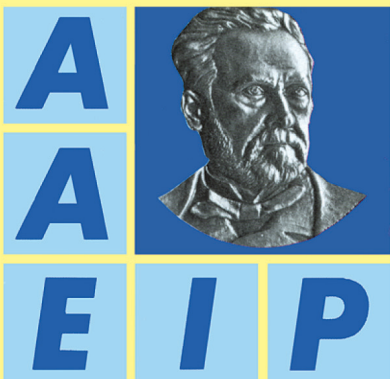


---

# ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

---



**DÉCEMBRE 2006**  
**Vol. 48 - N° 189**  
**AUTO-IMMUNITÉ**

---



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

## SOMMAIRE

<b>LE MOT DU PRÉSIDENT</b>	p. 158	● <b>Autour de l'Assemblée Générale 2006</b>	p. 183
<b>AUTO-IMMUNITÉ</b>		<i>Bernard EPARDEAU, avec la collaboration de James LEIX-COTE</i>	
● <b>LA SAGA DES LYMPHOCYTES B DANS L'AUTO-IMMUNITÉ</b>	p. 159	<b>HOMMAGE À BERNARD VACHER</b>	
<i>Pierre YOUINOU</i>		<i>Michel DUBOS</i>	p. 186
● <b>L'AUTO-IMMUNITÉ : UNE RÉGULATION DÉFAILLANTE DES ENZYMES DE RECOMBINAISON DES GÈNES D'IMMUNOGLOBULINES</b>	p. 162	<b>VIE DE L'AAEIP</b>	
<i>Christophe JAMIN</i>		* Programme "Regain" 2006-2007 (rappel)	p. 188
● <b>LES CELLULES T RÉGULATRICES ET LE LUPUS ÉRYTHEMATEUX DISSÉMINÉ</b>	p. 166	<b>NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR</b>	
<i>Véronique PARIETTI, Fanny MONNEAUX et Sylviane MULLER</i>		* Enseignement	p. 191
<b>VOYAGE EN CHINE (2<sup>ème</sup> partie)</b>	p. 172	* Thèses soutenues	p. 197
<i>Annette CATELLE, Claudine BUCHER, Michel DUBOS, avec la contribution de Françoise TAILLARD et de Michel VERGES</i>		* Recherche	p. 198
<b>ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2006</b>		* International	p. 199
● <b>Émile ROUX : une double compétence</b>	p. 180	<b>INFORMATIONS</b>	p. 200
<i>Annick PERROT</i>		<b>LIVRES</b>	
● <b>Quelques souvenirs des années 1920 en hommage à Émile ROUX</b>	p. 182	● Nos lectures	p. 202
<i>Jacques BESSON</i>		● Parutions récentes	p. 202
		<b>ENCART RÉDACTIONNEL</b>	
		● Bilan des JIB 2006	p. 203
		<b>CONSEIL D'ADMINISTRATION4 BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT</b>	p. 204

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

Cotisation annuelle (2007) .....	27 euros
Abonnement (2007) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association .....	41 euros
Abonnement d'un an : 2007 (4 numéros) pour les non membres .....	53 euros
Prix du numéro .....	13 euros

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

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

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

La revue comprend 48 pages

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0 310 G 86175 - Dépôt légal 4<sup>ème</sup> trimestre 2006

Conception-Edition : OPAS RCS Paris B 333 953 123

41, rue Saint-Sébastien - 75011 PARIS - Tél. 01 49 29 11 20

Editeur Conseil : J.P. KALFON - Impression : Artis / Edgar



## LE MOT DU PRÉSIDENT

### L'AAEIP aux Journées internationales de Biologie 2006

L'édition 2006 des Journées internationales de Biologie (JIB), qui s'est tenue du 8 au 10 novembre au CNIT de Paris-La Défense, a offert à ses visiteurs la présence d'un nouveau stand associatif, celui de l'AAEIP.



*Le stand de l'AAEIP aux JIB 2006*

La décision de participer à cette manifestation n'a été prise que tardivement, trop tardivement pour que l'AAEIP puisse figurer dans le catalogue des exposants ; fort heureusement, le plan général du Salon illustre parfaitement l'emplacement de notre stand. Les brefs délais dont nous disposions (et le souci de préserver au maximum la trésorerie de l'Association !) n'ont pas permis d'élaborer un décor sophistiqué, mais la simplicité du cadre a été largement compensée par la chaleur de l'accueil.

Je me dois ici d'adresser mes très vifs remerciements aux huit membres de l'AAEIP et à notre secrétaire qui se sont relayés durant ces trois journées pour animer notre espace publicitaire, ainsi qu'à ceux qui en ont assuré la préparation et la logistique.

Notre présence au Salon des JIB 2006 illustre l'effort qu'accomplit l'AAEIP en matière de communication. S'il est prématuré de vouloir évaluer, à ce jour et avec précision, le "retour sur investissement" de cette stratégie, le bilan apparaît d'ores et déjà plutôt satisfaisant. Citons, parmi nos résultats

positifs, la prise de contacts pour faire connaître (ou rappeler à certains...) l'existence de l'Association, ses objectifs et ses actions, la rentrée de cotisations, l'enregistrement de nouvelles adhésions et de nouveaux abonnements extérieurs, la vente de Bulletins, l'établissement d'accords avec certaines revues médicales pour l'insertion réciproque d'encarts rédactionnels destinés à mieux faire connaître le partenaire, l'identification d'annonceurs publicitaires potentiels pour le Bulletin...

L'expérience mérite d'être renouvelée, en consentant à ce que l'AAEIP y consacre quelques moyens supplémentaires et en comptant à nouveau sur le dévouement de certains d'entre vous pour promouvoir notre Association et les valeurs qui l'animent.

Nous invitons vivement ceux d'entre vous résidant en province à nous informer de la tenue de certains congrès et salons où notre Association gagnerait à être représentée. Votre contribution et celle des collègues de la région serait bien évidemment sollicitée, et bénéficierait du soutien logistique de l'AAEIP. Il est indispensable que chacun ait conscience du fait que l'image de marque et le devenir de l'Association sont en partie liés à des actions régionales qui relaient ou complètent celles d'un petit groupe francilien. Seule, l'implication de tous assurera le maintien du dynamisme et du rayonnement de l'AAEIP.

