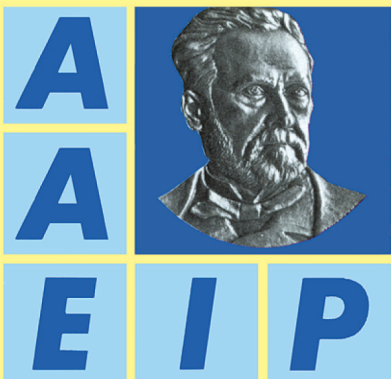

ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR



JUIN 2006

Vol. 48 - N° 187

IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE



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

SOMMAIRE

IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE		VIE DE L'AAEIP	p. 83
● EDITORIAL	p. 54	NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR	
<i>Marc P. GIRARD</i>		* Enseignement	p. 86
● RÔLE DES CELLULES DENDRITIQUES PLASMACYTOÏDES DANS L'INFECTION PAR LE VIH	p. 56	* Thèses soutenues	p. 91
<i>Guillaume HOFFFEL et Anne HOSMALIN</i>		* Recherche	p. 92
● VACCINS CONTRE LE SIDA	p. 61	* International	p. 92
<i>Marc P. GIRARD</i>		* Décisions	p. 92
● LES VACCINS ANTI-VIH : UNE NOUVELLE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ?	p. 69	TRIBUNE LIBRE	p. 98
<i>Brigitte AUTRAN</i>		INFORMATIONS	p. 99
● LES NOUVEAUX VACCINS ROTAVIRUS : - deux stratégies de développement différentes, une même efficacité ?	p. 73	LIVRES	
<i>Nathalie PAREZ</i>		● Nos lectures	p.100
ÉPISTÉMOLOGIE		● Parutions récentes	p.102
● UNE RÉVOLUTION SCIENTIFIQUE ? L'anomalie du prion peut-elle ébranler le dogme central de la biologie moléculaire ?	p. 78	SÉLECTION DE DÉSINFECTANTS POUR SALLES PROPRES	p.103
<i>Alain E. BUSSARD</i>		<i>d'après Karen ROSSINGTON</i>	
		CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT	p.104

COTISATION ET ABONNEMENT¹

Cotisation annuelle (2006)	27 euros
Abonnement (2006) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association	41 euros
Abonnement d'un an : 2006 (4 numéros) pour les non membres	53 euros
Prix du numéro	13 euros

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

Bulletin publié par **L'ASSOCIATION DES ANCIENS 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 2^{ème} 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 : Gráficas Print



IMMUNITÉ ANTI-INFECTIEUSE

- Éditorial -

Marc P. GIRARD¹
Lyon

Les maladies infectieuses sont responsables de plus de 11 millions de morts par an dans le monde, soit environ le 1/5^{ème} de la mortalité globale. Chaque année, près de 5 millions d'enfants de moins de 5 ans meurent de pneumonie, diarrhée, paludisme, rougeole ou SIDA, dont 1/3 dans les tous premiers mois de la vie [1]. La **pandémie du SIDA**, qui frappe aujourd'hui quelque 40 millions de personnes dans le monde, est responsable à elle seule de plus de 2,7 millions de morts par an. C'est la première cause de mortalité en Afrique sub-saharienne et la 4^{ème} au niveau mondial. Les **infections respiratoires aiguës** viennent au 2^{ème} rang pour la mortalité générale et au 1^{er} pour la mortalité infantile, avec plus de 2 millions de morts d'enfants de moins de 5 ans chaque année dans le monde. Elles sont suivies, en 3^{ème} position, par les **maladies diarrhéiques** (choléra, dysenterie bactérienne (shigellose), fièvre typhoïde, diarrhées à *E. coli*, infections à rotavirus, etc), 2^{ème} cause de mortalité infantile avec 1,9 million de morts d'enfants de moins de 5 ans par an, puis par la **tuberculose** (1,6 million de morts), le **paludisme** (1,3 million) et la **rougeole** (0,4 million). Cette mortalité frappe en tout premier lieu les pays en voie de développement et notamment les plus pauvres, où les maladies infectieuses laissent aussi derrière elles leur cohorte de séquelles graves, paralysies, surdités et handicaps moteurs ou mentaux.

Les **vaccins** constituent jusqu'ici l'arme la plus efficace dont on dispose pour lutter contre le fléau des maladies infectieuses. On leur doit l'éradication de la variole, la quasi-disparition de la poliomyélite (350.000 cas dans le monde en 1988, 500 en 2001), la récente chute spectaculaire (39%) de la mortalité infantile liée à la rougeole, la raréfaction des cas de méningite tuberculeuse de l'enfant et, d'une manière plus générale, le contrôle des maladies ciblées par le programme élargi des vaccinations (PEV) de l'OMS [3]. Depuis l'instauration de ce dernier, de nouveaux vaccins sont venus compléter la gamme disponible : vaccins contre l'hépatite B, contre *H. influenzae* type b (Hib), contre *N. meningitidis* (types A, C, Y, et W135) ou contre *S. pneumoniae*. Ces vaccins sont progressivement introduits dans les pays en voie de développement grâce aux efforts considérables des instances internationales et de l'Alliance mondiale pour les vaccins et la vaccination (*Global Alliance for Vaccines and Immunization GAVI*).

Les progrès de la biologie moléculaire, de l'immunologie, et de la génomique, permettent d'aller encore plus loin et d'envisager la fabrication de **nouveaux vaccins vivants**, atténués par mutation ou délétion ciblées, ou produits par recombinaison ou réarrangement génétique et/ou capables d'induire des réponses immunes ciblées par le biais d'ADN plasmidique ou de vecteurs bactériens ou viraux, de protéines purifiées, voire de peptides de synthèse que l'on pourra au besoin greffer sur des particules pseudo-virales, ou de polysaccharides couplés chimi-

quement à des protéines porteuses. Il n'existe pas de champ plus approprié pour mettre en œuvre ces divers procédés que celui de la recherche d'un **vaccin contre le SIDA**, domaine où les progrès sont particulièrement lents, eu égard à la nature du virus, sa plasticité génétique extraordinaire et l'ignorance où nous sommes des corrélats immunologiques de la protection (cf. article pp. 61-68).

Le séquençage de nombreux génomes bactériens a permis d'identifier de **nouveaux antigènes** (protéines de membrane externe en particulier) dont l'efficacité comme vaccin peut être testée après expression du gène correspondant par recombinaison génétique. Ce procédé, qui a reçu le nom de "**vaccinologie inverse**" (*reverse vaccinology*) parce qu'il consiste à partir d'un gène pour voir si son produit constitue un immunogène utilisable comme vaccin au lieu de partir d'un antigène utilisé comme vaccin pour tenter d'identifier son gène [4], a été appliqué au développement de **vaccins antibactériens**, notamment contre le méningocoque de type B, dont les premiers résultats d'études cliniques devraient être bientôt connus.

Plusieurs vaccins arrivés en fin de développement clinique vont bientôt être disponibles. Il s'agit de deux vaccins contre la **diarrhée à rotavirus (RV)**, présentés par le Dr N. PAREZ dans un des articles de ce numéro et dont elle nous rappelle l'impact attendu sur la santé des jeunes enfants. Les RV sont responsables dans le monde de 25 à 55% des cas de diarrhée sévère du nourrisson, de la majorité des hospitalisations pédiatriques pour diarrhée dans les pays industrialisés, et d'une mortalité infantile considérable dans les pays en voie de développement. On admet que la diarrhée à RV tue entre 350.000 et 600.000 enfants de moins de 2 ans par an dans le monde, dont plus de 150.000 rien qu'en Afrique. Les 2 nouveaux vaccins, Rotateq (Merck) et Rotarix (GSK), sont déjà officiellement autorisés, le 1^{er} aux États-Unis depuis février 2006, le 2^{ème} dans de nombreux pays d'Amérique latine depuis quelques mois et plus récemment en Europe. Il a déjà été inclus dans les programmes d'immunisation nationaux de plusieurs pays d'Amérique latine. Ces vaccins arrivent sur le marché après un véritable parcours d'obstacles, puisque chacun a dû faire la preuve de son innocuité sur plus de 60.000 enfants ! Ils n'ont pourtant pas encore été testés dans le contexte des pays les plus pauvres d'Asie ou d'Afrique, et il faudra attendre de connaître leur efficacité dans ces pays pour que l'OMS en recommande éventuellement l'emploi universel.

Deux vaccins sont attendus dans les années à venir, tout d'abord, un vaccin contre la plus grave des papillomatoses génitales, le **cancer du col utérin**, dont l'agent étiologique est le papillomavirus humain de type 16 ou 18 (HPV16 ou HPV18) et un nouveau vaccin conjugué multivalent contre le **pneumocoque**, dont l'emploi combiné avec celui du vaccin Hib devrait

¹ Professeur honoraire à l'Université Paris7-Denis Diderot, ancien professeur à l'Institut Pasteur, Membre de l'AAEIP, cours 1959-1960. 39 rue Seignemartin, 69008 Lyon.
Tél : + 33 478 748 531. Courriel : marc.girard36@wanadoo.fr.



avoir un énorme impact sur les méningites et pneumonies du petit enfant et la mortalité infantile dans les pays en développement. A une échéance un peu plus lointaine, se situent les vaccins contre les **maladies virales transmises par des vecteurs** : encéphalite japonaise, West-Nile, dengue, voire, comme on en parle en ce moment, Chikungunya.

Le rôle capital des **cellules dendritiques** (élément souvent oublié du système immunitaire) dans la réponse immunitaire de l'hôte à l'agression virale, ainsi que dans la réponse au vaccin, est présenté ci-après. Comme le rappellent en effet G. HOEFFEL et A. HOSMALIN, ces cellules jouent un rôle clé dans l'immunité innée, de par leur sécrétion d'interféron de type I et parce qu'elles répondent aux ligands du système Toll-R comme les oligonucléotides CpG et l'imiquimod. Leur importance est capitale dans l'infection par le VIH. On se situe là dans un domaine frontière entre immunité acquise et immunité innée, entre contribution à la pathogenèse et effet protecteur contre l'infection virale. Ce domaine en pleine expansion devrait connaître des développements importants dont on peut attendre des retombées positives pour la réalisation de nouveaux adjuvants ou de nouveaux vaccins [2].

L'utilisation des vaccins comme outil thérapeutique est développée dans l'article consacré par le Pr B. AUTRAN à la vaccinothérapie anti-VIH, qui vise à utiliser la vaccination pour restaurer ou amplifier les réponses immunitaires du sujet déjà infecté, dans l'espoir qu'elles pourront contrôler durable-

ment la réplication du virus, et ainsi permettre d'interrompre, voire de cesser définitivement toute administration d'agents antirétroviraux. L'expérience encore limitée dont on dispose montre que cet espoir n'est pas illusoire chez au moins un certain nombre de patients infectés, arrivés en phase chronique et traités avec des antirétroviraux, mais qu'il y aura vraisemblablement lieu d'utiliser successivement plusieurs vaccins inducteurs de réponses d'immunité cellulaire pour parvenir à un effet bénéfique significatif.

Il est assez vraisemblable que les mêmes conclusions s'appliquent à la **vaccination thérapeutique contre les cancers**, qu'il s'agisse de cancers d'origine virale (cancer du col utérin à papillomavirus, hépatocarcinome consécutif à une hépatite virale ou cancer du naso-pharynx à EBV par exemple) ou de cancers sans étiologie infectieuse. L'utilisation des vaccins comme outil thérapeutique reste donc encore largement à optimiser, mais elle a commencé à générer un nouveau paradigme porteur d'espoirs en vaccinologie.

1. KIENY MP, GIRARD MP. *Vaccine* 2005, 23, 5705-5707.
2. PASHINE A, VALIANTE NM, ULMER JB. *Nat Med* 2005 Suppl, 11, S63-S68.
3. PLOTKIN S. *Nat Med* 2005 Suppl, 11, S5-S11
4. RAPPUOLI R. *Nat Med* 2004, 10, 1177-1185.

sanofi pasteur MSD
les vaccins pour la vie



RÔLE DES CELLULES DENDRITIQUES PLASMACYTOÏDES DANS L'INFECTION PAR LE VIH

Guillaume HOEFFEL et Anne HOSMALIN¹
Institut Cochin, Paris

RÉSUMÉ

Les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) sont infectables par le VIH. Leur numération dans la circulation, ou "dendritogramme", est très diminuée dès le début de la primo-infection, puis elle remonte, mais pas au niveau de celle des cellules témoins de donneurs non-infectés. La stimulation des pDC par le VIH entraîne la sécrétion d'interférons (IFN) de type I qui ont un rôle anti-viral direct et indirect *via* l'activation des réponses immunes innées et adaptatives. La production *in vitro* d'IFN de type I est fortement diminuée chez les patients au stade de la primo-infection, et diminuée en association avec la progression de la maladie au stade chronique. La numération des pDC et la production d'IFN de type I corrént globalement de façon inverse avec la charge virale des patients, et de façon positive avec le taux des lymphocytes T CD4+. Ces paramètres d'immunologie clinique pourraient affiner le suivi du traitement anti-rétroviral et être utilisés comme facteurs prédictifs du contrôle immunologique de la réplication virale. Une meilleure connaissance du système pDC/ IFN de type I aidera à comprendre comment compléter ou relayer les traitements anti-rétroviraux par immunothérapie afin d'obtenir un meilleur contrôle de la réplication virale.

I. INTRODUCTION

Dans le sang, on trouve deux sortes de cellules dendritiques (DC), les DC myéloïdes (mDC) et les DC plasmacytoïdes (pDC) [1]. Les cellules dendritiques plasmacytoïdes étaient depuis longtemps connues comme des leucocytes spécialisés, les cellules productrices naturelles d'interféron (IFN), sous le nom de *natural Interferon Producing Cells* ou IPC, en réponse à des virus enveloppés, bactéries, etc. [2]. Elles produisent cent fois plus d'interféron de type I (IFN- α et β) par cellule que les monocytes, mais sont présentes en très faibles proportions (moins de 0,8% des cellules mononucléées du sang périphérique). Elles ont récemment été assimilées à des cellules de type plasmacytoïde dont l'existence était connue dans les ganglions et les amygdales, par exemple lors d'infections mycobactériennes [1,6]. Outre leurs fonction essentielle de sécrétion de ces facteurs antiviraux, les pDC ont un rôle dans la présentation de l'antigène, jouant un rôle soit activateur, soit tolérogène [26, 32, 34, 39]. Les DC jouent un rôle important dans l'infection par le VIH, comme hôtes de l'infection et comme acteurs de la défense immunitaire [4, 5, 19, 38]. Les pDC ont un rôle particulier dans cette infection, bien distinct de celui des mDC [7, 15, 27].

II. INFECTION DES DC PLASMACYTOÏDES PAR LE VIH

On trouve des pDC infectées par le VIH dans les amygdales de patients séropositifs [12]. L'infection des deux types de DC par le VIH et les réponses immunitaires innées induites contre le VIH sont illustrées dans la figure 1. Les pDC sont en effet infectables *in vitro* par les souches de VIH R5 et X4, car elles possèdent les deux co-récepteurs CCR5 et CXCR4, en plus du récepteur CD4. Cette expression est constitutive, alors que les mDC n'expriment CXCR4 que lorsqu'elles sont matures. La réplication du VIH est fortement augmentée lorsque les pDC sont stimulées par CD40L, une molécule de costimulation exprimée par les lymphocytes T activés. L'infection est alors cytopathogène pour les pDC, contrairement aux mDC. Le VIH, comme d'autres virus enveloppés, induit la sécrétion d'IFN de type I par les pDC. Ces IFN induisent la maturation des mDC. Ils induisent aussi, dans ces cellules comme dans les monocytes, une activité cytotoxique médiée en partie par TRAIL (Tumor Necrosis Factor-related Apoptosis-inducing Ligand, ou ligand apparenté au TNF et induisant l'apoptose). Cette activité cytotoxique peut s'exercer non seulement vis-à-vis des lymphocytes T CD4+ infectés par le VIH,

¹ Directeur de Recherche au CNRS - Equipe "Présentation de l'Antigène par les Cellules Dendritiques" ; Codirecteur du Département d'Immunologie. Institut Cochin, Unité INSERM 567, UMR CNRS 8104, IFR 116 Université Paris V, 27, rue du Fg St Jacques, Bâtiment Gustave Roussy (8ème étage), 75014 Paris. Tél 33 01 40 51 65 06.

mais aussi des lymphocytes T CD4⁺ non infectés, et elle peut donc contribuer à la forte propension à l'apoptose de ces lymphocytes chez les patients infectés [9, 23]. La présence de TRAIL soluble dans le plasma de patients infectés semble être un marqueur de ce phénomène [14].

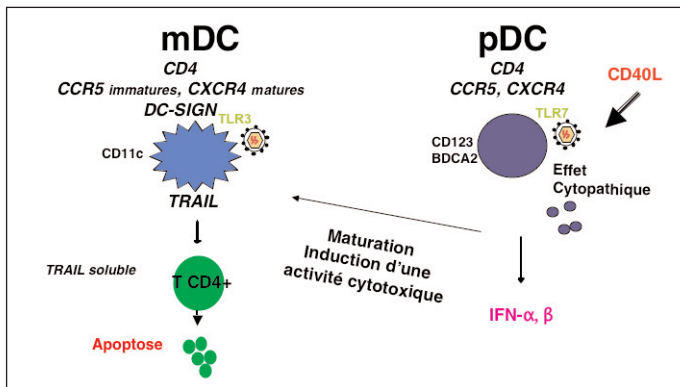


Figure 1. Cellules dendritiques myéloïdes (mDC) et plasmacytoïdes (pDC) : infection par le VIH et réponses au VIH. Le principal marqueur des mDC est CD11c, chaîne α de l'intégrine CD11cCD18, ceux des pDC sont BDCA2, une lectine membranaire, ou CD123, chaîne α du récepteur de l'IL3. Un virion du VIH est représenté à droite de chaque type de cellule dendritique. Il se lie à son récepteur, CD4. Le principal co-récepteur du VIH est sur les deux types cellulaires, CCR5 ; en outre, CXCR4 est exprimé constitutivement sur les pDC, et après maturation sur les mDC. Les TLR médient les signaux du VIH dans ces cellules (TLR3 sur les mDC, TLR7 dans les pDC). Le CD40L a pour effet d'entraîner la maturation des deux types cellulaires, d'augmenter la réplication virale, et la sécrétion d'IFN de type I par les pDC, provoquant la maturation des mDC.

III. " DENDRITOGRAMME " DANS L'INFECTION PAR LE VIH

La numération des DC, qui pourrait être appelée "dendritogramme" selon une suggestion d'Axel KAHN, s'effectue par cytométrie de flux. Les pDC expriment fortement CD123, la chaîne α du récepteur de l'IL3 (facteur de survie), qui sert à les distinguer en conjonction avec l'expression élevée de molécules d'histocompatibilité de classe II et l'absence de marquage des autres molécules caractéristiques des autres lignages (lymphocytes T et B, cellules NK, monocytes, érythrocytes, cellules souches) ; elles expriment CD4, ILT3 (immunoglobulin-like transcript 3, un récepteur relié fonctionnellement aux récepteurs inhibiteurs des cellules tueuses, exprimé aussi sur les macrophages) et pas ILT1 (immunoglobulin-like transcript 1, un récepteur activateur exprimé aussi sur les macrophages) ; elles expriment enfin spécifiquement BDCA2 (Blood Dendritic Cell Antigen 2), une lectine membranaire (Fig. 2). Les taux des pDC comme celui des mDC, en valeur absolue comme en pourcentage par rapport aux cellules mononucléées (lymphocytes et monocytes), sont significativement abaissés en moyenne lors de l'infection par le VIH. Cela a été mis en évidence pour la première fois pour les mDC chez des patients en infection chronique, puis pour les pDC, puis pour les deux populations chez

des patients en primo-infection [13, 15, 27, 29, 37]. Le taux des pDC est souvent corrélé de façon positive à celui des lymphocytes T CD4⁺ et de façon négative à la charge virale.

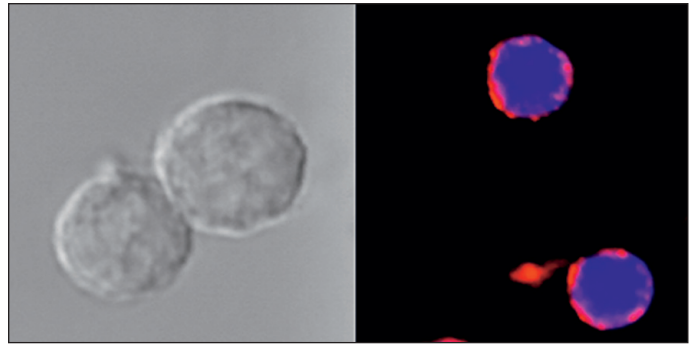


Figure 2. Cellules dendritiques plasmacytoïdes isolées ex vivo. Observation en microscopie confocale : (a) en transmission ou (b) en fluorescence. La lectine membranaire BDCA2 réémet en rouge et l'ADN en bleu (DAPI).

Sous traitement anti-rétroviral, une récupération des taux de pDC, au moins partielle, a été obtenue dans plusieurs études, dans l'infection chronique comme dans la primo-infection.

Pour quelles raisons les DC disparaissent-elles de la circulation ? Comme pour toute cytopénie, les causes peuvent être centrales ou périphériques.

Les causes centrales pourraient être un déficit primaire en précurseurs dans la moelle osseuse, lié à l'infection par le VIH.

Les causes périphériques potentielles sont multiples. Les pDC sont peut-être détruites directement par le VIH, puisqu'il est cytopathogène pour elles *in vitro*. Elles pourraient aussi manquer de facteurs de survie comme les IFN de type I, dont la production est déficiente (voir plus loin). Elles pourraient souffrir d'un manque de signaux de survie envoyés par les lymphocytes T CD4⁺, avec lesquels, physiologiquement, elles entretiennent une relation de rétroaction positive, puisque le déficit primaire de l'infection par le VIH est un déficit numérique et fonctionnel en lymphocytes T CD4⁺. Elles pourraient également domicilier vers les ganglions.

IV. PRODUCTION D'INTERFÉRON DE TYPE I PAR LES PDC ET RÔLE DANS LA DÉFENSE CONTRE LE VIH

Les IFN- α et β ont une activité anti-virale démontrée *in vivo*, dans des expériences utilisant soit l'injection d'anticorps bloquants chez la souris, soit des souris déficientes pour l'expression du récepteur de l'IFN- α/β [40].

Dans l'infection expérimentale du singe rhésus macaque par SIV, un pic d'IFN de type I est trouvé dans le plasma 10 jours après l'infection, en même temps que le pic de charge virale [18]. Cela explique que la détection d'IFN dans le plasma des patients infectés soit la plupart du temps négative, au moins avec des méthodes classiques (activité antivirale sur des cultures de cellules infectées par le virus de la stomatite vésiculeuse) : les patients ne sont examinés au plus tôt qu'après l'apparition de symptômes de



primo-infection. Dans les ganglions drainants de macaques rhésus infectés par SIV, ont été trouvés d'abord des ARN messagers codant pour des cytokines pro-inflammatoires, susceptibles de recruter des cellules-cibles potentielles pour la réplication du virus, et ensuite seulement des niveaux élevés d'ARN messagers codant pour l'IFN- α , probablement trop tard pour prévenir la réplication et la dissémination virale.

Au tout début de l'infection par le VIH, on avait mis en évidence un déficit de production d'IFN en réponse au virus *Herpes simplex 1* ou à d'autres virus par les IPC, qui n'étaient pas encore connues sous le nom de pDC [25, 31, 36]. Ce déficit était associé à l'apparition d'infections opportunistes ou de syndrome de Kaposi. La production d'IFN de type I *in vitro* est plus élevée chez des patients asymptomatiques à long terme que chez des donneurs sains [22, 37]. D'une façon surprenante, elle est effondrée lors de la primo-infection, ce qui ajoute un autre signe d'immunodéficience, parfois profonde, mais heureusement réversible à ce stade de la maladie, où le taux de lymphocytes CD4+ chute aussi de façon spectaculaire [17]. La primo-infection est un stade crucial où un équilibre s'installe entre la réplication virale et les réponses du système immunitaire. Cet équilibre dépend des caractéristiques des souches virales qui ont infecté le patient et des facteurs génétiques de l'hôte. Après un suivi d'un an, les patients étudiés non traités ont retrouvé une production d'IFN moins basse, mais toujours déficiente, alors que les patients ayant reçu un traitement anti-rétroviral ont vu leur production d'IFN complètement restaurée [17]. L'évolution future des patients dira si la perte de la production d'IFN à ce stade a des conséquences délétères. La production d'IFN par les pDC est conservée après un an d'infection, comme dans l'infection chronique par le virus de l'hépatite C [14], alors qu'elle est effondrée lors de la primo-infection. L'effet du traitement anti-rétroviral sur la production d'IFN de type I demanderait à être confirmé dans une cohorte plus importante de patients primo-infectés. Cet effet a déjà été montré, chez des patients en stade chronique, associé à la protection contre les infections récurrentes ou opportunistes. De façon intéressante, la remontée de la production d'IFN- α sous traitement est plus précoce que celle des lymphocytes T CD4+. L'ensemble des résultats des différents laboratoires montre une corrélation globale, d'une part entre de fortes capacités de production d'IFN de type I et, d'autre part, de basses charges virales, des taux élevés de lymphocytes T CD4+ et l'absence d'infection opportunistes [10, 11, 37].

Quel est le fondement physiopathologique de ces corrélations [2, 40] ?

- Ces corrélations peuvent être rattachées au rôle anti-viral direct des IFN- α ou β sur les cellules infectées *in vitro* ou *in vivo*.
- L'activité de l'IFN peut aussi être médiée par différents acteurs du système immunitaire :
 - activation du potentiel cytotoxique et de la prolifération des cellules NK et des lymphocytes T $\gamma\delta$, et de la synthèse du monoxyde d'azote (NO) par les macrophages ;
 - stimulation de la cytotoxicité spécifique vis-à-vis des cellules infectées et de la sécrétion d'IFN- γ par les lymphocytes T cytotoxiques ou auxiliaires de type 1 ;
 - augmentation du niveau d'expression des molécules d'histo-

compatibilité de classe I sur tous les types cellulaires, contre-carrant peut-être l'effet d'une protéine du VIH, Nef, et ainsi augmentant les capacités de reconnaissance et de lyse par les lymphocytes T CD8+.

V. IMPLICATIONS DIAGNOSTIQUES ET THÉRAPEUTIQUES

A. FACTEURS PRÉDICTIONNELS DE L'ÉVOLUTION CLINIQUE

Les résultats que nous venons de décrire indiquent que la numération des pDC et/ou le taux de production d'IFN- α *in vitro* pourraient servir de facteurs prédictifs de l'évolution de l'infection par le VIH. Cela pourrait aussi être le cas dans d'autres infections, comme la dengue : les enfants qui développent une fièvre hémorragique au pronostic réservé ont une diminution précoce du taux de leurs pDC qui n'est pas retrouvée chez ceux qui ont une forme plus bénigne de la maladie [30]. En tout état de cause, la standardisation de la numération des pDC est nécessaire pour permettre des comparaisons entre les différents sites cliniques où les patients se présentent.

D'autres facteurs prédictifs du pronostic de l'infection par le VIH sont déjà utilisés, comme la charge virale plasmatique (ARN viral), notamment à la fin de la primo-infection (point d'équilibre), la numération des lymphocytes T CD4+, et le point le plus bas (nadir) atteint par les lymphocytes T CD4+; ces facteurs classiques ne sont pas toujours assez prédictifs pour aider aux décisions thérapeutiques, de telle sorte que d'autres sont préconisés, comme la charge provirale dans les cellules mononucléées du sang périphérique (ADN proviral), l'activation immunitaire basale (densité des molécules CD38 à la surface des lymphocytes T) ou la réponse proliférative anti-p24 au temps de l'interruption éventuelle du traitement. La numération des pDC et/ou le taux de production d'IFN- α s'ajoute donc à la liste des facteurs potentiellement utiles dans certaines circonstances cliniques :

- l'évaluation du succès du traitement anti-rétroviral : la remontée de la numération des pDC, au moins partielle, a été obtenue par ce traitement au cours de plusieurs études, dans l'infection chronique et dans la primo-infection. Cette remontée est souvent corrélée à celle des lymphocytes T CD4+ et à la chute de la charge virale. Ce qui est intéressant, c'est qu'elle est plus précoce que la remontée du taux des lymphocytes T CD4+ [33, 35].
- le conseil aux patients qui demandent une interruption de traitement anti-rétroviral en raison des effets secondaires. Malheureusement, malgré les grands espoirs lors de l'avènement de ces traitements, leur interruption est presque toujours suivie d'un rebond de charge virale. Cependant, une étude chez des patients en primo-infection, dont la charge virale était indétectable sous traitement anti-rétroviral, a montré que la remontée du taux de pDC circulantes sous traitement corrélait avec une meilleure capacité de contrôler spontanément la réplication virale après arrêt du traitement [28]. Cette étude-pilote chez un très petit nombre de patients demande confirmation dans des cohortes beaucoup plus nombreuses de



patients en infection chronique. La numération des pDC, en plus de la charge virale initiale et d'autres facteurs prédictifs, pourrait aider à conseiller les patients sur leur risque de rebond de réplication virale s'ils arrêtent le traitement.

B. PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES

Les pDC stimulées par le VIH produisent, comme nous l'avons décrit, des IFN de type I, mais aussi d'autres facteurs comme le TNF- α (Tumor necrosis factor), et elles ont une activité de présentation de l'antigène aux lymphocyte T CD4+ et CD8+. Les réponses induites par les pDC peuvent avoir un **rôle protecteur** :

- activités anti-virales directes et indirectes des IFN de type I et d'autres facteurs,
- induction de réponses effectrices T spécifiques d'antigènes,
- induction de réponses cytotoxiques non spécifiques d'antigènes vis-à-vis de lymphocytes TCD4+ infectés.

Ces réponses spécifiques ou non spécifiques peuvent avoir un rôle effecteur combattant la réplication virale ou régulateur combattant l'hyper-activation délétère du système immunitaire [20].

A l'inverse, les réponses induites par les pDC peuvent aussi avoir un **rôle pathogène** :

- hyper-activation du système immunitaire induite par les facteurs inflammatoires [20],
- excès de régulation induisant une tolérance, dont les pDC sont souvent rendues responsables dans des expériences *in vitro* ou chez la souris [39],
- cytotoxicité vis-à-vis de lymphocytes T CD4+ non infectés.

L'amélioration de nos connaissances sur ces divers mécanismes et leur intégration par rapport à la cinétique de l'infection permettront de comprendre comment intervenir au mieux sur le plan clinique et thérapeutique.

