )         | 20. <b>ROSELLO Eva</b> ( <i>Espagne</i> )                           |
| 9. <b>GARCIA HERMOSO Dea</b> ( <i>IP</i> )           | 21. <b>SADEGHI Golnar</b> ( <i>Iran</i> )                           |
| 10. <b>GAY-ANDRIEU Françoise</b>                     | 22. <b>STERKERS Yvon</b>  |
| 11. <b>HAMROUNE Zohra</b> ( <i>Algérie</i> )         | 23. <b>VALOT Stéphane</b>   |



**■ LES ÉLÈVES DU COURS "OUTILS MOLÉCULAIRES ET ÉPIDÉMIOLOGIE  
 DE LA TUBERCULOSE" ET LEURS ENSEIGNANTS**  
 - 18 AVRIL - 29 AVRIL 2005 -



- |  |  |
|--|--|
| 1. BANU Qayera (Bangladesh)            | 12. PIANA Frederica (Italie)                               |
| 2. BOTHELO Ana (Portugal)              | 13. REICHERT Paul (Luxembourg)                             |
| 3. CANDIA Norma Béatriz (Paraguay)     | 14. RIGOUTS Leen (*) (Inst. Méd. Trop. - Anvers, Belgique) |
| 4. DUARTE Elsa (Portugal)              | 15. ROCANCOURT Murielle (IP)                               |
| 5. ERTURAN Zayre (Turquie)             | 16. SCHMIDT Sarah (USA)                                    |
| 6. GUTIERREZ PEREZ Maria Cristina (IP) | 17. SUPPLY Philip (*) (INSERM U629, IBLIP - Lille, France) |
| 7. HADIZADEH Alireza (Iran)            | 18. ULMER Jonathan (USA)                                   |
| 8. KAMPER-JORGENSEN (Danemark)         | 19. UZUN Meltem (Turquie)                                  |
| 9. MONDO Alessandra (Italie)           | 20. VALCHEVA Violeta (Bulgarie)                            |
| 10. NARVAEZ Maria (Espagne)            | 21. VINCENT Véronique (IP)                                 |
| 11. NUGUES Viviane (IP)                | 22. ZUMARRAGA Martin José (Argentine)                      |

(\*) Enseignants



## II. THÈSES SOUTENUES A L'INSTITUT PASTEUR

- du 21 décembre 2005 au 20 février 2006 -

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité dans laquelle la thèse a été soutenue	Département Institut Pasteur
BURGUIERE Pierre	Transport de la cystine et régulation du métabolisme de la cystéine chez <i>Bacillus subtilis</i> (03/02/2006)	Génétique des génomes bactériens	Structure et dynamique des génomes
FRENAL Karine	Caractérisation structurale et fonctionnelle de la protéine TgDRE, une enzyme de réparation de l'ADN du parasite <i>Toxoplasma gondii</i> (27/01/2006)	Unité de RMN des biomolécules	Biologie structurale et chimie
KAJASTE-RUDNITSKI Anna	Impact du polymorphisme des gènes CD209 (DC-SIGN) et 2'-5' Oligo-adenylate synthétase 1b (2'-5' Oas1b) sur leurs activités fonctionnelles en relation avec les flaviviroses dengue et fièvre du Nil occidental (West Nile) (24/06/2006)	Unité postulante des Interactions moléculaires Flavivirus-Hôtes	Virologie
MONSELLIER Elodie	Stabilité des anticorps recombinants - mesure, amélioration, applications (13/04/ 2006)	Unité Prévention et thérapie moléculaire des maladies humaines	Ecosystèmes et épidémiologie des maladies infectieuses
PIRIS GIMENEZ Alejandro	Dynamique de l'infection cutanée par <i>Bacillus anthracis</i> chez la souris et le rôle bactéricide de la phospholipase A2 type IIA (30/01/2006)	Unité des Toxines et pathogénie bactérienne	Pathogénèse microbienne
REVERSADE Bruno	Etude de la régulation du champ morphogénétique chez l'embryon précoce de Xanope (03/02/2006)	Laboratoire de Edward De Robertis, Univ. of California-Los Angeles	

## III. RECHERCHE

### A - LES MÉCANISMES DE DÉCLENCHEMENT D'UNE MALADIE GÉNÉTIQUE INVALIDANTE DÉVOILÉS

Des chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>1</sup> et du CNRS<sup>1</sup> viennent de mettre en évidence les mécanismes cellulaires impliqués dans la polykystose rénale, une maladie génétique très invalidante qui altère le fonctionnement du rein. Les auteurs ont montré que la dilatation des tubules rénaux à l'origine de la formation de kystes est liée à une croissance désorganisée des cellules qui les composent. Ces travaux, publiés dans la revue « *Nature Genetics* » permettent de mieux comprendre les premières étapes de cette maladie génétique et constituent une avancée importante pour mieux cibler la recherche des nouvelles voies thérapeutiques. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/05PKD.htm> (Source : Bip 12/12/2005)

### B - DÉCOUVERTE D'UN NOUVEAU FACTEUR GÉNÉTIQUE DE SENSIBILITÉ À LA TUBERCULOSE

Des équipes de l'Institut Pasteur et du CNRS<sup>2</sup> viennent d'identifier un facteur génétique dont pourrait dépendre la sensibilité à la tuberculose. Les chercheurs ont analysé dans une large population les variations du gène DC-SIGN, impliqué dans les infections à *Mycobacterium tuberculosis*. Ils ont montré qu'un variant de ce gène est « surreprésenté » chez les individus qui ne développent pas la maladie. Ce travail, publié dans *PLoS Medicine*, devrait aider à comprendre le rôle de DC-SIGN dans la propagation de la tuberculose et ouvrir des pistes nouvelles pour développer des stratégies de traitement de la maladie. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/06DCSIGN.htm> (Source : Bip 13/01/2006).

<sup>1</sup> Unité d'Expression génétique et maladies, dirigée par Moshe YANIV, Institut Pasteur-CNRS FE 2850.

- Unité de Biologie Moléculaire du Développement, dirigée par Jean-François NICOLAS, Institut Pasteur-CNRS URA 2578  
Plate-forme de Production de protéines recombinantes et d'anticorps de l'Institut Pasteur

<sup>2</sup> Unité de Prévention et Thérapie Moléculaires des Maladies Humaines Institut Pasteur-CNRS FRE 2849

- Unité de Génétique Mycobactérienne, Institut Pasteur, Paris

- Faculty of Health Sciences, Stellenbosch University, Tygerberg, South Africa Division of Nephrology, Mayo Foundation, Rochester, Minnesota, USA

- Unité Reproduction, Fertilité et Populations, Institut Pasteur, Paris, France



## IV. ÉLECTIONS ET DÉCISIONS

## A - CRÉATION D'UNITÉS

Le Conseil d'Administration, sur proposition de la Directrice générale, et après consultation du Conseil Scientifique, a décidé :