Michel DUBOS

*Le Comité de rédaction du Bulletin se joint à moi  
pour vous présenter  
nos meilleurs souhaits pour l'année 2007.*

## LA SAGA DES LYMPHOCYTES B DANS L'AUTO-IMMUNITÉ

Pierre YOUINOU<sup>1</sup>  
Faculté de Médecine, Brest

Le monde des lymphocytes est en effervescence. Des principes apparemment intangibles sont contestés et les tâches distribuées selon une nouvelle logique. Ainsi, le manichéisme des lymphocytes T (LT) a fait long feu : ils étaient répartis en TCD4<sup>+</sup> intervenant dans un sens positif et en TCD8<sup>+</sup> intercédant dans un sens négatif. Ce n'est plus vrai puisque le concept de TCD8 suppresseurs a volé en éclats pendant que celui des TCD4 régulateurs s'imposait. On parle même de lymphocytes B (LB) régulateurs.

En effet, les LB font l'objet d'une véritable révolution. On a longtemps considéré qu'ils ne produisaient leurs effets que sous la férule des LT. Et encore... étaient-ils limités, ces effets ! Ils bénéficient maintenant de toutes les attentions des chercheurs. Dans les cuisines de l'immunologie, le LB n'était qu'un gâte-sauce, il s'est mué en maître queux.

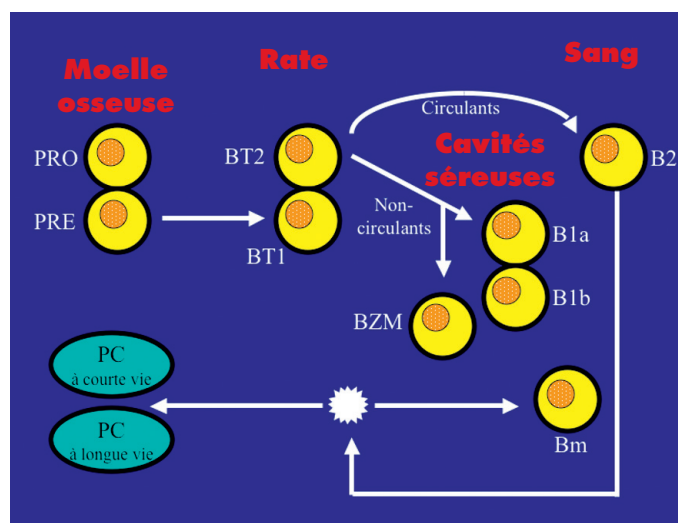
Les responsabilités qui leur incombent ont été élargies puisqu'ils ne se contentent plus de fabriquer des anticorps (Ac). Une série d'expériences brillantissimes le suggère. La souris prédisposée au lupus érythémateux disséminé (LED) souffre bien d'une glomérulonéphrite à LT. Et pourtant, ce sont ses LB qui ont été manipulés pour exprimer leurs Ac, même s'ils ne les sécrètent pas [2]. De ce fait, leur degré de culpabilité dans la genèse des maladies auto-immunes a été revu à la hausse.

Ils ont, depuis lors, été crédités de fonctions diverses. Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes (Ag) aussi efficaces que les monocytes ou que les cellules dendritiques. D'ailleurs, ces dernières ne s'épanouissent et les organes lymphoïdes secondaires qui les abritent ne s'organisent qu'en présence de la lymphotoxine  $\beta$ , puis de la lymphotoxine  $\alpha$  des LB. Même le truisme du partage des LT helper (Th) entre Th1 qui sécrètent par exemple de l'interféron (IFN) $\gamma$  et de l'interleukine (IL)-2 et Th2 qui sécrètent par exemple de l'IL-4 et de l'IL-6, a été adapté au profit des LB. On admet depuis longtemps qu'un LB naïf mûrit en B effecteur (Be)1, producteur d'IFN $\gamma$  et d'IL-2 quand il coopère avec un Th1, et en Be2, producteur d'IL-4 et d'IL-6 quand c'est avec un Th2. On s'est aperçu que cette séquence pouvait être inversée : un LT naïf se polarise en Th1 en présence d'un Be1 et devient un Th2 en présence d'un Be2. Dans les maladies auto-immunes, on assiste à une rupture de cet équilibre entre LT et LB, Th1 et Th2, et Be1 et Be2. Cette instabilité ne cause pas l'auto-immunité, mais amplifie l'effet de ses vraies causes [4]. Tant et si bien que l'importance des LB dans l'approvisionnement du système en cytokines est maintenant reconnue par tous les auteurs. Il est même possible que ce soit

l'un des mécanismes auxquels recourent les LB quand ils tiennent le rôle inattendu de LB régulateurs [7].

Leurs prérogatives se multipliant, ces lymphocytes se sont éparpillés en de multiples populations et sous-populations [6]. Une fois nantis de *B-cell Ag receptors* (BCR) fonctionnels, les LB immatures quittent la moelle osseuse pour gagner la rate sous forme de LB transitionnels, de type 1, puis de type 2, puis éventuellement de type 3 (Fig. 1).

Ces LB transitionnels s'engagent dans la voie des LB de la zone marginale (BZM) ou dans celle des LB matures (Bm) des follicules lymphoïdes. Ceux-ci sont encore primaires ; ils ne deviennent secondaires qu'une fois que ces LBm ont comblé les follicules lymphoïdes de centres germinatifs (CG). Bref, ils deviennent BZM ou Bm, selon l'affinité de l'Ag et sous l'effet de facteurs de transcription comme Notch-2. Néanmoins, il est



**Figure 1 : Représentation schématique de l'ontogenèse des lymphocytes B (LB).** Les LB immatures de la moelle osseuse (pro et pré lymphocytes B) deviennent des LB transitionnels (LT) de type 1 (BT1) puis de type 2 (BT2) quand ils colonisent les organes lymphoïdes secondaires. Ces lymphocytes transitionnels s'y répartissent entre LT circulants et non circulants :