Déjà, une étude préliminaire concernant le traitement précoce par l'IFN- α PEGylé² lors de la primo-infection a donné des résultats prometteurs [8], peut-être en supplémentant la production déficiente trouvée à ce stade [17]. L'IFN- α est utilisé avec succès dans certains protocoles de préparation de DC à partir de monocytes du sang périphérique dans un but d'immunothérapie cellulaire de l'infection par le VIH [3, 21]. La production d'IFN de type I pourrait être stimulée par des ligands de TLR comme les CpG (oligonucléotides de type CpG trouvés dans l'ADN des virus et bactéries, qui se lient au TLR 9 des pDC) ou l'imiquimod (médicament antiviral qui se lie à TLR 7), si les pDC sont encore capables de répondre, notamment au niveau muqueux [16]. Un écueil pourrait être l'induction d'une hyper-activation du système immunitaire. Des oligonucléotides de type CpG sont proposés pour la vaccination systémique et muqueuse ; ils induisent en effet de fortes réponses T locales et une protection contre les sous-espèces virales dans des modèles animaux [41].

² Forme retard modifiée par le polyéthylène glycol.

VI. CONCLUSION

Les pDC semblent avoir un rôle important dans l'infection par le VIH. Cependant, il nous faut différencier leur action éventuelle entre protection et pathogénicité. Les interactions entre pDC, mDC et cellules NK au sein des organes lymphoïdes restent à explorer. De multiples corrélations indiquent que la numération des pDC et/ou la production d'IFN pourraient servir de facteurs prédictifs du contrôle immunologique de la réplication virale. Les différentes possibilités d'immunothérapie ouvertes par la connaissance du système pDC/IFN pourraient compléter la thérapie anti-rétrovirale, voire la relayer au moins par périodes, afin de mieux contrôler la réplication virale en stimulant les réponses immunes anti-virales, sans induire une hyper-activation délétère du système immunitaire.

ABSTRACT

ROLE OF PLASMACYTOID DENDRITIC CELLS IN HIV INFECTION. Plasmacytoid dendritic cells (pDC) are infectable by HIV. Their numbers in the circulation, or "dendritogram", are very low at the onset of the primary infection, then they remain lower than in healthy donors. Stimulation of pDC by HIV induces the secretion of type I interferons (IFN), which have an anti-viral activity, either directly or indirectly, through the activation of innate and adaptive immune responses. In vitro production of type I IFN is dramatically impaired in patients at the onset of primary infection, then it is impaired in association with disease progression during chronic infection. pDC numbers and IFN production correlate overall, inversely with the patients' viral loads, and positively with their CD4 T cell numbers. These clinical immunology parameters might help in the follow-up of anti-retroviral treatment and be used as predictive factors of the immune control of viral replication. A better knowledge of the pDC/type I IFN system will help to understand how to complement or alleviate antiretroviral treatments by immune therapies in order to obtain a better viral replication control.

MOTS-CLÉS : Cellules dendritiques, cellules dendritiques plasmacytoïdes, VIH, Interféron de type I, immunothérapie

KEYWORDS : Dendritic cells, plasmacytoid dendritic cells, HIV, Type I interferon, immune therapy.

REMERCIEMENTS

Les auteurs remercient S. LOUIS, M. NASCIMBENI, C. MARAÑÓN, M. LICHTNER, S. KAH, L. DEVELIOGLU, I. KAMGA, A. TEISSONNIÈRE, L. FERY, L. CHORRO et J. PACANOWSKI pour tous les résultats qu'ils ont obtenus dans l'équipe ; M. SINET, M. MÜLLER-TRUTWIN, P. LEBON, M. ALBERT et les membres du Groupe de travail sur les Cellules Dendritiques de l'ANRS (AC19, AC31), pour les discussions stimulantes sur la question, ainsi que l'ANRS et Sidaction pour leur aide financière dans leurs projets.



BIBLIOGRAPHIE

1. BANCHEREAU J, BRIERE F, CAUX C *et al.* *Annu Rev Immunol.* 2000, **18** 767.
2. BIRON CA & GARCIA-SASTRE A. *Science.* 2006, **312**, p. 879.
3. CARBONNEIL C, AOUBA A, BURGARD M *et al.* *AIDS.* 2003, **17** 1731.
4. CHOUGNET C, SHEARER GM & LANDAY AL. *Curr Infect Dis Rep.* 2002, **4** 266.
5. COLLMAN RG, PERNO, CF, CROWE, SM *et al.* *J Leukoc Biol.* 2003, **74** 631.
6. COLONNA M, TRINCHIERI G & LIU YJ. *Nat Immunol.* 2004, **5** 1219.
7. DONAGHY H, STEBBING J & PATTERSON S. *Curr Opin Infect Dis.* 2004, **17** 1.
8. EMILIE D, BURGARD M, LASCoux-COMBE C *et al.* *AIDS.* 2001, **15** 1435.
9. ESTAQUIER J, IDZIOREK T, DE BELS F *et al.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994, **91** 9431.
10. FELDMAN S, STEIN D, AMRUTE S *et al.* *Clin Immunol.* 2001, **101** 201.
11. FINKE JS, SHODELL M, SHAH K *et al.* *J Clin Immunol.* 2004, **24** 647.
12. FONG L, MENGOZZI M, ABBEY NW *et al.* *J Virol.* 2002, **76** 11033.
13. GRASSI FR, HOSMALIN A, McILROY D *et al.* *AIDS.* 1999, **13** 759.
14. HERBEUVAL JP, HARDY AW, BOASSO A *et al.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005, **102** 13974.
15. HOSMALIN A & LEBON P. *J Leuko Biol.* 2006, **in press**.
16. KAISERLIAN D, CERF BENSUSSAN N & HOSMALIN A. *J Leukoc Biol.* 2005, **78** 311.
17. KAMGA I, DEVELIOGLU L, LICHTNER M *et al.* *J Infect Dis.* 2005, **192** 303.
18. KHATISSIAN E, TOVEY MC, CUMONT MC *et al.* *AIDS Res. Hum. Retr.* 1996, **12** 1273.
19. KNIGHT SC. *Immunobiol.* 2001, **204** 614.
20. KORNFIELD C, PLOQUIN MJ, PANDREA I *et al.* *J Clin Invest.* 2005, **115** 1082.
21. LAPENTA C, SANTINI SM, LOGOZZI M *et al.* *J Exp Med.* 2003, **198** 361.
22. LEVY JA. *Trends Immunol.* 2001, **22** 312.
23. LICHTNER M, MARAÑÓN C, VIDALAIN PO *et al.* *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2004, **20** 175.
24. LONGMAN RS, TALAL AH, JACOBSON IM *et al.* *Blood.* 2004, **103** 1026.
25. LOPEZ C, FITZGERALD PA & SIEGAL FP. *J Infect Dis.* 1983, **148** 962.
26. McKENNA K, BEIGNON AS & BHARDWAJ N. *J Virol.* 2005, **79** 17.
27. MULLER-TRUTWIN M & HOSMALIN A. *Immunol Cell Biol.* 2005, **83** 578.
28. PACANOWSKI J, DEVELIOGLU L, KAMGA I *et al.* *J Infect Dis.* 2004, **190** 1889.
29. PACANOWSKI J, KAHN S, BAILLET M *et al.* *Blood.* 2001, **9** 3016.
30. PICHYANGKUL S, ENDY TP, KALAYANAROOJ S *et al.* *J Immunol.* 2003, **171** 5571.
31. RINALDO CR, JR. & PIAZZA P. *Trends Microbiol.* 2004, **12** 337.
32. SCHLECHT G, GARCIA S, ESCRIOU N *et al.* *Blood.* 2004, **104** 1808.
33. SCHMIDT B, FUJIMURA SH, MARTIN JN *et al.* *J Clin Immunol.* 2006, **26** 55.
34. SHORTMAN K & LIU YJ. *Nature Rev Immunol.* 2002, **2** 151.
35. SIEGAL FP, FITZGERALD-BOCARSLY P, HOLLAND BK *et al.* *AIDS.* 2001, **15** 1603.
36. SIEGAL F, KADOWAKI N, SHODELL M *et al.* *Science.* 1999, **284** 1835.
37. SOUMELIS V, SCOTT I, GHEYAS F *et al.* *Blood.* 2001, **98** 906.
38. STEINMAN RM, GRANELLI-PIPERNO A, POPE M *et al.* *Curr Top Microbiol Immunol.* 2003, **276** 1.
39. STEINMAN RM, HAWIGER D & NUSSENZWEIG MC. *Annu Rev Immunol.* 2003, **21** 685.
40. TOUGH DF. *Leuk Lymphoma.* 2004, **45** 257.
41. WILLE-REECE U, FLYNN BJ, LORE K *et al.* *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005, **102** 15190.

NB. Dans cette revue au nombre de références limité, il était impossible de rendre justice au travail de chacun. Les références originales seront trouvées dans les revues citées dans la bibliographie. La bibliographie complète de cet article est disponible sur demande au secrétariat de l'AAEIP.



VACCINS CONTRE LE SIDA

Marc P. GIRARD¹
Lyon

RÉSUMÉ

De nombreux essais cliniques de vaccins préventifs contre le VIH/SIDA ont été effectués depuis la fin des années 1980, dont près de 50 études de Phase I, au moins 2 de Phase II et 2 de Phase III. Cependant, aucun des vaccins développés jusqu'ici n'a été capable d'induire des anticorps neutralisant les souches sauvages du virus. Un vaccin sous-unité à base de glycoprotéine d'enveloppe gp120, évalué dans deux études de Phase III, n'a d'ailleurs montré aucun effet protecteur contre l'infection VIH. Ces observations ont conduit à développer de nouveaux types de vaccins qui induisent des réponses d'immunité cellulaire. Les plus avancés parmi ceux-ci sont les vaccins vivants recombinants utilisant pour vecteur le virus de la variole du canari (ALVAC), qui est en Phase III d'évaluation en Thaïlande, un adénovirus non-répliquatif de sérotype 5 (Ad5), qui est en Phase II aux Etats-Unis et aux Antilles, ou la souche atténuée "MVA" du virus de la vaccine, qui a déjà fait l'objet de nombreuses études de Phases I et II. Ces vaccins ont été évalués soit tels quels, soit après primovaccination avec un vaccin ADN plasmidique. Jusqu'ici, dans le modèle du SIDA du singe (SIV), aucun des candidats vaccins étudiés n'a réussi à protéger le macaque de l'infection consécutive à une épreuve expérimentale, mais la plupart ont permis aux animaux de mieux contrôler leur infection, de réduire significativement leur charge virale et de conserver, au moins pendant un certain temps, leur taux de lymphocytes CD4+ circulants. Ces résultats illustrent un nouveau concept en vaccinologie, celui de vaccins qui ne confèrent pas de protection contre l'infection virale, mais qui en préviennent ou, au moins, en atténuent les conséquences cliniques en contrôlant la réplication du virus au sein de l'organisme. L'efficacité de ces vaccins chez l'homme reste maintenant à établir.

I. INTRODUCTION

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), décrit pour la première fois en 1981 aux Etats-Unis, a envahi la planète entière et s'est révélé être l'infection virale la plus meurtrière depuis la pandémie de grippe de 1918. Plus de 60 millions d'individus ont été infectés dans le monde par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et plus de 20 millions en sont déjà morts. On recense 14.000 nouveaux cas d'infection par jour et environ 3 millions de morts par an... A elle seule, l'Afrique sub-Saharienne compte plus de 25 millions de séropositifs, dont 5,6 millions vivent en Afrique du Sud. L'Asie a été touchée plus tardivement, mais on estime qu'elle héberge déjà plus de 8 millions de séropositifs, dont au moins 5 millions vivent en Inde et près de 800.000 en Chine. Le virus provient très vraisemblablement du chimpanzé, d'où il serait passé dans l'espèce humaine dans la première moitié du XX^{ème} siècle. Son adaptation à son nouvel hôte se serait faite dans l'Afrique post-coloniale, à la faveur, notamment, de l'emploi de seringues et matériels contaminés.

L'avènement des antirétroviraux (ARV) et la mise en place des trithérapies a permis d'enrayer la mortalité liée au SIDA dans les pays industrialisés, mais l'immense majorité des malades des pays en développement n'a toujours pas accès au traitement. Par ailleurs, si ces traitements permettent de contenir la réplication virale, ils n'éliminent pas le virus. Celui-ci persiste à l'état de provirus latent dans les cellules T CD4+ mémoires qui lui servent de réservoir, d'où il peut re-émerger à

tout moment si l'on arrête le traitement. Les campagnes d'information, la publicité en faveur des préservatifs, la répétition des messages prônant la monogamie ou l'abstinence, et l'intensification du dépistage et du traitement des infections sexuellement transmissibles ont réussi à faire diminuer la prévalence de l'infection VIH dans un petit nombre de pays, notamment en Ouganda. Mais ces résultats restent encore tout à fait exceptionnels. Dans les pays industrialisés, on assiste au contraire à une recrudescence des nouvelles infections liées à des pratiques sexuelles à risque ou à l'usage de drogues par voie intraveineuse. En Europe de l'Est, la pandémie connaît un regain inquiétant. En Asie, si la dynamique de l'épidémie ne change pas, on prédit qu'il pourrait y avoir 10 millions de personnes infectées en Chine et plus de 20 millions en Inde d'ici quelques années.

Le développement d'un vaccin s'inscrit donc comme une priorité dans la lutte contre la propagation de la maladie.

II. POURQUOI EST-IL SI DIFFICILE DE METTRE AU POINT UN VACCIN CONTRE LE SIDA ?

La mise au point d'un vaccin contre le SIDA se heurte cependant à des obstacles considérables.

● Le premier tient au fait que **le VIH est un rétrovirus**. Il appartient au sous-groupe **lentivirus** de la famille des **Retroviridae**, comme les virus de l'immunodéficience simienne (SIV), de l'immunodéficience féline (FIV), de l'immunodéficience

¹ Professeur honoraire à l'Université Paris7-Denis Diderot, ancien professeur à l'Institut Pasteur, Membre de l'AAEIP, cours 1959-1960.
39 rue Seignemartin, 69008 Lyon. Tél : + 33 478 748 531. Courriel : marc.girard36@wanadoo.fr



bovine (BIV), de l'arthrite/encéphalite de la chèvre (CAEV), et de l'anémie infectieuse des équidés (EIAV), sans oublier le virus Visna du mouton. On ne connaît aucun cas de guérison naturelle d'infection à lentivirus : une fois l'infection établie, le virus est indélogeable, puisqu'il persiste dans l'organisme à l'état de provirus intégré dans des cellules 'réservoirs'. Cela pose un sérieux défi pour le développement d'un vaccin contre le VIH. La situation est en effet très différente de celle des infections virales classiques, contre lesquelles il existe des vaccins vivants ou inactivés dont l'efficacité repose en grande partie sur l'induction d'une mémoire immunitaire spécifique. En cas d'infection, les cellules mémoires de la personne vaccinée se réactivent et donnent naissance en quelques jours à des cellules effectrices ; une réponse anamnesticque s'établit et cela suffit pour éliminer le virus et protéger l'hôte. Dans le cas du VIH, la fenêtre d'intervention du système immunitaire est infiniment plus réduite et il faudrait pouvoir maintenir en permanence un taux élevé d'anticorps et/ou de cellules effectrices pour bloquer l'infection à ses tous premiers stades et empêcher que s'établisse un réservoir de lymphocytes T mémoires infectés [4].

- Le deuxième obstacle tient à l'extraordinaire **variabilité génétique du virus (Tab. I)**. On en connaît deux types, VIH-1 et VIH-2.

Tableau I. Localisation géographique des principales souches du VIH-1

GROUPES :	M	Tous continents, tous pays
	N et O	Cameroun essentiellement
SOUS-TYPES DU GROUPE M :		
	A	Afrique centrale
	B	Amérique, Europe, Australie
	C	Afrique du Sud et de l'Est, Inde
	D	Afrique centrale
CRF (GROUPE M) :		
	A/G	Afrique de l'Ouest
	A/E	Asie du Sud-Est
	B/C	Chine

- Le VIH-2, trouvé principalement en Afrique de l'Ouest, est moins répandu et beaucoup moins virulent que le VIH-1.
- Le VIH-1 est sub-divisé en trois groupes sur la base des séquences nucléotidiques du génome, les groupes M (*major*), O (*outlier*) et N (ni M ni O). Le groupe M, seul responsable de la pandémie, comporte une dizaine de sous-types désignés par les lettres A à K. Le tableau se complique encore du fait de la fréquence des co-infections et surinfections, qui aboutissent à de nombreuses recombinaisons entre souches de virus, et à l'émergence de souches mosaïques dites "formes recombi-

nantes en circulation" (CRF : "circulating recombinant forms"). Ainsi, les souches de VIH qui prédominent en Afrique de l'Ouest sont des recombinants entre sous-types A et G (CRF02_AG), celles qui prédominent en Chine des recombinants entre sous-types B et C (CRF07_BC et CRF08_BC) et celles de l'Asie du Sud-Est des recombinants A/E (CRF01_AE). La séquence d'acides aminés consensus d'un sous-type donné diffère de 25 à 35% de celles des autres sous-types. C'est dire que la probabilité d'une réaction immunologique croisée entre deux souches de virus de sous-types différents est très faible, ce qui constitue un obstacle majeur à la mise au point d'un vaccin universel [11]. Nous serons vraisemblablement obligés, dans l'avenir, de développer des vaccins multivalents correspondant aux divers sous-types (et CRF) les plus répandus, ce qui en compliquera évidemment la fabrication et le contrôle et en augmentera sensiblement le coût.

La variabilité qui s'instaure au sein de l'individu s'ajoute à la variabilité globale du virus, à la suite des erreurs fréquentes de la transcriptase inverse (une fois par cycle de réplication en moyenne). Le taux élevé d'erreurs contribue au maintien d'une population complexe de génomes viraux de séquences étroitement apparentées mais non identiques. Cette population varie selon un processus continu de compétition et de sélection et constitue une quasi-espèce virale. Le virus tire profit de cette extraordinaire flexibilité pour produire constamment des variants qui échappent à la réponse immunitaire, notamment des mutants d'échappement aux anticorps (Ac) et des mutants d'échappement aux lymphocytes T cytotoxiques (CTL). Le phénomène d'échappement pourrait sérieusement compliquer la mise au point d'un vaccin efficace contre le VIH. Il a d'ailleurs été bien documenté dans les ruptures d'immunité observées chez des singes vaccinés contre le SIV.

A tous ces obstacles s'ajoute notre ignorance du type de réponse immunitaire qu'il conviendrait d'induire pour établir une protection contre l'infection VIH. La recherche des corrélats immunitaires de protection s'est effectuée dans le modèle SIV et chez les individus qui présentent une résistance naturelle au VIH. Dans le cas du SIV, on a montré que les souches de virus, délétées de leurs gènes de virulence *nef* (SIV Δ *nef*) ou *nef* et *vif* (SIV Δ *nef* Δ *vif*), pouvaient servir de vaccins vivants atténués et protéger efficacement les animaux du SIDA provoqué par des souches de SIV virulentes [2,9]. On a cherché, jusqu'ici en vain, à identifier les corrélats immunitaires de cette protection, qui semble ne dépendre ni des CTL, ni des anticorps neutralisants, ni de la sécrétion de chimiokines, interleukines, ou autres "facteurs antiviraux".

Il existe deux sortes d'individus naturellement résistants à l'infection : ceux dont les lymphocytes T CD4+ sont réfractaires au VIH et ceux qui ne deviennent jamais séropositifs.

- Certains individus ont des lymphocytes T CD4+ réfractaires au VIH du fait qu'ils ne possèdent pas de co-récepteur CCR-5, suite à une mutation apparue dans l'espèce humaine il y a plusieurs centaines d'années. La prévalence de la mutation va diminuant des pays nordiques aux pays méditerranéens.



- Certains individus ne deviennent pas séropositifs, bien qu'exposés au virus de façon répétée. C'est le cas des personnes qui demeurent séronégatives alors qu'elles vivent en couple avec un partenaire séropositif (couples "séro-discordants") et celui d'un petit nombre de femmes qui ont été identifiées dans des cohortes de prostituées en Afrique de l'Est et qui, là aussi, demeurent séronégatives en dépit de rapports sexuels non protégés avec des clients séropositifs. On ne trouve pas trace de virus circulant ni dans le plasma ni dans les lymphocytes de ces individus, même en utilisant les tests de détection les plus sensibles dont on dispose. Leur résistance apparente semble dépendre de leur exposition continue au virus, car les personnes qui n'y sont plus soumises deviennent séropositives. On détecte, au niveau des muqueuses génitales chez certaines de ces personnes, des réponses CTL anti-VIH et, chez d'autres, des réponses IgA sécrétoires, ce qui conduit à penser qu'elles ont bien été infectées, mais que leur système immunitaire est parvenu à réprimer efficacement la multiplication du virus au point de rendre leur charge virale indétectable. Là encore, la recherche de corrélats immunitaires de protection n'a pas abouti.

III. OÙ LA RECHERCHE VACCINALE EN EST-ELLE AUJOURD'HUI ?

Le développement d'un vaccin contre le VIH soulève des questions fondamentales dans le choix du type de vaccin et le choix des antigènes à utiliser, questions d'autant plus délicates qu'on ne dispose pas de modèle animal très pertinent pour les tester. Le **modèle du SIV chez le macaque** paraît le plus approprié du point de vue de la physiopathologie de l'infection, mais les spécificités antigéniques du SIV et du VIH sont totalement distinctes. On a développé par recombinaison *in vitro* des souches de virus hybrides SIV / VIH, dites "SHIV", qui comportent le gène d'enveloppe (*env*) du VIH dans un génome SIV et qui se multiplient chez le macaque. Mais ce modèle est trompeur car, si certains de ces SHIV sont hypervirulents et détruisent les lymphocytes CD4+ du macaque en un temps record, il semble paradoxalement assez facile de s'en défendre par la vaccination et de protéger les animaux contre la perte de leurs CD4 et contre le SIDA qui s'ensuit en faisant appel à des candidats vaccins divers, alors que ces mêmes vaccins ou types de vaccins sont sans effet protecteur contre le SIV.

En dépit de tous ces obstacles, **de nombreux vaccins contre le VIH/SIDA ont été développés** depuis le milieu des années 1980. Plus de 35 candidats vaccins ont ainsi été évalués en études cliniques de Phase I ou Phase II sur plus de 10.000 volontaires sains, et deux d'entre eux ont déjà été évalués en Phase III sur 7.500 volontaires aux Etats-Unis, en Hollande et en Thaïlande. Un nouvel essai de Phase III est en cours en Thaïlande, cependant qu'une vingtaine d'études cliniques de Phases I/II sont poursuivies dans le monde, et qu'une douzaine d'autres devraient être lancées dans l'année qui vient. Il serait fastidieux d'énumérer tous les candidats vaccins à l'étude, aussi décrivons-nous essentiellement les principaux types de vaccins et les stratégies vaccinales en cours de développement.

La piste du **vaccin vivant atténué**, dont on connaît l'efficacité protectrice contre les maladies virales de l'enfance, a été explorée chez le singe avec le SIV Δ *nef*, mais elle paraît trop dangereuse pour être extrapolable au cas du VIH chez l'homme, car le SIV atténué provoque encore le SIDA chez le jeune singe et, si on l'atténue davantage, il perd toute efficacité protectrice. L'approche vaccin inactivé a été abandonnée, elle aussi, après quelques essais infructueux de protection chez le singe et devant le risque d'infectivité résiduelle du virus entier inactivé.

La plupart des vaccins anti-VIH en cours de développement aujourd'hui sont donc **des vaccins à base d'antigènes viraux ou de peptides** administrés à l'état purifié sous forme de vaccins sous-unités, ou exprimés à partir de vecteurs *ad hoc* dans lesquels on a inséré les gènes qui les codent, notamment le gène *env*, pour les glycoprotéines gp120/gp41 de l'enveloppe virale, le gène *gag*, pour les protéines de capsid et de nucléocapsid, le gène *pol*, pour la transcriptase inverse, ou le gène *nef*, pour le facteur de virulence du même nom. On a aussi exprimé des gènes codant pour des protéines non structurales, notamment le gène *tat*, dont le produit agit au niveau moléculaire comme régulateur de la transcription du génome viral, mais qui est aussi un facteur de pathogenèse important participant activement à l'établissement de l'immunodéficience. Ces vaccins sont particulièrement aptes à induire des réponses d'immunité à médiation cellulaire impliquant en particulier les lymphocytes T CD4+ (auxiliaires) et CD8+ (CTL).

IV. VACCINS INDUCTEURS D'ANTICORPS NEUTRALISANTS

On sait que la plupart des vaccins antiviraux doivent leur efficacité à l'induction d'anticorps (Ac) neutralisants. C'est d'ailleurs d'après le taux d'Ac neutralisants chez la personne vaccinée qu'on peut estimer le niveau de protection conféré par la vaccination, et décider s'il y a lieu ou non de revacciner.

Chez le singe, dans le cas du VIH, on a montré que les Ac neutralisants peuvent effectivement jouer un **rôle protecteur** et, notamment, que le transfert passif d'Ac monoclonaux neutralisants est capable de protéger efficacement le singe contre l'infection expérimentale avec un virus hybride SHIV, y compris par voie vaginale. De même, on a réussi à protéger des chimpanzés contre une injection d'épreuve de VIH, en les immunisant avec de la glycoprotéine d'enveloppe, et à montrer que cette protection reposait sur l'induction d'Ac neutralisants. Mais ces anticorps étaient dirigés contre la boucle hypervariable V3 de la gp120, ce qui limitait la protection à un petit nombre de souches de VIH homologues.

En fait, **chez l'homme**, les isolats primaires du VIH (dits de phénotype "R5" parce qu'ils utilisent la molécule CCR-5 comme co-récepteur) s'avèrent particulièrement résistants aux Ac neutralisants. Aucune préparation expérimentale de VIH inactivé, aucun vaccin sous-unité à base de gp120 ou de gp120/gp41, aucun vaccin vivant recombinant exprimant ces protéines ne s'est, à ce jour, encore montré capable d'induire des Ac qui neutralisent efficacement les isolats primaires du



virus et les souches de virus des différents sous-types. C'est sans doute cela qui explique l'échec du vaccin sous-unité à base de gp120 évalué par VaxGen dans les deux études de Phase III réalisées en double insu de 1999 à 2003 sur respectivement 5000 volontaires aux Etats-Unis et en Hollande et 2500 en Thaïlande, alors pourtant que chacun recevait des doses importantes d'immunogène (300 µg de gp120 à chaque injection) en rappels répétés tous les six mois.

L'incapacité d'induire des Ac neutralisants de large spectre avec les préparations vaccinales existantes tient probablement à des problèmes de conformation des glycoprotéines virales et de présentation des épitopes de neutralisation du VIH. On dispose en effet de plusieurs Ac monoclonaux d'origine humaine doués d'un large spectre d'activité neutralisante dont les épitopes ont été identifiés avec précision sur la gp120 (notamment IgG1b12 et 2G12) ou sur la gp41 (2F5, 4E10). Mais plusieurs de ces épitopes semblent masqués, au moins en partie, par le bouclier de molécules de polyosides qui hérissent la surface de la gp120, ainsi que par certaines des boucles hypervariables de la molécule, notamment V2 et V3. Ils demeurent, par ailleurs, souvent cryptiques dans la structure native de la glycoprotéine et ne deviennent fonctionnels qu'après les changements de conformation qui accompagnent son interaction avec le récepteur CD4 [1,12]

Plusieurs approches ont été développées pour contourner ces difficultés, notamment l'emploi de gp120 trimérisée et délétée des boucles hypervariables V1-V2, l'emploi de complexes gp120-CD4 ou de molécules de gp120 liées de façon covalente à des mimétiques moléculaires du CD4, ou encore l'emploi d'hétérotrimères gp120/gp41 stabilisés par insertion de liaisons disulfures. Les Ac obtenus en réponse à l'injection de ces préparations n'ont montré qu'un pouvoir neutralisant limité vis-à-vis des isolats viraux primaires. On a récemment relaté que les pseudovirus ("virus-like particles", VLP) qui se forment spontanément lors de la co-expression des protéines Gag et Env du VIH en système eucaryote, seraient capables d'induire des Ac neutralisants actifs sur des isolats primaires du virus lorsqu'on ajoute de l'hydroxyde d'aluminium et des oligonucléotides CpG comme adjuvants, mais cela requiert confirmation. Les vaccins inactivés n'ont peut-être, d'ailleurs, pas dit leur dernier mot. Leur emploi s'était jusqu'ici heurté au fait que les fortes doses de formol utilisées pour l'inactivation du virus avaient un effet dénaturant sur les glycoprotéines de l'enveloppe. Divers procédés d'inactivation respectant la structure des glycoprotéines ont maintenant été développés et il sera intéressant de tester le pouvoir immunogène des préparations de virus inactivé qui en résultent.

V. VACCINS INDUCTEURS DE REPONSES T

Au cours de l'infection naturelle, notamment lors de la phase d'infection primaire, ce sont les **lymphocytes T CD8+** qui ralentissent la réplication du virus et contrôlent la charge virale. Cela a été clairement démontré chez le singe dans le

modèle SIV, où l'injection d'un Ac monoclonal anti-CD8 entraîne la remontée immédiate de la charge virale aux valeurs du pic d'infection primaire en même temps qu'elle accélère l'évolution de la maladie vers l'issue fatale. Les individus dits "non-progresseurs à long-terme", qui contrôlent bien la multiplication de leur virus et chez qui la charge virale demeure spontanément très basse, n'évoluent que très lentement vers le SIDA. Ces personnes montrent des réponses T CD8+ et CD4+ vigoureuses. Certains haplotypes HLA sont d'ailleurs associés avec l'absence de progression de la maladie (B57, B27, B63 par exemple), alors que d'autres, au contraire, sont associés avec sa progression rapide.

Sur la base de ces observations, et au vu de l'impossibilité d'induire des Ac neutralisants actifs sur les isolats primaires du VIH, l'effort s'est concentré depuis une dizaine d'années sur le développement de vaccins capables d'induire des réponses immunitaires de type cellulaire, notamment des **réponses T CD8+ cytotoxiques**. Trois grands types de vaccins ont ainsi été développés : les vaccins à base d'ADN plasmidique, les vaccins vivants recombinants à base de vecteurs viraux ou bactériens atténués et les lipopeptides [6].

A. VACCINS ADN

Les vaccins à base d'ADN plasmidique ont été les premiers développés. Ces vaccins sont faciles à produire, relativement peu coûteux, et ne nécessitent pas de chaîne du froid pour leur conservation, mais ils s'avèrent médiocrement immunogènes chez les primates, bien qu'on puisse en augmenter significativement le pouvoir immunogène, par exemple en optimisant les codons du transgène, en vectorisant l'ADN ou en lui faisant co-exprimer diverses cytokines qui jouent le rôle d'adjuvants. Le grand intérêt des vaccins ADN est, surtout, leur capacité, lorsqu'on les emploie en primo-vaccination dans des protocoles de type "prime-boost²", à focaliser la réponse du système immunitaire sur les épitopes T (CTL) présentés.