- le 12 décembre 2005
- la re-création de l'unité de recherche de **Génétique mycobactérienne**, à compter du 1er janvier 2006. Cette unité, dirigée par **Mme Brigitte GICQUEL**, Professeur à l'Institut Pasteur, reste rattachée au Département de Pathogenèse microbienne.
- la re-création de l'unité de recherche de **Régulation immunitaire et vaccinologie** à compter du 1er janvier 2006. Cette unité, (est) dirigée par **Mme Claude Leclerc**, Professeur à l'Institut Pasteur, reste rattachée au Département d'Immunologie.
- la création de l'unité de recherche de **Mycologie moléculaire** à compter du 1er janvier 2006. Cette unité sera dirigée par **Mme Françoise DROMER**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et sera rattachée au Département Ecosystèmes et épidémiologie des maladies infectieuses.
- la création de l'unité de recherche de **Perception et mémoire** à compter du 1er janvier 2006. Cette unité sera dirigée par **M. Pierre-Marie LLEDO**, Directeur de recherches au CNRS, et sera rattachée au Département de Neurosciences.
- la création du laboratoire de **Génomique virale et vaccination**, à compter du 1er février 2006 ; ce laboratoire est créé pour une durée de 4 ans non renouvelable. Il sera rattaché au département de Virologie et placé sous la responsabilité de **M. Frédéric TANGY**, directeur de recherche CNRS (*Source : Bip 20/01/2006*)
- le 7 février 2006
- la création, à compter du 1<sup>er</sup> mars 2006,
- de l'unité de recherche **Cytokines et inflammation**, dont le premier mandat viendra à échéance le 28 février 2010. Cette unité de recherche, qui fait suite à l'unité postulante du même nom, sera dirigée par **M. Jean-Marc CAVAILLON**, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et sera rattachée au département de Médecine moléculaire ;
- de l'unité de recherche **Génétique moléculaire de la morphogenèse** à compter du 1<sup>er</sup> mars 2006, dont le premier mandat viendra à échéance le 28 février 2006. Cette unité de recherche, qui fait suite à l'unité postulante du même nom, sera dirigée par **M. Benoît ROBERT**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et sera rattachée au Département de Biologie du développement ;
- de l'unité postulante de **Régulation épigénétique**, dont le mandat viendra à échéance le 28 février 2010. Cette unité postulante sera dirigée par **M. Christian MUCHARDT**, directeur de recherche au CNRS, et sera rattachée au département du Biologie du développement ;
- de l'unité postulante de **Dynamique structurale des macromolécules**, dont le mandat viendra à échéance le 28 février

2010. Cette unité postulante sera dirigée par **M. Marc DELARUE**, directeur de recherche au CNRS, et sera rattachée au département de Biologie structurale et chimie.

## B - SUPPRESSIONS

Le Conseil d'Administration, sur proposition de la Directrice Générale, et après consultation du Conseil Scientifique, a décidé :

- le 7 février 2006
- la fermeture de l'unité de recherche de **Repliement et modélisation des protéines** (département de Biologie structurale et chimie) à compter du 28 février 2006, suite au départ à la retraite de M. Michel GOLDBERG,
- la fermeture de l'unité de recherche de **Immunohématologie et immunopathologie** (Département de Médecine moléculaire), dirigée par M. Guillaume DIGHERO, à compter du 28 février 2006 (*Source : D/06 - 16 - n° 15*).

## C - NOMINATIONS, PROMOTIONS

- Les mandats des Directeurs de Départements suivants sont prolongés jusqu'au 28 février 2006 :  
 M. Michel VÉRON, Biologie structurale et chimie  
 M. Patrick FORTERRE, Microbiologie fondamentale et médicale  
 Mme Brigitte GICQUEL, Pathogenèse microbienne  
 M. Philippe SANSONETTI, Biologie cellulaire et infection  
 M. Felix REY, Virologie  
 M. Jacques LOUIS, Parasitologie  
 Mme Margaret BUCKINGHAM, Biologie du développement  
 M. Jean-Pierre CHANGEUX, Neurosciences  
 M. James DI SANTO, Immunologie  
 Mme Nicole GUISO, Ecosystèmes et épidémiologie des maladies infectieuses
- Sont nommés Directeurs de Départements par intérim :  
 M. Alain JACQUIER Structure et Dynamique des génomes  
 M. Jean-Michel ALONSO Médecine moléculaire

● **M. Peter DAVID est nommé chargé de mission pour la gestion du Fonds dédié «Combattre les maladies parasitaires»**. Il doit assurer, pendant les trois ans à venir, la coordination des actions prévues pour le cadre du Fonds dédié « Combattre les maladies parasitaires ». Ce fonds de 32 millions d'euros sur 4 ans (2005-2008) est financé à parité par le groupe Sanofi-Aventis et les pouvoirs publics. Peter DAVID est notamment chargé de coordonner la rédaction des rapports d'activités scientifiques, d'assurer la préparation et le déroulement des colloques, et de gérer les éventuels appels d'offres à venir (*Source : Bip 6/01/2006*).

● Sont promus «Professeur» : **M. Jean-Paul LATGÉ**, chef de l'unité des Aspergillus, et **M. Artur SCHERF**, chef de l'unité de Biologie des interactions hôte-parasite.



## V. SANTÉ PUBLIQUE ET INTERNATIONAL

### ● Grippe aviaire

- Le 30 décembre 2005, le **Ministère de la Santé** a signé avec l'Institut Pasteur une convention pour financer, à hauteur de 2.600.000 euros sur 2 ans (2006-2007), un programme de recherches sur la grippe aviaire avec les Instituts Pasteur du Réseau en Asie. Les pays concernés sont la Chine, le Vietnam, le Cambodge et le Laos. A travers ce projet, se dessinent différentes priorités pour les Instituts Pasteur de la région Asie :
  - la constitution d'un laboratoire de sécurité P3 pour l'Institut Pasteur du Cambodge,
  - le renforcement des actions de formation pour l'ensemble de la région,
  - le recrutement de chercheurs post-doctorants et de personnels techniques,
  - et le fonctionnement des laboratoires participants.

Les objectifs du projet sont multiples :

- la mise en place de procédures standardisées de diagnostic et l'élaboration de nouvelles procédures de diagnostic permettant la détection rapide de nouveaux agents viraux respiratoires sur le terrain,

- l'étude épidémiologique avec confirmation de la séroprévalence en Asie,
- la mise au point de nouvelles cibles et molécules antivirales,
- l'identification de nouveaux candidats vaccins contre la grippe,
- et la création d'enseignements et formations sur les virus respiratoires (*Source : Bip 13/0/2006*).

- Le 6 février 2006, le **département de la santé des Etats-Unis (HHS)** et l'Institut Pasteur ont signé un accord de coopération pour apporter leur soutien au plan mondial de lutte contre la grippe aviaire.

Cet accord, dont le premier volet concerne le sud-est asiatique, est destiné à plusieurs projets : augmentation des capacités de surveillance, d'enquêtes épidémiologiques, de diagnostic et de lutte contre les maladies infectieuses ; échanges de compétences techniques ; diffusion d'une information complète sur les maladies infectieuses. Site web : [http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiques/06HHS\\_MOU.htm](http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiques/06HHS_MOU.htm) (*Source : Bip 10/02/2006*)

## VI. DISTINCTIONS

### - Prix de l'ingénieur de l'année 2005

Lors de la cérémonie de remise des prix des Ingénieurs de l'année 2005, le 14 décembre 2005, l'équipe de la plate-forme d'imagerie dynamique, dirigée par le Dr. Spencer SHORTE, a reçu le prix "Pour la Science", en collaboration avec l'équipe du Prof. Bernard CHALMOND (ENS Cachan).