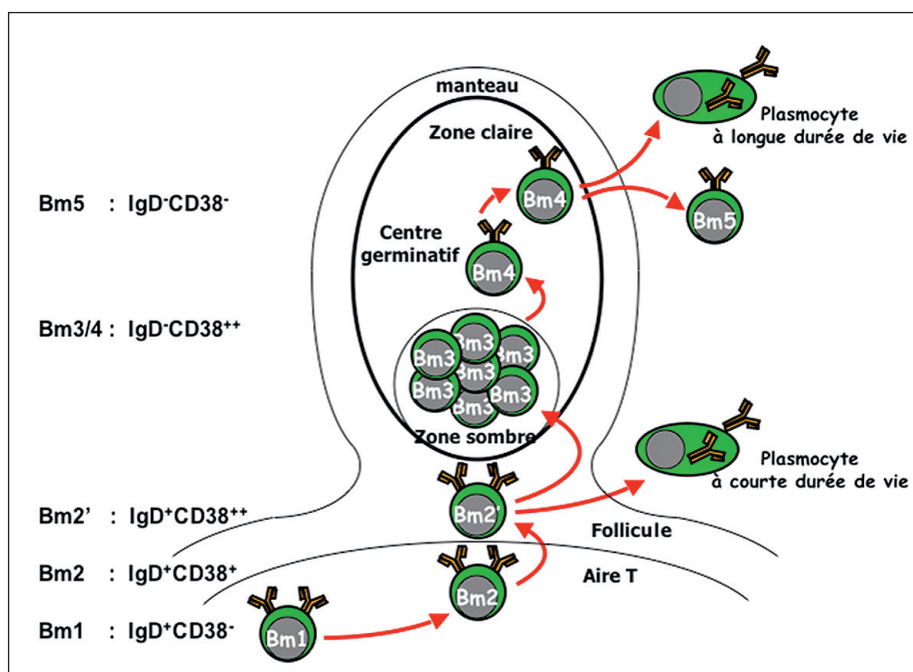
- les cellules qui ne circulent pas sont les LB1 des cavités séreuses (B1a et B1b) et LB de la zone marginale des follicules lymphoïdes (BZM) ;
- les cellules qui circulent sont les LB2 ; ils transitent par les centres germinatifs (CG) où, de B matures (Bm)1 à Bm5, ils finissent sous forme de LB à mémoire et de plasmocytes(PC), à courte vie sur place, et à longue vie dans la moelle osseuse.

<sup>1</sup> Cours IP (1979). Laboratoire d'Immunologie, CHU, BP 824, 29609 Brest Cedex. Tél : 02-98-22-33-84 Téléc. : 02-98-22-38-47 Courriel : youinou@univ-brest.fr

<sup>2</sup> Voir glossaire à la fin de l'article.



possible que certains BZM proviennent des CG puisque les gènes des parties variables de leurs immunoglobulines portent des mutations, en l'absence d'*activation-induced cytidine deaminase*, ou qu'à l'inverse, certains Bm émanent de la ZM puisque la sphingosine 1-phosphate, pour laquelle ils expriment des récepteurs, leur permet de résister à l'attraction exercée par la *B-cell attracting chemokine* à partir des CG. Une fois accueillis dans ces CG, les LB franchissent plusieurs étapes définies en fonction des densités respectives d'IgD et de CD38 sur leur membrane. On voit apparaître successivement les Bm1 naïfs, activés en Bm2 face à des **plasmocytes à courte durée de vie**, les Bm2' fondateurs de CG, les Bm3 centroblastes de la zone sombre, les Bm4 centrocytes de la zone claire et les Bm5 mémoires ou les **plasmocytes à longue durée de vie** qui retournent dans la moelle osseuse (Figure 2).



**Figure 2 : Évolution de la maturation des lymphocytes B (LB) au sein des centres germinatifs.** les LB mature (Bm) naïfs Bm1 (IgD+ CD38) sont activés par la rencontre avec leur antigène en Bm2 (IgD+ CD38+) face à des plasmocytes à courte durée de vie. Ils poursuivent leur maturation en Bm2' (IgD+ CD38++) fondateurs de centre germinatifs. A l'intérieur, les Bm3 centroblastes (IgD- CD38++) prolifèrent dans la zone sombre, évoluent en Bm4 centrocytes (IgD- CD38++) vers la zone claire pour terminer leur maturation, soit en Bm5 mémoires (IgD- CD38-) soit en plasmocytes à longue durée de vie qui retournent dans la moelle osseuse en traversant la zone du manteau folliculaire.

Les LB peuvent se diversifier en fonction d'autres critères. Par exemple, ils se séparent en cellules B2, qui représentent les LB tels qu'on les connaît (les LB conventionnels) et en cellules B1, qui correspondent à des LB particuliers. Ceux-ci possèdent deux caractéristiques : ils sécrètent des Ac peu affins, mais polyspécifiques, et ce sont eux qui s'accumulent dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC) parce qu'ils résistent à l'apoptose à laquelle ils étaient promis. Ces cellules se distinguent, elles-mêmes, en B1a qui sont CD5-positives et en cellules B1b qui sont CD5-négatives. On a longtemps ratiociné sur

le fait de savoir si l'expression de CD5 ne faisait que traduire l'activation momentanée de n'importe quel LB ou si les cellules B1a appartenaient à une lignée autonome, mais étaient acculées à l'auto-renouvellement car les progéniteurs de cette lignée étaient éphémères. Il est probable que coexistent les deux catégories de B1a. En effet, il est facile de faire exprimer la molécule CD5 par un LB2 (la thèse de l'activation correspond donc à la réalité), et les LB1 ne sont pas reconstitués par des cellules souches de type LB2 (la conception de la lignée autonome est donc authentifiée). Le gène de CD5 a le choix entre deux exons 1 [10], l'un codant pour une molécule transportable jusqu'à la membrane puisque armée d'un peptide leader et l'autre pour une protéine dénuée de peptide leader et donc retenue dans le cytoplasme.

- Aussi, l'un des variants de la protéine peut-il se substituer à l'autre ; ce qui renforce l'**activation** comme interprétation mais pose le problème de la régulation de cet épissage alternatif. Ce sont les **LB CD5 acquis**.
- Quant au **concept de lignée autonome**, sa réalité vient d'être confirmée par la découverte d'un progéniteur qui serait l'apanage des cellules B1 [6]. Ceux-là, ce sont les **LB CD5 innés**.