B. VECTEURS POX

Pour la construction de vaccins vivants recombinants anti-VIH, on a commencé par utiliser comme vecteur le virus de la vaccine, puis, devant le risque posé par le pouvoir pathogène résiduel du virus, on a utilisé pour vecteurs des virus pox non répliquatifs chez les mammifères, tels le virus de la variole du canari (canarypox, ALVAC), le virus de la variole aviaire (FPV), ou des souches atténuées du virus de la vaccine : NYVAC et, surtout, MVA ("modified vaccinia Ankara"). Ces vecteurs ne sont malheureusement pas capables d'induire des réponses T de grande amplitude ou de durée prolongée chez l'homme, et ils n'induisent de réponses CD8+ mesurables dans le sang périphérique que chez un pourcentage réduit de volontaires. Leur pouvoir immunogène s'améliore toutefois lorsqu'on les utilise en rappel dans des stratégies de vaccination de type "prime-boost", après primo-vaccination avec un vaccin ADN ou avec un autre vaccin vivant recombinant. L'efficacité d'un vaccin recombinant ALVAC-HIV exprimant la gp120 de la souche CRF01_AE et les antigènes Gag, Pol et Nef du sous-type B est, à l'heure actuelle, en étude de Phase III en

² Primo vaccination et rappel.



Thaïlande sur 16.000 volontaires qui recevront en rappel la gp120 A/E produite par VaxGen. Cet essai devrait durer jusqu'en 2009. Son lancement n'a d'ailleurs pas été sans polémique, du fait de la relativement faible immunogénicité du vecteur ALVAC et de l'incapacité de la gp120 à générer des Ac neutralisants efficaces.

C. VECTEURS ADENOVIRUS

De nombreux autres vaccins vivants recombinants ont été développés au cours des dix dernières années (Tab. II) [3]. Les plus prometteurs, à l'heure actuelle, semblent être ceux qui utilisent pour vecteur l'adénovirus humain de sérotype 5 (Ad5) rendu non répliquatif par mutation de ses gènes E1A ou E1A et

E3. Les recombinants Ad5-HIV se multiplient à très haut titre en culture de cellules PR.C6. Ils induisent, chez plus de 50% des volontaires vaccinés, des réponses T anti-VIH significatives, tant dans leur amplitude (nombre de cellules T CD8+ répondant à des peptides VIH) et leur diversité (réponses interféron γ , IL-2, TNF- α , etc.), que dans leur durée. Ces recombinants sont immunogènes aussi bien en primo-vaccination qu'en rappel après une primo-vaccination ADN nu. Un premier recombinant, Ad5-Gag, a été étudié en Phase I aux Etats-Unis. Un vaccin trivalent, constitué du mélange Ad5-Gag, Ad5-Nef et Ad5-Pol, est maintenant en étude clinique de Phase IIb jusqu'à fin 2008 sur environ 3.000 volontaires à risque aux Etats-Unis, au Pérou, aux Antilles et en Australie.

Tableau II
Principaux vecteurs viraux utilisés pour le développement de vaccins anti-VIH

Genre	Virus	Avantages	Inconvénients	Essais cliniques	"Sponsor"
Poxvirus	Vaccin (souches atténuées : MVA, NYVAC), Canarypox (ALVAC), Fowlpox (FPV)	Bonne stabilité, grande capacité d'insertion, sécurité démontrée chez l'homme	Réponses anti vecteur fortes	Phase III (ALVAC) ; Phases I/II (MVA) ; Phase I (NYVAC)	Sanofi-Pasteur MRC, NIH, IAVI, Therion Eurovacc
Adénovirus	Adénovirus non répliquatif (E1A) Sérotype 5 (Ad5)	Bonne immunogénicité, Production industrielle à haut titre	Prévalence élevée d'Ac anti-vecteur dans la population	Phase II Phase I	Merck NIH(VRC)
	Autres sérotypes (Ad6, Ad35, Ad11, Ad24 ; Adénovirus du chimpanzé)	Faible prévalence d'Ac anti-vecteur ; production industrielle à haut titre		Stade préclinique	Merck, Crucell Transgene IAVI GSK
Parvovirus	Adéno-Associated Virus (AAV-1 et AAV-2)	Expression de longue durée	Faible taille de l'insert	Phase I	Targeted Genetics, IAVI
Alphavirus	Virus Sindbis, Semliki (SFV), Venezuelan Equine Encephalitis (VEEV)	Pas d'intégration	Difficulté de production, stabilité	Phase I (VEEV)	Alphavax
Rhabdovirus	Virus de la stomatite vésiculaire (VSV)	Utilisation par voie muqueuse (nasale)	Neurotoxicité potentielle	Stade préclinique	Wyeth
Paramyxovirus	Virus de la rougeole (MV) Souche Schwartz		Immunité vaccinale dans la population	Stade préclinique	Institut Pasteur et GSK
	Virus Sendai (SeV)		Pouvoir pathogène pour l'homme ?	Stade préclinique	NIID Japon
Picornavirus	Poliovirus (OPV)	Utilisation par voie muqueuse (orale)	Faible taille des inserts ; immunité vaccinale dans la population	Stade préclinique	
	Rhinovirus	Utilisation par voie muqueuse (nasale)	Faible taille des inserts (épitope 2F5)	Stade préclinique	



Le *Vaccine Research Center* des Instituts de Santé (NIH³) américains poursuit de son côté le développement de recombinants Ad5-Env exprimant respectivement les gp120 de sous-types A, B et C et d'un recombinant Ad5-Gal/Pol/Nef. Ces candidats vaccins sont en étude clinique de Phase I, sous forme de rappels après primo-vaccination avec un vaccin ADN. D'autres essais de Phases I et II des mêmes recombinants sont prévus au Rwanda, en Amérique du Sud et en Afrique du Sud, en collaboration avec l'*International AIDS Vaccine Initiative* (IAVI).

Les vaccins recombinants à base d'Ad5 se heurtent cependant à un obstacle de taille, à savoir l'existence d'une forte immunité anti-vecteur dans la population humaine: la prévalence des Ac anti-Ad5 atteint 60-80% dans les pays en développement. Pour tourner cette difficulté, d'autres adénovirus, moins souvent rencontrés dans les affections respiratoires humaines que l'Ad5, sont aujourd'hui développés comme vecteurs par plusieurs acteurs en collaboration avec IAVI. Il s'agit de virus de sérotypes rares comme l'Ad6 ou les Ad11, Ad24, Ad35, ainsi que les adénovirus du chimpanzé (AdC6, AdC7, AdC68).

D. AUTRES VECTEURS

De nombreux autres **vecteurs viraux** ont aussi été utilisés pour la construction de candidats vaccins anti-VIH (Tab. II). Ces vaccins sont à un stade de développement moins avancé que les vaccins à base de vecteurs pox ou adénovirus, mais plusieurs ont déjà fait l'objet d'études de Phase I chez des volontaires, notamment les recombinants AAV (AAV-1 et AAV-2) et les recombinants VEEV. La souche atténuée (Schwartz), utilisée comme vaccin vivant contre la rougeole, a été développée comme vecteur par l'Institut Pasteur. Les recombinants VSV ont donné, de leur côté, d'excellents résultats dans le modèle SHIV/macaque, mais la neurotoxicité potentielle du vecteur en a freiné jusqu'ici l'étude chez l'homme.

Des vaccins vivants recombinants ont aussi été développés en utilisant des **vecteurs bactériens**, notamment le BCG et des souches de *Salmonella* atténuées administrables par voie orale. La multiplicité des vaccins vivants recombinants anti-VIH en développement illustre les potentialités énormes du système. Il sera, sans doute d'ailleurs, intéressant de pouvoir disposer, le moment venu, de **plusieurs vaccins à base de vecteurs différents** exprimant les mêmes antigènes du VIH, car cela permettra de procéder à des rappels en changeant à chaque fois de vecteur, afin d'échapper à l'immunité anti-vecteur qui se développe après toute injection de vaccin recombinant et qui peut sévèrement limiter l'efficacité des rappels homologues.

E. LIPOPEPTIDES

D'un principe tout à fait différent, les lipopeptides constituent un autre type intéressant de vaccin en développement. Il s'agit de peptides de synthèse dont la séquence correspond à celle d'un ou plusieurs épitopes T ou groupes d'épitopes

T présents dans les antigènes viraux qu'on a prolongés, lors de la synthèse chimique, par un bras aliphatique, par exemple palmitique. Les lipopeptides sont spontanément présentés aux lymphocytes dans le contexte HLA classe I : ce sont donc des inducteurs de réponses d'immunité cellulaire. Un mélange de lipopeptides correspondant à des épitopes CTL des protéines Gag et Nef du VIH-1 a ainsi démontré chez des volontaires humains une remarquable capacité à induire des réponses T CD8+ multiépitopiques. Des études cliniques de Phase II ont été lancées en 2004, l'une aux Etats-Unis, l'autre en France, mais la survenue inopinée d'un accident neurologique sévère chez un des volontaires américains a entraîné leur arrêt. L'étude française a redémarré à l'automne dernier après enquête et avis favorable des autorités réglementaires.

VI. PROTECTION DES MUQUEUSES

On sait cependant que la porte d'entrée du VIH chez l'homme est constituée, dans la grande majorité des cas, par les muqueuses génitale ou rectale, d'où il gagne rapidement les ganglions par les voies lymphatiques afférentes. On sait depuis peu que le virus gagne ensuite l'ensemble du tissu lymphoïde sous-muqueux, et notamment le tissu lymphoïde associé à l'intestin (*GALT*⁴). L'infection est toujours causée par des souches de VIH de phénotype "R5", ainsi dénommées parce qu'elles utilisent la molécule CCR-5 comme co-récepteur. Les premières cibles du virus sont donc les lymphocytes T CD4+ CCR-5+, dont la majorité constitue le groupe des lymphocytes mémoires des compartiments sous-muqueux. C'est à ce niveau, notamment au niveau du "GALT", que se déroule l'infection VIH primaire [7]. C'est donc au niveau des muqueuses génitale, rectale, et surtout intestinale, qu'il faudrait établir une première ligne de défense contre l'agression par le VIH. Or, mis à part les vaccins vivants atténués, rares sont les formulations vaccinales capables d'induire une immunité protectrice au niveau des muqueuses. Un gros effort reste donc à faire dans ce domaine.

Des essais chez le singe ont, par exemple, montré que l'immunisation par voie rectale avec un vaccin peptidique anti-SIV, utilisant pour adjuvant de la toxine thermolabile (LT) d'*E.coli* détoxifiée génétiquement, induisait de fortes réponses T au niveau intestinal et protégeait de manière significative les animaux contre une injection d'épreuve virulente. L'emploi de vaccins à base de pseudo-virions (VLP) du VIH administrés par voie muqueuse est à l'étude dans plusieurs centres. L'administration de vaccin par nébulisation pharyngée a été explorée avec succès chez le singe dans le modèle SIV. L'immunisation du singe par voie nasale ou orale avec un vaccin vivant recombinant utilisant un vecteur VSV exprimant les antigènes Env et Gag du SIV a entraîné de même une protection marquée contre l'infection SIV. Le développement de vaccins administrables par voie nasale est, d'une manière générale, à l'ordre du jour, car cette voie offre de nombreux avantages pratiques, tant du point de vue de l'acceptabilité par le public que du point de vue

³ National Institute of Health.

⁴ GALT : Gut associated lymphoid tissue.



de l'immunité muqueuse qu'elle permet d'induire, mais l'immunisation intra-nasale avec des vaccins non-vivants pose encore le problème de l'adjuvant [8].

VII. CONCLUSION

Le développement d'un vaccin contre le VIH/SIDA est une entreprise extraordinairement complexe qui se heurte à de très nombreux obstacles. Les plus importants sont l'ignorance des corrélats immunologiques éventuels de la protection, la variabilité du virus et la rapidité avec laquelle il parvient à échapper aux réponses immunitaires de l'hôte, sa faculté de persister à l'état latent dans les cellules T mémoires à l'abri du système immunitaire, et la faible accessibilité de ses épitopes de neutralisation à la surface du virion ou dans les préparations de glycoprotéines d'enveloppe.

Tout le monde s'accorde à penser qu'un vaccin idéal contre le SIDA devrait induire à la fois des Ac neutralisants actifs contre les isolats primaires du virus, des réponses T CD8+ et CD4+, et une défense immunitaire au niveau des muqueuses. Il est évident que nous n'en sommes pas là. Comme on ne parvient toujours pas à induire des Ac neutralisants qui soient actifs sur les isolats viraux primaires, l'espoir repose aujourd'hui sur des vaccins capables d'induire des réponses d'immunité cellulaire anti-virales spécifiques. En induisant un pool suffisant de cellules T CD8+ mémoires parfaitement différenciées et de cellules T CD4+ auxiliaires prêtes à proliférer rapidement en cas d'infection, ce type de vaccin devrait permettre de limiter la réplication du virus dès le début de l'infection, de réduire la charge virale chez la personne qui s'infecte, d'empêcher ou, au moins, de ralentir la destruction de ses lymphocytes CD4+, et de la rendre moins contagieuse pour son entourage. Le but de ces nouveaux vaccins n'est donc pas de protéger les personnes vaccinées de l'infection virale, mais de leur permettre, si elles s'infectent, de se comporter comme des "non-progresseurs à long terme", et de limiter la transmission secondaire du virus et, par là même, de freiner la progression de l'épidémie.

Les modèles animaux, notamment celui du SHIV chez le macaque, ont montré que cet objectif pouvait être atteint avec des vaccins vivants recombinants, en combinaison éventuelle avec des vaccins à base d'ADN plasmidique ou des lipopeptides. Cependant, testés chez le singe dans le modèle SIV, ces candidats vaccins se sont quasiment tous, jusqu'ici, avérés incapables de protéger les animaux contre une infection expérimentale. Au mieux, on constate que la charge virale chez les animaux vaccinés est inférieure d'environ un log à celle des animaux témoins, ce qui ralentit pendant un temps l'évolution de la maladie mais n'en empêche pas l'issue fatale. Cela augure donc mal de l'efficacité de cette stratégie vaccinale chez l'homme. De surcroît, aucun des candidats vaccins développés jusqu'ici ne s'est montré capable d'induire des Ac neutralisant les souches de virus sauvages (isolats primaires), ce qui jette un doute supplémentaire sur leur efficacité protectrice éventuelle chez l'homme [5,12].

Il faut donc, maintenant, étudier l'efficacité de ces divers vaccins chez des volontaires à risque, ce qui est l'enjeu des études cliniques de Phase II/III en cours et à venir. Ces études risquent d'être difficiles et longues. Puisqu'on ne s'attend pas à ce que les personnes vaccinées soient protégées contre l'infection, quels critères d'efficacité faudra-t-il retenir :

- la charge virale à six mois et/ou le taux de lymphocytes T CD4+ à intervalles réguliers ?
- d'autres marqueurs éventuels ?

Il faudra suivre les vaccinés qui s'infectent sans les mettre sous traitement anti-rétroviral (ARV), afin de déterminer les avantages à long terme de la vaccination et la durée de la protection contre la maladie :

- mais pendant combien de temps ?
- ne faudra-t-il pas aussi effectuer des rappels pendant la durée de l'étude ?
- avec quelle périodicité ?
- en utilisant quel(s) vecteur(s) ?

Se poseront aussi des questions d'ordre éthique, notamment celle de la distribution gratuite d'ARV à tous les participants à ces études qui viendraient à s'infecter. Et là encore : pendant combien de temps ?

Reste enfin la question fondamentale de savoir si l'on parviendra à plus long terme à mettre au point des vaccins plus efficaces qui permettraient de se protéger contre l'infection VIH, et pas seulement contre la maladie, ce qui vraisemblablement impliquera de parvenir d'abord à induire des Ac neutralisants de large spécificité, capables de neutraliser l'infektivité des isolats primaires du virus (souches virales sauvages) en dépit de leur phénotype systématiquement "R5" et de leur énorme variabilité génétique. De nombreux laboratoires y travaillent, mais ces questions sont autant de défis au cristallographe, au virologue et à l'immunologiste [1,12].

Il n'est pas exagéré de dire que le développement d'un vaccin efficace et sûr contre le VIH constitue l'un des défis majeurs en santé publique et en vaccinologie à l'aube du XXI^e siècle.

ABSTRACT

VACCINES AGAINST HIV/AIDS

Some 50 Phase I clinical trials of candidate vaccines against HIV/AIDS, 2 Phase II trials and 2 Phase III trials have been completed since the 1980s. Although several neutralization epitopes have been identified on the surface of the virus glycoprotein spikes, the design of an envelope-based HIV vaccine capable of eliciting broadly reactive neutralizing antibodies remains as an elusive goal. A gp120-based vaccine, which was tested in two Phase III trials, was found to be devoid of protective efficacy. The observation was however



made in the monkey model, using the simian immunodeficiency virus (SIV), that both virus loads and the clinical evolution of the disease were controlled by the CD8+ T-cell response (CTL) of the animals. This has prompted the development of vaccine candidates capable of inducing HIV-specific T-cell responses. A series of HIV vaccines based on live virus vectors already are in clinical studies, including a live recombinant canarypox virus vaccine (ALVAC), which is in Phase III in Thailand, a non-replicative adenovirus type 5 (Ad5) vaccine, which has entered Phase II clinical trials in the USA and the Caribbeans, and live recombinant vaccines based on the attenuated vaccinia virus MVA vector, which already have been through several Phases I/II studies. These live recombinant vaccines have been evaluated either alone or as booster immunizations after priming with DNA vaccines. A whole array of other vaccines based on live vector vaccines, virus-like particles, peptides and other designs, have been tested in nonhuman primate models. So far, using the macaque/SIV model, none of the available vaccine candidates has been able to prevent infection following experimental challenge of the animals, but the vaccinated animals showed significant reduction of viral loads as compared to controls and were able at least for a while to maintain their CD4+ T-cell count. These T-cell stimulating vaccines illustrate a new paradigm in vaccinology, that of vaccines which are unable to prevent infection, but can prevent the occurrence of disease or at least slow down its evolution through continuous control of virus replication in the vaccinated host. The efficacy of these vaccines in humans now remains to be established.

MOTS-CLÉS :

Vaccination, SIDA, VIH, SIV, Vaccins recombinants, Etudes cliniques, Anticorps neutralisants, Lymphocytes T cytotoxiques, CTL, Charge virale, Sous-unités vaccinales

KEYWORDS :

Vaccination, AIDS, HIV, SIV, Live recombinant vaccines, Subunit vaccines, Clinical trials, Neutralizing antibodies, Cytotoxic T cells, CTL, Viral loads

BIBLIOGRAPHIE

1. BURTON DR, DESROSIERS RC, DOMS RW, *et al.* HIV vaccine design and the neutralizing antibody problem. *Nat Immunol* 2004, **5**, 233-236.
2. DESROSIERS RC. Prospects for an AIDS vaccine. *Nat Med* 2004, **10**, 221-223.
3. EXCLER JL. AIDS vaccine development: Perspectives, challenges & hopes. *Ind J Med Res* 2005, **121**, 568-581.
4. GALLO RC. The end or the beginning of the drive to an HIV-preventive vaccine: a view from over 20 years. *Lancet* 2005, **366**, 1894-1898.
5. GARBER DA, SILVESTRI G, FEINBERG MB. Prospects for an AIDS vaccine: three big questions, no easy answers. *Lancet Infect Dis* 2004, **4**, 397-413.
6. GIRARD M, OSMANOV S, KIENY MP. A review of vaccine research and development: the human immunodeficiency virus (HIV). *Vaccine* 2006, **24**, 4062-4081
7. HAASE AT. Perils at mucosal front lines for HIV and SIV and their hosts. *Nat Rev Immunol* 2005, **5**, 783-792.
8. HOLMGREN J, CZERKINSKY C. Mucosal immunity and vaccines. *Nat Med* 2005, **11**, S45-S53.
9. KOFF WC, JOHNSON PR, WATKINS D, *et al.* HIV vaccine design : insights from live attenuated SIV vaccines. *Nat Immunol* 2006, **7**, 19-23.
10. KORBER B, MULDOON M, THEILER J, *et al.* Timing the ancestor of the HIV-1 pandemic strains. *Science* 2000, **288**, 1789-1796
11. ROBINSON HL. New hope for an AIDS vaccine. *Nat Rev Immunol* 2002, **2**, 239-250.
12. SRIVASTAVA IK, ULMER JB, BARNETT SW. Neutralizing antibody response to HIV: role in protective immunity and challenges for vaccine design. *Expert Rev Vaccines* 2004, **3** (suppl 1), S33-S52.



LES VACCINS ANTI-VIH : UNE NOUVELLE STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE ?

*Professeur Brigitte AUTRAN¹,
CHU Pitié-Salpêtrière, Paris*

Dix ans se sont écoulés depuis l'apparition de traitements antirétroviraux puissants qui ont révolutionné le cours autrefois inéluctablement létal de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et du déficit immunitaire majeur qui en découle, la transformant en une infection chronique sous traitement. Ces traitements qui permettent un contrôle durable de la réplication du VIH et la correction du déficit immunitaire caractéristique de cette infection, ont engendré une réduction majeure de la morbidité et de la mortalité induites par le VIH [2]. Cependant, ils sont incapables d'éliminer l'infection et doivent être administrés à vie au prix d'importantes complications métaboliques et d'un coût majeur [11]. De nouvelles stratégies thérapeutiques doivent donc être recherchées afin d'en limiter l'utilisation et les complications. C'est dans ce cadre d'alternative thérapeutique que se profile l'utilisation thérapeutique des vaccins anti-VIH [1, 3, 5, 14, 16]. Celle-ci vise à restaurer ou amplifier les réponses immunitaires anti-VIH chez des patients déjà infectés et traités par antirétroviraux afin de pouvoir interrompre durablement ces traitements grâce au contrôle viral exercé par les défenses de l'hôte. Le corollaire majeur d'un tel succès serait de réduire le coût de ces traitements, facilitant ainsi leur introduction à terme dans les pays défavorisés qui paient le tribut le plus lourd à cette infection.

Quelles sont les chances de cette nouvelle stratégie thérapeutique ? Dans le contexte actuel d'absence de vaccin réellement efficace contre le VIH, quels vaccins pourraient permettre un tel succès ? Ces questions sont l'enjeu d'intenses recherches menées en France et dans le monde au sein desquelles les groupes de recherche d'Immunologie Cellulaire, de Maladies Infectieuses et de Virologie (Centre de Recherches Intégrées sur le VIH et Institut Fédératif de Recherche "Immunité Infection") de la Pitié-Salpêtrière jouent un rôle-clé.

I. CONTRÔLE IMMUNOLOGIQUE DE L'INFECTION PAR LE VIH : - UNE ARME THÉRAPEUTIQUE - ?

Un premier argument en faveur de cette stratégie thérapeutique vient de la capacité des réponses immunes de l'hôte développées après la contamination par le VIH à contrôler le virus quasi aussi puissamment que les agents antirétroviraux.

Ces défenses permettent en effet de contrôler pendant plusieurs années le niveau de réplication virale en l'absence de tout traitement mais s'épuisent généralement après huit à dix ans d'évolution de l'infection. Lors de la primo-infection, le système immunitaire est capable, en l'absence de tout traitement antirétroviral, de réduire de plusieurs logs la multiplication virale plasmatique jusqu'à un point d'équilibre (viral set-point) de niveau variable selon les patients, et contribue certainement à retarder la progression vers le déficit immunitaire pendant plusieurs années [24].

Un certain nombre d'effecteurs ont été impliqués dans le contrôle de cette infection :

- 1) - Les **anticorps neutralisants anti-VIH** essentiellement dirigés contre le site de liaison au CD4 et les régions transmembranaires des glycoprotéines d'enveloppe apparaissent trop tardivement au décours de la primo-infection pour jouer un rôle critique dans le contrôle initial [31]. Néanmoins, plusieurs arguments plaident en faveur d'une efficacité partielle de ces anticorps, comme l'existence d'un échappement permanent du virus à ces anticorps, et les expériences de transfert passif chez le macaque et plus récemment, chez l'homme, de cocktails d'anticorps monoclonaux neutralisants capables de diminuer significativement la réplication virale [36]. Cependant, leur rôle dans le contrôle de la réplication virale *in vivo* reste discuté.
- 2) - Les **lymphocytes T CD8** dirigés contre la quasi-totalité des protéines du VIH et de très nombreux épitopes du VIH sont détectés précocement et jouent probablement un rôle dans la primo-infection en détruisant les cellules infectées, mais également au cours de l'évolution de l'infection [18]. Leur rôle est illustré par l'accélération de la réplication virale secondaire à leur élimination [35].
- 3) - Les **cellules auxiliaires anti-VIH** précèdent l'expansion CD8 anti-VIH mais disparaissent rapidement après la primo-infection [32].

Cependant, les capacités d'échappement du virus conduisent progressivement à l'inefficacité et à l'épuisement des réponses CD8 anti-VIH et au déficit CD4 progressif. Certains patients asymptomatiques à long terme, représentant malheureusement moins de 5% de l'ensemble des patients peuvent maintenir un contrôle viral plus de vingt ans, associé au maintien de réponses T CD4 et CD8 [à] mémoire d'une intensité majeure, dans un contexte génétique impliquant notamment chimiorécepteurs et gènes HLA particuliers [27].

¹ Immunologie Cellulaire, INSERM U 543, Institut "Immunité Infection", Hôpital Pitié-Salpêtrière, 83 boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris Cedex 14. Courriel : brigitte.autran@psl.ap-hop-paris.fr - Cours IP 1982.



Les traitements anti-rétroviraux induisent l'arrêt quasi total de la réplication virale et de la production d'antigènes du VIH, ce qui conduit à la réduction parallèle du nombre des cellules T CD8 effectrices anti-VIH, laissant en place les cellules de type mémoire, dans un processus typique de contraction clonale par privation d'antigènes [28, 29]. Cette réduction quantitative des cellules T anti-VIH est associée à l'absence de restauration des cellules CD4 spécifiques du virus, contrastant avec la restauration efficace et protectrice des réponses CD4 auxiliaires à l'ensemble des autres pathogènes [2]. Ceci ne reflète pas une délétion du répertoire immun ou une tolérance, puisque la ré-exposition à l'antigène lors d'interruptions thérapeutiques induit la ré-expansion des effecteurs CD8 mais aussi des cellules CD4 anti-VIH [8, 30, 33, 34]. Néanmoins, cette stimulation survient trop tard en phase de réplication virale exponentielle et est de courte durée puisque les cellules CD4 anti-VIH ré-activées deviennent rapidement la proie du virus [23, 34], sans produire une réponse protectrice efficace. L'expansion CD8 est plus durable mais dirigée essentiellement contre les épitopes dominants avant l'introduction des ARV [28]. Un des mérites des stratégies d'interruption thérapeutique est d'avoir démontré la persistance des capacités d'amplification de ces réponses.

Le but de l'immunothérapie spécifique est donc aujourd'hui de restaurer ces réponses immunes spécifiques vis-à-vis du VIH afin d'élever une barrière immunitaire avant que le virus ne se réplique [23]. Les vaccins thérapeutiques contre le VIH cherchent donc à induire ou restaurer une puissance de contrôle immunologique comparable à celle détectée chez les individus asymptomatiques à long terme ou lors de la primo-infection et de permettre aux patients de limiter l'utilisation des traitements en réduisant la progression de l'infection et ses complications.

II. QUELS VACCINS CONTRE LE VIH ?

Les vaccins contre le VIH ne connaissent malheureusement pas encore un développement et des succès comparables à ceux des antirétroviraux. Néanmoins, d'importants progrès apparaissent, autorisant un certain optimisme. La plupart des vaccins conventionnels se sont révélés totalement inefficaces contre ce virus. Seules de nouvelles formulations vaccinales semblent aujourd'hui prometteuses de réponses immunes d'intensité suffisante pour espérer obtenir le contrôle virologique escompté.

A. CANDIDATS VACCINS

Une première génération de PoxVirus recombinants est représentée par le Canarypox recombiné pour plusieurs gènes du VIH, bien toléré mais modestement immunogène pour les cellules CD4 et CD8 et qui a été le plus utilisé à ce jour. Il est suivi d'autres vecteurs pox, tels que les virus MVA ou NYVAC recombinants d'immunogénicité sans doute équivalente voire légèrement supérieure, et les Adénovirus non répliatifs, ou d'autres vecteurs sans doute plus immunogènes (voir article

M. GIRARD, Tab. II)². L'atténuation de ces vecteurs les rend compatibles avec un usage thérapeutique chez des patients infectés par le VIH et susceptibles de développer un déficit immunitaire, mais compromet leur immunogénicité.

Une réelle efficacité thérapeutique de cette stratégie devra sans doute imposer des immunisations multiples dans un contexte de maladie chronique. Cependant, la ré-administration de ces vecteurs viraux est limitée par l'immunité anti-vecteur induite par une première immunisation. De plus, la première administration des Adénovirus est limitée par les anticorps neutralisants pré-existants. Aussi l'association de ces vecteurs viraux avec différents composés vaccinaux non répliatifs et dénués d'immunogénicité anti-vecteur tels que l'ADN nu, faiblement immunogènes, ou les peptides et lipopeptides synthétiques, voire à des vaccins plus conventionnels tels que des virus inactivés, pourraient amplifier ou prolonger leur efficacité.

B. STRATÉGIES ADJUVANTES

L'efficacité encore modeste de ces différents candidats vaccins incite à amplifier l'effet de ces vaccins notamment grâce à l'addition d'interleukines, ou de chimiokines, sous forme protéique ou plasmidique. Au premier rang, vient bien sûr l'interleukine-2, qui, déjà, été appliquée à l'immunothérapie spécifique dans des essais décrits ci-dessous. Les interleukines -7, -12 et -15 sont également évaluées mais leurs conditions d'utilisation, leurs effets secondaires potentiels restent cependant à définir chez des patients infectés. De nombreux autres adjuvants sont en cours de développement.

Une autre stratégie, plus lourde, est la **thérapie cellulaire** utilisant essentiellement les cellules dendritiques autologues chargées *in vitro* en antigènes vaccinaux ou en particules virales autologues inactivées et ré-injectées au patient. Des résultats encourageants, récemment obtenus chez l'homme [4, 12], demandent à être confirmés à plus large échelle. Cette stratégie pourrait permettre de définir les mécanismes d'induction de réponses immunes protectrices anti-VIH et de développer à terme de nouveaux adjuvants capables d'activer ces cellules présentatrices *in vivo* et de potentialiser l'efficacité des vaccins. Néanmoins, nécessitant un équipement lourd, les programmes de thérapie cellulaire ne peuvent représenter à terme une stratégie thérapeutique compétitive dans le cadre d'une pandémie mondiale, dont l'avenir dépendra de la disponibilité d'immunogènes efficaces, d'utilisation simple et de coût raisonnable.