Cette distinction met à l'honneur un ingénieur ou une équipe ayant contribué au développement et à la réalisation inédite d'un instrument, d'un matériel ou d'une technique indispensable à la recherche scientifique. Il vient récompenser le travail de la PFID pour le développement d'un système d'imagerie novateur permettant la tomographie de cellules vivantes isolées et non adhérentes. Ce système a été co-breveté par l'Institut Pasteur et la société Allemande Evotec Technologies, l'un des partenaires de ce projet. Site web : [www.pfid.org/AUTOMATION/home/](http://www.pfid.org/AUTOMATION/home/) (*Source : Bip 12/12/2005*)

### - Prix Louis-Jeantet de médecine 2006

Christine PETIT, responsable de l'unité de Génétique des déficits sensoriels, reçoit le Prix Louis-Jeantet de médecine 2006 pour son oeuvre de pionnière dans la découverte des gènes responsables de la surdité. Ses travaux ont ouvert la voie à la compréhension des processus défectueux dans les déficits auditifs héréditaires, ainsi que des mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent le développement et le fonctionnement de l'organe sensoriel auditif. Ses découvertes ont permis d'améliorer considérablement la qualité du conseil génétique pour les personnes sourdes et leurs familles. Site web : <http://www.jeantet.ch/> (*Source : Bip 27/01/2006*)

## VII. DIVERS

### - Inauguration de la Salle des Actes

A l'occasion de sa toute récente restauration, la salle des Actes a été inaugurée le 17 janvier dernier. Au sein du bâtiment Roux, cette pièce, anciennement Grande Bibliothèque de l'Institut Pasteur, accueille aujourd'hui de nombreuses manifestations de prestige. C'est d'ailleurs là qu'eut lieu, le 14 novembre 1888, la cérémonie d'inauguration de l'Institut Pasteur, en présence du Président de la République SADI CARNOT (*Source : Bip 20/01/2006*)

- **Alice DAUTRY a tenu le 2 février 2006 une conférence de presse à l'Institut Pasteur** au cours de laquelle elle a présenté les grandes orientations de son mandat et donné des exemples d'actions menées récemment (*Source : Bip 03/02/2006*)

### - Renouvellement des mandats des CNR pour 2006-2009

L'arrêté fixant la nouvelle liste des Centres Nationaux de Référence et des laboratoires associés pour le mandat 2006-2009 est récemment sorti au Journal Officiel<sup>3</sup>. Sur les 22 CNR placés

sous la responsabilité de l'Institut Pasteur, 20 ont été reconduits<sup>4</sup>. Le CNR des Mycobactéries est dorénavant hébergé à la Pitié-Salpêtrière, et l'ancien CNR Hépatites est devenu laboratoire associé au CNR, situé au CHU Henri Mondor de Créteil.

### - Nouveaux tarifs de la résidence des stagiaires

Les tarifs pour la location de logements dans la résidence des stagiaires (31 rue des Volontaires) ont été modifiés le 1er février 2006.

Ces nouveaux tarifs, ainsi que les conditions de réservation et d'attribution des logements, sont détaillés à l'adresse suivante : <http://www.pasteur.fr/formation/residence/>

### - Tarifs préférentiels négociés pour 2006 auprès d'hôtels proches de l'Institut Pasteur

Des tarifs préférentiels avec 7 hôtels proches de l'Institut Pasteur ont été négociés pour 2006, sous réserve de disponibilités. Ces tarifs s'appliquent à toute personne ayant besoin d'une chambre à l'occasion d'une réunion organisée à l'Institut Pasteur.

<sup>2</sup> Lire l'arrêté fixant la liste des CNR et des laboratoires associés : <http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=SANP0524828A>

<sup>4</sup> Accéder à la liste des CNR relevant administrativement de l'Institut Pasteur : <http://www.pasteur.fr/sante/clre/cnreactiv/frame-liscnr.html>



## TRIBUNE LIBRE

### A. GRIPPE DU POULET - ENTRETIEN ENTRE LE PROFESSEUR RENÉ BAYLET<sup>1</sup> ET LE DOCTEUR JEAN-PAUL GUYONNET<sup>2</sup>

Cet entretien, intitulé « Actualité d'une surprenante virose venue du sud-est asiatique jusqu'aux portes de l'Europe : la « grippe du poulet », est présenté sous forme de questions et de réponses. Il résume une conférence prononcée par le Professeur R. BAYLET devant l'ANAI (Association nationale des Anciens d'Indochine) et la Société régionale de Santé publique. Ce texte

apporte des éléments complémentaires à l'article publié par Jean-Claude MANUGUERRA dans notre Bulletin, page 3. Ce document est disponible sur demande à l'AAEIP et/ou peut être consulté sur le site de *Pratiques en santé* : [www.pratiquesensante.info](http://www.pratiquesensante.info)

### B. LES DEUX DERNIÈRES ANNÉES DE L'INSTITUT PASTEUR DE HANOI

*Un demi-siècle s'est écoulé depuis la période où quatre Pasteuriens se sont efforcés de maintenir en activité l'Institut Pasteur de Hanoi. Aussitôt après Diên Biên Phu et les Accords de Genève, au moment où se créait la République Démocratique du Nord Viêt Nam, la situation des rares Français présents à Hanoi n'était guère confortable. Nous pensions cependant - bien qu'alors rien ne nous le laissait espérer - qu'un jour lointain des relations normales reprendraient entre des communautés investies dans des activités identiques. C'est ce qui est en train de se produire, pour mon plus grand plaisir.*

Après les Accords de Genève de 1954, la République Démocratique du Nord Viêt Nam (RDVN), étendue sur la partie nord du pays jusqu'au 17<sup>e</sup> parallèle, est créée. Les Français étant partis, la RDVN met en place un régime marxiste-léniniste, lié au bloc soviétique.

Parmi les quelques organismes maintenus sur la demande du gouvernement, l'Institut Pasteur conserve ses locaux, reçoit une subvention pour son fonctionnement et garde une direction et une administration françaises aux termes d'un accord conclu pour l'année 1955. En échange, il est tenu d'assurer les traitements antirabiques et le contrôle des eaux de la ville.

Pierre KIRSCHÉ, directeur de l'Institut, est resté à son poste. Mais tous les responsables des laboratoires, militaires pour la plupart, sont partis. Il est donc tout seul pour assurer le fonctionnement de l'établissement, aussi bien scientifique qu'administratif. Bien entendu, il demande au Médecin Général VAUCEL, directeur général des Instituts Pasteur d'Outre-Mer, un renfort en personnel scientifique.