On mesure l'importance que revêtent les LB dans le phénomène de la tolérance. Leur "tolérisation" mobilise plusieurs mécanismes, la préférence pour l'un ou pour l'autre dépendant de l'affinité de l'auto-Ag pour son récepteur BCR. Si elle est élevée, la cellule est vouée à l'apoptose. Si elle est modérée, elle a le choix entre supporter l'anergie (elle se soumet) et changer son récepteur BCR (elle se démet). On parle d'**édition** dans les organes lymphoïdes primaires, et de **révision** dans les organes lymphoïdes secondaires. C'est la raison pour laquelle le recrutement d'une phosphatase par une molécule CD5 exprimée dans ce but au cœur des CG [7] hausse le seuil de réponse du récepteur d'Ag et le soustrait à l'apoptose en déphosphorylant l'une des phosphatases de la cascade transductionnelle. Ce dernier mécanisme confère une certaine légitimité aux LB CD5+ acquis.

La défaillance de n'importe laquelle de ces réactions encourage à l'auto-immunité. D'autant plus que des anomalies intrinsèques ou extrinsèques supplémentaires ont été décrites.

- Le dysfonctionnement est **intrinsèque** quand c'est une prolongation d'un séjour des BCR dans les radeaux lipidiques de la membrane des LB [9]. Ce sursis exagère l'activation des LB qui en bénéficient. Ces microdomaines de la membrane cellulaire sont riches en sphingosine et en cholestérol. Quand le LB est au repos, son BCR est retenu en dehors des radeaux ; quand il est activé, il y est transloqué. Une telle perturbation a été



observée dans le LED, et confirmée dans le syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) primaire.

- En revanche, le dysfonctionnement est **extrinsèque** quand il résulte de l'excès de l'une des cytokines dont l'effet prédomine sur les LB [3], en particulier BAFF (pour *B-cell activating factor of the tumor necrosis factor family*) et APRIL (pour *a proliferation-inducing ligand*). Sont de nouveau concernés le LED, la polyarthrite rhumatoïde (PR) et le SGS primaire.

Par-delà l'amélioration des connaissances, ces découvertes ont débouché sur une nouvelle conception thérapeutique des maladies auto-immunes [10]. D'abord et avant tout, il s'agit des Ac anti-LB (en particulier l'Ac anti-CD20 dont le chef de file est le rituximab<sup>3</sup>). Ses effets sont prometteurs, non seulement dans la LLC, mais également dans les maladies auto-immunes systémiques comme le LED, la PR et même le SGS primaire.

**Remerciements.** L'aide de Cindy SÉNÉ pour rédiger cet éditorial m'a été précieuse.

## GLOSSAIRE

CD : classe de différenciation

CD20 : molécule spécifique de la lignée des lymphocytes B

CD38 : ADPR Cyclase. (Adenosine Diphosphate Ribose Cyclase) Antigène exprimé sur les cellules lymphocytaires et myélocytaires.

CD5 : glycoprotéine présente sur toutes les cellules T matures, les thymocytes, des cellules  $\beta$  immatures et une sous-population de cellules B matures.

LB : Lymphocytes B

LED : lupus érythémateux disséminé

LLC : la leucémie lymphoïde chronique

PR : polyarthrite rhumatoïde

SGS : syndrome de Gougerot-Sjögren

## BIBLIOGRAPHIE

1. BOSSEN C, SCHNEIDER P. BAFF, APRIL and their receptors : structure, function and signaling. *Semin Immunol* 2006, **18**, 263-275.
2. CHAN OT, HANNUM LG, HABERMAN AM, *et al.* A novel mouse with B cells but lacking serum antibody reveals an antibody-independent role for B cells in murine lupus. *J Exp Med* 1999, **189**, 1639-1648.
3. EDWARDS JCW, Cambridge G. B-cell targeting in rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Nat Rev Immunol* 2006, **6**, 394-403.
4. HARRIS DP, HAYNES L, SAYLES PC, *et al.* Reciprocal regulation of polarized cytokine production by effector B- and T- cells. *Nat Immunol* 2000, **1**, 475-482.
5. HILLION S, SARAUX A, YOUINOU P, *et al.* Expression of RAGs in peripheral B cells outside germinal centers is associated with the expression of CD5. *J Immunol* 2005, **174**, 5553-5561.
6. LE POTTIER L, DEVAUCHELLE V, PERS JO, *et al.* The mosaic of B-cell subsets. *Autoimmun Rev* 2006, sous presse
7. MIZOGUCHI A, BHAN AK. A case for regulatory B-cells. *J Immunol* 2006, **176**, 705-710.
8. MONTECINO-RODRIGUEZ E, LEATHERS H, DORSHKIND K. Identification of a B-1 B-cell-specified progenitor. *Nat Immunol* 2006, **7**, 293-301.
9. PIERCE SK. Lipid rafts and B-cell activation. *Nat Rev Immunol* 2002, **2**, 96-105.
10. RENAUDINEAU Y, HILLION S, SARAUX A, *et al.* An alternative exon 1 of the CD5 gene regulates CD5 expression in human B lymphocytes. *Blood* 2005, **106**, 2781-2789.

<sup>3</sup> Le rituximab est le nom d'un anticorps monoclonal thérapeutique anti-CD20, utilisé couramment chez l'homme dans le traitement de certaines leucémies et lymphomes et, plus récemment, dans certaines pathologies auto-immunes. Cet anticorps entraîne la suppression chez le patient des clones de lymphocytes B malins ou auto-immuns car ils expriment le CD20.