III. QUELLES INDICATIONS ET QUELS MODES D'ÉVALUATION CLINIQUE ?

A. IMMUNISATION THÉRAPEUTIQUE ET TRAITEMENT ANTIRÉTROVIRAL

À l'heure où la totalité des recommandations de prise en charge de l'infection VIH préconise l'introduction des antirétroviraux (ARV) avant que ne survienne un déficit immunitaire profond (aujourd'hui en dessous de 350 à 300 CD4/mm³ dans les pays de type G8 et de 200/mm³ dans les pays en voie de développement), il est hors de question de suggérer le remplace-

² Vaccins contre le SIDA, par Marc P. GIRARD, présent numéro 187, p. 65.



ment des ARV par les immunisations à visée thérapeutique. De plus, plusieurs obstacles théoriques s'opposent au concept d'immunisation thérapeutique en l'absence de traitements [3, 5]. En effet, l'addition d'un vaccin généralement non réplicatif chez un patient non traité par les ARV n'a que de faibles chances de succès, tant sera faible la proportion d'antigènes vaccinaux par rapport à l'intense production journalière de particules virales. Les désordres immunopathologiques et notamment l'activation immunitaire associée à cette réplication virale continue, limiteraient également de façon majeure l'efficacité de cette immunisation si elle était réalisée en l'absence de traitement. De même, on risque d'amplifier les cellules cibles du virus par l'activation des cellules CD4 auxiliaires spécifiques.

Par ailleurs, l'immunité préalable du patient déjà infecté pourrait, par l'avantage compétitif des cellules [à] mémoire, induire le phénomène dit du " péché originel antigénique " et restreindre les capacités d'élargissement du répertoire spécifique. Néanmoins, la question reste posée de savoir :

- si une immunisation à visée thérapeutique avant tout traitement peut retarder leur initiation,
- ou si cette immunisation chez des patients en impasse thérapeutique pourrait permettre un contrôle relatif du virus et limiter la progression de la maladie.

B. IMMUNISATION THÉRAPEUTIQUE ASSOCIÉE AUX ARV

La plupart des schémas d'essais cliniques testant actuellement des vaccins à visée thérapeutique associent la phase d'immunisation à l'administration d'ARV. Ceux-ci, débutés quelques mois ou années plus tôt chez le patient, permettent un contrôle majeur et durable de la réplication virale, la correction du déficit immunitaire et la réduction de l'ensemble des altérations immunologiques associées à l'infection [2], ce qui optimise ainsi les chances de succès de l'immunisation. Celle-ci est souvent suivie d'une période d'interruption thérapeutique à visée analytique, où, sous couvert d'une surveillance clinique stricte, l'efficacité protectrice de la stratégie vaccinale est évaluée. Les récentes complications observées lors de très larges programmes d'interruptions thérapeutiques [9] incitent à n'utiliser ce mode d'évaluation qu'avec prudence et dans des centres cliniques experts.

Quand doit débiter ce type d'intervention ?

- Est-ce chez des patients traités très précocement lors de la primo-infection, chez lesquels la prolongation des traitements n'est pas justifiée ?
- ou chez des patients traités en phase chronique et parvenus à un état de restauration immunitaire proche de la normale ?

Les stratégies actuelles sont testées dans les deux contextes.

IV. QUELS RÉSULTATS ?

Des premiers essais cliniques, réalisés avant les ARV avec des protéines recombinantes ou des virus inactivés, n'ont pas été suivis de succès [10]. Depuis, plusieurs petits essais pilotes ont été conduits avec des ADN nus, avec ou sans ARV,

conduisant à des résultats mitigés en termes d'immunogénicité [7, 21, 22, 25, 37].

A. CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS PAR ARV

Dans de premiers essais, les équipes françaises (avec l'ANRS), ont utilisé, chez des patients traités par ARV, un canarypox recombinant-HIV, seul ou en association³.

Une première étude pilote non contrôlée, coordonnée par les équipes de la Pitié-Salpêtrière, évaluait chez des patients traités en phase chronique de l'infection, et dont le déficit immunitaire avait été corrigé durablement, la capacité de quatre injections de **canarypox recombinant** pour les gènes *gag*, *env* et une partie de *pol* et *nef* des séquences LAI et MN d'HIV-1 à induire une réponse immune capable de contrôler le virus lors de l'interruption ultérieure des antirétroviraux. Une augmentation significative des capacités prolifératives des cellules CD4 Th1 obtenue en fin d'immunisation par rapport à l'entrée dans le protocole des malades était associée à une prolongation significative de l'interruption thérapeutique. Une amplification du nombre de cellules CD8 anti-VIH et de leur répertoire était également détectable dans la moitié des cas, montrant des capacités de réactivité croisée entre séquences vaccinales et séquences virales autologues [20].

Deux autres études françaises évaluaient de façon contrôlée le même **canarypox combiné à des lipopeptides** couvrant des régions de *gag* et *nef* et à l'**IL-2** chez des patients traités, soit en phase chronique [13, 19], soit en primo-infection [15]. Les résultats montrèrent une immunogénicité significative dans les deux essais mais une prolongation significative de l'interruption thérapeutique uniquement dans le groupe traité en phase chronique et non dans le groupe traité en phase aiguë. S'il faut bien reconnaître la modestie de ces résultats, cependant encourageants, il convient d'ajouter qu'il s'agissait des premières "preuves de concept" de cette stratégie chez des patients traités en phase chronique de l'infection. Ces résultats ont été récemment confirmés aux Etats-Unis par un essai contrôlé démontrant l'efficacité du canarypox utilisé seul mais non de l'IL-2 seule à contrôler le virus après interruption thérapeutique chez des patients traités en phase chronique [26].

B. CHEZ DES PATIENTS TRAITÉS LORS DE LA PRIMO-INFECTION

L'importance des enjeux a incité à poursuivre ces efforts avec plusieurs essais internationaux cherchant à optimiser ces stratégies. Dans une étude contrôlée (étude QUEST) le même vaccin était utilisé seul ou associé à un vaccin anti-VIH inactivé [17] chez des patients traités de façon extrêmement précoce **lors de la primo-infection**, avant même que ne se mette en place une séroconversion complète contre le VIH. L'essai a montré de nouveau une amplification significative du nombre de cellules CD4 et CD8 anti-VIH, dans les deux bras immunisés par rapport au contrôle, mais a également confirmé l'absence d'effet significatif sur le contrôle virologique lors de l'interruption thérapeutique post-immunisation [17].

³ Cet essai a été mis en place après un délai de plus d'un an, reflétant notamment la difficulté d'obtention d'autorisation d'essais cliniques par des OGM.



Ces différents résultats confirment qu'il est possible d'une part, de ré-amplifier les cellules T (CD4 et CD8) anti-VIH chez des patients infectés et traités, et d'autre part, que ces réponses vaccinales peuvent avoir un effet bénéfique. Cet effet est certes limité et doit être amélioré grâce à l'utilisation de vaccins plus puissants. La surprise vient de l'inefficacité de ces stratégies en primo-infection. Quelles en sont les raisons ? Le propre de la primo-infection traitée est de préserver efficacement les cellules CD4 anti-VIH [32] mais, à l'inverse, de limiter l'induction des réponses CD8 (et anticorps) et d'être associée à une capacité spontanée, bien que variable d'un sujet à l'autre, à contrôler le virus [33]. Ainsi, l'immunisation chez ces sujets amplifie les réponses CD8 mais de façon limitée si on les compare à celles observées chez des sujets traités et ré-immunisés en phase chronique. L'immunisation avec un vaccin modeste ne permet pas "de faire la différence" avec la situation spontanée. En revanche, les sujets traités en phase chronique, ayant perdu leurs réponses CD4 anti-VIH qui sont restaurées par l'immunisation, ont conservé une importante mémoire CD8 anti-VIH facilement amplifiable par l'immunisation, mais sont peu capables de contrôler spontanément leur virus lors d'interruptions thérapeutiques. L'immunisation thérapeutique, même avec un modeste vaccin, pourrait permettre un contrôle modeste mais significatif du virus par rapport à l'absence d'immunisation [6].

Ces résultats mitigés appellent clairement des améliorations. Celles-ci doivent porter soit :

- sur les schémas d'injections vaccinales (étude Manon-02 actuellement menée à la Pitié-Salpêtrière dans un réseau international ORVACS supporté par la Fondation Bettencourt-Schueller),
- sur de nouveaux vaccins plus immunogènes appartenant à : - à cette même famille des poxvirus (MVA ou NYVAC) utilisés seuls (Programme européen ThéraVac, également coordonné par la Pitié), ou en association à des lipopeptides (programme ANRS), -ou à d'autres familles telles que les adénovirus recombinants (en préparation aux Etats-Unis),
- sur d'autres combinaisons d'ADN nu et de cytokines également en cours d'évaluation.

V. CONCLUSION

Il s'agit donc de programmes de longue haleine nécessitant des recherches novatrices en matière de candidats vaccins et de stratégies d'évaluation clinique. Néanmoins, les résultats modestes mais encourageants obtenus à ce jour sont les seuls à avoir démontré chez l'homme l'efficacité potentielle de vaccins initialement conçus pour des stratégies préventives. A l'heure où sont développés des vaccins préventifs anti-VIH basés sur l'induction de cellules T visant à limiter l'intensité de la répllication virale et l'émergence du SIDA chez des patients infectés, ces stratégies d'immunisation thérapeutique permettent d'apporter rapidement des éléments d'efficacité vaccinale. Ce n'est que dans plusieurs années, après avoir testé les combinaisons vaccinales les plus prometteuses, que des réponses définitives pourront être apportées à ce défi lancé au VIH par l'immunisation thérapeutique anti-VIH.

BIBLIOGRAPHIE⁴

1. AUTRAN B, CARCELAIN G. *Science* 2000, **290**, 946-949
2. AUTRAN B, CARCELAIN G, LI TS, *et al. Science* 1977, **277**, 112-116
3. AUTRAN B, CARCELAIN G, COMBADIÈRE B *et al. Science*, 2004, **305** (5681), 205-8
4. AUTRAN B, COSTAGLIOLA D, MURPHY R, KATLAMA C. *Expert Rev Vaccines*. 2004, Aug ;3 Suppl 1, **4**, S169-S177
5. AUTRAN B, DEBRE P, WALKER B *et al. Nature Reviews Immunology* 2003, **3**(6), 503-508
6. AUTRAN B, KINLOCH S, KATLAMA C. *Current Opinion in HIV AIDS*, 2006, in press
7. BOSTROM AC *et al. Vaccine* 2004, **22**, 1683-1691
8. CARCELAIN G *et al. J Virol*, 2001, **75**, 234-41
9. EL-SADR W & NEATON J. In: *Proceedings of the 13th Conference on retroviruses and Opportunistic Infections, Feb 5-8, 2006*, Denver, Colorado, US. P 87. [Abstract 106LB]
10. FERNANDEZ-CRUZ E *et al. Vaccine* 2004, **22**, 2966-2973
11. FINZI D *et al. Nat Med*, 1999, **5**, 512-7
12. GARCIA F, LEJEUNE M, CLIMENT N *et al. J Infect Dis* 2005, **191**, 1680-1685
13. GOUJARD C, MARCELLIN F, CHAVEZ H *et al. XIth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*, 2004, San Francisco [Abstract 285]
14. HOFF R, MCNAMARA J. *Lancet* 1999, **353**, 1723-1724.
15. KILBY JM *et al. In: 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, MA, 22-25th February 2005* [Abstract 525]
16. KINLOCH-DE L S, AUTRAN B. *Journal of Infectious Diseases* 2002, **4** (3), 152-9
17. KINLOCH-DE LOES S, HOEN B, SMITH DE *et al. J Infect Dis*. 2005 Aug 15, **192**(4):607-17
18. KOUP RA *et al. Journal of Virology* **68**, 4650-5 (1994)
19. LEVY Y, DURIER C, LASCAUX AS *et al. AIDS* 2006, **20**, **3**, 405-413
20. LEVY Y, GAHERY-SEGARD H, DURUER D *et al. AIDS* 2005, **19**, 279-286
21. LISZIEWICZ J, TROCIO J, XU J *et al. AIDS* 2005, **19**, 35-43
22. LORI F *et al. Science* 2000, **290**, 1591-1593
23. LU W, ARRAES LC, FERREIRA WT, *et al. Nat Med* 2004, **10**, 1359-1365
24. LYLES RH *et al. Cohort Study. J Infect Dis*, 2000, **181**, 872-80
25. MACGREGOR RR *et al. Vaccine* 2005, **23**, 2066-2073
26. MARKOWITZ M, JIN X, HURLEY A *et al. J Infect Dis* 2002, **182**, 634-643
27. MARTINEZ V, COSTAGLIOLA D, BONDUELLE O, *J. Inf. Dis.* 2005 June 15; **191**(12):2053-63
28. MOLLET L *et al. J. Immunology*, 2000, **165**, 1692-704
29. OGG GS *et al. J Virol*, 1999, **73**, 797-800
30. OXENIUS A *et al. Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**, 13747-13752
31. PARRIN PW *et al. J. AIDS*, 1999, **13 Suppl A**, S137-62
32. ROSENBERG ES *et al. Science*, 1997, **278**, 1447-50
33. ROSENBERG ES *et al. Nature*, 2000, **407**, 523-6
34. RUIZ L *et al. AIDS*, 2001, **15**, F19-27
35. SCHMITZ JE *et al. Science*, 1999, **283**, 857-60
36. TRKOLA A, KUSTER H, RUSERT P *et al. Nat Med*, 2005, **11**(6), 615-22
37. TUBIANA R, CARCELAIN G, VRAY M *et al. Vaccine*, 2005, **23**(34), 4292-301

⁴ La bibliographie complète de cet article est disponible sur demande au secrétariat de l'AAIEP.



LES NOUVEAUX VACCINS ROTAVIRUS : - deux stratégies de développement différentes, une même efficacité ? -

*Nathalie PAREZ,
Université Pierre et Marie Curie, Paris¹*

RÉSUMÉ

Les rotavirus sont les premiers agents étiologiques responsables des diarrhées sévères de l'enfant. La lourde mortalité et l'importante morbidité que l'infection entraîne chaque année à travers le monde en font un véritable enjeu de santé publique. La vaccination semble représenter le seul moyen de prévention efficace. Deux vaccins vivants atténués sont actuellement en voie de commercialisation en France. Ils ont été développés selon des stratégies qui utilisent des propriétés différentes du rotavirus mais qui semblent leur conférer une efficacité comparable pour la prévention des gastro-entérites aiguës sévères à rotavirus.

I. INTRODUCTION

La diarrhée représente la troisième cause de mortalité infantile dans le monde après les affections périnatales et les infections respiratoires basses. Le rotavirus est le premier agent étiologique responsable des diarrhées sévères chez les enfants de moins de 5 ans hospitalisés dans les pays industrialisés et dans les pays en voie de développement [18]. La lourde mortalité et l'importante morbidité dues à l'infection à rotavirus dans le monde ont fait du développement d'un vaccin l'une des priorités mondiales de santé publique [15]. Le développement des vaccins rotavirus a tiré parti de plusieurs propriétés naturelles de ces virus.

II. STRUCTURE ET ANTIGÉNICITÉ DES ROTAVIRUS

Les rotavirus appartiennent à la famille des *Reoviridae*. Ils sont répandus dans tout le règne animal et peuvent infecter la plupart des jeunes mammifères et certains oiseaux. Leur transmission ne respecte pas de barrière stricte d'espèce et le passage naturel d'un rotavirus d'une espèce à l'autre (en particulier de l'animal à l'homme) est possible. La particule infectieuse est constituée d'un génome ARN double brin segmenté et d'une capsid qui comprend trois couches concentriques de protéines (Fig. 1). Le génome est constitué de 11 segments qui comportent chacun un gène codant pour une protéine virale, à l'exception du segment 11 qui contient deux phases ouvertes de lecture codant pour deux protéines. Les protéines virales comprennent 6 protéines de structure (VP1-VP4, VP6 et VP7) et 6 protéines non structurales (NSP1 à NSP6) (Fig. 2).

Seulement trois des six protéines de structure (VP6, VP7 et VP4) possèdent des propriétés antigéniques qui jouent un rôle important dans la réponse immunitaire de l'hôte et dans le développement des vaccins [17].

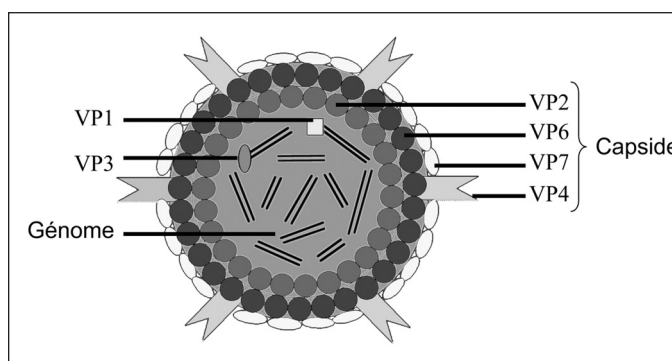


Figure 1 : Structure de la particule virale. Le génome est entouré de 3 couches protéiques : - la couche la plus interne (le core), est majoritairement constituée de VP2, - la couche intermédiaire, de VP6 (la protéine majeure du rotavirus) - et la couche la plus externe, des deux protéines VP7 et VP4.

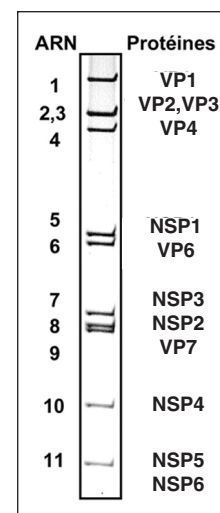


Figure 2 : Electrophorétype d'un rotavirus. Chaque segment (milieu) correspond à un gène et prend le numéro de son ordre de migration dans le gel de polyacrylamide (gauche). Chaque gène code pour l'une des 12 protéines virales (droite) à l'exception du segment 11 qui code pour 2 protéines. Les protéines virales comprennent 6 protéines de structure (VP) et 6 protéines non structurales (NSP).

¹ Laboratoire de virologie du Pr A. GARBARG-CHENON, EA 3500, UPMC, Paris 6, Hôpital d'enfants A.Trousseau, 26 rue du Dr Netter, 75571 Paris, cedex 12. Courriel : nathalie.parez@trs.aphp.fr



- La protéine VP6 qui constitue la couche intermédiaire de la capsid est la protéine la plus abondante du virus. Elle porte les déterminants antigéniques de groupe A qui sont communs à la plupart des rotavirus humains.
- Les protéines de la capsid externe VP7 et VP4 portent des déterminants antigéniques de type :
 - La glycoprotéine VP7 est à la base de la spécificité antigénique de type G (pour *glycoprotéine*). Il existe 14 sérotypes ou génotypes G (G1-G14) parmi les rotavirus de groupe A. Mais près de 90 % des souches de rotavirus qui circulent chez l'homme sont de type G1, G2 ou G4 [12, 28].
 - La protéine VP4 qui forme les spicules à la surface du virus responsables de son aspect de roue (rota) porte les déterminants antigéniques de type P (pour sensible aux *protéases*). Parmi les rotavirus du groupe A, la nomenclature distingue 10 sérotypes P (notés P1A, P1B, P2...) et 20 génotypes P (notés entre crochets) qui ne se superposent pas. Cependant, le type P1A[8] est le plus souvent associé aux types G les plus fréquents et représente plus de 85 % des souches de rotavirus du groupe A qui circulent en Europe [28].

Finalement, le caractère segmenté de son génome ARN confère au virus une grande variabilité dans le temps et dans l'espace à cause des réassortiments génétiques qui se produisent naturellement entre les souches lors des co-infections. Les nombreux types P et G qui circulent lui confèrent aussi une importante diversité. Le développement des vaccins rotavirus tient compte de ces deux caractéristiques majeures des rotavirus. De plus, la propriété naturelle de réassortiment génétique des rotavirus a servi de base au développement de l'un des vaccins.

III. RÉPONSES IMMUNITAIRES ANTI-ROTAVIRUS

Les mécanismes de la réponse immunitaire induite par l'infection à rotavirus sont complexes et ne sont que partiellement connus.

A. IMMUNITÉ INNÉE

D'une façon générale, la réponse immunitaire innée détermine le type de la réponse adaptative de l'hôte vis-à-vis d'un pathogène. La réponse immunitaire innée anti-rotavirus est encore très peu documentée. Cependant, la mise en évidence récente d'une importante population de lymphocytes B naïfs spécifiques de la protéine VP6 chez des adultes régulièrement exposés à l'infection et chez des nouveau-nés (à la naissance) suggère que la réponse innée spécifique du rotavirus puisse jouer un rôle non négligeable dans les mécanismes de la réponse immunitaire de l'hôte [24].

B. IMMUNITÉ ADAPTATIVE

La réponse immunitaire adaptative est plus lente mais plus spécifique d'un pathogène. Dans le cas de l'infection à rotavirus, la réponse immunitaire muqueuse semble jouer un rôle déterminant dans la défense contre ce pathogène dont la porte d'entrée est digestive.

1. Phénomène de domiciliation sélective muqueuse des lymphocytes spécifiques (phénomène de "homing" intestinal)

La domiciliation sélective des lymphocytes permet aux cellules spécifiques d'un antigène de retourner à l'endroit où elles ont rencontré le pathogène. Ce phénomène augmente l'efficacité des réponses immunitaires spécifiques muqueuses, en particulier intestinales.

Dans le cas de l'infection à rotavirus, les cellules M de l'épithélium intestinal (Microfold cell), situées en regard des plaques de Peyer pourraient participer à la présentation antigénique du virus aux cellules inductrices de la réponse immunitaire situées dans les plaques de Peyer. Les lymphocytes T activés ou [à] mémoire, les lymphocytes B majoritairement IgM+ et IgD+ et les macrophages stimulés par l'infection à rotavirus migrent des plaques de Peyer vers le ganglion lymphatique et rejoignent la circulation systémique par le canal thoracique (Fig. 3A). Grâce à certains marqueurs de domiciliation sélective (ou "homing" intestinal) exprimés à leur surface (intégrine $\alpha 4\beta 7$ ou récepteurs CCR7 et CCR9), ces lymphocytes retournent de façon sélective dans la lamina propria de la muqueuse intestinale ou en position intra-épithéliale (Fig. 3B). Cette domiciliation spécifique permet aux lymphocytes qui ont rencontré un antigène d'origine intestinale de retourner, de façon sélective, à l'endroit où ils ont été activés et où ils ont une plus grande probabilité de retrouver l'antigène spécifique, en l'occurrence le rotavirus [5]. Les immunoglobulines de type A (IgA) sont sécrétées par les plasmocytes issus des lymphocytes B différenciés de la lamina propria et sont captées par les entérocytes. Après ajout de la pièce sécrétoire, les IgA sécrétoires spécifiques du rotavirus sont libérées dans la lumière intestinale.

2. Réponses immunitaires humorales

La réponse immunitaire humorale induite par l'infection à rotavirus se traduit par la production d'anticorps spécifiques, systémiques et muqueux. La protéine VP6 est la protéine la plus immunogène des rotavirus. Elle est commune aux rotavirus de groupe A et donc à la plupart des rotavirus humains. Elle induit la production d'anticorps qui ne neutralisent pas *in vitro* le pouvoir infectieux du virus. Cependant, des IgA polymériques spécifiques de VP6 semblent capables de conférer une protection *in vivo*, probablement par neutralisation du virus lors de sa transcytose dans les cellules épithéliales intestinales [29]. Bien que les anticorps anti-VP6 systémiques jouent un rôle important dans la réponse immunitaire de l'hôte, les anticorps spécifiques intestinaux de type IgA semblent jouer un rôle prépondérant [17].

Les protéines de la capsid externe VP7 et VP4 induisent la synthèse d'anticorps neutralisants qui interviennent dans les mécanismes de la protection homotypique (c'est-à-dire vis-à-vis des souches de rotavirus de types semblables) et hétérotypique (c'est-à-dire vis-à-vis des souches de types différents). La protéine VP7 initie l'activation polyclonale des lymphocytes B intestinaux au cours de la phase précoce de l'infection [3]. Elle est aussi la cible principale des lymphocytes T cytotoxiques dont l'activité est à la fois spécifique du sérotype G (réponse homotypique) et à la fois croisée entre souches de sérotypes différents (réponse hétérotypique) [23]. Les anticorps neutralisants anti-VP7 sont les plus efficaces pour protéger vis-à-vis des gastro-entérites sévères [33], même si les anticorps anti-VP4 ont également un rôle dans la neutralisation de l'infection

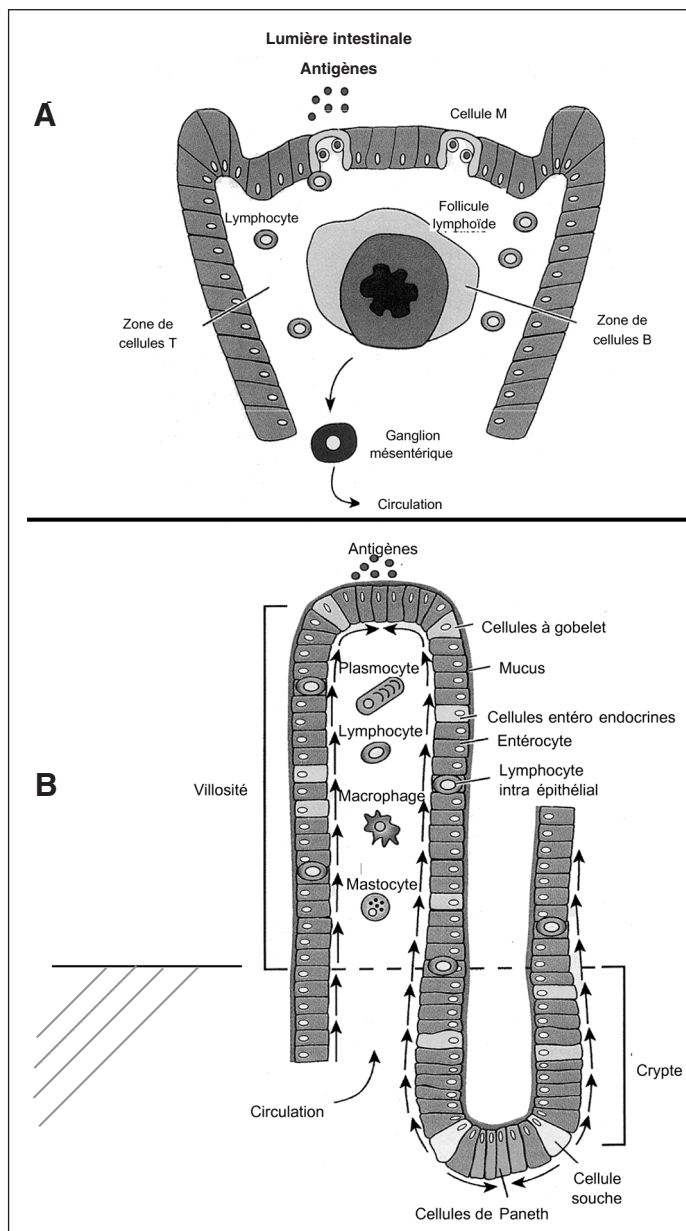


Figure 3 : Représentation schématique des sites inducteurs (A) et des sites effecteurs (B) de la réponse immunitaire muqueuse intestinale. Illustration du phénomène de domiciliation sélective dans la muqueuse intestinale.

(A) Plaque de Peyer². L'antigène présent dans la lumière intestinale est présenté par les cellules M aux cellules immunitaires des plaques de Peyer. Les cellules [à] mémoire stimulées migrent dans le ganglion mésentérique pour rejoindre la circulation systémique. (B) Villosité intestinale. Les cellules immunitaires circulantes retournent à leur site intestinal de stimulation antigénique (homing) c'est-à-dire dans la lamina propria des villosités intestinales (couche sous muqueuse). L'axe de la villosité renferme du tissu conjonctif, des cellules musculaires lisses et une artériole. Les flèches correspondent à la migration de la cellule épithéliale souche à la base de la crypte jusqu'au sommet de la villosité.

[4] et sont capables de protéger passivement l'animal contre la diarrhée à rotavirus [20].

La réponse humorale semble jouer un rôle important dans la réponse immunitaire de l'hôte, puisque l'efficacité de la protection induite par l'infection naturelle à rotavirus est corrélée au taux d'anticorps spécifiques systémiques et muqueux. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre le taux d'anticorps neutralisants (anti-VP4 et anti-VP7) et le niveau de protection. L'efficacité de la réponse humorale n'est donc pas spécifique du sérotype du virus. De plus, d'autres facteurs interviennent aussi dans la réponse immunitaire de l'hôte.

3. Réponses immunitaires cellulaires

La réponse immunitaire de type cellulaire est encore très peu connue chez l'homme mais elle semble jouer un rôle non négligeable dans la défense contre l'infection chez la souris [21]. Dans ce modèle animal, bien que les lymphocytes T CD4+ n'aient probablement pas un effet anti-viral direct, ils semblent indispensables à la production intestinale par les cellules B d'anticorps spécifiques du rotavirus de type IgA [10]. Cette réponse anticorps semble être le mécanisme principal qui intervient dans la protection contre la réinfection virale [9, 22]. L'isolement des différentes sous-populations de lymphocytes T par cytométrie de flux combiné aux techniques de mesure de la réponse lymphoproliférative *in vitro* a permis de montrer que les lymphocytes CD4+ qui prolifèrent *in vitro* en réponse au rotavirus expriment l'intégrine $\alpha 4\beta 7$, ce qui confirme les observations portant sur la domiciliation sélective muqueuse des cellules immunitaires [26]. Les lymphocytes T CD8+ (cytotoxiques) ont probablement un effet anti-viral direct et peuvent induire une immunité partielle contre la réinfection virale [11].

IV. PROTECTION INDUITE PAR L'INFECTION NATURELLE

A. EFFICACITÉ DE LA PROTECTION INDUITE PAR L'INFECTION NATURELLE

L'infection naturelle protège le sujet partiellement et progressivement contre les réinfections. Un nourrisson peut développer deux épisodes de diarrhée à rotavirus d'un même sérotype d'une saison à l'autre. Il peut aussi développer deux épisodes de gastro-entérite à rotavirus dans la même saison. Cependant, chez le nouveau-né et chez le nourrisson de moins de 2 ans, la protection induite par l'infection naturelle atténue la sévérité de la diarrhée lors des réinfections [20, 30]. L'efficacité de cette protection augmente avec chaque nouvelle infection et la protection complète vis-à-vis d'une maladie sévère est acquise dès la deuxième infection (Tab. I). Cette protection s'exerce vis-à-vis des réinfections par des rotavirus de sérotypes différents (protection hétérotypique) [6] et vis-à-vis des réinfections par un rotavirus de même sérotype (protection homotypique) [30]. La capacité de la primo-infection à induire une protection naturelle hétérotypique a servi de base pour le développement de l'un des vaccins.

² Plaque de Peyer : volumineux agrégat de follicules lymphoïdes primaires et secondaires siégeant dans le tissu conjonctif de la muqueuse de la partie terminale de l'iléon.



Tableau I. Efficacité* de la protection induite par l'infection naturelle à rotavirus contre les réinfections et leurs manifestations cliniques.