En mai 1955, arrivent à Hanoi Henri LECLERC, pharmacien venant de l'Université de Lille, et moi, docteur en Médecine, venant de terminer mon internat à l'Hôpital de l'Institut Pasteur de Paris et d'être intégré comme Assistant. LECLERC prend en charge les laboratoires de chimie et le contrôle des eaux, ce qui l'occupe au moins partiellement. Il mènera en outre un très beau travail sur les bactériophages du Grand Lac, dont il fera le sujet de sa thèse de Doctorat en Pharmacie. J'assure la consultation antirabique et le fonctionnement des laboratoires de bactériologie, hématologie et sérologie, dont le personnel vietnamien est d'une remarquable qualité. Par contre, l'équipement est des plus sommaires. Les réfrigérateurs fonctionnent au pétrole et la mèche des lampes, en mauvais état, ne peut être renouvelée. La centrifugeuse est petite et lente et, bien sûr, elle n'est pas réfrigérée. Les étuves sont bien à 37°C en hiver mais, à la saison chaude, aucun refroidissement n'est possible et leur température suit celle de l'air ambiant. Aucun congélateur. Les microscopes peuvent encore servir, mais leur optique est envahie par des champignons et il n'y a, sur place, aucun spécialiste capable de les nettoyer.

L'Institut est alors en demi-sommeil. Complètement isolé, il n'a aucun contact avec les hôpitaux, ne reçoit aucune demande d'examen biologique, ne peut avoir aucune relation avec les milieux médicaux. Les visites répétées au Ministre de la Santé, le Dr HOANG tich TRI, lui-même ancien chef du laboratoire du paludisme de l'Institut, reçoivent un excellent accueil mais n'apportent aucun résultat à part des promesses qui ne seront jamais tenues. Devant cette situation, KIRSCHÉ me demande d'ouvrir une consultation de médecine accessible au

<sup>1</sup> Membre de l'AAEIP, Professeur de Santé publique, Biologiste des hôpitaux, Faculté de Médecine de Montpellier, Institut Bouisson-Bertrand, 778 rue Croix Verte, 34196 Montpellier 5.

<sup>2</sup> Médecin inspecteur régional de la DRASS Languedoc Roussillon, 615 boulevard d'Antigone, 34004 Montpellier Cedex 02.



public tous les matins, fournissant ainsi un accès à la pathologie locale et des prélèvements qui alimenteront les laboratoires. Gratuite, cette consultation connaît un succès grandissant. Le problème posé par l'approvisionnement en médicaments, introuvables à Hanoi, remis également gratuitement aux malades, est résolu grâce à l'amabilité du Pharmacien-Général de l'Hôpital Grall de Saigon qui liquide les stocks du Corps Expéditionnaire français avant son retour en France. Nous disposons alors, en quantité appréciable, de tous les produits nécessaires au traitement des pathologies les plus variées. De plus, nous recevons des caisses d'échantillons médicaux réunis par le Dr Claude BARME, Médecin à Paris. Pour les premiers arrivages, il faut aller à l'aéroport de Già Lam faire l'inventaire en présence d'un douanier-commissaire politique. Pour aller à Già Lam, il faut un laissez-passer (une douzaine de jours d'attente). Il faut aussi obtenir l'accord des services de trois ministères. Par la suite, nous aurons recours à la "valise diplomatique" de la Maison de France et recevons directement les caisses. Ainsi, cette consultation est le seul endroit de la RDVN où les malades sont traités comme ils le seraient en France, avec des médicaments modernes en quantité suffisante.

La pauvreté de la nouvelle nation, la priorité donnée à l'éducation politique des "masses", font que seuls quelques privilégiés reçoivent des soins à peu près convenables. Dans les hôpitaux et dispensaires, les "stimulines biogènes" de FILATOV sont administrées *larga manu*. Préparé à partir de placentas humains simplement broyés, ce produit est présenté comme une panacée. Il ne coûte rien et participe à la formation politique des esprits en ce qu'il est issu d'un "génial cerveau" soviétique...

Les laboratoires de biologie médicale tournent, de nombreuses souches bactériennes sont isolées, qui permettront de procéder à une étude de la sensibilité aux antibiotiques d'espèces variées, y compris les bacilles de la tuberculose. Simultanément, KIRSCHÉ ouvre un laboratoire des bactéries anaérobies. Une vaccination par le BCG est ouverte deux fois par semaine, l'après midi: elle connaît progressivement un grand succès (jusqu'à 74 enfants en une seule séance) dont l'origine est le "bouche à oreille". Pas un seul enfant n'a été envoyé par un médecin ni par une structure sanitaire quelconque.

Le lancement de la réforme agraire, les séances de "tribunal populaire" suivies d'exécutions publiques, l'extension de la propagande, les réunions politiques accompagnées d'auto (ou d'hétéro) critique, l'accroissement du nombre des commissaires politiques affectés à la surveillance des habitants, tout cela fait peser sur la ville une atmosphère d'inquiétude. Nous ne voyons pas ce qui se passe en province, puisqu'il nous est interdit de sortir du centre de la ville. Mais, parmi mes consultants, je vois des malades en état de choc psychologique après avoir perdu, par exemple, leurs rizières (et pourtant, la terre cultivée est très morcelée), c'est-à-dire les moyens matériels d'une existence décente. J'apprends que, lors d'une séance de la Société Médicale, une jeune malade a été présentée avec un syndrome de Volkmann, ou "paralysie ischémique": les muscles de ses avant-bras sont atrophiés et les doigts de ses deux mains sont fléchis en griffe serrée qu'elle ne peut ouvrir. Dans la discussion sur l'origine de ce trouble, on apprend que c'est une fille

de "propriétaire terrien", condamnée à la prison, les bras liés derrière le dos, de façon permanente, pendant trois mois. Les membres de la Société, quand même un peu gênés, déclarent qu'il s'agit d'une "erreur".

Nos Pasteuriens vietnamiens n'échappent pas à ces tourments. Si nous pouvons maintenir l'interdiction des réunions politiques à l'Institut Pasteur pendant les heures de travail, elles ont lieu le soir, souvent jusqu'à une heure tardive, dans la salle d'attente de la consultation antirabique. Nous apprenons que tout le personnel est réparti en "binômes" dont chacun des membres est chargé de surveiller l'autre et de dénoncer ses "erreurs"...politiques. Nous savons aussi que les enfants sont invités à rendre service à leurs parents en informant le commissaire affecté à la famille, des comportements ou propos contraires à la ligne du Parti.

Pierre KIRSCHÉ, fatigué par un long séjour et les épreuves qu'il a subies, retourne en France le 20 février 1956. Il est remplacé par Pierre SUREAU qui arrive avant la fin de janvier, avec son épouse Catherine et leurs trois enfants. Madame SUREAU, qui est médecin, va prendre en charge la consultation médicale du matin.

Les conditions de vie à Hanoi sont des plus austères. Pour les quelques rares Français encore présents, la Maison de France est un havre où nous nous réunissons souvent. Grâce à ses liaisons périodiques avec le Laos ou Hong Kong qu'assure un DC3 que Jean SAINTENY a pu conserver, servi par un équipage français, nous pouvons obtenir quelques denrées alimentaires essentielles. Mais à notre menu quotidien, la cuisine vietnamienne domine, ce dont nous ne nous plaignons pas. Notre force viendra de l'excellente entente qui règnera entre nous, KIRSCHÉ, LECLERC, SUREAU et moi.