## L'AUTO-IMMUNITÉ : UNE RÉGULATION DÉFAILLANTE DES ENZYMES DE RECOMBINAISON DES GÈNES D'IMMUNOGLOBULINES

Christophe JAMIN  
Centre Hospitalier Universitaire, Brest<sup>1</sup>

### RÉSUMÉ

Le développement des lymphocytes B dans la moelle osseuse est régulé par les enzymes de recombinaison des gènes d'immunoglobulines RAG1 et RAG2. Elles permettent la synthèse d'anticorps fonctionnels qui sont susceptibles de présenter un caractère auto-réactif. L'émergence de cellules B auto-réactives est empêchée grâce à une délétion par apoptose, un blocage par anergisation, ou par la synthèse d'un nouveau récepteur d'antigène, processus d'édition du récepteur consécutif à la ré-expression de RAG1 et de RAG2. En périphérie, les hypermutations somatiques au cours des réponses au sein des centres germinatifs peuvent générer une auto-réactivité ou bien des cellules dont l'affinité de leur récepteur a baissé. La délétion par apoptose et la révision du récepteur grâce aux enzymes RAG1 et RAG2 régulent ces lymphocytes. Enfin, la présence de cellules exprimant les RAGs en dehors des centres germinatifs, en association avec l'expression de CD5, suggère qu'un nouveau point de contrôle de tolérisation, mettant en jeu les recombinaisons des gènes d'immunoglobulines est susceptible de moduler l'auto-réactivité. La déficience des mécanismes de tolérance centraux et périphériques sous la dépendance des enzymes RAGs pourrait contribuer à la différenciation terminale de cellules B auto-réactives des pathologies auto-immunes.

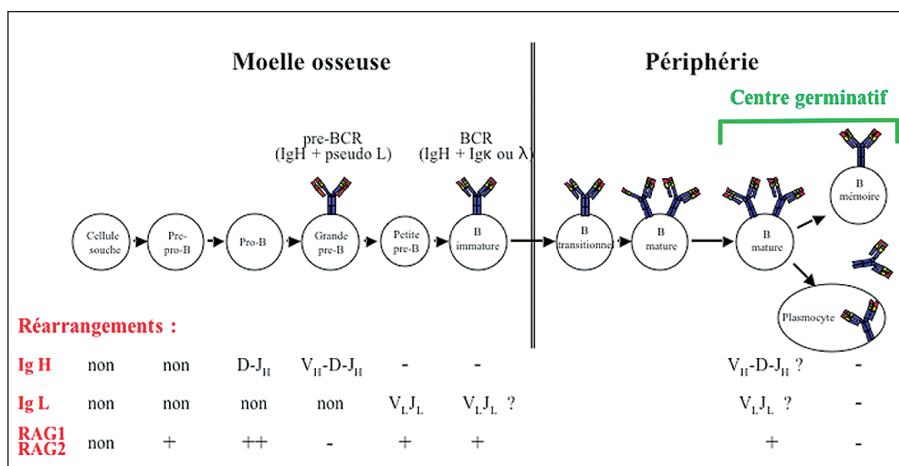
## I. LE DÉVELOPPEMENT DES LYMPHOCYTES B

### A. LA MISE EN PLACE DU RÉPERTOIRE

#### 1. Les enzymes de recombinaison

Dans la moelle osseuse, les lymphocytes B passent par différentes étapes de maturation au cours desquelles sont synthétisées les chaînes lourdes (IgH) et les chaînes légères (IgL) des immunoglobulines qui vont s'associer pour constituer le récepteur à l'antigène (BCR). Le processus commence par le réarrangement sur le chromosome 14 des gènes V, D et J codant pour la chaîne lourde aux stades pré-B II est suivi par le réarrangement des gènes V et J sur le chromosome 2 codant pour la chaîne légère kappa, ou sur le chromosome 22 codant pour la chaîne légère lambda (Fig. 1).

Les mécanismes de recombinaison des gènes d'immunoglobulines sont sous le contrôle de deux enzymes codées par les *Recombination Activating Genes* (RAG) : RAG1 et RAG2. Ce sont ces enzymes qui assurent la spécificité des coupures de l'ADN dans les loci des gènes d'immunoglobulines et, de ce fait, ordonnent les processus de recombinaison.



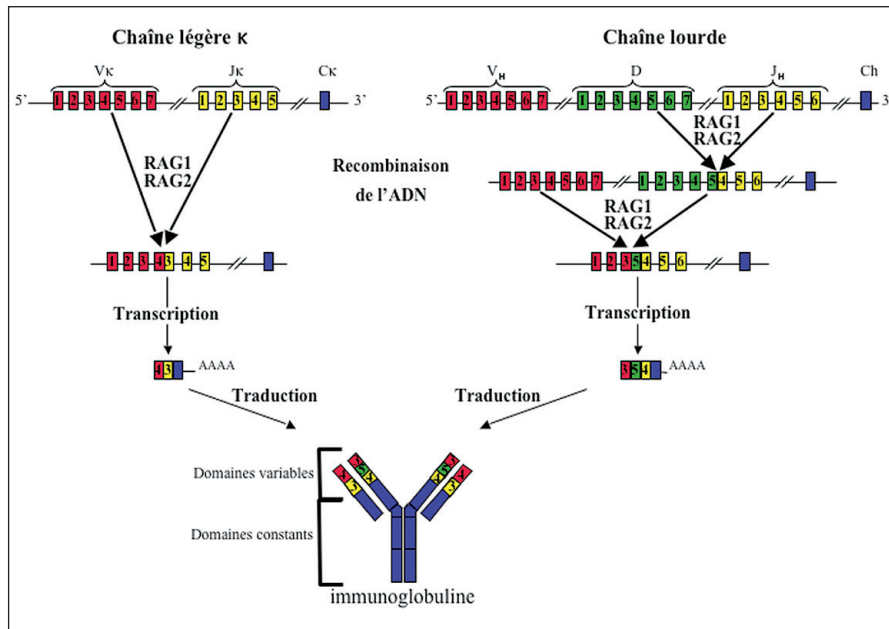
**Figure 1. Ontogenèse des lymphocytes B.** Aux différents stades de développement des lymphocytes B qui sont représentés est associé le statut de réarrangements des gènes codant pour la chaîne lourde (IgH) et la chaîne légère (IgL) des immunoglobulines. L'intensité d'expression des enzymes de recombinaison RAG1 et RAG2 est indiquée. (BCR pour B Cell Receptor).