	Réinfection	Maladie (toute forme)	Forme asymptomatique	Forme modérée	Forme sévère
1 ^{er} épisode	38 (17-50)	77 (60-88)	38 (9-58)	73 (50-86)	87 (55-96)
2 ^{ème} épisode	60 (41-72)	83 (64-92)	62 (34-79)	75 (45-89)	100
3 ^{ème} épisode	66 (33-83)	92 (44-99)	74 (17-92)	99 (-100-100)	

* L'efficacité de la protection est exprimée en pourcentage et l'intervalle de confiance de 95 % est indiqué entre parenthèse. D'après VELAZQUEZ, 1996 [30].

B. CORRÉLATION ENTRE RÉPONSES IMMUNITAIRES ET PROTECTION

Chez l'homme, il existe une corrélation entre la protection induite par l'infection naturelle et le taux d'IgA spécifiques dans les selles [8, 19] mais pas avec le taux d'anticorps neutralisants sériques. Cependant, il n'existe pas de corrélation entre la protection induite par la vaccination et le taux d'anticorps spécifiques [32].

Chez le nourrisson, les anticorps d'origine maternelle transmis par l'allaitement semblent protéger partiellement contre le rotavirus [7, 13, 14]. Cette protection n'est cependant efficace que pendant la période d'allaitement et disparaît à son arrêt. Par contre, l'allaitement maternel pourrait être responsable d'un retard de séroconversion chez les nourrissons vaccinés [25, 34].

La complexité des réponses immunitaires spécifiques et l'absence de marqueur immunologique prédictif de protection après l'infection naturelle ou après immunisation font partie des difficultés rencontrées lors du développement des vaccins.

V. DÉVELOPPEMENT DES VACCINS ROTAVIRUS

En l'absence de marqueur prédictif d'immunogénicité ou de protection, l'efficacité des vaccins rotavirus ne peut être évaluée qu'en terme de protection. L'infection naturelle ne protège pas contre la réinfection, mais protège le nourrisson contre la maladie sévère lors des réinfections [30]. Il est légitime d'attendre que l'efficacité des vaccins rotavirus en terme de protection soit comparable à celle de l'infection naturelle. Le but de cette vaccination est donc de prévenir la survenue de gastro-entérites aiguës sévères dues au rotavirus. La vaccination doit être efficace contre les sérotypes des souches de rotavirus les plus fréquents. Plusieurs vaccins rotavirus sont en cours de développement. Ce sont tous des vaccins vivants atténués administrés par voie orale. Deux d'entre eux sont en voie de commercialisation en France. Ils ont été développés selon deux stratégies différentes.

A. STRATÉGIE DE DÉVELOPPEMENT VACCINAL BASÉE SUR LES PROPRIÉTÉS DE RÉASSORTIMENT GÉNÉTIQUE DU VIRUS

Plusieurs vaccins rotavirus ont été développés en profitant du caractère segmenté du génome ARN des rotavirus et des propriétés naturelles de réassortiment génétique du virus lors des co-infections. L'approche dite jennérienne "modifiée" qui

a été suivie pour développer ces vaccins utilise des virus réassortants animal x humain et consiste à inclure dans le vaccin les spécificités de VP7 des rotavirus humains couplées au phénotype atténué de la souche animale. Ainsi, les vaccins à base de virus réassortants combinent le faible niveau pathogène pour l'homme de certaines souches animales et les spécificités des sérotypes les plus fréquents des souches humaines.

Ces vaccins réassortants développés à partir de deux souches animales WC3 (bovine) et RRV (simienne) [1, 16] ont d'abord contenu des virus réassortants individuels puis ont été inclus secondairement des mélanges de plusieurs virus réassortants pour procurer une protection plus étendue contre les sérotypes humains les plus fréquents.

Le développement de l'un des deux vaccins en voie de commercialisation en France, Rotateq® (Merck, USA), repose sur cette approche de réassortiment génétique. Les réassortants qui entrent dans la composition de ce vaccin pentavalent vivant atténué incluent les sérotypes humains les plus courants : G1, G2, G3 et G4 de VP7 ainsi que le génotype P[8] de VP4 (correspondant au sérotype P1A) (Fig. 4). Le génotype P[8] a été inclus dans le vaccin car il est souvent associé au sérotype G9 qui émerge depuis quelques années et qui représente actuellement le 4^{ème} sérotype le plus fréquent dans le monde.

Ce vaccin protège le nourrisson contre toutes les formes de gastro-entérite aiguë à rotavirus dans 74 % des cas et contre les formes sévères dans plus de 98 % des cas. Cette efficacité est respectivement de 63 % et de 88 % pendant la deuxième année qui suit la vaccination. Il permet de diminuer d'environ 94 % le taux d'hospitalisations et de consultations aux urgences pour gastro-entérite aiguë à rotavirus [31].

B. STRATÉGIE DE DÉVELOPPEMENT VACCINAL BASÉE SUR LA CAPACITÉ DE L'INFECTION À INDUIRE UNE PROTECTION HÉTÉROTYPIQUE

Le développement de l'autre vaccin en voie de commercialisation en France, Rotarix® (Glaxo Smith Kline Biologicals, Belgique), utilise les propriétés naturelles du virus à induire une réponse immunitaire et une protection hétérotypiques, c'est-à-dire dirigées contre d'autres sérotypes que celui du virus responsable de l'infection. Ce vaccin vivant monovalent utilise une souche atténuée de rotavirus humain de type G1, P1A[8]. Il protège le nourrisson contre les formes sévères de gastro-entérite aiguë à rotavirus dans 85 % des cas et permet de réduire de 85 % le taux d'hospitalisations pour gastro-entérite aiguë sévère à rotavirus [27].

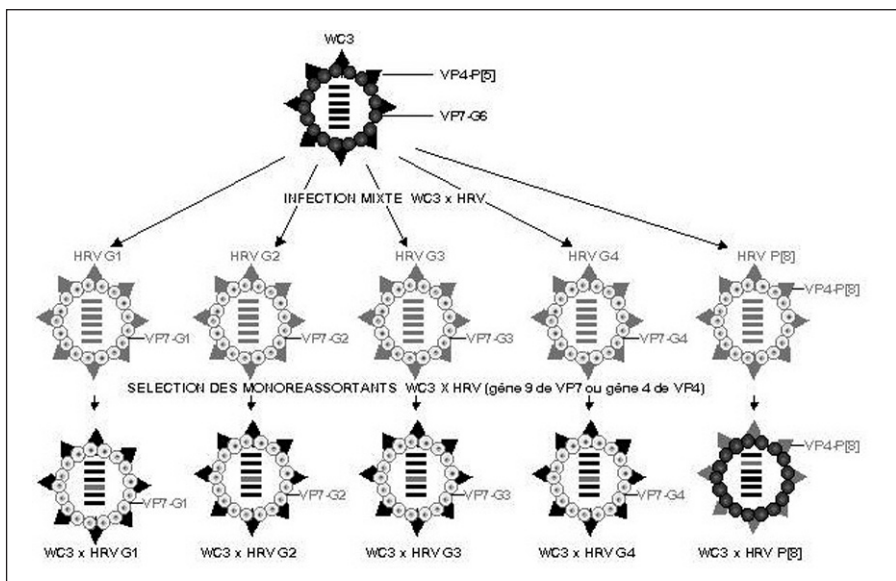


Figure 4 : Le vaccin pentavalent Rotateq®. La souche bovine WC3 de sérotype G6, naturellement non pathogène pour l'homme, est co-cultivée avec des souches humaines (HRV) de sérotypes G1, G2, G3, G4 ou de génotype P[8]. Les virus bovins mono-réassortants vis-à-vis du gène 9 (VP7) de rotavirus humain sont sélectionnés pour entrer dans la composition du vaccin. Ces réassortants comportent tous les gènes du virus WC3 à l'exception du gène 9 qui a été substitué par celui de la souche humaine correspondante, leur conférant le sérotype G1, G2, G3 ou G4. Une souche mono-réassortante vis-à-vis du gène 4 (VP4) de rotavirus humain, la souche P1A[8], est également incluse dans le vaccin pentavalent.

VI. CONCLUSION

Finalement, deux vaccins vivants atténués sont actuellement en voie de commercialisation en France. Ils ont été développés selon des stratégies qui utilisent des propriétés différentes du rotavirus : d'une part la propriété naturelle de réassortiment génétique du virus lors des co-infections et d'autre part la capacité du virus à induire une réponse immunitaire hétérotypique dès la primo-infection. Ces stratégies différentes de

développement ont abouti à des vaccins qui font, tous les deux, preuve d'une bonne tolérance et d'une efficacité satisfaisante pour la prévention des gastro-entérites aiguës sévères à rotavirus chez le nourrisson.

MOTS-CLÉS : rotavirus, vaccins, réponses immunitaires.

KEYWORDS : rotavirus, vaccines, immunity.

BIBLIOGRAPHIE³

- BERNSTEIN DI, GLASS RI, RODGERS G *et al.* 1995. *US Rotavirus Vaccine Efficacy Group. JAMA* **273**, 1191-1196.
- BISHOP RF, BARNES GL, CIPRIANI E *et al.* 1983. *N Engl J Med.* **309**, 72-76.
- BLUTT SE, CRAWFORD SE, WARFIELD KL *et al.* 2004. *J Virol.* **78**, 6974-6981.
- BURNS JW, GREENBERG HB, SHAW RD & ESTES MK. 1988. *J Virol.* **62**, 2164-2172.
- BUTCHER EC, WILLIAMS M, YOUNGMAN K *et al.* 1999. *Adv Immunol.* **72**, 209-253.
- CHIBA S, YOKOYAMA T, NAKATA S *et al.* 1986. *Lancet*, **2**, 417-421.
- CLEMENS J, RAO M, AHMED F *et al.* 1993. *Pediatrics* **92**, 680-685.
- COULSON BS, GRIMWOOD K, HUDSON IL *et al.* 1992. *J Clin Microbiol.* **30**, 1678-1684.
- FRANCO MA & GREENBERG HB. 1995. *J Virol.* **69**, 7800-7806.
- FRANCO MA. & GREENBERG HB. 1997. *Virology*, **238**, 169-179.
- FRANCO MA, TIN C & GREENBERG HB. 1997. *J Virol.* **71**, 4165-4170.
- GENTSCH JR, LAIRD AR, BIELFELT B *et al.* 2005. *J Infect Dis.* **192** Suppl 1, S146-S159.
- GIANINO P, MASTRETTA E, LONGO P *et al.* 2002. *J Hosp Infect.* **50**, 13-17.
- GLASS RI, ING DJ, STOLL BJ & ING RT. 1991. *Adv Exp Med Biol.* **310**, 249-254.
- GLASS RI & PARASHAR UD. 2006. *N Engl J Med.* **354**, 75-77.
- JOENSUU J, KOSKENNIEMI E, PANG XL & VESIKARI T. 1997. *Lancet* **350**, 1205-1209.
- KAPIKIAN A, HOSHINO Y & CHANOCK RM. 2001. Rotaviruses, p. 1787-1833. In D. M. KNIFE, P. M. HOWLEY, D. E. GRIFFIN, R. A. LAMB, M. A. MARTIN, B. ROIZMAN, AND S. E. STRAUS (eds.), *Fields virology 4th edition*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- KAPIKIAN AZ. 1993. *JAMA* **269**, 627-630.
- MATSON DO, O'RYAN ML, HERRERA I *et al.* 1993. *J Infect Dis.* **167**:577-583.
- MATSUI SM, OFFIT PA, VO PT *et al.* 1989. *J Clin Microbiol.* **27**:780-782.
- MCNEAL MM, RAE MN & WARD L. 1997. *J Virol.* **71**, 8735-8742.
- MCNEAL MM, VANCOTT JL, CHOI AH *et al.* 2002. *J Virol.* **76**, 560-568.
- OFFIT PA, BOYLE DB, BOTH GW *et al.* 1991. *Virology* **184**, 563-568.
- PAREZ N, GARBARG-CHENON A, FOURGEUX C *et al.* 2004. *J Virol.* **78**, 12489-12496.
- RIMER HC, WASSERMAN SS, FLORES J *et al.* 1992. *J Infect Dis.* **165**, 826-830.
- ROTT LS, ROSE JR, BASS D *et al.* 1997. *J Clin Invest* **100**, 1204-1208.
- RUIZ-PALACIOS GM, PEREZ-SCHAEI I, VELAZQUEZ FR *et al.* 2006. *N Engl J Med.* **354**, 11-22.
- SANTOS N & HOSHINO Y. 2005. *Rev Med Virol.* **15**, 29-56.
- SCHWARTZ-CORNIL I, BENUREAU Y, GREENBERG H *et al.* 2002. *J Virol.* **76**:8110-8117.
- VELAZQUEZ FR, MATSON DO, CALVA JJ *et al.* 1996. *N Engl J Med.* **335**, 1022-1028.
- VESIKARI T, MATSON DO, DENNEHY P *et al.* 2006. *N Engl J Med.* **354**, 23-33.
- WARD RL & BERNSTEIN DI. 1995. *Vaccine* **13**, 1226-1232.
- WARD RL, KNOWLTON DR, GREENBERG HB *et al.* 1990. *J Virol.* **64**, 2687-2691
- WARD RL, KNOWLTON DR, ZITO ET *et al.* 1997. *J Infect Dis.* **176**, 570-577.

³ La bibliographie complète de cet article est disponible sur demande au secrétariat de l'AAIEP.



UNE RÉVOLUTION SCIENTIFIQUE ?

- L'anomalie du prion peut-elle ébranler le dogme central de la biologie moléculaire^{1,2} ? -

Alain E. BUSSARD³

De temps en temps, l'humanité s'est posé des questions concernant le monde qui l'entourait. Elle a vite voulu grouper les phénomènes complexes de son environnement ; de là les grands mythes qui ont surgi dans toutes les civilisations. L'astronomie et l'extrême régularité des mouvements des astres qu'elle étudiait ont été l'un des principaux répertoires de ces mythes.

La grande nouveauté qui s'est fait jour, probablement dès le paléolithique, est l'introduction de l'expérience ou, en tout cas, de l'observation raisonnée des phénomènes (mesures, enregistrement, positions). Du coup, une grande synthèse, ce que KUHN a appelé un « paradigme », a réuni ces observations disparates pour en faire un imposant mouvement heuristique.

La création de ces grands mythes a eu une importance fondamentale pour la structuration de la pensée et de la culture sociale des civilisations. L'inconvénient est que ces mythes étaient si puissants qu'ils devenaient pratiquement indestructibles ; l'intérêt personnel et familial, le statut social, la « viscosité » intellectuelle... tout s'opposait à la remise en cause des paradigmes établis. Leur remise en cause, pour des raisons sérieuses et convergentes, est cependant une condition fondamentale à l'avancée de la science moderne ; c'est l'absolue nécessité des « Révolutions Scientifiques ».

On note que leur apparition régulière jalonne le développement des sciences. Il est d'ailleurs absolument impossible de s'opposer à ce processus évolutif.

C'est ce qui m'a conduit à présenter ces quelques réflexions, parues il y a quelques mois dans l'EMBO Journal et que j'ai traduites de mon texte anglais pour les lecteurs du Bulletin.

Thomas KUHN a, dans son ouvrage : « La Structure des Révolutions Scientifiques » [13], proposé le concept que la science progresse suivant deux rythmes différents. Il appelle ces rythmes « **Science Normale** » et « **Science révolutionnaire** ».

La « **science normale** » est ce que les professionnels, le grand public, la presse et les politiques définissent comme « basée solidement sur un ou plusieurs résultats qu'une communauté scientifique donnée considère à une certaine époque comme la fondation de son activité future ». Cette progression par étapes vers une meilleure compréhension de la nature, en construisant sur une connaissance établie, a été décrite dans des milliers de dictionnaires, précis, et articles scientifiques.

« **Science révolutionnaire** ». KUHN distingue cette forme de création de connaissances (Science normale) de celle qu'il appelle « science du puzzle⁴ ». Cette dernière résulte « **d'anomalies** » - provenant d'observations ou d'autres éléments - qui ne « collent pas » avec le cadre théorique généralement accepté, à l'intérieur duquel la nature fonctionnerait. La « science du puzzle », d'après KUHN, peut, en conséquence, déclencher une révolution scientifique, lorsque les savants se battent pour expliquer ces anomalies et développer une nouvelle théorie fondamentale pour les intégrer dans le corps de doctrines existant.

Après une longue période de discussions au cours de laquelle les partisans de la nouvelle théorie agressent les bastions du dogme en vigueur, l'ancien paradigme est, progressivement, remplacé. Peut-être le meilleur exemple d'un renversement de paradigme en science se voit-il dans la révolution copernicienne en cosmologie : le remplacement d'une vue géocentrique par une vue héliocentrique de notre système solaire.

Curieusement, alors qu'ARISTARQUE de Samos avait déjà semé les germes de l'héliocentrisme dans le 3^e siècle avant J.C., dix-huit siècles s'écouleront avant que Nicolas COPERNIC ne propose que la terre tourne autour du soleil et non l'inverse. De nombreuses anomalies, telles que celle de l'orbite de Mars, étaient déjà connues à l'époque mais le pouvoir des dogmes aristotéliens, entre autres la conception d'un univers géocentrique, était trop fort pour être contredit facilement. A vrai dire, cependant, la notion de paradigme, telle qu'elle est définie par KUHN, n'a pas exactement le même sens en cosmologie, physique, chimie, géologie et biologie.

Ce que je propose ici, c'est que la biologie se dirige vers une révolution scientifique qui pourrait ébranler l'un de ses paradigmes les plus centraux. La découverte de quelques pro-

¹ A Scientific revolution ? The prion anomaly may challenge the central dogma of molecular biology. *EMBO reports*, Vol. 6, n° 8, 2005, pp. 691-694.

² Voir l'article ADN et prions. Bulletin AAEIP n° 182, pp. 14.

³ Professeur honoraire et ancien Chef du service d'Immunologie cellulaire de l'Institut Pasteur.

⁴ « Puzzle-solving science ».



téines de petite taille, ayant un comportement inattendu, est en train de contredire un des principes centraux de la biologie moléculaire : que l'information coule uni-directionnellement du gène vers la protéine et de celle-ci vers le phénotype. Cela a commencé avec la découverte que les prions, une classe de petites protéines qui peut exister sous différentes formes, provoqueraient l'apparition de maladies à haut risque. Ceci a initié de nouvelles recherches, en particulier celles de Stanley PRUSINER, à l'Université de Californie, San Francisco (États-Unis) qui démontre que les prions induisent des changements conformationnels dans d'autres protéines et qu'ils provoquent ainsi un transfert d'information structurelle.

Selon les recherches plus récentes de Susan LINDQUIST au Whitehead Institute (Cambridge, MA, États-Unis) et de Eric KANDEL à l'Université Columbia (New York, N.Y. États-Unis), il pourrait bien s'agir d'un flux d'information qui semblerait être impliqué dans divers processus biologiques jouant un rôle de l'effet de mémoire à long terme à l'adaptation des organismes à de nouveaux environnements.

Le paradigme central de la biologie moléculaire est-il la seule explication possible du processus suivi par l'évolution de la vie ou y a-t-il d'autres mécanismes de l'hérédité chez les organismes vivants ?

Maintenant, nous devons abandonner un autre concept, celui selon lequel la structure primaire d'une protéine détermine uniquement sa structure tertiaire.

Les révolutions scientifiques sont encore assez rares en biologie, compte tenu du fait que ce domaine, à la différence de celui de l'astronomie ou de la physique, est relativement jeune. Jusqu'au milieu du 18^e siècle, la biologie était essentiellement une activité descriptive, avec des racines médicales et des observations sur la nature du vivant. Les premiers biologistes ne procédaient pas à de vastes généralisations, comme il était d'usage en physique ou en chimie. Durant le 18^e siècle, les biologistes commencèrent à se demander comment ils pourraient expliquer la formidable variabilité des êtres vivants et leurs facultés à s'adapter à leur environnement. Les premiers chercheurs tels ERASME, Georges Louis LECLERC de BUFFON, Jean-Baptiste LAMARCK ou DARWIN soupçonnaient que les facteurs environnementaux, avec le temps, déclenchaient dans l'organisme des changements physiologiques qui facilitaient l'adaptation à l'environnement. L'exemple célèbre, donné par LAMARCK, est celui du long cou de la girafe qui, pour celui-ci, était le résultat des efforts répétés de cet animal pour atteindre les feuilles haut placées des arbres.

Mais c'était Charles DARWIN et sa théorie fameuse sur l'évolution des espèces qui a finalement enrichi la biologie avec un concept sérieux selon lequel on pouvait construire un système [7]. L'idée que tous les êtres vivants dérivent d'une cellule primordiale remontant à deux milliards d'années, est, d'après moi, un vrai paradigme. Il n'a pas de valeur heuristique, à la

différence des paradigmes en physique, telles la gravitation ou l'équation fameuse d'EINSTEIN ($e = mc^2$), mais il a un aspect fondamental. Le succès saisissant de la théorie de l'évolution de DARWIN et celui de la théorie similaire d'Alfred Russel Wallace résident dans le mécanisme proposé : grâce aux mutations et à la reproduction, les organismes créent des variantes nouvelles qui sont sélectionnées positivement ou négativement par leur environnement. Bien que cette théorie ait été vivement combattue initialement – beaucoup de personnes ne pouvant accepter que « l'homme descendait du singe » et même d'organismes plus primitifs – les travaux de savants pro-darwiniens, en particulier de Gregor MENDEL et de Francis GALTON, établirent solidement le paradigme de l'évolution des espèces avec la découverte des mutations à la fin du 19^e siècle. Nous devons donc considérer que le darwinisme est la fondation de la biologie moléculaire. En fait, DARWIN lui-même n'était pas anti-lamarckien bien que le travail de ses successeurs ait établi les erreurs de LAMARCK.

Curieusement, ce ne sont pas tellement des preuves expérimentales ou des anomalies qui conduisirent à l'établissement du darwinisme mais un vaste mouvement intellectuel amenant à abandonner peu à peu l'idée d'un projet organisé en vue de l'émergence de la vie et l'idée que l'on se trouvait devant un mécanisme stochastique.

L'évolution des espèces est-elle un vrai paradigme ou une vue subjective ? Karl POPPER [20] a soutenu pendant un certain temps que « la survie du mieux adapté » est une pure tautologie - mais il s'est éloigné de cette position par la suite. Ainsi la question de savoir si l'évolution des espèces est un vrai paradigme ou une vue subjective est une question qui reste en suspens.

Presque tout ce qui a constitué l'énorme corpus intellectuel et expérimental du darwinisme est de la « science normale ». La recherche et l'étude des unités mendéliennes d'information héréditaire, appelées « gènes » par le botaniste danois, Wilhelm JOHANNSEN en 1909, ont conduit à l'idée qu'ils comportent des acides nucléiques ainsi que l'ont découvert Oswald AVERY et ses collègues [1] en 1944. Le « papier » célèbre sur la double hélice de l'ADN par James WATSON et Francis CRICK [27] apportait une explication structurelle et chimique de la façon dont les cellules stockent, utilisent et passent l'information aux cellules filles. Ainsi prit corps le paradigme central de la biologie moléculaire qui repose sur quatre piliers acceptés par tous :

- 1 : toute l'information génétique (héréditaire) est stockée dans les acides nucléiques,
- 2 : la structure en double hélice de l'ADN explique comment cette information est stockée et copiée,
- 3 : l'information est conservée dans un code digital,
- 4 : l'information coule irréversiblement des acides nucléiques aux protéines.

La découverte que l'information héréditaire est stockée dans l'ADN sous forme d'un code digital était une grande avancée pour la biologie. Cette intuition de WATSON et CRICK est aussi importante épistémologiquement que la théorie de l'évo-



lution de DARWIN. Le processus complet de DARWIN vers MENDEL, puis AVERY, puis WATSON et CRICK, était une révolution scientifique qui a donné naissance à la biologie moléculaire comme une nouvelle discipline. La biologie moléculaire repose maintenant sur un énorme corpus d'évidences expérimentales et je doute que ceci disparaisse un jour. Son fantastique succès durant les cinquante dernières années est dû essentiellement à deux choses : une théorie fondamentale expliquant comment l'information est stockée et un tournant épistémologique qui valide un réductionnisme extrême dans ces processus heuristiques qui permettent aux savants de généraliser leurs observations. Ainsi que Jacques MONOD l'a dit : « ce qui est vrai pour *Escherichia coli* est vrai pour l'éléphant ».

Cependant, un petit groupe de biologistes a découvert des anomalies embarrassantes qui pourraient ébranler la théorie centrale. La question est donc la suivante : le paradigme central de la biologie moléculaire – **que toute information génétique est stockée et transférée de façon numérique via l'ADN** - est-il la seule explication possible de la façon dont la vie a évolué ou y a-t-il d'autres mécanismes de l'hérédité dans les organismes vivants ? En effet, il semble que nous voyons un accroissement des preuves que l'information peut être transmise génétiquement sous une forme analogique avec le prion.

Au cours du symposium *Cold Spring Harbor* de biologie quantitative consacré aux anticorps, j'ai discuté avec Francis CRICK du problème de l'irréversibilité du transfert d'information des acides nucléiques vers les protéines. Bien qu'il ait été prêt à accepter un type de réversibilité entre l'ADN et l'ARN (tel qu'il se produit chez les rétrovirus), il était formel en ce qui concerne l'irréversibilité absolue de la voie ARN-protéines. «La nature ne peut pas procéder d'une autre manière». De même, Niels JERNE, dans le résumé de son symposium, a demandé : **est-ce que la spécificité d'une molécule d'anticorps se trouve dans sa structure primaire ou des sites combinants différents peuvent-ils apparaître par des repliements différents de chaînes polypeptidiques ?...** la vérité est dans la deuxième hypothèse [11]. Cet énoncé appuyait encore l'idée que les protéines sont simplement l'incarnation active stockée dans l'ADN et sonnait le tocsin sur la théorie du « template » pour la formation des anticorps [10].

Néanmoins, l'idée qu'une protéine pourrait transmettre une information héréditaire n'a pas disparu. Karleton GAJDUSEK avait déjà proposé l'idée qu'une protéine pourrait être infectieuse. Cette allégation était fondée sur sa découverte que la maladie du *kuru* était peut-être causée par une protéine du cerveau [9]. Cette idée n'a pas été acceptée d'emblée. Ce ne fut qu'après une longue bataille expérimentale que la communauté bio-médicale accepta finalement la théorie de PRUSINER selon laquelle les protéines sont le seul élément pathogène à l'origine de la scrapie, l'encéphalopathie spongiforme bovine et la maladie de Kreutzfeld-Jacob chez l'homme [21]. Le travail de PRUSINER, qui lui valut le Prix Nobel, était une révolution majeure en ce qui concerne le dogme établi. En effet, la communauté de la recherche bio-médicale pensait que seuls les virus et les bac-

téries - organismes qui comportent des acides nucléiques - pouvaient être infectieux. Je ne souhaite pas discuter le travail scientifique considérable qui a suivi l'établissement du concept de prion en tant que pathogène mais, je me concentrerai plutôt sur les découvertes plus récentes montrant que les prions peuvent être des éléments génétiques qui stockent et transmettent l'information dans les différents organismes, particulièrement dans la levure, le champignon *podospora* et dans le lièvre de mer *aplysia* (fig. 1), [23].

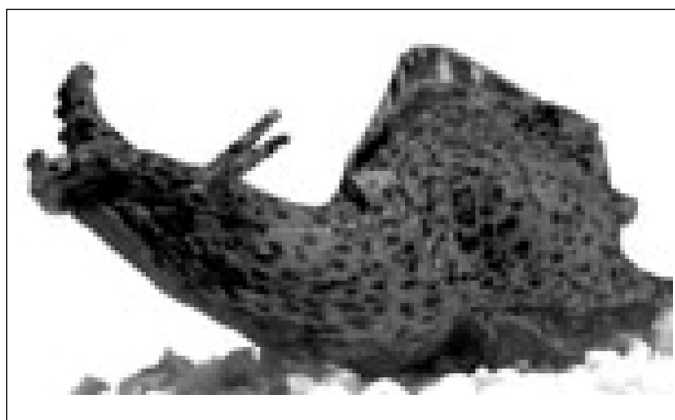


Figure 1. *Aplysia*. Eric KANDEL a utilisé cet organisme comme modèle pour montrer que les prions contrôlent la formation de la mémoire à long terme (Reproduit avec l'autorisation de l'auteur).

En science, l'introduction d'un outil technique ouvre, en général, de nouvelles perspectives de connaissances. La levure, par exemple, devint rapidement un organisme modèle pour les biologistes moléculaires car c'est un organisme eucaryote relativement simple, avec un cycle de reproduction de 80 minutes, qui fournit une grande quantité de matériel pour l'analyse biochimique, en quelques heures de culture. C'est dans la levure que les chercheurs ont trouvé la première preuve d'une transmission non-mendélienne de caractères phénotypiques [6, 15]. Ces phénomènes ont stupéfié les scientifiques pendant plus de quarante ans avant de les attribuer à des prions : PS 1+ supprime les codons «non-sens» au cours de la traduction et [URE 3] inhibe les gènes du catabolite azote [28]. Les deux effets sont causés par des changements conformationnels sur le suppresseur de traduction sup 35, dans le cas de PS 1 ou la protéine URE 2, un antagoniste des activateurs de traduction Gln 3 et Gat 1, dans le cas de [URE 3].

Un autre prion : [Het-1], chez *Podospora anserina*, trouvé récemment, est impliqué dans la mort programmée quand deux lignées de champignons, de phénotypes différents, fusionnent [6, 18]. De plus, les travaux de KANDEL ont montré qu'un prion joue un rôle important dans la formation et le maintien de la mémoire à long terme chez un mollusque marin : l'*aplysia*.

La plupart de ces résultats sont reliés aux travaux de LINDQUIST sur les prions ; ils n'ont pas seulement prouvé que



des domaines de prion ont opéré comme des « interrupteurs » moléculaires dans l'activation ou la désactivation de la protéine [26] mais ont montré que les prions sont des éléments génétiques non-mendéliens qui ont un grand rôle dans l'évolution en produisant de nouveaux phénotypes qui sont souvent avantageux. D'après les travaux de LINDQUIST, les interrupteurs protéiques dans leur état initial de Prions (PS1+) se détériorent lorsque les conditions environnementales varient, il y a destruction de la fidélité traductionnelle et cela engage le ribosome à lire au-delà des codons « non-sens » [17]. En conséquence, ceci permet l'expression de gènes en principe silencieux ou variants et crée de nouveaux phénotypes. Le PS1+ est passé à des cellules filles dans lesquelles il s'auto-multiplie en imposant sa conformation à des protéines normales sup 35, jusqu'à ce qu'un nouveau phénotype, éventuellement mieux adapté au nouvel environnement, puisse émerger [26].

Dans une autre expérience élégante, LI et LINDQUIST ont démontré que ce phénomène était général pour contrôler l'activité de la protéine, en fusionnant un domaine du prion de la levure avec une protéine du rat [16].