En mai 1956, SUREAU et moi sommes convoqués au Ministère de la Santé par PHAM ngoc THACH, vice-ministre. Le ton est rude, THACH nous reproche avec violence d'avoir une consultation de médecine à l'Institut Pasteur, responsable de "troubles dans le quartier". "Vous êtes là pour faire de la recherche, c'est tout !". Je me mets en colère et lui rappelle que nous sommes venus pour travailler, que nous sommes complètement isolés, que les promesses du Ministère d'un accès aux hôpitaux n'ont jamais été tenues, que cette consultation a été le seul moyen de faire travailler nos laboratoires. Il insiste sur notre obligation de nous consacrer uniquement à la recherche. Je lui réponds: "Faire de la recherche, mais avec quoi ? Avec du vent ?". THACH se calme et nous promet de nous aider, dans des conditions acceptables... Il tiendra parole en nous envoyant une dizaine de jeunes médecins militaires qui viendront suivre l'enseignement que nous leur donnerons. Voilà qui nous convient. Ils n'arriveront qu'en octobre et SUREAU, LECLERC et moi, nous donnons des cours de Microbiologie et sérologie qui dureront jusqu'à la mi-décembre. Les élèves, portant l'uniforme "viêt minh", sont ponctuels et attentifs. Très froids et réservés au début, ils se détendent peu à peu et deviennent vite très cordiaux, amicaux même. En prime, THACH - qui est phtisiologue - m'envoie en abondance des crachats de ses malades, tous très



## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

riches en bacilles, ce qui me permettra de mettre en œuvre une nouvelle technique et de faire une étude étendue de leur sensibilité aux antibiotiques.

La consultation pour le public est fermée. Seuls sont reçus les membres du personnel de l'Institut et leurs familles. On a ainsi confirmation que les familles vietnamiennes sont très vastes...! Madame SUREAU rentre en France et je reprends leur accueil.

Et voilà que le Nord Viêt Nam, qui répercute chez lui tout ce qui se passe en Chine populaire et en Union Soviétique, met en application les conséquences du 20<sup>ème</sup> Congrès du Parti communiste avec l'intervention de KROUCHTCHEV. En octobre 1956, on entre dans la période des "Cent Fleurs". Sur le thème de "Laissez cent fleurs s'épanouir", le gouvernement encourage la population à la critique, à dénoncer ce qui ne va pas. C'est un déferlement. Les commissaires politiques se font tabasser, un journal d'orientation littéraire affichée paraît avec des articles virulents contre tous les abus et cruautés répandus dans le pays. Des médecins vietnamiens, assurés qu'ils n'ont plus à craindre de représailles, viennent nous voir. Avec des "techniciens des pays amis", c'est-à-dire des pays de l'Europe de l'Est, nous pouvons nouer des relations amicales (pas les Soviétiques !) d'autant plus aisées qu'ils sont tous francophones et aiment la France. Des médecins polonais, hongrois ou allemands viennent se mettre au courant des progrès réalisés en France dans le domaine du diagnostic et de la thérapeutique. Dans leurs pays, ils ont des années de retard, en antibiothérapie par exemple. Alors qu'ils travaillent dans des hôpitaux de Hanoi, ils sont très étonnés de voir qu'à l'Institut Pasteur on pratique en routine des antibiogrammes : les Vietnamiens ne leur ont rien dit ! Un miracle s'ajoute à tous ces "bienfaits" : nous obtenons, sans trop de peine, des autorisations de sortie hors de Hanoi. Et c'est une journée en sampan dans la baie de Hà Long, une visite à la pagode de Nam Dinh.

Cette période de détente ne durera pas. Il s'agissait d'un leurre amenant les opposants à se démasquer. La reprise sera féroce, remplissant les "camps de rééducation par les travaux manuels" où, par le surmenage, la famine et l'absence de soins, la mortalité sera terrible.

Entre temps, à l'approche de la fin du contrat en cours, renouvelé pour l'année 1956, l'avenir de l'Institut Pasteur est l'objet de réunions de discussions. Deux "sous-commissions" sont en présence, chacune avec le même nombre de membres. Du côté français, il y a deux Attachés de la Maison de France, SUREAU et moi. Jacques FOURNIER viendra de Saigon compléter l'équipe. Ce que nous entendons ne nous surprend pas, mais ne manque pas de pittoresque. Le gouvernement veut reprendre totalement le contrôle de l'Institut Pasteur pour différentes raisons. (Je cite) : - l'absence de collaboration entre l'IP et les autorités sanitaires provient de la méfiance du peuple à l'égard de tout ce qui est français ; - il faut assurer la formation politique du personnel vietnamien de l'Institut ; - la présence d'un établissement français au Viêt Nam n'est pas compatible avec la

souveraineté du gouvernement ; - il n'y a pas d'institut étranger en France. Tout cela est bien sûr contraire à la réalité. Mais nos interlocuteurs ne peuvent faire autre chose que de répercuter les consignes du Comité Central. Tout cela va traîner pendant des mois pour arriver à une conclusion : l'Institut Pasteur disparaît et devient "Viên Vi Trung Hoc" (Institut de Microbiologie). Pour nous, travailler - pendant un temps limité - dans un établissement devenu vietnamien ne nous gêne pas tellement, l'Institut Pasteur étant par définition une maison internationale, ouverte à tous les chercheurs du monde, alors pourquoi pas dans l'autre sens ? Mais il y a un point essentiel qui a conduit à la rupture, et cela, je ne suis pas certain que nos interlocuteurs l'aient clairement compris : les exigences du gouvernement comportaient, entre autres, l'obligation pour nous de ne mettre en œuvre que des programmes de recherche imposés par le Ministère de la Santé. Nous risquions de nous trouver dans l'obligation d'orienter nos travaux pour soutenir les théories de FILATOV, ou encore de LISSENKO<sup>1</sup>, MITCHOURINE<sup>1</sup> ou BOGOMOLETZ<sup>2</sup>, scientifiques soviétiques soutenus par STALINE et présentés comme justifiant l'application des théories marxistes-léninistes. Non, pas question. Je sais déjà que le Professeur HUONG veut démontrer au laboratoire que les "stimulines biogènes" de FILATOV empêchent les bactéries d'acquiescer une résistance aux antibiotiques, que PHAM ngoc THACH traite ses tuberculeux avec "du Filatov"...

SUREAU s'en va le 6 février, laissant la place au nouveau directeur, KHÔI, un homme très sympathique mais entièrement à la merci du Parti. LECLERC et moi restons jusqu'au 28 février pour le premier, jusqu'au 2 mars pour le second. Pendant ce mois, nous attendrons en vain l'ébauche d'une collaboration, la mise en route d'un programme de recherche quelconque. Le matin de mon départ, KHÔI et HUONG (le directeur de Laboratoire National de la Santé) m'accompagnent à l'aéroport de Già Lam. En attendant l'embarquement dans l'avion, longtemps retardé, HUONG m'inflige (il en a évidemment été chargé par sa hiérarchie) un exposé d'explication de ce qui s'est passé et se passe en RDVN. J'en suis ravi, tant c'est pour moi l'occasion de lui dire tout ce que j'ai sur le cœur. HUONG est un homme très gentil, mais tant pis pour lui : j'espère qu'il répètera tout cela à sa prochaine réunion politique. Au moins aura-t-il fait son devoir en m'expliquant la raison de la priorité donnée à l'éducation politique : « obtenir la pensée unique ». Cet objectif, me dit-il, ne sera pas atteint avant la génération suivante. Je comprends alors l'engouement pour la doctrine de LISSENKO : la transmission de la pensée unique marxiste-léniniste se fera tout simplement par les gènes !