#### 2. La diversité du répertoire

La détermination de l'activité des enzymes RAG1 et RAG2 étant aléatoire, chaque recombinaison, c'est-à-dire chaque association VDJ et VJ, engendrera une spécificité de reconnaissance de l'immunoglobuline pour un antigène donné (Fig. 2).

Ainsi, chez l'homme, la diversité de recombinaisons pour la chaîne lourde s'élève à 6000 possibilités combinatoires

<sup>1</sup> Laboratoire d'Immunologie, Centre Hospitalier Universitaire, Brest, France. Tél : 02 98 22 33 84, téléc. : 02 98 22 38 47. Courriel : christophe.jamin@univ-brest.fr



**Figure 2. Synthèse d'une immunoglobuline.** Les réarrangements des gènes codant pour la chaîne légère kappa (à gauche) et la chaîne lourde (à droite) sont sous le contrôle des enzymes RAG1 et RAG2. Après recombinaison, l'ADN est transcrit en ARNm, lui-même traduit en protéine. Les domaines variables de l'immunoglobuline, conférant la spécificité de reconnaissance de l'antigène, sont codés respectivement par les réarrangements  $V_{\kappa}J_{\kappa}$  et  $V_{H}DJ_{H}$ , et les domaines constants par les gènes  $C_{\kappa}$  et  $C_{H}$ .

(40  $V_{H}$  x 25 D x 6  $J_{H}$ ). Pour les chaînes légères  $\kappa$  ou  $\lambda$ , l'absence de gènes D réduit le nombre de combinaisons possibles à (40  $V_{\kappa}$  x 5  $J_{\kappa}$ ) + (30  $V_{\lambda}$  x 4  $J_{\lambda}$ ), soit 320. Au total, les processus de réarrangements primaires induits par RAG1 et RAG2 peuvent donc générer près de  $2.10^6$  spécificités antigéniques différentes, permettant le développement de réponses immunitaires efficaces contre un très large panel d'éléments potentiellement pathogènes.

## B. L'ACQUISITION DE LA TOLÉRANCE

### 1. La prépondérance de l'auto-réactivité

Une étude récente, réalisée chez l'homme, a démontré l'importance des points de contrôle dans la moelle osseuse et en périphérie, ayant pour objectif l'élimination des cellules B auto-réactives et poly-réactives, c'est-à-dire la mise en place de la tolérance [14]. Chez un donneur sain, plus de 75% des clones au stade pré-B présentent une auto-réactivité et 55% une poly-réactivité. Au stade B immature, en revanche, il ne reste que 43% de cellules auto-réactives et seulement 7% de poly-réactives. Autrement dit, alors que les  $3/4$  des clones générés sont potentiellement dangereux, un mécanisme de sélection centrale permet d'en éliminer la plupart. Il en reste cependant en périphérie au stade B transitionnel. L'analyse des cellules matures naïves révèle qu'un deuxième point de contrôle permet de poursuivre l'acquisition de la tolérance puisque seulement 20% d'entre elles sont auto-réactives et 4% poly-réactives. Ce mécanisme de sélection, avant l'entrée des cellules dans les centres germinatifs, permet de restreindre les risques de développement de réactions immunitaires inappropriées et dangereuses pour l'organisme.

### 2. L'importance des enzymes de recombinaison

Chez la souris, près de 47% des lymphocytes B lambda+, c'est-à-dire qui ont subi des réarrangements des gènes lambda, présentent aussi des signes de recombinaisons au niveau du locus kappa [12]. De même, presque toutes les cellules B lambda+ humaines ont subi des réarrangements des gènes kappa [2]. De toute évidence, l'activité des enzymes RAG1 et RAG2 n'était pas définitivement stoppée au stade pré-B. De fait, une nouvelle vague d'expression s'observe au stade B immature pour déclencher l'édition du récepteur, processus de tolérance qui permet de générer un nouveau BCR avant d'envisager une délétion clonale par apoptose ou une inhibition par anergie. C'est l'affinité de l'auto-antigène associée aux signaux induits par le BCR qui conditionnera le choix du mécanisme de tolérance [11]. Ainsi, une forte stimulation du BCR déclenchera une réponse apoptotique, une stimulation intermédiaire favorisera l'édition du récepteur, tandis qu'une faible stimulation entraînera la cellule dans un état d'anergie.

## II. LE DÉVELOPPEMENT DES RÉPONSES IMMUNITAIRES

### A. UNE MATURATION TRÈS FINE DES LYMPHOCYTES B

#### 1. Les stades de maturation

Lorsqu'il rencontre l'antigène dont il est spécifique, le **lymphocyte B mature naïf** entre dans les dernières étapes de sa maturation, dont le but ultime est qu'il se transforme en cellule sécrétrice d'anticorps efficaces dans la neutralisation de l'antigène initiateur. L'activation antigénique provoque une intense prolifération qui s'accompagne d'hypermutations somatiques au niveau des segments géniques codant les parties variables du BCR. La cellule, appelée **centroblaste**, se situe alors dans la zone sombre du centre germinatif en cours de formation. Elle migre ensuite vers la zone claire où elle subira un phénomène de sélection positive. En effet, devenue **centrocyte**, elle entre en contact avec les cellules dendritiques folliculaires et les lymphocytes T helper pour terminer sa différenciation en plasmocyte ou en B mémoire.

#### 2. Sélection positive des clones efficaces

Cette différenciation terminale suppose que le BCR exprimé par le centrocyte n'ait rien perdu de sa capacité à interagir avec l'antigène présenté par les cellules dendritiques folliculaires. Pourtant, le processus d'hypermutations somatiques peut engendrer des modifications d'affinité, voire, dans le pire des cas, des changements de spécificité et l'apparition d'auto-réactivité. Les clones présentant un BCR d'affinité amoindrie ne seront plus protégés des signaux pro-apoptotiques en provenance des lymphocytes T. Seuls, les clones interagissant fortement avec les cellules dendritiques folliculaires seront épargnés et sélectionnés positivement.