Un autre rôle physiologique attribué aux prions a vu le jour avec le travail de KANDEL sur la base moléculaire de la mémoire à long terme chez *Aplysia*. Le groupe de KANDEL a étudié le mécanisme par lequel le système d'apprentissage neuronique *via* la croissance et la stabilité des prions, pendant de longues périodes liées à des molécules biologiques alors que celles-ci ont une vie courte de l'ordre d'heures ou de jours comparés avec la composition moléculaire modifiée des synapses de mémoire. Ils ont trouvé que l'élément de polyadénylation cytoplasmique (CPEB) qui active les ARNm dormants grâce à l'élongation de leur gène de poly A, semble augmenter, à long terme, la stabilité synaptique. De façon surprenante, l'isoforme du CPEB partage des propriétés avec des protéines type prion [24]. Il semble donc exister deux formes fonctionnelles stables ayant la capacité de s'auto-perpétuer en une forme épigénétiquement dominante lorsqu'elle est à l'état prion. Le CPEB est actif, sous cette forme, et est capable d'activer le ARNm dormant [2].

Quelques-uns envisagent de revenir à l'idée de Lamarck selon laquelle l'environnement déclenche des modifications adaptatives structurelles et physiologiques dans l'organisme.

Les biologistes doivent s'habituer à l'idée qu'il n'y aura jamais de fin, quand il s'agit de nouveaux concepts et de révolutions scientifiques.

L'aspect fascinant de cette découverte est qu'en proposant un mécanisme type prion pour réguler la mémoire à long terme, nous sommes entrés dans le domaine de la neurologie. À côté de l'importance de ce nouveau concept en neurophysiologie, cette découverte établit le caractère universel du prion dans

la vie. Un récent sommaire dans «*Nature*» [12] sur la structure du prion de levure et son existence comme une « protéine-seule » à la base d'une hérédité non-mendélienne aura immanquablement un grand impact sur la biologie. Le système employé par les auteurs permet une analyse biochimique de repliement de la protéine durant la nucléation et l'assemblage de la molécule et fournit une étape vers la compréhension des changements moléculaires impliqués dans la synthèse du prion. Pour souligner l'intérêt croissant porté aux prions, sont publiés dans le même numéro de «*Nature*», deux autres articles sur la structure moléculaire des fibrilles du type amyloïde [19, 22]. Ces travaux seront précieux pour les chercheurs qui étudient les fibrilles amyloïdes dans le cerveau des patients atteints par la maladie d'Alzheimer.

Le fameux adage : « un gène, un enzyme » est bien mort et enterré depuis quelque temps. Nous devons maintenant abandonner un autre concept, énoncé lors du Symposium de Cold Spring Harbor, déjà mentionné par JERNE [11], selon lequel la structure primaire d'une protéine détermine exclusivement sa structure tertiaire. Au cours de toute mon existence de chercheur en biologie moléculaire, ce concept constituait un « acte de foi ».

Il serait intéressant de voir si « l'anomalie prion » peut ébranler certains concepts en immunologie et redonner quelque vie à la théorie de la matrice (« template theory ») car, évidemment, la structure finale d'une protéine n'est pas déterminée uniquement par sa séquence primaire en acides aminés [3, 4]. Je me souviens à nouveau de ce Symposium de Cold Spring Harbor au cours duquel mon ami, Stephen FAZEKAS DE ST GROTH, m'envoya un petit papier disant : « un lamarckien somme toujours dans le cœur d'un français ».

Dans son dernier ouvrage : «*The Road Since Structure*» [14], KUHN consacre un long chapitre à ce qu'il appelle « commensurabilité, comparabilité et communicabilité ». Les révolutions scientifiques concernent le remplacement d'un ancien paradigme par un nouveau, incommensurable avec l'ancien. Cependant, le conflit entre paradigmes n'implique pas nécessairement la mort de l'ancien paradigme détrôné. Il arrive plutôt que la nouvelle théorie soit incorporée à l'ancienne pour rendre celle-ci plus universelle. Les physiciens sont conscients de cette évolution et ont rapidement pris l'habitude de s'adapter aux nouvelles théories. Prenons par exemple la mécanique newtonienne, la relativité généralisée d'EINSTEIN et la physique quantique de BOHR et Werner HEISENBERG. À des vitesses relativement peu élevées, telles que celles d'un satellite en orbite terrestre, les lois classiques de la gravitation newtonienne suffisent à un technicien pour lancer son satellite sur une orbite prévue. Cependant, au voisinage de la vitesse de la lumière (300.000 km/sec.), la mécanique newtonienne ne convient plus et la mécanique d'EINSTEIN doit s'appliquer. De même, la mécanique newtonienne convient pour décrire le comportement d'objets plus gros qu'une molécule. Ce n'est qu'au niveau des atomes, des électrons ou des quarks qu'il faut appliquer la mécanique quantique. Tout est donc une question d'échelle.

Il me semble qu'en ce qui concerne les anomalies du type prion, nous soyons un peu dans la même situation. L'énor-



me corpus doctrinal et expérimental que constitue la génomique actuelle n'est pas près de disparaître et sert, tous les jours, à faire de la biologie moléculaire. **Il importe seulement de rappeler que, jusqu'ici, il existe des cas, encore peu nombreux et exceptionnels, où l'héritage génétique peut se faire par un mécanisme n'impliquant pas les acides nucléiques.**

Au cours de la période euphorique que nous vivions dans l'enfance de la biologie moléculaire, on trouvait fréquemment des savants qui pensaient que le « secret de la vie » avait été déchiffré. C'était l'opinion émise par Gunther STENT [25] dans son livre « The Coming of the Golden Age » et son idée

naïve était partagée par beaucoup de biologistes. Il y a quelques années, j'ai été amusé de voir que la même idée, appliquée en histoire générale, figurait dans le livre de Francis FUKUYAMA : « La Fin de l'Histoire » [8]. Les biologistes doivent s'habituer à penser qu'il n'y a pas de fin en vue lorsqu'il s'agit de nouveaux concepts ou de révolutions scientifiques ; cette idée a été, depuis bien longtemps, abandonnée par les physiciens qui sont soumis régulièrement à des révolutions scientifiques. Je me demande si la connaissance est, comme l'univers, fondamentalement infinie et en expansion constante, de la même façon que la complexité de la vie elle-même s'accroît indéfiniment.

BIBLIOGRAPHIE

1. AVERY OT, MACLEOD CM, MCCARTY M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types. *J Exp Med*, 1944, **79**, 137-158
2. BAILEY CH, KANDEL ER, SI K. The persistence of long-term memory: a molecular approach to self-sustaining changes in learning-induced synaptic growth. *Neuron*. 2004, **44**, 49-57.
3. BUSSARD A. L'anomalie des prions va-t-elle ébranler l'immunologie ? *Bull Mem Acad R Med Belg*, 2003, **158**, 121-131.
4. CHERNOFF YO. Mutation processes at the protein level: is Lamarck back ? *Mutat Res*. 2001, **488**, 39-64.
5. COUSTOU V, DELEU C, SAUPE S, BEGUERET J. The protein product of the het-s heterokaryon incompatibility gene of the fungus *Podospira anserina* behaves as a prion analog. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, **94**, 9773-9778.
6. COX BS. [PS1], a cytoplasmic suppressor of super-suppression in yeast. *Heredity*, 1965, **20**, 505-521.
7. DARWIN C. *On the Origin of Species*. London, UK: Murray, 1859
8. FUKUYAMA F. *The End of History and The Last Man*. New York, NY, USA: Free Press, 1992
9. GAJDUSEK DC. Unconventional viruses and the origin and disappearance of *kuru*. *Science*, 1977, **197**, 943-960
10. HAUROWITZ F. *Chemistry and Biology of Proteins*. New York NY, USA & London Academic Press 1950
11. JERNE NK. Waiting for the end. In *Antibodies*, Vol. XXXII, pp 591-603. Cold Spring Harbor, NY, USA: Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1967
12. KRISHNAN R, LINDQUIST SL. Structural insights into a yeast prion illuminate nucleation and strain diversity. *Nature*, 2005, **435**, 765-772
13. KUHN TS. *The structure of Scientific Revolutions*. Chicago, IL, USA: University of Chicago Press, 1962
14. KUHN TS. *The Road Since Structure : Philosophical Essays, 1970-1993*, Conant J, Haugeland J (eds). Chicago, IL, USA: University of Chicago Press, 2000
15. LACROUTE F. Non-Mendelian mutation allowing ureidosuccinic acid uptake in yeast. *J Bacteriol*. 1971, **106**, 519-522
16. LI L, LINDQUIST S. Creating a protein-based element of inheritance. *Science*, 2000, **287**, 661-664.
17. LIEBMAN SW, SHERMAN F. Extrachromosomal ps1 + determinant suppresses nonsense mutations in yeast. *J Bacteriol*, 1979, **139**, 1068-1071
18. MADDELEIN ML, DOS REIS S, DUVEZIN-CAUBET S *et al*. Amyloid aggregates of the HET-s prion protein are infectious. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**, 7402-7407
19. NELSON R, SAWAYA MR, BALBIRNIE M *et al*. Structure of the cross- β spine of amyloid-like fibrils. *Nature*, 2005, **435**, 773-77
20. POPPER KR. *Unended Quest: An intellectual Autobiography*. La Salle, IL, USA: Open Court Press, 1976
21. PRUSINER SB. Novel proteinaceous infectious particles cause scrapie. *Science*, 1982, **216**, 136-144
22. RITTER C, MADDELEIN ML, SIEMER AB *et al*. R Correlation of structural elements and infectivity of the HET-s prion. *Nature*, 2005, **435**, 844-848
23. SHORTER J, LINDQUIST SL. Prions as adaptive conduits of memory and inheritance. *Nat Rev Genet*, 2005, **6**, 435-450
24. SI K, LINDQUIST S, KANDEL ER. A neuronal isoform of the aplysia CPEB has prion-like properties. *Cell*, 2003, **115**, 879-891
25. STENT GS. *The Coming of the Golden Age; A view of the End of Progress*. Garden City, NY, USA: Natural History Press, 1969
26. TRUE HL, LINDQUIST SL. A yeast prion provides a mechanism for genetic variation and phenotypic diversity. *Nature*, 2000, **407**, 477-483
27. WATSON JD, CRICK FH. Molecular structure of nucleic acids ; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*, **171**, 1953, 737-738.
28. WICKNER RB. [URE3] as an altered URE2 protein: evidence for a prion analog in *Saccharomyces cerevisiae*. *Science* **1994**, **264**, 566-569.



VIE DE L'ASSOCIATION

I. COMMISSION DES ACTIVITÉS CULTURELLES

VISITE CONFÉRENCE : LA SAINTE-CHAPELLE

- le mystère des vitraux percé par une équipe scientifique¹ -

La visite de la Sainte-Chapelle, effectuée le 1^{er} février 2006, fut un enchantement. Notre conférencière a su nous faire apprécier cette chapelle palatine par ses commentaires éclairés sur la construction de l'édifice et la disposition des lieux, avec la chapelle basse réservée au personnel du palais, son merveilleux plafond bleu et l'étage supérieur, chef d'oeuvre du gothique rayonnant. Construite à l'initiative de Saint Louis entre 1239 et 1243 pour abriter, tel un grandiose écrin², la couronne d'épines du Christ qu'il venait d'acquérir de Baudouin II. La chapelle haute offre aux regards, sur 15m de hauteur, 620m² de verrières représentant un des plus beaux ensembles de vitraux du Moyen-Âge.

Fruit de la technologie du verre soufflé puis des "claustra"³, le vitrail est l'innovation la plus importante de l'art médiéval en Occident. Les vitraux de la Sainte-Chapelle décrivent des épisodes de l'Ancien Testament et l'histoire des reliques rapportées triomphalement par Louis IX (Saint Louis). La rose initiale rayonnante a été remplacée au XV^e siècle par la rose du Jugement dernier et de l'Apocalypse. A partir de 1802, la transformation de l'édifice en dépôt des archives judiciaires (les dossiers montaient jusqu'au milieu des verrières...) a fortement endommagé la partie basse des vitraux. Les restaurations, effectuées de 1841 à 1867 d'après les cartons du peintre STEINHEIL, sont difficiles à déceler.

Jusqu'à maintenant, comme l'a précisé notre conférencière, il était impossible de distinguer les parties d'origine des parties rénovées, à moins d'effectuer une analyse chimique de petits fragments prélevés sur le vitrail. Cette analyse permettait alors de distinguer les verres potassiques, fabri-

qués à partir de cendres de bois, les plus couramment utilisés au Moyen-Âge, des verres sodiques *a priori* postérieurs, en particulier ceux utilisant des éléments colorants propres au XIX^e siècle.

Grâce à un nouveau matériel portatif de spectroscopie Raman, l'équipe de Philippe COLOMBAN⁴ a pu travailler sur le site lui-même et commencer à identifier sur place les types de verre utilisés. La spectroscopie Raman consiste à illuminer le vitrail par un rayon monochromatique, tel que celui d'un faisceau laser et à analyser la lumière rediffusée. Les composantes du spectre Raman dépendent de la composition chimique du matériau et de la façon dont ses atomes sont arrangés. Elles permettent de distinguer les parties d'origine des parties rénovées au XIX^e siècle. Cette observation est d'une importance capitale lorsqu'il s'agit de restaurer ces vitraux. Il faut sauvegarder la partie ancienne alors qu'on peut remplacer la partie récente. Cette information, objet d'une publication dans le *Journal du CNRS* (n° 193 février 2006), nous a été communiquée par Mme J. MÉRY, ancienne élève de l'Institut Pasteur et nouveau membre de notre association.

Nous remercions vivement M. Philippe COLOMBAN qui a bien voulu nous aider dans la rédaction de ce texte.

Paulette DUC-GOIRAN

Références : Sainte-Chapelle-but & résultats.doc ; SC-tete832Phi.JPG ; ID3S0292.JPG ; Shemaverre-Raman.WMF ; Techniques de l'ingénieur

Site web : <http://www.ladir.cnrs.fr/pages/colomban/TI-Raman.pdf>

Site web : http://www.jobinyvon.fr/frdivisions/Raman/biology_appnotes.htm

¹ Laboratoire de dynamique, interactions et réactivité (LADIR), CNRS / Université Paris VI et Laboratoire de recherche des monuments historiques (LRMH).

² Pour l'acquisition de ces reliques et la confection de leur châsse, Saint Louis a dépensé deux fois 1/2 ce que coûtera la construction de la Sainte-Chapelle. La châsse a été fondue sous la Révolution. Les reliques, échappées en partie à la destruction, sont aujourd'hui à Notre-Dame.

³ Les claustra sont formés de morceaux translucides d'albâtre ou de verre transparent dans une structure de marbre, de stuc ou de bois.

⁴ Philippe COLOMBAN, Directeur de Recherche CNRS, Directeur du LADIR, UMR, 7075 CNRS & UPMC, 2 rue Henry-Dunant F-94320 Thiais. Téléc. 33 1 4978 1118 ; tél - 1105 / <http://www.ladir.cnrs.fr/>



II. ENTRAIDE

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.

III. ANNUAIRE : modifications ou compléments

- M. René COURTADE, Résidence Les Pléiades, 192, rue Reine Jeanne, 83000 Toulon
- Mme Léna DIAW, Associate Scientist, Samuéli Institute, Basic Research Laboratory, 20358 Seneca Meadows Parkway, Germantown, MD 20876, Etats-Unis d'Amérique. Tél. 703 299-4821, téléc. 301 556-9946 – courriel : ldiaw@siib.org
- M. Jean FIET – courriel : fiet.jean@wanadoo.fr
- M. Jean KERNEN – courriel : jark@clubinternet.fr
- M. Bertrand LE TALLEC, Laboratoire départemental d'analyses, 3 rue Denis Papin, BP 20080, 56892 Saint Avé Cedex – courriel : bertrand.letallec@cg56.fr
- M. Ivan MARTINEZ-DUNCKER, Facultad de Ciencias, UAEM, Av. Universidad n° 1001, Cuernavaca, Morelos, Mexico, Mexique - courriel : glycoactive@yahoo.fr
- M. Fabrice PAYOT, 9 rue des Marronniers, 49170 Savennières.

IV. NAISSANCE

Nous avons la joie d'annoncer la naissance de **Claire**, le 22 juin 2005, fille de Madame **Sophie VIMONT-BILLARANT** (cours IP 1995) et de Monsieur Serge **BILLARANT**.

L'Association est heureuse d'adresser ses sincères félicitations aux heureux parents et tous ses voeux de bonne santé à Claire.

V. ILS NOUS ONT QUITTÉS

Nous avons la tristesse de faire part du décès du :

- **Professeur Jean BERNARD**, membre d'honneur de notre Association (cours IP 1930), survenu le 17 avril 2006 (un hommage lui sera rendu dans le prochain numéro de notre Bulletin) ;
- **Professeur Jean SAMAILLE** (cours IP 1957-1958), survenu le 14 avril 2005⁵. (Le Professeur SAMAILLE était directeur honoraire de l'Institut Pasteur de Lille).
- **Professeur Slimane NEJMI** (cours IP 1967-1968 et 1970), médecin colonel de l'Armée royale marocaine, pasteurien très attaché à ce titre. Il fut un biologiste polyvalent, mais particulièrement orienté en virologie et tout spécialement attaché à l'étude des hépatites virales. Reconnu sur le plan national, il fit école à Rabat dans les structures militaires et dans les institutions spécialisées en hygiène. Il était très attaché à sa formation française et entretenait des contacts réguliers avec les équipes de recherche, tant en France que sur le plan international.

C'était un camarade agréable et toujours heureux de montrer les réalisations de son pays dans le domaine de l'hygiène et de la médecine sociale. Ces dispositions l'ont conduit à créer, en

juillet 2000, une fondation pour l'éducation, la santé et l'environnement " FONDESE ", une association à but non lucratif.

Faisant appel à tous les spécialistes concernés par les grands axes d'études et de recherches, cette fondation s'est proposée de coopérer avec les grands organismes sociaux marocains, royaux ou ministériels, et aussi avec toutes les grandes organisations internationales : OMS, UNICEF... et toutes structures économiques volontaires.

Expert international de l'OMS pour les maladies virales, engagé dans la lutte Sida et contre les maladies sexuellement transmissibles, le Professeur NEJMI fut un hygiéniste engagé. Membre correspondant de l'Académie française de Médecine, il comptait poursuivre son oeuvre en s'appuyant sur la Fondation dont il fut le Président fondateur, mais un accident de santé brutal a mis un terme à une carrière de spécialiste dévoué à son pays et à la médecine sociale.

Nous nous associons à la peine de son épouse, de sa famille et de nos amis marocains fidèles à l'éthique pasteurienne.

Professeur Henri Michel ANTOINE

⁵ L'annonce de ce décès vient seulement de nous parvenir.



• Maurice VALLERY-RADOT

Avec beaucoup de tristesse, nous nous sommes retrouvés le 23 mai 2006, dans l'église Saint-Honoré d'Eylau à Paris pour rendre un ultime hommage à Monsieur Maurice VALLERY-RADOT. Il était un grand ami de notre Association.

C'est à l'occasion de la préparation de l'Assemblée générale à Bordighera (Italie) en 1988, que je fis sa connaissance en me rendant à son domicile pour solliciter une dédicace de ses ouvrages que nous nous propositions d'offrir à nos collègues italiens. Il m'accueillit avec sa courtoisie habituelle, il découvrit l'Association et notre attachement à Louis PASTEUR et à son oeuvre que nous partageons ensemble. Une amitié réciproque et durable s'ensuivit et se manifesta de sa part par ses nombreuses contributions à la vie de l'Association.

Sans rappeler les multiples notes et articles qu'il réserva à notre Bulletin, je remémorerai seulement ses interventions au cours des Assemblées générales de 1992 à Bordeaux, de 1993 à l'Ecole normale supérieure (Paris), de 1996 à Dijon, le voyage de 2000 en Italie, l'organisation à son initiative, et avec le concours des élus locaux, de l'excursion à Sens et au Centre hospitalier Gaston Ramon en 1991, la visite du Conseil d'Etat dont il était Conseiller honoraire et pour laquelle il nous servit de guide en 2001.

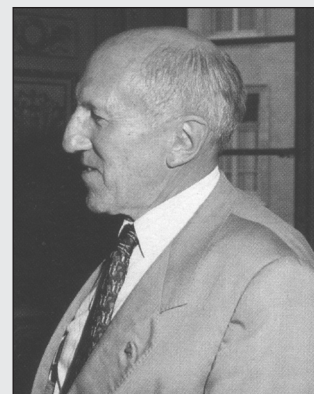
Petit neveu de la fille de Louis PASTEUR, Monsieur VALLERY-RADOT était un conférencier brillant, un historien réputé, tirant notamment d'archives inédites de famille, une biographie du savant qui fut couronnée d'un prix d'Histoire par l'Académie française. Son érudition, la clarté de son expression, sa personnalité chaleureuse et ouverte, son esprit libre étaient appréciés par tous ceux qui le connaissaient.

Il était aussi un homme de terrain. Ancien président de l'Académie d'Agriculture, il était passionné par la nature et était un fin connaisseur de la vigne et du vin. Fervent catholique, il s'impliqua largement dans des oeuvres en Afrique et en Orient.

Lorsque l'on rencontrait Monsieur VALLERY-RADOT, on était heureux de discuter avec lui. Avec le même plaisir, nous garderons le souvenir des relations enrichissantes qu'il a entretenues avec nous et dont nous lui sommes pleinement reconnaissants.

Que Madame Maurice VALLERY-RADOT, ses enfants et ses petits-enfants soient assurés de notre profonde sympathie.

Bernard VACHER



Maurice VALLERY-RADOT

Que les familles éprouvées veuillent bien trouver ici l'expression de notre sympathie et nos sincères condoléances.

VI. 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 €.

JE RÉGLE MA COTISATION RAPIDEMENT POUR AGIR EN ADHÉRENT RESPONSABLE. ET VOUS ?

Chaque année, les rappels aux cotisants retardataires coûtent à l'Association près de 800 euros de frais postaux et divers ; ils privent 2 étudiants en difficulté de percevoir une allocation de soutien pour suivre un enseignement à l'Institut Pasteur ou pour y achever leur thèse.



NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

I - ENSEIGNEMENT

A. CALENDRIER DES COURS : ANNÉE UNIVERSITAIRE 2006-2007

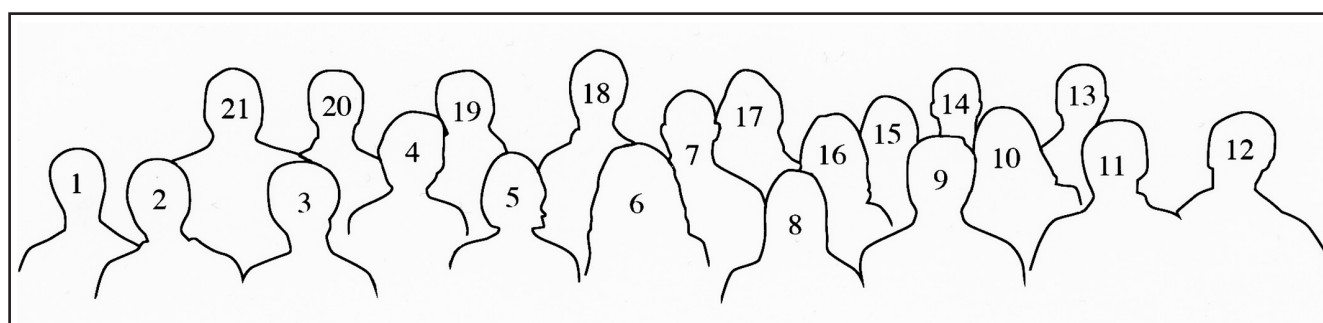
Cours	Dates	Date de clôture des inscriptions
Analyse des génomes	2/11 au 22/12/2006 (examen du 20 au 22/12/2006)	15/06/2006
Arthropodes Vecteurs et santé humaine (EPI ¹)	Prochain cours au printemps 2008 (Enseignement dispensé une année sur deux)	-
Bactériologie médicale	19/02 au 13/04/2007 (examen inclus)	15/10/2006
Biochimie des protéines	8/01 au 9/02/2007 (examen inclus)	15/09/2006
Biologie moléculaire de la cellule	8/01 au 20/02/2007 (examen inclus)	15/09/2006
Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque (EPI)	15/01 au 28/02/2007 (examen inclus)	15/09/2006
Développement et plasticité du système nerveux	18/09 au 18/10/2006 (examen inclus)	15/06/2006
Epidémiologie et Biostatistiques (EPI)	1 ^{ère} session : du 7 au 9/03/2007 2 ^{ème} session : du 4 au 8/12/2006 3 ^{ème} session : du 11 au 15/12/2006 4 ^{ème} session : du 8 au 12/01/2007	Session 1 : 15/11/2006 Session 2 : 01/10/2006 Session 3 : 01/10/2006 Session 4 : 01/10/2006
Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales (EPI)	7/03 au 6/04/2007 (examen inclus)	15/11/2006
Génétique cellulaire et moléculaire	6/11 au 15/12/2006 (examen inclus)	15/06/2006
Génétique humaine et maladies infectieuses (EPI)	23 au 27/04/2007 (examen inclus)	15/12/2006
Génétique de la souris	8/01 au 13/02/2007 (examen inclus)	15/09/2006
Immunologie approfondie	2/11 2006 au 12/01/2007 (examen le 8/01/2007 - oral si nécessaire le 12/01/2007)	15/06/2006
Informatique en biologie	8/01 au 27/04/2007	15/10/2006
Microbiologie générale	4/09 au 20/11/2006 (examen oral pendant le cours - rapport sur les travaux de laboratoire à remettre avant le 20/11/2006)	15/06/2006
Mycologie médicale	26/02 au 6/04/2007 (examen inclus)	15/11/2006
Outils moléculaires et épidémiologie de la tuberculose (en anglais)	Contacteur : enseignement@pasteur.fr	-
Sécurité sanitaire des aliments et analyse de risque (EPI)	10 au 20/04/2007 (examen inclus)	15/11/2006
Virologie fondamentale	4/09 au 17/11/2006 (examen écrit le 6/11/2006 ; oral les 7 et 8/11/2006 – séminaires les 15, 16 et 17/11/2006)	15/06/2006
Virologie systématique	Prochain cours au printemps 2008 (Enseignement dispensé une année sur deux)	-

→ Secrétariat de la Scolarité, Direction de l'Enseignement, 25-28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. + 33 (0) 1 45 68 81 41 ou + 33 (0) 1 40 61 33 62 ; téléc. + 33 (0) 1 40 61 30 46. Site web : www.pasteur.fr/formation/externe.html

¹ Ecole pasteurienne d'infectiologie

B - NOUVELLES PROMOTIONS

**■ LES ÉLÈVES DU COURS "PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE
 ET RISQUE INFECTIEUX (ECOLE PASTEURIENNE D'INFECTIOLOGIE)"
 ET LEURS ENSEIGNANTS**
 - 23 MAI - 10 JUIN 2005 -



- | | |
|----------------------------------|--|
| 1. HASSID Sophie | 12. COTTRELI Gilles |
| 2. KOTTI Salma | 13. CORRIOL Clément |
| 3. COURMARCEL Fabienne * | 14. OUATTARA Siaka (<i>Burkina Faso</i>) |
| 4. CHEVRIE Karine | 15. ALLARD Aurore |
| 5. VAILLANT Laëtitia | 16. LUPI DA ROSA SANTOS Otilia (<i>Brésil</i>) |
| 6. OPATOWSKI Lulia (<i>IP</i>) | 17. BELLEC Stéphanie |
| 7. MOUALA Christian | 18. VILLADENT Christian |
| 8. GULDNER Laurence | 19. GUILLEMOT Didier ** |
| 9. KUT Alain | 20. BOELLE Pierre-Yves *** |
| 10. ZANELLA Gina | 21. MAMADOU Saïdou (<i>Niger</i>) |
| 11. NABETH Pierre | |

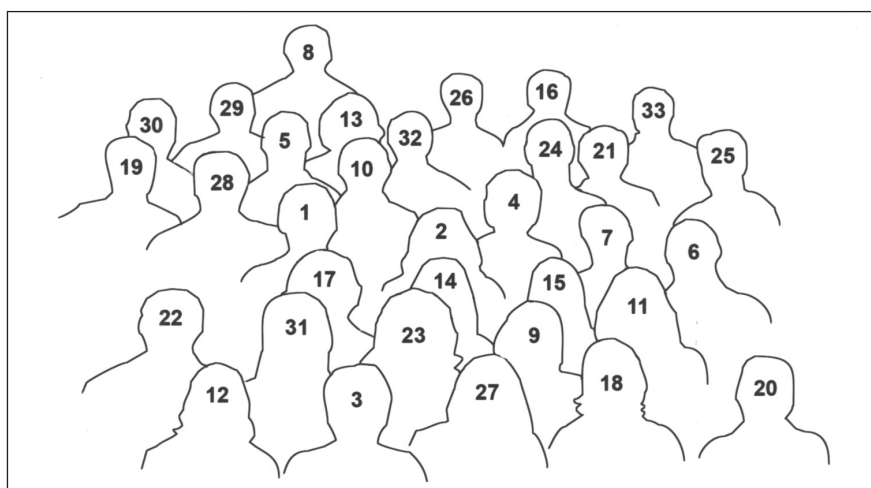
* Secrétaire de l'Ecole Pasteurienne d'Infectiologie

** Directeur du cours

*** Directeur-adjoint du cours



**■ LES ÉLÈVES DU COURS "MICROBIOLOGIE GÉNÉRALE"
ET LEURS ENSEIGNANTS**
- 5 SEPTEMBRE - 4 NOVEMBRE 2005 -



- | | | |
|----------------------------|--|------------------------------------|
| 1 AMAQDOUF Karim (Maroc) | - DRAMSI Shaynoor [IP] (absente) | 24. MIKATY Guillain |
| 2 ANDRE Gaëlle | 13. DUBRAC Sarah [IP] | - MOUNIER Joëlle [IP] (absente) |
| 3 ARSENE Stéphanie | 14. FASTENACKELS Solène | 25. MSADEK Tarek [IP] |
| 4 BERNARD Christine | 15. FORQUIN Marie-Pierre | 26. NUGUES Viviane [IP] |
| 5 BRIAND Alexandre | 16. GOUIN Edith [IP] | 27. PACCALET Pamela |
| 6 BRISSAC Terry | 17. HAMMADOUCHE Fatima Zohra (Algérie) | 28. PERSONNIC Nicolas |
| 7 BUCH Sandrine | 18. HEBERT Agnès | 29. POUPEL Olivier [IP] |
| 8 CLEMENT Jean-Marie [IP] | 19. JACQUIER Hervé | 30. SANCHEZ Nicole [IP] |
| 9 COLLIN Séverine | 20. KIREDJIAN Martine [IP] | 31. TRAN Seav-Ly |
| 10 COYNE Sébastien | 21. LE BOUGUENEC Chantal [IP] | - TRIEU-CUOT Patrick [IP] (absent) |
| 11 DAHMANE Safia (Tunisie) | 22. LEQUEUTRE Isabelle [IP] | 32. TROMAS Nicolas |
| 12 DOMELIER Anne-Sophie | 23. MACEIRA ANTUNES Ana Sofia (Portugal) | 33. WAXIN Hervé [IP] |