Quand l'avion, le Stratoliner de la CIC (Commission Internationale de Contrôle), décolle en direction du Laos, avant d'entrer dans les nuages, je jette un dernier regard sur ce pays que je ne reverrai peut-être jamais. La gorge serrée, je pense aux épreuves qui attendent ce peuple si courageux et attachant.

*Michel BARME,*  
Décembre 2005

<sup>1</sup> LISSENKO et MITCHOURINE affirmaient la transmission génétique des caractères acquis.

<sup>2</sup> BOGOMOLETZ prétendait prolonger la vie et traiter le cancer en administrant un sérum anti-tissu réticulo-endothélial.



## INFORMATIONS

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

#### Juin 2006

☐ 7 - 9 juin à Bordeaux

**7<sup>èmes</sup> Journées nationales d'Infectiologie et**

**Journée nationale de formation des infirmier(e)s en Infectiologie**

→ Patricia DEJEANS & Eric DENES - Vivactis plus - 17 rue Jean Daudin, 75015 Paris. Tél. 01 43 37 40 15, téléc. 01 43 37 65 03 - courriel : contact@vivactisplus.com - Site web : www.infectiologie.com

☐ 22 - 23 juin à Lille

**Anaérobies 2006**

→ SFM, 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. 01 45 68 81 79, téléc. 01 45 67 46 98. Courriel : cmurphy@pasteur.fr (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

#### Juillet 2006

☐ 5 - 8 juillet à Helsingør (Danemark)

**7<sup>th</sup> International Workshop on Pathogenesis and Host Response in *Helicobacter* Infections.**

→ K.A. KROGFELT, Dpt of Bacteriology, Mycology and Parasitology, Statens Serum Institut, Artillerivej 5, Copenhagen, 2300S, Danemark. Tél. 45 32 683 745, téléc. 45 32 688 238. Courriel : kak@ssi.dk (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

☐ 9 - 13 juillet à Leipzig (Allemagne)

**International and European Symposium on Environmental Biotechnology**

→ EURO-EFB Office coordinator, EFB Central Office (ECO), Pg.Lluis Companys 23, Barcelona 08010, Espagne. Tél. 34 93 268 7703, téléc. 34 93 268 3768. Site web : www.ufz.de / index.php?en=5570 (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

☐ 9 - 15 juillet à Cambridge (Grande-Bretagne)

**16<sup>th</sup> International Organization for Mycoplasma Biennal Congress**

→ UK-VLA Congress Bureau, Events Organization Unit, Veterinary Laboratories Agency (Weubridge), Woodham Lane, Addlestone, Surrey, KT15 3NB, GB. Tél. 44 1932 357 730, téléc. 44 1932 357 701. Site web : www.defra.gov.uk / corporate / vla / aboutus / events /html (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

☐ 23 - 25 juillet à Glasgow (Grande-Bretagne)

**BioScience 2006 : Bioscience for the 21st century.**

→ Site web : www.bioscience2006.org (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

#### Septembre 2006

☐ 1<sup>er</sup> - 15 septembre à Spetses (Grèce)

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

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

☐ 1<sup>er</sup> - 2 septembre à Glasgow (Royaume-Uni)

**Hospital Acquired Infections**

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

☐ 3 - 6 septembre à Birmingham (Grande-Bretagne)

**9th Annual Meeting of the European Society for Clinical Virology.**

→ JM BEST, Dpt of Virology, St Thomas' Hospital, King's College London, Lambeth Palace Road, London SE1 7EH, Grande-Bretagne. Tél. 44 20 7188 3136, téléc. 44 20 7188 3146. Site web : www.escv2006.co.uk (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

☐ 3 - 6 septembre à Maastricht (Pays-Bas)

**12th International Symposium on Staphylococci and Staphylococcal Infections.**

→ K. RUTTEN, Congress Care, PO Box 440, Hertogenbosch, 5201 AK, Pays-Bas. Tél. 31 73 690 1415, téléc. 31 73 690 1417. Site web : www.ISSSI2006.org (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

☐ 7 - 9 septembre à Marseille

**XII<sup>e</sup> Actualités du Pharo « Rétroviroses humaines tropicales »**

→ IMTSSA, XIIe Actualités Le Pharo, BP 46, 13998 Marseille Armées. Tél. 04 91 15 01 44, téléc. 04 91 15 01 46. Site web : www.actu-pharo.com ; courriel : imtssa.asmt@wanadoo.fr (Source : *Médecine tropicale*, 2005, 65, 5, p. 499).

☐ 11 - 13 septembre à l'Institut Pasteur, Paris

**Dépollution et bioremédiation.**

→ Secrétariat de la SFM, 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. 01 45 68 81 79, téléc. 01 45 67 46 98, courriel : cmurphy@pasteur.fr

☐ 12 - 13 septembre à l'Institut Pasteur, Paris

**Biodépollution et Environnement : savoir et savoir-faire**

→ Site web : www-dsv.cea.fr / content / cea / esp\_info / recherche / colloques

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



☐ 12 - 14 septembre à Londres (Grande-Bretagne)

**MVADS 2006 : Modern Vaccines/Adjuvants and Delivery Systems**

→ J. HERRIOT, Tél. 44 1 483 427 770, téléc. 44 1 483 428 516. Courriel : jherriot@meetingsmgmt.u-net.com. Site web : www.meetingsmanagement.com (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

☐ 19 - 21 septembre à Lyon

**Control of anti-tumoral and anti-infectious immune responses by regulatory T cell subsets: potential clinical applications**

→ 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

☐ 21 - 23 septembre à Barcelone (Espagne)

**4<sup>th</sup> Recombinant Protein Production Meeting**

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

☐ 21 - 24 septembre à Hove Hradý (République Tchèque)

**Translational Control and Non-Coding RNA Meeting**

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

☐ 27 - 29 septembre à Paris

**Levures, Modèles et Outils**

→ Site web : www://pasteur.fr / infosci / conf (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 3, 2005)

☐ 28 septembre - 2 octobre à Santorin (Grèce)

**3<sup>ème</sup> congrès Santorin de « Biologie prospective ». For Human Genetic variations to prediction of risks and responses to drugs and to the environment (Centre de conférences Nomi-kos-Thira)**

→ Site web : www-dsv cea.fr / content / cea / esp\_info / recherche / colloques

## Octobre 2006

☐ Octobre 2006

**Legionella et aspergillus**

→ SFM, 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. 01 45 68 81 79, téléc. 01 45 67 46 98. Courriel : cmurphy@pasteur.fr (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

☐ 18 - 20 octobre à Vienne (Autriche)

**IVW 2006 : Influenza Vaccines for the World.**

→ J. HERRIOT, Tél. 44 1 483 427 770, téléc. 44 1 483 428 516. Courriel : jherriot@meetingsmgmt.u-net.com. Site web : www.meetingsmanagement.com (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

## Novembre 2006

☐ 8 - 12 novembre à Nove Hradý (République Tchèque)

**Translation Control and Non-Coding RNA Meeting.**

→ M. POSPISEK, Dpt of Genetics and Microbiology, Charles University, Vinicna 5, Prague 2, 12844 République Tchèque. Tél. 420 2 2195 1719, téléc. 420 2 2195 1724. Site web : ribosome.natur.cuni.cz / conference (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

☐ 15 - 17 novembre à Prague (République Tchèque)

**GPADV 2006 : From Genome to Protective Antigens-Designing Vaccines.**

→ J. HERRIOT, Tél. 44 1 483 427 770, téléc. 44 1 483 428 516. Courriel : jherriot@meetingsmgmt.u-net.com. Site web : www.meetingsmanagement.com (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005).