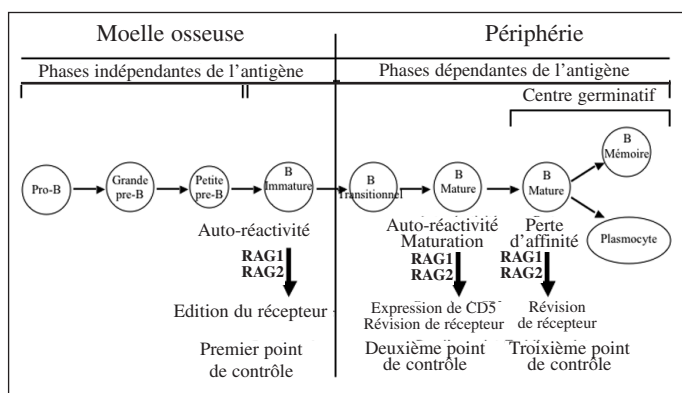
## B. LA SPÉCIFICITÉ ANTIGÉNIQUE N'EST PAS DÉFINITIVE

### 1. Les enzymes de recombinaison, encore elles

Plusieurs observations réalisées chez la souris ont mis en évidence la présence de cellules exprimant RAG1 et RAG2 à l'intérieur même des centres germinatifs [5]. Contre toute attente, il semble donc que la spécificité de reconnaissance antigénique ne soit pas définitive, même après déclenchement de la réponse immunitaire par l'antigène inducteur. Dans les cas où l'affinité du récepteur a partiellement diminué, les centrocytes percevront des signaux, certes insuffisants pour une sélection positive, mais suffisamment intenses pour éviter une apoptose. Une ré-expression des enzymes RAG1 et RAG2 sera alors permise, favorisant un réarrangement secondaire périphérique des gènes d'immunoglobulines. Ce n'est pas tant un processus de tolérisation qui se met en place mais, plutôt, la possibilité pour le centrocyte de générer un nouveau récepteur à l'antigène de plus forte affinité, lui donnant l'opportunité d'être sélectionné positivement.

### 2. Il se passe des choses en dehors des centres germinatifs

Différentes observations réalisées, cette fois, chez l'homme ont suggéré la présence de cellules B matures exprimant RAG1 et RAG2 à l'extérieur des centres germinatifs [6]. Curieusement, la co-expression de ces deux enzymes semble restreinte aux lymphocytes B qui possèdent la molécule CD5 à leur surface. Ce récepteur est connu pour réguler les signaux transmis par le BCR [1]. Nos observations *in vitro* ont permis de conclure qu'une activation des lymphocytes est indispensable à l'induction de la molécule CD5 et que, conjointement,



**Figure 3. Les points de contrôle de la tolérance.** La ré-expression des enzymes RAG1 et RAG2 dans la moelle osseuse provoque l'édition du récepteur face à une auto-réactivité. En périphérie, elle entraîne une révision du récepteur associée à l'expression de CD5 en dehors des centres germinatifs, permettant la régulation de l'auto-réactivité et la maturation de la cellule. A l'intérieur des centres germinatifs, la révision du récepteur par les enzymes RAG1 et RAG2 répond à une perte d'affinité pour l'antigène après le processus d'hypermutation somatique.

l'expression des enzymes RAG1 et RAG2 peut être provoquée chez 25% de ces cellules en périphérie. Un nouveau point de contrôle semble donc apparaître à ce stade (Fig. 3).

En fonction de son affinité, le BCR peut entraîner l'expression de CD5, augmentant son seuil de signalisation. En conséquence, la diminution de ses signaux favoriserait l'expression de

RAG1 et de RAG2, et la révision du récepteur, avant l'entrée des cellules dans les centres germinatifs. S'agit-il du point de contrôle qui permet l'évincement des clones auto- et poly-réactifs entre les stades B transitionnels et B matures [14] ? Des expériences complémentaires seront nécessaires pour pouvoir l'affirmer.

## III. LE CAS DES MALADIES AUTO-IMMUNES

### A. DES POINTS DE CONTRÔLE DÉFECTUEUX

#### 1. Les constats de départ

L'importante contribution du processus d'édition du récepteur dans l'induction et le maintien de la tolérance suggère fortement qu'une déficience des recombinaisons des gènes d'immunoglobulines ou bien encore, une expression aberrante des protéines RAGs, participe au développement d'un répertoire auto-immun. De fait, des modèles murins de lupus présentent une édition du récepteur fonctionnelle mais sans disparition du BCR auto-réactif transgénique [9]. Les cellules exprimant le transgène se retrouvent avec deux BCR dont l'un n'est plus auto-réactif. Si ces cellules sont localisées dans la zone marginale de la rate où elles ne produisent pas d'auto-anticorps chez des souris normales, elles se différencient en cellules sécrétrices d'auto-anticorps chez des souris lupiques MRL lpr/lpr. La dilution de l'auto-réactivité suite à l'édition du récepteur n'est pas efficace chez les souris lupiques. Par ailleurs, des recombinaisons anormales mettant en jeu deux gènes D au niveau des réarrangements secondaires des chaînes lourdes ont également été observées chez les souris MRL [8]. Ces recombinaisons aberrantes contribueraient à l'apparition de l'auto-immunité.

#### 2. Des déficiences sont hétérogènes

Des publications récentes [15, 13] concernant les déficiences des points de contrôle chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé et de polyarthrite rhumatoïde éclairent d'un jour nouveau les processus de tolérisation au cours des maladies auto-immunes. En effet, le premier point de contrôle central s'avère partiellement efficace chez deux des trois patients lupiques analysés, puisqu'il ne reste que 16% de lymphocytes B transitionnels poly-réactifs (contre 7% chez le donneur sain). En revanche, il est totalement défectueux chez le troisième, où 52% de ces lymphocytes présentent toujours une poly-réactivité. Quant à la fréquence des cellules B matures auto-réactives, elle varie de 35 à 50% chez les 3 patients lupiques contre 20% chez le donneur sain. En d'autres termes, le deuxième point de contrôle périphérique est déficient chez tous les patients analysés. Il ressort de cette étude une anomalie des processus de tolérisation centrale et périphérique au cours du lupus érythémateux disséminé. Cependant, ces anomalies semblent hétérogènes d'un patient à l'autre [15]. Le même type d'analyse réalisée chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde indique que des anomalies de tolérance apparaissent également mais de façon plus homogène entre patients. Ainsi, tous présentent une carence des points de contrôle central et périphérique. Il persiste alors en circulation 35 à 52% de lymphocytes B matures auto-réactifs entraînant la



production d'auto-anticorps parmi lesquels des anticorps anti-IgG et anti-peptides citrullinés caractéristiques de la polyarthrite rhumatoïde [13].