■ LES ÉLÈVES DU COURS "VIROLOGIE FONDAMENTALE"
 ET LEURS ENSEIGNANTS
 - 5 SEPTEMBRE - 16 NOVEMBRE 2005 -



- | | | |
|--|--|------------------------------------|
| 1. Mlle BRICHLER Ségolène | 8. Mme FAILLOUX-MANUELLAN Anna-Bella (I.P) | 15. M. MILLET Jean |
| 2. M. CAIGNARD Grégory | 9. Mlle FAVIER Anne-Laure | 16. M. NOUET Yann |
| 3. Mlle CERVANTES GONZALEZ Minerva (Mexique) | 10. Mlle GODET Angélique | 17. Mme OZDEN Simona (I.P) |
| 4. Mlle CRIBIER Alexandra | 11. Mme HADDAD BOUBAKER Sondès (Tunisie) | 18. Mlle RENARD Myrtille |
| 5. M. DARBANDI TEHRANI Kevin | 12. Mlle JEGOUIC Sophie | 19. M. SOUQUE Philippe (I.P) |
| 6. Mlle DEJEAN de la BATIE Caroline | 13. Mlle LARA Estelle | 20. M. TORDO Noël (I.P) |
| 7. Mlle EL HOURY Sirine (Liban) | 14. M. MARLIN Romain | 21. M. VIRELIZIER Jean-Louis (I.P) |



■ LES ÉLÈVES DU COURS "DÉVELOPPEMENT ET PLASTICITÉ DU SYSTÈME NERVEUX" ET LEURS ENSEIGNANTS
- 19 SEPTEMBRE - 14 OCTOBRE 2005 -



- | | | |
|--|--|---------------------------------------|
| 1. Mlle AGUILAR Andrea | 9. Mlle JAMET Sophie | 17. Mlle RENAUD Julie |
| 2. Mlle ARREDONDO Maria Florencia | 10. M. KHONSARI Hossein (<i>Absent</i>) | 18. M. RERA Michaël |
| 3. Mlle BARNAT Monia | 11. Mlle LAL Neha | 19. M. SEREAU Christophe |
| 4. Mlle BELAIR Anne-Laure | 12. M. LLEDO Pierre-Marie [IP] | 20. Mme SERVAIS Christine [IP] |
| 5. Mlle BELHADI Aisha | 13. Mme MERIAUX Véronique [IP] | 21. Mlle SIKSOU Léa |
| 6. M. BOLBOREA Matei | 14. Mlle PAVLOWSKY Alice | 22. M. TREMBLEAU Alain [ENS] |
| 7. Mlle HARROCH Sheila [IP] | 15. Mlle PIATON Gabrielle | 23. Mlle VOYATZIS Sylvie |
| 8. Mlle HINFRAY Sophie | 16. Mlle RASKIN Kalina | 24. Mlle WOLFF Emeline |



II. THÈSES²

- du 1^{er} mars au 9 mai 2006 -

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité, laboratoire ou groupe dans lequel la thèse a été soutenue	Département Institut Pasteur
CHAPUT Catherine	Le rôle des hydrolases du peptidoglycane chez <i>Helicobacter pylori</i> (06/04/2006)	Pathogénie bactérienne des muqueuses	Microbiologie
ETIENNE-MANNEVILLE Sandrine	Mécanismes moléculaires de la migration astrocytaire (16/03/2006)	Groupe à 5 ans Polarité et migration cellulaire	Biologie cellulaire et infection
GAMELAS MAGALHAES Joao	Stratégies d'échappement aux réponses immunes de l'hôte développées par les bactéries à Gram négatif : l'exemple de <i>Shigella</i> et son effecteur OspF (20/04/2006)	Pathogénie microbienne moléculaire	Biologie cellulaire et infection
GAULIARD Nicolas	Développement d'un système de génétique inverse pour le virus de la fièvre de la vallée du Rift et analyse du rôle des régions non codantes du génome (26/04/2006)	Génétique moléculaire des Bunyaviridés	Virologie
MONSELLIER Elodie	Stabilité des anticorps recombinants - mesure, amélioration, applications (13/04/2006)	Prévention et thérapie moléculaire des maladies humaines	Médecine, Santé publique, Epidémiologie
SAULNIER Aure	Effet antiviral de siRNA dans des modèles d'infections lytiques et persistantes par des virus à RNA positif (17/03/2006)	Virus entérotropes et stratégies antivirales	Virologie
TIEN Meng-Tsung	Etude des propriétés anti-inflammatoires des bactéries commensales lors de l'infection de cellules épithéliales intestinales par <i>Shigella flexneri</i> (11/04/2006)	Pathogénie microbienne moléculaire	Biologie cellulaire et infection

III. RECHERCHE

A - EPIDÉMIE DE CHIKUNGUNYA

Devant l'importance que prenait l'épidémie de Chikungunya à la Réunion, l'Institut Pasteur a mis en place, au début de l'année 2006, un projet de recherche d'intervention pour l'étude de cette maladie émergente (*Source : BIP 17/03/2006*).

B - DENGUE : UN PROGRAMME EUROPÉEN PILOTÉ PAR L'INSTITUT PASTEUR

Alors que la dengue hémorragique – la forme sévère de la maladie – est en pleine émergence dans l'ensemble des régions tropicales, un consortium international vient de recevoir le soutien de l'Union européenne. Décrite initialement comme la grippe des tropiques, la dengue est devenue la principale maladie virale à transmission vectorielle de l'Amérique latine et de l'Asie du Sud, avec ses quelques 100 millions de cas par an. La dengue hémorragique, est en pleine extension, avec plus de

500.000 cas annuels et 25.000 décès, surtout chez les moins de 15 ans. [...] Le besoin urgent d'outils de diagnostic rapide et fiable et de moyens thérapeutiques efficaces a motivé la mise en place du programme européen DENFRAME, coordonné à l'Institut Pasteur à Paris par Laurence BARIL¹ et Philippe DESPRÈS². Il réunit 13 institutions sur trois continents (Europe, Amérique latine, Asie du Sud), dont plusieurs instituts du réseau international des Instituts Pasteur : Institut Pasteur à Paris, de Guyane, du Cambodge, d'Ho Chi Minh Ville, et Centre de Recherche/Université de Hong Kong. Ce nouveau consortium international pilotera sur trois ans plusieurs projets de recherche sur la dengue : épidémiologie clinique et médicale, développement de nouveaux outils diagnostiques et leur application sur le terrain, étude des mécanismes immunitaires spécifiques au virus et identification de petites molécules antivirales (*Source : Campus, n° 62, janvier-février 2006, page 9*).

² Soutenues à l'Institut Pasteur



IV. INTERNATIONAL

A - UNE « CHAIRE MARIE CURIE » a été octroyée par la Commission européenne au **Professeur Paola RICCIARDI-CASTAGNOLI** (Université de Milan-Bicocca) pour mettre en place un enseignement doctoral international à partir de l'Institut Pasteur. La thématique de cette chaire est l'immunorégulation au cours des réponses précoces de l'organisme après infection (IDEA). Le Professeur RICCIARDI-CASTAGNOLI développera cette thématique au niveau d'enseignements et de travaux de recherche, en collaboration avec l'unité de Génétique mycobactérienne, dirigée par Brigitte GICQUEL, dont Mme Paola RICCIARDI-CASTAGNOLI fera partie de 2006 à 2009. C'est la première fois que l'Institut Pasteur héberge une chaire Marie Curie. C'est un événement important qui devrait être utile à la mise en place d'un enseignement doctoral international permettant de fédérer plusieurs universités et centres de recherche européens, afin de partager des expertises complémentaires et nécessaires en immunologie, pathologie infectieuse, microbiologie et génomique, pour l'étude des infections bactériennes virales et parasitaires (*Source : BIP 17/03/2006*).

B - LE CONSEIL DE L'AGENCE FRANÇAISE DE DÉVELOPPEMENT vient d'approuver le financement du programme SISEA (Surveillance et alerte des situations endémiques en Asie du Sud-est) pour un montant de 5,9 millions d'euros. Ce programme associera les Instituts Pasteur de la région Asie, le Laos, ainsi que des équipes du campus. Sa finalité est de contribuer à améliorer la détection et la prise en charge des épisodes épidé-

miques dans la région Asie. Il est prévu pour une durée de quatre ans et devrait démarrer dès la signature de la Convention de financement courant mai.

C - LE LABORATOIRE D'HYGIÈNE ET D'ENVIRONNEMENT (LHE) de l'Institut Pasteur de la Guyane française a reçu le 14 octobre 2005 la qualification pour les analyses chimiques et microbiologiques de l'eau de la Station spatiale internationale (ISS) qui sera transférée par l'*Automated Transfer Vehicle* (ATV) lancé par Ariane 5, à partir de la fin de l'année 2006.

Il devient ainsi laboratoire de référence de l'Agence Spatiale Européenne et rejoint le club très fermé des laboratoires qualifiés puisqu'il est désormais le troisième laboratoire mondial qualifié avec ceux de Houston (*Johnson Spatial Center Water and Food Analytical laboratory*) et de Moscou (*Institute Bio-Medical Problems*) pour ces analyses (*Source : RIIP-info*).

D - Dans le cadre de la mission effectuée par la directrice générale Alice DAUTRY en Asie, **un accord** a été signé entre l'Institut Pasteur et **l'Institut des sciences médicales de l'Université de Tokyo**. Il vise à renforcer les échanges scientifiques entre la France et le Japon, à travers l'organisation de conférences communes et la mise en place de projets collaboratifs, notamment dans les domaines de la lutte contre les maladies infectieuses, de la neurobiologie et de l'immunologie. A noter que l'Institut Pasteur collabore déjà depuis plus de vingt ans avec le *Riken*, un des plus grands instituts de sciences et technologies au Japon (*Source : BIP 21/04/2006*).

V. DECISIONS

A - CRÉATION D'UNITÉ

La création de l'unité de recherche **Génétique moléculaire de la morphogénèse** a été prononcée par le conseil d'administration, lors de sa séance du 7/02/2006, sur proposition de la Directrice générale et après consultation du conseil scientifique. Le premier mandat de cette unité viendra à échéance le 28/02/2010. 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 (*Source : BIP 24/02/2006*).

B - NOMINATIONS

Sylvain COUDON est nommé **Directeur de la communication**. Directeur de la communication de la Mutualité de la Fonction Publique, il a assuré différentes responsabilités en communication à l'Union Nationale des Associations de Parents d'Enfants Inadaptés, à l'Institut National de Veille Sanitaire, et au Téléthon / Association Française contre les Myopathies. Il a également travaillé en agence de communication (*Source : BIP 17/03/2006*).

C - DIRECTION DES COURS

- **M. Philippe CHAVRIER**, Chef d'équipe de l'UMR 144 CNRS à l'Institut Curie, directeur de recherche au CNRS, est nommé co-directeur du Cours de Biologie moléculaire de la Cellule.
- **M. Roberto BRUZZONE**, Chef de laboratoire, département de Neurosciences à l'Institut Pasteur, est reconduit dans ses fonctions de co-directeur du cours de Biologie moléculaire de la cellule.
- **Mme Chiara ZURZOLO**, Chef de l'unité postulante Trafic membranaire et pathogénèse à l'Institut Pasteur, est nommée Chef de travaux du cours de **Biologie moléculaire de la Cellule**. Cette décision est prise pour une durée de 2 ans à partir de l'année universitaire 2006-2007 (*ISG/BC/06.03/7*).
- **M. Bernard DUJON**, Professeur de classe exceptionnelle à l'Université Pierre et Marie Curie et à l'Institut Pasteur, Chef de l'unité de Génétique moléculaire des levures et Directeur Général adjoint Scientifique à l'Institut Pasteur, est reconduit dans ses fonctions de Directeur du cours "**Analyse des génomes**".
- **Mme Odile OZIER-KALOGEROPOULOS**, Maître de conférences à l'Université Pierre et Marie Curie (Unité de Génétique moléculaire des levures à l'Institut Pasteur), est nommée co-directeur du cours « **Analyse des génomes** ». Cette décision est prise pour une durée de 2 ans à partir de l'année universitaire 2006-2007 (*ISG/BC/06.03/11*).

¹ Unité de recherche et d'expertise Epidémiologie des maladies émergentes.

² Unité postulante Interactions moléculaires Flavivirus-hôtes.



D - DÉPARTEMENT HYGIÈNE, SÉCURITÉ ET PROTECTION DE L'ENVIRONNEMENT

A compter du 1^{er} mars 2006, le département Hygiène, Sécurité et protection de l'Environnement (HSpE), jusqu'à présent rattaché à la direction des ressources humaines, est rattaché à la direction déléguée des ressources techniques et logistiques. Il prend le nom de "service", par souci d'homogénéité avec les autres services de cette direction. A cette même date, **Nathalie DENOYÉS** en est nommée responsable.

Didier MARION est nommé chargé de mission auprès du directeur général adjoint ressources, pour les questions de sûreté et

pour un appui à la politique HSpE des Instituts du Réseau international (*Source : BIP 3/03/2006*).

E - NOUVEAUX DÉPARTEMENTS DE RECHERCHE

Les anciens départements de recherche ont cessé d'exister le 28/02/2006 et 10 nouveaux départements de recherche ont été créés le 01/03/2006. Lors de sa séance du 4 avril 2006, le Conseil d'administration a procédé à la nomination de leurs directeurs qui sont nommés pour quatre ans à compter du 5/04/2006, sauf M. Jacques LOUIS, qui est nommé jusqu'au 30 avril 2008 (*Source : BIP 31/03/2006*).

Le département **Biologie Cellulaire et Infection**, placé sous la direction de Pascale COSSART, est constitué des entités suivantes :

- Interactions bactéries cellules
- Biologie des interactions cellulaires
- Organisation nucléaire et oncogénèse
- Polarité et migration cellulaires
- Biologie cellulaire du noyau
- Biologie cellulaire du parasitisme
- Signalisation moléculaire et activation cellulaire
- Régulation de la traduction eucaryote et virale
- Différenciation cellulaire, cellules souches et prions
- Analyse d'images quantitatives
- Microscopie électronique
- Pathogénie microbienne moléculaire
- Imagerie dynamique
- Trafic membranaire et pathogénèse

RESPONSABLES

COSSART P.
DAUTRY A.
DEJEAN A.
ÉTIENNE-MANNEVILLE S.
GALY (INT) V.
GUILLEN N.
ISRAËL A.
KEAN K.
KELLERMAN O.
OLIVO-MARIN JC
PREVOST MC
SANSONETTI PH.
SHORTÉ S.
ZURZOLO C.

Le département **Biologie du développement**, placé sous la direction de Philip AVNER, est constitué des entités suivantes :

- Génétique et épigénétique de la drosophile
- Génétique moléculaire murine
- Génétique moléculaire du développement
- Expression génétique et maladies
- Macrophages et développement de l'immunité
- Ingénierie génétique murine
- Reproduction, fertilité et populations
- Animalerie centrale
- Régulation épigénétique
- Biologie moléculaire du développement
- Génétique fonctionnelle de la souris
- Génétique moléculaire de la morphogénèse
- Cellules souches et développement
- Génétique de la différenciation

RESPONSABLES

ANTONIEWSKI C.
AVNER P.
BUCKINGHAM M.
BUCKINGHAM M. (pi)
HERBOMEL P.
LANGA VIVES F.
MCELREAVEY K.
MONTAGUTELLI X.
MUCHARDT C.
NICOLAS JF.
PANTHIER JJ.
ROBERT B.
TAJBAKSH S.
WEISS M.

Le département **Biologie Structurale et Chimie**, placé sous la direction de Michael NILGES, est constitué des entités suivantes :

- Biochimie structurale
- Production de protéines recombinantes et anticorps
- Immunologie structurale
- Chimie organique
- Analyse et microséquençage des protéines
- Dynamique structurale des macromolécules
- Résonance magnétique nucléaire des biomolécules

RESPONSABLES

ALZARI K.
BEGUIN P.
BENTLEY G.
BOST PE.
d'ALAYER J.
DELARUE M.
Delepierre M.



- Biophysique des macromolécules et de leurs interactions
- Biochimie et biophysique des macromolécules
- Synthèse d'oligonucléotides longs à haut débit
- Cristallogénèse et diffraction des rayons X
- Biochimie des interactions moléculaires
- Protéomique
- Bio-informatique structurale
- Cryomicroscopie moléculaire
- Pharmacologie des régulations neuroendocrines
- Régulation enzymatique des activités cellulaires

ENGLAND P.
 GOPAUL D.
 GOUYETTE C.
 HAOUZ A.
 LADANT D.
 NAMANE A.
 NILGES M.
 PEHAU-ARNAUDET G.
 ROUGEOT C.
 VERON M.

Le département **Génomés et Génétique**, placé sous la direction de Antoine DANCHIN, est constitué des entités suivantes :

- Dynamique du génome
- Stabilité des génomes
- Génomique
- Logiciels et banques de données
- Génétique moléculaire bactérienne
- Puces à ADN
- Génétique des génomes bactériens
- Biologie et pathogénicité fongiques
- Génétique moléculaire des levures
- Génétique mycobactérienne
- Génétique des interactions macromoléculaires
- Génétique des maladies infectieuses et autoimmunes
- Génomique des microorganismes pathogènes
- Plasticité du génome bactérien
- Intégration et analyse génomique
- Biologie systémique
- Génétique *in silico*

RESPONSABLES

ARCANGIOLI B.
 BENSIMON A.
 BOUCHIER C.
 CAUDRON B.
 COLE S.
 COPPÉE JF.
 DANCHIN A.
 D'ENFERT C.
 DUJON B.
 GICQUEL B.
 JACQUIER A.
 JULIER C.
 KUNST F.
 MAZEL D.
 MOSZER I.
 SCHWIKOWSKI B.
 VERGASSOLA M.

Le département **d'Immunologie**, placé sous la direction de Marc DAËRON, est constitué des entités suivantes :

- Immunologie moléculaire
- Immunologie des cellules dendritiques
- Biologie cellulaire des lymphocytes
- Cytométrie
- Dynamique des réponses immunes
- Immunopathologie infectieuse
- Développement des lymphocytes
- Allergologie moléculaire et cellulaire
- Cytokines et développement lymphoïdes
- Développement des tissus lymphoïdes
- Biologie des populations lymphocytaires
- Régulation immunitaire et vaccinologie
- Immunité cellulaire antivirale
- Signalisation des cytokines
- Immunorégulation
- Génétique et biochimie du développement
- Apoptose et système immunitaire

RESPONSABLES

ACUTO O.
 ALBERT M.
 ALCOVER A.
 BALAZUC MA.
 BOUSSO P.
 CAZENAVE PA.
 CUMANO A.
 DAËRON M.
 DI SANTO J.
 EBERL G.
 FREITAS A.
 LECLERC C.
 LEMONNIER F.
 PELLEGRINI S.
 ROGGE L.
 ROUGEON F.
 SUSIN S.

Le département **Infection et Epidémiologie**, placé sous la direction de Jean-Marc CAVAILLON, est constitué des entités suivantes :

- Neisseria
- Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte
- Santé publique (Génotypage des agents pathogènes)

RESPONSABLES

ALONSO JM.
 BOURHY H.
 BRISSE S.



- Cytokines et inflammation
- Défense innée et inflammation
- Centre médical de l'Institut Pasteur
- Mycologie moléculaire
- Epidémiologie des maladies émergentes
- Choléra et vibrions
- Immunité anti-virale, biothérapie et vaccins
- Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes
- Centre de ressources en biostatistiques, épidémiologie et Pharmaco-épidémiologie appliquées aux maladies infectieuses
- Prévention et thérapie moléculaires des maladies humaines
- Histotechnologie et pathologie
- Listeria
- Cellule d'intervention biologique d'urgence CIBU
- Immunothérapie
- Insectes et maladies infectieuses
- Centre de recherche vaccinale et biomédicale
- Immunogénétique cellulaire
- Investigation clinique et aide à la recherche

CAVAILLON JM.
CHIGNARD M.
CONSIGNY PH.
DROMER F.
FONTANET A.
FOURNIER JM.
Gougeon ML.
GRIMONT PAD.
GUILLEMOT D.

GUISSO N.
HUERRE M.
LE MONNIER A
MANUGUERRA JC.
MARCHAL G.
REITER P.
SADORGE C.
THEZE J.
UNGEHEUER MN.

Le département **Microbiologie**, placé sous la direction de Patrick FORTERRE, est constitué des entités suivantes :

- Collection de l'Institut Pasteur
- Yersinia
- Agents antibactériens
- Biologie moléculaire du gène chez les extrémophiles
- Génétique des biofilms
- Régulations transcriptionnelles
- Pathogénie bactérienne des muqueuses
- Génétique bactérienne et différenciation
- Toxines et pathogénie bactérienne
- Collection des champignons
- Bactéries anaérobies et toxines
- Génétique moléculaire
- Spirochètes
- Cyanobactéries
- Biologie des bactéries pathogènes à Gram positif
- Membranes bactériennes

RESPONSABLES

BIZET C.
CARNIEL E
COURVALIN P.
FORTERRE P.
GHIGO JM.
KOLB A.
LABIGNE A
MAZODIER P.
MOCK M.
PAPIEROK B.
POPOFF M.
PUGSLEY A.
SAINT GIRONS I.
TANDEAU DE MARSAC N.
TRIEU-CUOT P.
WANDERSMAN C.

Le département **Neuroscience**, placé sous la direction de Christine PETIT, est constitué des entités suivantes :

- Génétique humaine et fonctions cognitives
- Embryologie moléculaire
- Récepteurs et cognition
- Rétrovirus et transfert génétique
- Génétique des nématodes
- Perception et mémoire olfactive
- Génétique des déficits sensoriels

RESPONSABLES

BOURGERON J.
BRULET P.
CHANGEUX JP.
HEARD JM.
LAKOWSKI B.
LLEDO PM.
PETIT C.

Le département **Parasitologie et Mycologie**, placé sous la direction de Jacques LOUIS, est constitué des entités suivantes :

- Biologie cellulaire des trypanosomes
- Production et infection des anophèles
- Parasitologie biomédicale
- Aspergillus
- Vaccinologie parasitaire

RESPONSABLES

BASTIN p.
BOURGOUIN C.
DRUILHE P.
LATGÉ JP.
LONGACRE-ANDRÉ S.



Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

- Réponses précoces aux parasites et immunopathologie
- Biologie et génétique du paludisme
- Immunophysiologie et parasitisme intracellulaire
- Immunologie moléculaire des parasites
- Biochimie et biologie moléculaire des insectes
- Biologie des interactions hôtes parasites
- Virulence parasitaire

LOUIS J.
MENARD R.
MILON G.
PUIJALON O.
ROTH CH. (int)
SCHERF A.
SPAETH G.

Le département **Virologie**, placé sous la direction de Felix REY, est constitué des entités suivantes :

- Pathogénie virale moléculaire
- Régulation des infections rétrovirales
- Génétique moléculaire des bunyaviridés
- Virus lents
- Oncogénèse et virologie moléculaire
- Virologie moléculaire et vectorologie
- Virus entérotropes et stratégies antivirales
- Interactions moléculaires flavivirus hôtes
- Physiopathologie des infections lentivirales
- Génétique, papillomavirus et cancer humain
- Epidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes
- Neuro-immunologie virale
- Hépacivirus
- Virologie structurale
- Immunopathologie virale
- Virus et immunité
- Génomique virale et vaccination
- Stratégies antivirales
- Génétique moléculaire des virus respiratoires
- Rétrovirologie moléculaire
- Biologie des infections virales émergentes (P4 Lyon)

RESPONSABLES

ARENZANA F.
BARRE-SINOUSI F.
BOULOY M.
BRAHIC M.
BUENDIA MA.
CHARNEAU P.
COLBÈRE-GARAPIN F.
DESPRÈS P.
ESTAQUIER J. (int)
FAVRE M.
GESSAIN A.
LAFON M.
MEURS E.
REY F.
RIVIÈRE Y.
SCHWARTZ O.
TANGY F.
TORDO N.
VAN DER WERF S.
WAIN-HOBSON S.
WILD F. (int)

F - CONVENTION

Le Centre d'essais vaccinaux de l'hôpital Cochin et de l'Institut Pasteur se sont associés avec l'INSERM pour créer le **Centre d'Investigation Clinique de Vaccinologie Cochin-Pasteur**. Ce CIC est le premier centre de recherche en vaccino-

logie en France à recevoir le label CIC-Biothérapie. Il reçoit ainsi un soutien financier de l'INSERM et de la Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS). Site Web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiques/06CICPasteurCochin.htm> (Source : BIP 17/03/2006).

VI. DISTINCTIONS

- Le **prix Georges, Jacques et Elias CANETTI** a été reçu, le 22 mars 2006, par l'équipe de l'unité de Biochimie structurale, dirigée par **Pedro ALZARI**, en écho à la Journée mondiale de la Tuberculose (24 mars 2006). Ce prix, d'un montant de 10.000 euros, est décerné pour soutenir des recherches menées à l'Institut Pasteur sur la tuberculose. Il a été créé en hommage aux travaux du professeur Georges CANETTI, grand spécialiste de la tuberculose, chercheur à l'Institut Pasteur, et en souvenir du destin exceptionnel des trois frères. Ce prix est le fruit de la donation à l'Institut Pasteur des correspondances entre Georges, Elias et Véza CANETTI entre 1937 et 1952. A cette occasion une exposition sur Georges CANETTI sera présentée. Sites Web <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiques/06PrixCanetti.htm>

http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiques/06vaccin_TB.htm
http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiques/06projet_cadre_TB.htm

- **James Di SANTO**, responsable de l'unité Cytokines et développement lymphoïde (directeur de l'unité Inserm U668), a reçu le 26 avril le **prix Jean-Paul BINET** de la Fondation pour la recherche médicale. Celui-ci vient honorer les travaux que mènent James Di SANTO et son équipe pour la mise au point d'un modèle de souris "humanisées", mimant les systèmes immunitaire et hépatique humains. (Source : BIP 21/04/2006).



VII. NÉCROLOGIE

La direction de l'Institut Pasteur fait part du décès de **Jean IGOLEN**, Professeur à l'Institut Pasteur, décédé le 11 avril 2006.

Jean IGOLEN est né en 1932. Entré à l'Institut Pasteur en 1954 dans le service de Chimie thérapeutique dirigé par Thérèse TRÉFOUËL, il s'attaque, sous la direction de Marc JULIA, à la difficile synthèse totale des dérivés de l'acide lysergique. Cette synthèse, réalisée en 1968, fera date dans l'histoire de la chimie des substances naturelles, et représentera la matière scientifique de sa remarquable thèse de Doctorat ès Sciences physiques. Jean IGOLEN choisit alors sa propre voie de recherche et s'oriente vers la synthèse des C-nucléotides, composés qui devaient se révéler comme très intéressants : antiviraux et antibiotiques. L'évolution des recherches de Jean IGOLEN subit une nouvelle inflexion dès 1980 : des C-nucléotides, il passe à la synthèse d'oligo-desoxy-ribonucléotides avec toutes les conséquences possibles, non seulement au plan de la chimie mais, et surtout, au plan des applications à la biologie moléculaire. Il a signé plus de 70 publications.

Attaché de recherche au CNRS de 1957 à 1962, il est intégré à l'Institut Pasteur en qualité d'assistant en 1963. Il est nommé Chargé de recherches en 1969, Chef de laboratoire en 1972 et Professeur en 1986. De janvier 1979 jusqu'à son départ en retraite en juillet 1994, Jean IGOLEN est responsable de l'unité de Chimie organique. Il assure les fonctions de directeur du Département de Biochimie et Génétique moléculaire de décembre 1989 à décembre 1992.

Tout au long de sa carrière, Jean IGOLEN a reçu des distinctions : lauréat de la Société chimique de France – prix de Chimie organique et de Biochimie (1968), Médaille d'or décernée par la Société d'encouragement pour l'industrie nationale (1972). Excellent chimiste organicien, il est allé vers les biologistes et il l'a fait avec panache. Jean IGOLEN laisse le souvenir d'un homme chaleureux, dynamique et ouvert à la formation des jeunes.

Que la famille du Professeur Jean IGOLEN trouve ici l'expression de nos sincères condoléances.

VIII. DIVERS

- **L'Institut Pasteur a honoré le 30^{ème} anniversaire du décès de Jacques Monod** le 31 mai 2006. Le Professeur Sydney BRENNER a présenté ses réflexions sur l'actualité de la pensée et de l'oeuvre de Jacques MONOD. François GROS, qui fut son élève dans le service de Biochimie cellulaire de l'Institut Pasteur, a évoqué la qualité de sa direction scientifique. A cette occasion, ont été lancés « Les séminaires Jacques Monod », cycle de conférences proposées par la StaPa, destinées à promouvoir la réflexion scientifique sur le campus. T. JENUWEIN a inauguré cette série. Les exposés ont été suivis de la présentation d'une exposition retraçant l'oeuvre de Jacques Monod.
- Le 20 février 2006, **François GOULARD**, *ministre délégué à l'Enseignement supérieur et à la Recherche*, est venu en visite à l'Institut Pasteur. Après une présentation de l'Institut par la directrice générale et des travaux menés sur la grippe aviaire dans l'unité de Génétique moléculaire des virus respiratoires par S. van der WERF, F. GOULARD s'est rendu dans l'unité de recherche Perception et mémoire, dirigée par P.M. LLEDO, puis au Centre de Production et d'Infection des Anophèles, dirigé par C. BOURGOUIN (*Source : BIP 24/02/2006*)
- Le 3 mars 2006, **Xavier BERTRAND**, Ministre de la santé et des solidarités, est venu en visite à l'Institut Pasteur. Il s'est rendu au sein de l'unité de Génétique moléculaire des virus respiratoires, dirigée par S. van der WERF, puis a visité la Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence (CIBU) et son laboratoire P3, avec J.C. MANUGUERRA, ainsi que l'unité Insectes et maladies infectieuses, avec P. REITER. Après une présentation de l'Institut Pasteur par Mme A. DAUTRY, directrice générale, Felix REY a exposé le programme "Chikungunya". Enfin, Michèle BOCCOZ, directrice des Affaires internationales, et Ralf ALTMAYER, directeur *HKU-Pasteur Research Center*, ont fait le point sur le programme grippe aviaire en Asie et en Afrique (*Source : BIP 3/03/2006*).

- L'Institut Pasteur a accueilli pour 3 mois au sein du Département de Biologie du développement, les professeurs **Suzanne CORY** et **Jerry ADAMS**, en tant que "*Vallee Foundation visiting professors*". Le Pr. Suzanne CORY est directeur du *Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research de Melbourne* (WEHI), un des meilleurs instituts de recherche biomédicale dans le monde. Le Pr. Jerry ADAMS y est "*Division Head*". Tous deux sont des leaders mondiaux dans le domaine de l'apoptose et du cancer (*Source : BIP 17/03/2006*).