☐ 30 novembre - 4 décembre à Bangkok (Thaïlande)

**8<sup>th</sup> International Meeting « Molecular Epidemiology and Evolutionary Genetics of Infectious Diseases » (MEEGID VIII)**

→ Michel TIBAYRENC, IRD representative in Thailand, IRD Representative Office, French Embassy 29, Thanon Sathorn Tai, Bangkok 10120, Thailand. Tél. 66 2 627 2190, téléc. 66 2 627 2194.

## II. CONFÉRENCES

### A - INSTITUT PASTEUR

#### ☐ EUROCONFÉRENCES<sup>2</sup>

- 8 - 9 juin 2006 : **Infections et maladies pulmonaires**
- 12 - 13 octobre 2006 (rappel) : **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 (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 4, 2005)

#### ☐ CONFÉRENCES DU CONSEIL SCIENTIFIQUE

- 13 avril 2006 : **Le rôle des intégrases d'intégrons dans l'acquisition de la résistance aux antibiotiques chez les bactéries. Etudes structurales et biochimiques**, par Deshmukh GOPAUL (G5 de Biochimie et biophysique des macromolécules)
  - 4 mai 2006 : **Régulation de l'activation cellulaire par les récepteurs pour la portion Fc des anticorps (RFc) dans l'allergie**, par Marc DAERON (Unité d'Allergologie moléculaire et cellulaire)
  - 15 juin 2006 : **Aspergillus fumigatus : du compost à l'homme**, par Jean Paul LATGÉ (Unité des aspergillus)
- Site web : http://www.pasteur.fr / infosci / conf / ccs.html

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



## ❑ CONFÉRENCES DU CENTRE

### DE RECHERCHES HISTORIQUES

Le Centre de recherches historiques de l'Institut Pasteur propose en 2006 un cycle de conférences thématiques consacré aux « Ecosystèmes de l'infectieux ». Les conférences ont lieu le jeudi à 11h30 heures à l'Institut Pasteur, dans la salle Raymond Dedonder (salle des conseils), au 4<sup>e</sup> étage du Centre d'Information Scientifique.

- 4 mai : **L'écosystème urbain de Rio de Janeiro : un aperçu historique (1850-1930)**, par Jaime BENCHIMOL, Fiocruz, Rio de Janeiro (Brésil)
  - 18 mai : **L'écosystème comme composante majeure de l'entomologie médicale au début du XX<sup>e</sup> siècle**, par Annick OPINEL (Institut Pasteur)
  - 8 juin : **Nouveaux virus : les causes de l'émergence**, par Arnaud FONTANET (Institut Pasteur)
  - 21 septembre : **De l'air à l'eau et du miasme au bacille**, par Gérard JORLAND (Ecole des hautes études en sciences sociales)
  - 12 octobre : **Ecosystèmes guerriers comme facteurs étiologiques. L'exemple de la guerre 14-18**, par Christine DEBUEBARAZER (Paris IV/Institut Pasteur)
  - 16 novembre : **Quel rapport entre maladies et environnement ? Les théories antiques**, par Armelle DEBRU (Université Paris V).
- Programme de l'année 2006 : Site web : [http://www.pasteur.fr/infosci/conf/conf\\_crh/](http://www.pasteur.fr/infosci/conf/conf_crh/)  
 → Annick OPINEL (aopinel@pasteur.fr), Géraldine CAMUS (gcamus@pasteur.fr).

## ❑ AUTRES CONFÉRENCES

- 7 novembre  
**Interactions bactériennes dans les environnements agro-alimentaires : apport des nouvelles approches.**  
 → SFM, 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. 01 45 68 81 79, téléc. 01 45 67 46 98. Courriel : cmurphy@pasteur.fr (*Source : Bull Soc Fr Microbiol, 20, 4, 2005*).
- 7 - 9 novembre 2006  
**Centenaire de l'isolement de *B. pertussis* par BORDET**  
 → Site web : [www.pasteur.fr/applications/infosci/conf/](http://www.pasteur.fr/applications/infosci/conf/)  
 (*Source : Bull Soc Fr Microbiol, 20, 3, 2005*).
- 15 - 18 novembre 2006  
**6<sup>ème</sup> conférence Louis Pasteur sur les Maladies infectieuses**  
 → Site web : [www.pasteur.fr/applications/infosci/conf/](http://www.pasteur.fr/applications/infosci/conf/)  
 (*Source : Bull Soc Fr Microbiol, 20, 3, 2005*).

### **B - ACADEMIE DES SCIENCES<sup>4</sup> : SÉANCES PUBLIQUES<sup>3</sup>**

- ❑ 11 - 13 septembre 2006 : **Colloque sur les cellules souches**, organisé à l'initiative de Jean DERCOURT et Jean-François BACH, présidé par Nicole LE DOUARIN (inscription obligatoire)  
 → Site web : [www.academie-sciences.fr/conferences/colloques.htm](http://www.academie-sciences.fr/conferences/colloques.htm)

## III. ENSEIGNEMENT ET FORMATION

### ● EUROPEAN EDUCATIONAL PROGRAMME IN EPIDEMIOLOGY à Florence (Italie)

26 juin - 14 juillet 2006 : **19th Residential summer course in epidemiology**

25 - 29 septembre 2006 : **Confounding control and Mendelian randomization in epidemiological studies**

→ Site web : <http://www.eepe.org/program.html>

### ● INSTITUT PASTEUR DE LILLE

18 - 19 septembre 2006 : Formation à l'expérimentation animale (niveau 1)

18 - 22 et 25-26 septembre 2006 : Formation à l'expérimentation animale (niveau 2)

26 - 29 septembre 2006 : Evaluation des risques professionnels en laboratoire

→ 1, rue du Pr. Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex. Tél. 03 20 43 86 72 / 89 21, téléc. 03 20 43 89 26. Courriel : formation.scientifique@pasteur-lille.fr (*Source : Bull Soc Fr Microbiol, 20, 4, 2005*)

### ● UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR (STRASBOURG)

#### **Biologie et Biotechnologies**

5 - 8 juin 2006 : RMN et interactions biomoléculaires

13 - 15 juin 2006 : L'essentiel en génétique : des principes de base à l'application

2 - 6 octobre 2006 : Expression hétérologue de protéines : systèmes procaryotes et eucaryotes

<sup>3</sup> Les séances du 2 mai, du 23 mai et du 27 juin ont été annoncées dans le Bulletin n° 185, p. 195.

<sup>4</sup> Grande salle des séances de l'Institut de France.