• Animation scientifique - DVD des enregistrements de conférences et séminaires

En 2005, la Direction des Affaires Internationales a organisé l'enregistrement de 4 conférences du Conseil scientifique et de 2 Euroconférences qui ont eu lieu sur le Campus afin de diffuser ces enregistrements dans les instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (*RIIP-info*). Les DVD ci-dessous sont disponibles et peuvent être distribués aux membres du Réseau et vendus à prix coûtant aux membres de l'AAEIP (frais d'expédition à leur charge) qui sont priés de se faire connaître auprès du secrétariat de l'Association.

1) Conférences du Conseil scientifique :

- Sandra PELLEGRINI : Biology of / interferons and signalling *via* the Jak tyrosine kinases : two sides of the same coin
- Lluís QUINTANA-MURCI : Génome humain, démographie et pathogènes : lecture moléculaire d'un rapport de force
- Lars ROGGE : Shaping the immune response : genomic views of a human helper T cell subsets
- Françoise DROMER : *Cryptococcus neoformans* et les attraits du cerveau

2) Euroconférences :

- Nutrition, fonctions immunitaires et santé (+ 1 livre de résumés)
- Maîtrise des agents anti-infectieux).



Médiathèque scientifique

Dans le cadre des projets de rénovation du campus de l'Institut Pasteur, la salle de lecture de la Médiathèque sera modifiée. L'ampleur de ces réaménagements oblige à **fermer la salle de lecture entre le 3 juin et la mi-août 2006.**

Cette fermeture temporaire est rendue nécessaire tant pour la sécurité du lecteur que par l'ampleur du projet. Il est bien entendu que l'abonnement en cours des lecteurs sera prolongé de toute la durée des travaux. La date précise de réouverture sera diffusée sur le site www.pasteur.fr rubrique Information scientifique.

TRIBUNE LIBRE

A. COMMENTAIRES AU SUJET DE L'ARTICLE

« STRATÉGIES INNOVANTES POUR LE DÉVELOPPEMENT DE NOUVEAUX VACCINS »

Bulletin n° 183, 47, 2^{ème} trimestre 2005, p. 65, par Mmes Laleh MAJLESSI et Claude LECLERC.

Le Professeur Edgar RELYVELD, Chef de service (émérite) à l'Institut Pasteur, membre de l'AAEIP, désire commenter la phrase de cet article : «... *les sels d'aluminium sont actuellement les seuls adjuvants utilisés chez l'homme* ». Il rappelle que l'Institut Pasteur avait mis au point et exploité, pendant une vingtaine d'années, la gamme des vaccins IPAD adsorbés sur phosphate de calcium. Ces vaccins ont été largement utilisés

avec succès et sans ennuis en France, dans l'Armée, par le Centre International de l'Enfance et dans les pays d'influence française, notamment dans une étude sur la vaccination de femmes enceintes en Algérie¹. Le Professeur E. RELYVELD regrette que le phosphate de calcium ne soit plus actuellement utilisé comme adjuvant dans les vaccins².

B. DES CRISES SANITAIRES PAR ÉMERGENCE D'AGENTS BIOLOGIQUES NOUVEAUX

Par le Professeur R. BAYLET

Ce texte, paru dans le Bulletin de l'Académie des Sciences et des Lettres de Montpellier (T 36, 2005, p. 131 à 146)

est disponible sur demande à l'AAEIP et/ou peut être consulté sur le site internet : www.biu-montpellier.fr // academie

¹ *Vaccine*, 1991, 9, 369-372.

² Décision du 5 mai 2004 de l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé).



INFORMATIONS

I. CONGRÈS ET COLLOQUES¹

Août 2006

- 20 - 25 août à Vienne (Autriche)
11th International Symposium on Microbial Ecology (ISME 11) : The Hidden Powers - Microbial Communities in Action
→ Site web : www.fems-microbiology.org > Events > FEMS Meetings (Source : *FEMS Circular 59 (January 2006)*)
- 27 août - 1^{er} septembre à Pau
12th International Symposium on Phototrophic Prokaryotes
→ Pau Congrès Service, 4 rue Saint-Louis, 64000 Pau. Tél. 05 59 98 06 49, téléc. 05 59 98 54 65 (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 1, 2006).

Septembre 2006

- 2 - 6 septembre à Paris
Conférence Internationale d'Epidémiologie et d'Exposition environnementales.
→ Site web : <http://www.pasteur-international.org> / Conferences /congres.html
- 6 - 9 septembre à Paris
16th European Congress of Immunology, under the auspices of EFIS (European Federation of Immunological Societies) - 1st joint Meeting of European National Societies of Immunology
→ Site web : www.pasteur-international.org / conferences / congres.html
- 11 - 14 septembre à York (Grande-Bretagne)
159th Society for General Microbiology.
→ J. DUNN, Events & Activities Administrator, SGM, Malborough House, Basingstoke, Spencers Wood, Reading RG7 1AG, Grande-Bretagne. Tél. 44 118 988 1805, téléc. 44 118 988 5656. Site web : www.sgm.ac.uk (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 1, 2006).

Octobre 2006

- 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).

- 19 - 20 octobre 2006 à Paris (Collège de France)
Symposium d'Immunologie Bernard Halpern
→ Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/ProgrammeSympB.Halpern2006.pdf>
- 8 - 12 octobre à Villars-sur-Ollon (Suisse)
2nd FEMS-ESCMID Conference
→ Site web : www.fems-microbiology.org > Events > FEMS Meetings (Source : *FEMS Circular 59 (January 2006)*)

Novembre 2006

- 5 - 8 novembre à Lyon
Emerging diseases and Bioterrorism : Preparedness and Implementation issues.
→ Dodet Bioscience, 66 cours Charlemagne, 69007 Lyon. Tél. 04 72 41 17 06, téléc. 04 72 41 17 14 ; courriel : michele.michaud@dodetbioscience.com (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 1, 2006).
- 23 - 24 novembre à Agadir (Maroc)
Journées francophones de Microbiologie des Milieux Hydriques
→ Pr. R. MIMOUNI. Courriel : r_mimouni@yahoo.fr ; Pr. A. MOUKRIM, courriel : moukrim@univ-ibnzohr.ac.ma ; Faculté des Sciences, BO 8106, Agadir, Maroc. Tél. 212 48 22 09 57, téléc. 212 48 22 01 00 (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 1, 2006).

Décembre 2006

- 6 décembre à Paris
Réunion de la section des Antimicrobiens.
→ 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*, 21, 1, 2006).

II. ENSEIGNEMENT ET FORMATION

- UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR (STRASBOURG)
Biologie et Biotechnologies
16 - 20 octobre 2006 : Cultures de cellules animales : applications
4 - 8 décembre 2006 : Cultures de cellules animales : méthodologie de base
4 - 8 décembre 2006 : Extraction et purification des protéines
→ Département d'Education permanente, 21 rue du Maréchal Lefèbvre, 67100 Strasbourg. Tél. 03 90 24 49 20, téléc. 03 90 24 49 20. Site web : www.pasteur.fr/applications/euroconf/ (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 20, 5, 2005)
- ATELIERS DE FORMATION DE L'INSERM
28 - 29 septembre 2006 - Octobre 2006 : MiRNA et régulation des génomes eucaryotes : profils d'expression, cibles génétiques et mécanismes d'action
16 - 17 novembre - Fin novembre-début décembre 2006 : Cellules souches : du concept à la clinique
→ Ateliers de formation INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13. Tél. 01 44 23 62 03, téléc. 01 44 23 62 93.

Courriel : ateliers@tolbiac.inserm.fr
(Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 1, 2005)

- EMBO/FEBS/EFMS LECTURE COURSE
5 - 15 septembre 2006 : **Molecular basis of bacterial virulence and survival within infected hosts and in the environment**
→ P. COSSART, Institut Pasteur, Paris. Tél. 33 1 45 68 88 41, téléc. 33 1 45 68 87 06. Courriel : pcossart@pasteur.fr (Source : *Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 1, 2005)
- FONDATION MÉRIEUX
3 - 6 décembre : **New approaches to HIV infection management (Cent Gardes Meeting)**
→ 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

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



LIVRES

NOS LECTURES

□ **TROIS ENJAMBEES** (Tunisie 1951-1972)

Maurice VALENTIN*. Ed. L'Harmattan

Chacune de ces enjambées correspond à une période de l'histoire récente de la Tunisie : la fin de la période coloniale (ou, plutôt, du Protectorat), la période intermédiaire qui annonçait la troisième : l'indépendance.

L'auteur connaît bien la Tunisie puisque c'est le pays où il est né et où il a passé son enfance. Il y est revenu pour ses activités professionnelles. Sous son pseudonyme, c'est une personne que nous connaissons bien et dont nous savons qu'il a longtemps travaillé à l'Institut Pasteur de Tunis.

Le héros de cette histoire s'appelle Aziz. Encore jeune garçon, il quitte sa mère pour aller « en ville » travailler pour un colon français. Et cette première enjambée est l'occasion de donner une description pittoresque de la vie tunisienne, de ses habitants et des relations d'amitié toute naturelle qui unit des personnages issus de milieux sociaux et nationaux différents. Dans la deuxième période, on voit arriver BOURGUIBA sur la scène politique et les mentalités évoluer quelque peu. Mais Aziz se prend de passion pour les chevaux et la troisième enjambée le conduit à l'Institut Pasteur de Tunis où il est chargé des soins aux chevaux producteurs de sérum anti-venimeux.

L'auteur nous offre une plongée dans la vie de ce pays, décrivant les comportements de ses habitants. Il s'offre aussi la fantaisie (il ne s'en cache pas) d'une comparaison avec la première partie d'un roman de BALZAC, « *Un début dans la vie* ». BALZAC ou pas, on lit cet ouvrage avec plaisir et intérêt.

Michel BARME

□ **LE RABAT DE GRAND PAPA**

Par Pierre GANTÈS*, ED. MÉMOIRE DE NOTRE TEMPS ; 2^{ème} tr. 2004. Dépôt légal ISSN 1264-5354.

Rabat, actuellement capitale administrative du Maroc, a connu, dans l'histoire, de nombreuses civilisations comme celles des Phéniciens, puis des Carthaginois qui s'établirent tout au long de la côte du Maroc.

De 1912 à 1956, le pays fut sous le Protectorat de la France ; le premier résident général en fut le général Hubert LYAUTEY. Respectant la cité ancienne, ou Médina, qui resta enclose dans ses murailles, il fit édifier une cité nouvelle, magnifique ville jardin élégante et lumineuse.

En mettant nos pas dans ceux de Pierre GANTÈS, visitons sa ville natale où il vécut toute sa jeunesse et dont il garde un souvenir émerveillé et douloureux.

Magnifiquement illustré, l'ouvrage de Pierre GANTÈS nous enchante par la beauté de ses photos et fera sans nul doute le bonheur de tous ceux qui ont connu le Maroc à cette époque.

Monique THIBON

□ **LE VIVANT DECODÉ**

Jean-Nicolas TOURNIER* - 1 vol. 212 pages. Editions EDP Sciences. Les Ulis

Jean-Nicolas TOURNIER, docteur en médecine et docteur ès sciences, est chercheur au Centre de Recherches du Service de Santé des Armées (CRSSA) à Grenoble. Il travaille dans le domaine de l'immunologie et s'intéresse notamment aux interactions hôte-pathogènes.

L'ouvrage de J.N. TOURNIER est un livre dense, touffu, qui aborde une série de problèmes fondamentaux de la biologie moderne avec de nombreux aperçus intéressants. Je me demande néanmoins, si une telle tentative d'intégration de la biologie dans l'épistémologie moderne, surtout développée dans les sciences dures, cosmologie, physique théorique et expérimentale, chimie, etc., est déjà possible.

Ce n'est pas un hasard, je crois, si les grands épistémologues du siècle dernier : POPPER, KUHN, etc. étaient, par formation, des physiciens. Il est possible, dans leur domaine, de dégager de grands paradigmes (forme de la « science révolutionnaire » dirait KUHN), expression de vastes concepts, embrassant des domaines entiers de la science, nés d'intuitions géniales puis abandonnées parce que des « anomalies » expérimentales les rendaient caduques.

La biologie qui ne s'est détachée de son caractère descriptif et classificateur qu'au début du 19^e siècle, n'a dû son extraordinaire croissance, depuis 150 ans, qu'à un extrême réductionnisme qui isole un phénomène univoque à l'intérieur de systèmes interactifs d'une considérable complexité et qui sont l'apanage du vivant.

De Claude BERNARD et L. PASTEUR à WATSON et CRICK, c'est à cela que la biologie a dû ses succès spectaculaires, réductionnisme qui s'exprime par la phrase célèbre de F. CRICK : « si vous ne comprenez pas une fonction, étudiez une structure !... » ou par l'aphorisme polémique de J. MONOD : « ce qui est vrai pour le Coli est vrai pour l'éléphant... » et, cependant, on sait maintenant que l'ADN n'est pas l'unique molécule impliquée dans l'hérédité.

Le seul vrai paradigme qui, en somme, est le socle sur lequel repose toute la biologie moderne, est celui de l'évolution des espèces à partir d'un ancêtre commun. Curieusement, la « survie du plus apte » est, comme l'a dit POPPER, une tautologie. Il est cependant le « credo » de tout biologiste aujourd'hui.

L'examen des aspects modernes de l'évolution constitue le sujet des 7 premiers chapitres de l'ouvrage qui sont une partie particulièrement riche, bien que quelquefois un peu redondante de l'ouvrage.

Je suis, par contre, assez attristé de voir à nouveau apparaître ce faux débat, si souvent mentionné par les médias et les politiques, sur Science et Ethique ! Je ne vois pas comment un biologiste pourrait ne pas partager le point de vue de J. WATSON,



(exposé p. 141) : « les droits de l'homme n'échappent pas aux lois de la nature ». Les « lois de la nature » s'appliquent à tous les êtres vivants, y compris l'*Homo Sapiens Sapiens*, et sont du domaine de la biologie. L'éthique est du domaine de la sociologie et de la morale.

Cet aspect polémique de la fin de l'ouvrage ne le rend pas moins intéressant car c'est du débat que naît la progression des connaissances. Une question se pose : à quel public s'adressent de tels ouvrages : au grand public ? Certainement pas. Au public cultivé ? Avec le déclin actuel de la culture scientifique chez les intellectuels, probablement pas. Quant aux chercheurs scientifiques, ils sont tellement spécialisés aujourd'hui que je crains qu'ils soient effrayés par les premiers chapitres (j'ai trouvé ceux-ci excellents) de ce livre, alors que cet ouvrage mérite d'être lu.

Alain BUSSARD

□ LE SILENCE APPRIVOISÉ

Jean-Max COUDON avec la collaboration de Véronique DE BURE. Livre relié de 283 pages, paru en novembre 2005 aux éditions Anne Carrière.

La majorité des sourds de naissance éduqués peuvent, entre eux, avoir une vie sociale grâce au langage des signes appris en institution et un accès, bien que difficile, à la visualisation du langage des entendants par l'apprentissage de la lecture labiale. De plus, de nos jours, la communication entre sourds éloignés est possible grâce au minitel, à l'internet, aux SMS mais, dans ce cas, leur code de langage est incompris par les entendants. Pour communiquer avec les entendants, les sourds, en grande majorité, reproduisent très mal le langage parlé et, de plus, n'ont que peu ou pas accès à la culture et donc à la façon de penser des entendants à cause de leur difficulté ou incapacité à lire et à écrire. A l'âge adulte, leur intégration dans la vie civile et le monde du travail est souvent un problème. Après avoir lu « Le silence apprivoisé » de Jean-Max COUDON, on se prend à rêver d'un monde où même les sourds de naissance pourront être facilement intégrés dans le monde des entendants. L'auteur nous fait bien sentir qu'être sourd, c'est habiter un autre monde. C'est une autre façon de voir les choses, de les penser, de les vivre.

Agé de quatre ans en 1949, l'auteur, atteint d'une méningite cérébro-spinale tuberculeuse, fut guéri grâce à un nouvel antibiotique, la streptomycine. Malheureusement, ce traitement eut pour conséquence une surdité profonde. Vivant alors au Maroc loin de toute institution d'éducation des sourds, l'enfant a la chance d'être très entouré par sa famille et leurs amis et commence un apprentissage de lecture labiale renforcée par l'utilisation de ses sensations tactiles. A l'origine de ce long parcours d'accès d'intégration à la société des entendants : la main sur le cou de sa Maman. Aujourd'hui bilingue français-espagnol, il est pharmacien diplômé, marié depuis trente ans et père de deux enfants et son handicap surmonté pèse très peu sur son entourage.

Partant de son expérience, l'auteur a mis au point un système d'aide à la reconnaissance des sons par la maîtrise des vibrations tactiles. Un appareil, contenu dans un boîtier pas plus encombrant qu'un téléphone portable, breveté par l'auteur sous le

nom de Vibravoice, comporte entrée (micro) et sortie (fine membrane) des vibrations sonores. Il permet de détecter avec le pouce les vibrations des sons émis permettant ainsi de suivre le bruit ambiant et sentir les différences entre les phonèmes. Ce dispositif permet également de rectifier la prononciation du sourd sans que celui-ci soit obligé de mettre les doigts sur la gorge de l'interlocuteur, situation bien gênante pour l'adulte dont le souci premier est de se fondre dans le monde des entendants.

Ce livre est écrit dans un style agréable à lire. L'auteur, à travers le déroulement de sa vie, nous fait bien sentir comment il a pu s'adapter à chaque milieu côtoyé depuis son enfance. C'est un message d'espoir pour tous les sourds et leur famille. C'est aussi une plaidoirie de ce qui est devenu son combat : changer radicalement les méthodes d'éducation des enfants sourds. Cette voie atypique suivie avec détermination lui a permis de comprendre nombre de mécanismes dont celui, primordial, de la construction d'une pensée cognitive entendante. Seule la lecture favorise l'accès à l'abstraction. Aussi lecture puis écriture devront être entreprises le plus tôt possible dans la vie du petit enfant en même temps que la lecture labiale et le langage parlé aidé par la reconnaissance des sensations tactiles.

Suzanne MAMAS

□ LOUIS PASTEUR ET OSWALDO CRUZ

Nisia TRINDADE LIMA & Marie-Hélène MARCHAND

Édité par Fundação BNP Paribas 2006

Disponible au Musée de l'Institut Pasteur au prix de 50 euros.

C'est un ouvrage de très grande qualité consacré aux échanges franco-brésiliens dans l'ambiance pasteurienne qui nous est proposé par les organisatrices de cette rencontre à l'issue de l'année du Brésil en France. Le livre, édité en portugais et en français, est de présentation agréable et fait intervenir des personnalités des deux nationalités. L'amitié réservée par Louis PASTEUR à l'empereur du Brésil DON PEDRO II est certainement à l'origine de cette collaboration fidèle entre les services de santé des deux pays.

Après les préfaces accordées par les autorités actuelles, l'ouvrage est présenté par ses deux rédactrices responsables, Nisia TRINDADE LIMA et Marie-Hélène MARCHAND.

Le rappel biographique de Louis PASTEUR est dense, mais facile et agréable à lire, et l'on revit l'oeuvre du savant qui conduit à la création de l'Institut Pasteur. Le retentissement du succès de la vaccination antirabique est quasi mondial et tandis que va se créer l'Institut parisien, des points de traitement antirabique vont apparaître dans divers pays qui proposent l'envoi de stagiaires à l'Institut Pasteur nouveau-né. Oswaldo CRUZ arrive à Paris en 1896 mais d'autres stagiaires brésiliens l'avaient précédé, et l'on peut écrire avec M. H. MARCHAND que « la tradition d'ouverture internationale de l'Institut Pasteur remonte à sa création ». La recommandation de l'empereur PEDRO II auprès de PASTEUR n'était pas sans effet et plaçait les Brésiliens en situation privilégiée.

Les échanges entre l'Institut Pasteur et la science médicale au Brésil se poursuivent, comme le rappelle Jean Bernard OUVRIEU, ancien ambassadeur de France au Brésil (1989-1993). Carlos CHAGAS FILHO en est un témoin, « grand pilier de coopération entre chercheurs français et brésiliens ».



Un autre chapitre nous rappelle les interventions de Louis PASTEUR ou de ses élèves directs dans les actions de santé publique et de recherche biomédicale sur le terrain, avec les préoccupations majeures : fièvre jaune, peste, choléra. Là encore, les liens de PASTEUR et de PEDRO II sont soulignés, tandis que le savant handicapé physiquement ne pourra se rendre au Brésil comme le souhaitait son impérial ami.

Le deuxième volet de l'ouvrage est consacré aux défis et perspectives de la coopération Nord-Sud. Tout particulièrement dense est le chapitre traitant de science et technologie au Brésil. Une lecture attentive fait mesurer la qualité des actions entreprises et le rôle de la Fondation Oswaldo Cruz qui jouit d'une réputation méritée dans son pays. Pour développer, plus encore, la réflexion qui se fait en parcourant cet important ouvrage, Philippe KOURILSKY traite avec autorité des enjeux actuels de la politique de santé publique dans le monde et le rôle de l'Institut Pasteur.

Il est vrai que le rôle des « élèves » de Louis PASTEUR dans les actions de santé est reconnu et toujours affirmé - et il

est tentant de réécrire un mot de l'un de nos responsables politiques « Des pasteurien se reconnaissent partout dans le monde, à la fois par leurs méthodes de réflexions, d'investigations, par leur souci d'allier toujours la recherche et la pratique, le chercheur et le praticien, de développer les réussites et la science en les associant à leur traduction industrielle ». « Partout où les pasteurien sont allés, on retrouve la trace solide de cette tradition, est-il encore écrit.

Avant de clore ce survol de l'ouvrage analysé, relisons l'article consacré par Michelle BOCCOZ à la politique internationale de l'Institut Pasteur, pour souligner que « le Brésil a participé très activement et très précocement à la création du Réseau international des Instituts Pasteur ».

L'ouvrage « Louis Pasteur - Oswaldo Cruz » nous fait revivre le passé de l'épopée pasteurienne dans sa tradition franco-brésilienne, mais il conduit aussi à la réflexion relative aux actions de santé publique face à des menaces émergentes ou réémergentes.

Henri Michel ANTOINE

PARUTIONS RÉCENTES

❑ GRIPPE AVIAIRE - SOMMES-NOUS PRÊTS ?

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

❑ UN PASTEURIEN SOUS LES TROPIQUES

Jean-Paul MOREAU* - Editions l'Harmattan 2006

❑ 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 €.

❑ PRATIQUE DES ESSAIS CLINIQUES EN AFRIQUE

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

❑ LA VARIOLE

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

❑ SAINT PASTEUR MARGINAL ET RÉVOLUTIONNAIRE

Corinne MAÏER - Editions Le Bord de l'Eau, BP 61. 33360 LATRESNE. Site web : www.editionsbdl.com - Courriel : borddeleau@wanadoo.fr

❑ LE SYNDROME DE RETT - UNE MALADIE GÉNÉTIQUE

Ouvrage collectif réalisé par l'Association française du Syndrome de Rett (24 avenue de la Côte Vermeille, 66740 Laroque des Albères). 396 pages, 10 €.

❑ DU JARDIN AU MUSEUM EN 516 BIOGRAPHIES

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

❑ DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE EN MYCOLOGIE MEDICALE

Professeurs G. SEGRETAIN*, E. DROUHET† et F. MARIAT† 5^{ème} édition, Ed. Maloine. Disponible au secrétariat de l'AAEIP, 1987.

* Membre de notre Association

** Membre d'honneur de notre Association.

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

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



SELECTION DE DESINFECTANTS POUR SALLES PROPRES¹

Les salles propres pharmaceutiques doivent être maintenues dans des conditions de propreté irréprochables si l'on veut éviter la perte de lots due à la contamination. Les désinfectants doivent permettre de minimiser les niveaux de contamination (bactéries, champignons, virus ou spores) définis par l'Union Européenne pour chaque catégorie de salle propre. De nombreux désinfectants sont efficaces contre les bactéries mais ils n'ont souvent aucun effet sur les spores, extrêmement résistantes ; d'autres sont sporicides mais souvent trop agressifs.

Etape 1 : Étudier l'environnement microbiologique

Les BPF² exigent qu'une analyse microbiologique sur l'air et la surface des zones aseptiques soit effectuée pour identifier les isolats d'installation. Le contrôle de l'environnement indiquera si les niveaux de contamination sont trop élevés et si des mesures doivent être prises.

Etape 2 : Définir les qualités à respecter

Fort de ces informations, le responsable définira le **degré d'efficacité** requis et le régime à suivre. Au moins deux désinfectants doivent être utilisés en rotation. Un **sporicide** devra être utilisé si des spores existent. La **sécurité** du personnel, le **temps d'action**, les **formats disponibles**, la **garantie de stérilité** en salles propres A et B (pendant toute l'utilisation du produit) et le **coût direct et indirect** du désinfectant sont d'autres facteurs importants.

Etape 3 : Choisir les désinfectants

Les désinfectants aux phénols et aux aldéhydes présentent des inconvénients majeurs. Les phénols sont toxiques et inefficaces contre les spores bactériennes ; un désinfectant supplémentaire est donc nécessaire. Les aldéhydes, efficaces contre tous les micro-organismes, sont extrêmement agressifs et ne sont sporicides qu'après une période de contact prolongée. Des pays ont déjà banni ou restreint l'utilisation de ces deux produits. **L'alcool à 70 % est largement utilisé.** Il agit sur les bactéries végétatives, a un temps de séchage court et ne laisse pas de résidus. Il est cependant impuissant contre les spores et doit donc être utilisé en rotation avec un sporicide. De plus, il ne peut être utilisé sur de vastes zones en raison des limites d'exposition de l'opérateur et des risques d'inflammabilité. Le mélange sans alcool d'un **composé d'ammonium quaternaire et de dioxyde de chlore stabilisé** est souvent la solution idéale. C'est un sporicide efficace en 5 minutes dans presque tous les environnements. Il est non toxique, inoffensif et non corrosif.

Etape 4 : Tester le désinfectant

Les données de validation fournies par le fabricant doivent être vérifiées, y compris l'activité sporicide, ce qui permettra de déterminer les tests restant à effectuer.

Etape 5 : Appliquer le désinfectant

Les impuretés doivent d'abord être éliminées avec un détergent neutre stérile afin que le désinfectant entre en contact avec tous les micro-organismes présents. Essuyer la surface permet de les éliminer plus facilement. Le désinfectant est disponible sous forme de concentrés (avec un balai laveur pour les grandes surfaces), de lingettes imprégnées pour les zones critiques, d'aérosols ou de pulvérisateurs prêts à l'emploi. Les systèmes de pulvérisation (avec embout ajustable) offrent des avantages sur les aérosols. Ils sont écologiques (sans gaz propulseur) et économiques (tout le liquide est distribué). Il existe pourtant un risque de réaspiration de l'air contaminé qui peut nuire à la stérilité du liquide³.

Un pulvérisateur à système fermé, le *SteriShield Delivery System*, permet maintenant de préserver l'intégrité du liquide tout au long de l'utilisation (12 mois après son ouverture). Il n'y a donc plus de risque de réaspiration de l'air contaminé dans la bouteille et donc de contamination du liquide. Depuis son lancement, ce système entièrement validé a été largement utilisé dans le monde entier et protège l'intégrité des alcools, biocides et détergents neutres stériles. Aucun échec de stérilité n'a été signalé parmi les 2 millions de bouteilles qui ont été vendues. Le système a été validé par un laboratoire de test indépendant et sous des conditions de validation rigoureuses (contrôles négatifs et positifs). L'utilisation d'un milieu nutritif pulvérisé à travers l'embout d'un pulvérisateur dans une salle propre de catégorie D est le plus grand défi ayant été présenté à un système fermé.

¹ D'après Karen ROSSINGTON, Directrice Marketing, Shield Medicare, info@shieldmedicare.com.

² BPF ou Bonnes pratiques de fabrication.

³ Un travail de validation réalisé par une unité agréée a prouvé qu'un pulvérisateur d'alcool pouvait être contaminé par des spores fongiques à peine 8 heures après son ouverture (Contamination Control at your Fingertips, Pharmaceutical Manufacturing International, Automne 1999).

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

----- CONSEILLERS ÉLUS ET CONSEILLERS A VIE* -----

A) MEMBRES DU BUREAU

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

B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

- Entraide : **Jean-Paul SALEUN**, Docteur en médecine
- Regain : Pr. **Marie-José SANSON-LE PORS**, Docteur en médecine
- Admissions : **Michel BERNADAC**, Docteur vétérinaire
- Finances : **Jean-Paul PENON**, Docteur en pharmacie
- Informatique et multimédia : **Philippe CRUAUD**,
Docteur en pharmacie
- Activités culturelles : **Andrée DEVILLECHABROLLE**,
Docteur en médecine
- Régionalisation : Pr. **Pierre SALIOU**, Docteur en médecine
- Bulletin : **Paulette DUC-GOIRAN**, Docteur en médecine

- Stagiaires et Relations internationales :
Mireille HONTEBEYRIE, Docteur en pharmacie
Christel DEPIENNE, Ingénieur agronome
- Annuaire : **Bernard VACHER**, Docteur vétérinaire*

C) AUTRES CONSEILLERS

- Pr. **Henri Michel ANTOINE**, Docteur en médecine*
- Pr. **Edith BAR-GUILLOUX**, Docteur ès sciences
- Pr. **Michel BARME**, Docteur en médecine
- Paul T. BREY**, Docteur ès sciences
- Damien CARLIER**, Docteur vétérinaire
- Philippe DESPRES**, Docteur ès sciences
- Robert DUMAS**, Docteur en pharmacie
- Valérie GUEZ**, Docteur ès sciences
- Maurice HUET**, Docteur en médecine
- Pierre INIGUEZ**, Docteur ès sciences
- Yvonne LE GARREC**, Docteur en pharmacie*
- Claude MARQUETTY-MECHALI**, Pharmacien
- Olivier PATEY**, Docteur en médecine
- Pr. **Alain PHILIPPON**, Docteur vétérinaire
- François POTY**, Docteur en médecine
- Jean-Yves RIOU**, Docteur en médecine
- Catherine de SAINT-SARGET**, Scientifique
- Françoise TAILLARD**, Docteur en médecine
- Jacques THÉBAULT**, Docteur en pharmacie*
- Daniel VIDEAU**, Docteur vétérinaire*
- Stephan ZIENTARA**, Docteur vétérinaire

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

Marie-Hélène MARCHAND, Directeur-délégué à la Communication

Isabelle SAINT GIRONS, Directeur de l'Enseignement

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

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

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

BIENFAITEURS

Nous remercions la Direction générale de l'Institut Pasteur,
ainsi que les nombreux amis qui contribuent généreusement au succès des activités de l'Association.

ADRESSE ET SECRÉTARIAT

AAEIP, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15

Tél. et télécopie : 01.43.27.72.37 - Tél. 01.45.68.81.65. Site Web : <http://www.pasteur.fr>, rubrique "Enseignement"
CCP : 13.387.59 D Paris

SECRÉTARIAT : Véronique CHOISY - courriel : vchoisy@pasteur.fr