13 - 17 novembre 2006 : Notions indispensables de biologie  
 11 - 15 décembre 2006 : Optimisation de la qualité des protéines recombinantes et analyse rapide de leurs interactions

### Microbiologie

13 - 16 juin 2006 : Génétique et biologie moléculaire de la levure : des lois de Mendel à la connaissance du génome  
 26 - 28 juin 2006 : Techniques de base en microbiologie : I. Les principes de la lutte contre les contaminations microbiennes  
 28 - 30 juin 2006 : Techniques de base en microbiologie : II. Manipulations aseptiques et observations microscopiques  
 15 - 17 novembre 2006 : Identification bactérienne  
 22 - 24 novembre 2006 : Traitement des effluents chargés en graisses dans l'industrie agro-alimentaire

### Bio-informatique et informatique

29 mai - 2 juin 2006 : Bio-informatique et analyse de séquences de protéines  
 26 - 30 juin 2006 : Stratégies d'identification des gènes d'intérêt thérapeutique en post-génomique  
 11 - 14 décembre 2006 : Biologie moléculaire des génomes et introduction à la bio-informatique  
 → Département d'Éducation 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/](http://www.pasteur.fr/applications/euroconf/) (Source : *Bull Soc Fr Microbiol.* 20, 5, 2005)

### ● UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD-LYON 1

12-16 juin 2006 : techniques d'immunocytologie  
 12 - 16 juin 2006 : Formation à l'expérimentation animale (niveau 3)  
 12 - 21 juin et octobre 2006 : Formation à l'expérimentation animale (niveau 2)  
 19 - 30 juin et décembre 2006 : Formation à l'expérimentation animale (niveau 1)  
 Fin juin 2006 : Mycologie industrielle  
 9 - 13 octobre 2006 : Microscopie électronique à balayage  
 23 - 27 octobre 2006 : Initiation à la cryo-ultramicrotomie  
 13 - 17 novembre 2006 : Hybridation *in situ* en microscopie électronique  
 → Formation continue, Domaine universitaire de la Doua, Maison Condorcet, 43 bd du 11 Novembre 1918, 69622 Villeurbanne Cedex. Tél. 04 72 43 13 13, téléc. 04 72 42 12 61, courriel : [focal@adm.univ-lyon1.fr](mailto:focal@adm.univ-lyon1.fr)

### ● GENOPOLE (EVRY)

Cours avancé sur les cellules souches  
 15 - 19 octobre 2006 : **Cellules souches et applications thérapeutiques**  
 → Site web : <http://www.genopole.fr/stemcells-course/>

### ● FONDATION MÉRIEUX

26 - 28 septembre 2006 (*Les Pensières, Annecy*)  
**Control of anti-tumoral and anti-infectious immune responses by regulatory T cell subsets: potential clinical applications**  
 → Fondation Mérieux, 17 rue Bourgelat, 69002 Lyon Cedex. Tél. 33 04 72 40 79 79, téléc. 33 04 72 40 79 50. Site web : [http://www.fondation-merieux.org/conferences\\_n\\_training/index.htm](http://www.fondation-merieux.org/conferences_n_training/index.htm)

## IV. DIVERS

9 juin 2006 à Lyon

### Réunir les bailleurs de fonds et les acteurs de l'humanitaire

→ Site web : [www.cesh.org](http://www.cesh.org) - Courriel : [info@cesh.org](mailto:info@cesh.org) - Tél. 04 37 28 74 57. (Source : *Médecine tropicale*, 2005, 65, 4, p. 388).



## LIVRES

### NOS LECTURES

#### ❑ GRIPPE AVIAIRE - SOMMES-NOUS PRÊTS ?

Jean-François SALUZZO - Catherine LACROIX-GERDIL  
Ed. Belin - Pour la Science, janvier 2006 (17,50 €).

La grippe, souvent considérée comme maladie bénigne et compagne habituelle de nos hivers, a laissé cependant dans nos mémoires les souvenirs de pandémies dramatiques comme la « Grippe espagnole de 1918 », qui fit plus de morts dans le monde que la guerre de 1914-1918. Depuis, d'autres pandémies, comme celle de 1957 (grippe asiatique) ou de 1968 (grippe de Hong Kong), nous ont remis en mémoire la gravité de cette affection et son énorme impact économique.

En décembre 2004, l'OMS lance un cri d'alerte à la grippe. En effet, en Asie, sévit une dramatique épizootie de grippe chez les oiseaux, ravageant les élevages de volailles, essentiellement les canards. Les animaux ont toujours constitué un réservoir et un creuset générateur de nouveaux virus dont les modifications permettent l'adaptation à l'espèce humaine.

Le virus H5N1 est un virus aviaire et, tant qu'il n'a pas trouvé la possibilité de se modifier pour pouvoir franchir la barrière d'espèce, nous sommes toujours en face d'une zoonose. Mais, demain ?

Les auteurs font très clairement le point sur la nature de ce virus et évoquent les épidémies du passé chez l'homme. Après un rappel de l'alerte au virus du SRAS (2003) qui fut rapidement éradiqué, la grippe aviaire est présentée avec ses caractères et ses dangers actuels pour l'espèce humaine. L'attitude à observer dans l'éventualité d'une pandémie est ensuite détaillée : surveillance, comportement et, surtout, vaccination.

La fabrication d'un vaccin est aujourd'hui très problématique, car nous n'avons encore que la souche aviaire et, par conséquent, pas celle qui sera responsable de l'épidémie humaine.

Habituellement, les procédés de production de vaccin antigrippal utilisent la culture du virus sur oeufs de poule embryonnés et donc sensibles à un virus aviaire. Il faut donc rechercher et mettre au point de nouveaux procédés de fabrication d'un vaccin efficace et disponible pour les populations concernées. Les auteurs insistent sur ces difficultés.

A la fin de l'ouvrage, une vingtaine de pages nous font, sous forme de questions/réponses, un résumé très clair de ce que chacun de nous doit garder à l'esprit pour se préparer à l'éventualité d'une pandémie.

Monique THIBON

### PARUTIONS RÉCENTES

#### ❑ LE SILENCE APPRIVOISÉ

Jean-Max COUDON. Editions Anne Carrière. Coll. Récits.  
ISBN : 2-84337-338-7, 2005, 284 pages.

#### ❑ PALUDISME

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

#### ❑ DISPUTES ET CONFLITS DU CHRISTIANISME dans l'Empire romain et l'Occident médiéval

Jean-Paul MOREAU\* - Editions l'Harmattan. ISBN : 2-7475-8716-9. 21,50 €.

*(Une analyse de cet ouvrage devrait figurer dans le prochain numéro du Bulletin).*

#### ❑ PRATIQUE DES ESSAIS CLINIQUES EN AFRIQUE

Docteur Jean-Philippe CHIPPAUX\* - IRD Editions, coll. Didactiques. 213 rue La Fayette, 75480 Paris Cedex 10.

#### ❑ LA VARIOLE

Jean-François SALUZZO, PUF, Collection « Que sais-je », 2004, 128 p.

#### ❑ SAINT PASTEUR MARGINAL ET RÉVOLUTIONNAIRE

Corinne MAÏER - Editions Le Bord de l'Eau, BP 61. 33360 LATRESNE. Site web : [www.editionsbdl.com](http://www.editionsbdl.com) Courriel : [borddeleau@wanadoo](mailto:borddeleau@wanadoo)

\* Membre de notre Association



## 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

- 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

##### 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

#### -----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](mailto:vchoisy@pasteur.fr)