## B. LES ENZYMES DE RECOMBINAISON EN ACCUSATION

### 1. Les processus de réarrangements ne sont plus contrôlés

Bien que les études citées plus haut ne fassent pas mention des mécanismes précis en cause lors des anomalies de tolérance, les processus faisant appel aux enzymes RAG1 et RAG2 peuvent être suspectés. En effet, alors que moins de 3% des lymphocytes B périphériques d'un donneur sain co-expriment RAG1 et RAG2, 8% des cellules B circulantes de patients lupiques le font [4]. D'autre part, si ces lymphocytes ne sont pas détectables chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, on les trouve à des fréquences élevées dans le tissu synovial de ces malades [16], où un tiers d'entre eux présente une révision du récepteur des chaînes légères kappa. Les réarrangements secondaires sont donc probablement impliqués dans la synthèse locale d'auto-anticorps. De plus, près de 8% des clones B du tissu synovial des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent également des réarrangements  $V_HDJ_H$  générés par révision du récepteur [7]. L'ensemble de ces observations suggère fortement que des recombinaisons secondaires mal régulées se déroulent au sein des centres germinatifs ectopiques du tissu synovial des malades et contribuent à l'émergence de cellules productrices d'auto-anticorps.

### 2. Une nouvelle hypothèse

À la lumière de ces informations, il est tentant d'émettre l'hypothèse selon laquelle le processus de tolérisation périphérique associant l'expression de la molécule CD5 en dehors des centres germinatifs pourrait être déficient au cours des maladies auto-immunes. Confortant cette hypothèse, il s'avère que les lymphocytes B-CD5+ des patients lupiques ont une très forte propension à exprimer des taux anormalement élevés de transcrits RAG1 et RAG2 en comparaison aux cellules B-CD5 négatives [10]. Cependant, cette particularité ne se retrouve pas au cours de l'arthrite idiopathique juvénile, où l'expression coordonnée des enzymes RAG1 et RAG2 concerne 2% des B-CD5 positifs et 5% des B-CD5- [3]. Autrement dit, là encore, les mécanismes de contrôle déficitaires sont probablement hétérogènes d'un malade à l'autre, et d'une pathologie auto-immune à l'autre. Dans certains cas néanmoins, il semble concevable que l'émergence de cellules B auto-réactives soit le résultat d'une mauvaise régulation de l'action de CD5 sur le BCR et, par voie de conséquence, d'un processus aberrant de révision du récepteur avant même que les cellules ne forment un centre germinatif. Une réponse immunitaire inappropriée auto-réactive se déclencherait alors. Des recherches supplémentaires sont maintenant à développer pour identifier le mécanisme précis qui serait à l'origine de la dérégulation des processus de tolérance impliquant RAG1 et RAG2 et envisager les moyens thérapeutiques qui sont à mettre en œuvre pour contrer ces aberrations.

## ABSTRACT

Development of B cells in the bone marrow is regulated by recombination activating genes RAG1 and RAG2 proteins. They contribute to the synthesis of functional antibodies that may present self-reactivities. The emergence of autoreactive B cells is prevented by deletion through apoptosis, inhibition through anergy, or by synthesis of a new B-cell receptor through receptor editing following RAG1 and RAG2 re-expression. In the periphery, somatic hypermutation during the course of germinal center reaction can lead to the appearance of autoreactive B-cells or low-affinity B-cell receptor synthesis. Deletion through apoptosis and receptor revision due to RAG1 and RAG2 re-expression control these lymphocytes. Finally, RAG-positive B-cells can be found outside germinal centers, in association with the presence of CD5 on the cell surface. This suggests that a new tolerance checkpoint, associated with immunoglobulin gene rearrangements, can regulate autoreactivity. Deficiency in central and peripheral tolerance mechanisms under the control of RAG enzymes could facilitate the emergence of autoreactive B-cells leading to autoimmune diseases.

**MOTS-CLÉS :** Enzymes de recombinaison, processus de tolérisation, auto-immunité

**KEYWORDS :** Recombination enzymes, tolerance mechanisms, auto-immunity

## BIBLIOGRAPHIE

- BIKAH G, CAREY J, CIALLELLA JR, *et al.* CD5-mediated negative regulation of antigen receptor-induced growth signals in B-1 B cells. *Science*. 1996, **274**, 1906-1909.
- BRAUNINGER A, GOOSSENS T, RAJEWSKY K, *et al.* Regulation of immunoglobulin light chain gene rearrangements during early B cell development in the human. *Eur J Immunol*. 2001, **31**, 3631-3637.
- FABER C, MORBACH H, SINGH SK, *et al.* Differential expression patterns of recombination-activating genes in individual mature B cells in juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006, **65**, 1351-1356.
- GIRSCHICK HJ, GRAMMER AC, NANKI T, *et al.* Expression of recombination activating genes 1 and 2 in peripheral B cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*. 2002, **46**, 1255-1263.
- HAN S, ZHENG B, SCHATZ DG, *et al.* Neoteny in lymphocytes: Rag1 and Rag2 expression in germinal center B cells. *Science*. 1996, **274**, 2094-2097.
- HILLION S, SARAUX A, YOUINOU P, *et al.* Expression of RAGs in peripheral B cells outside germinal centers is associated with the expression of CD5. *J Immunol*. 2005, **174**, 5553-5561.
- ITOH K, MEFFRE E, ALBESIANO E, *et al.* Immunoglobulin heavy chain variable region gene replacement as a mechanism for receptor revision in rheumatoid arthritis synovial tissue B lymphocytes. *J Exp Med*. 2000, **192**, 1151-1164.
- KLONOWSKI KD, MONESTIER M. Heavy chain revision in MRL mice: a potential mechanism for the development of autoreactive B cell precursors. *J Immunol*. 2000, **165**, 4487-4493.
- LI Y, LI H, WEIGERT M. Autoreactive B cells in the marginal zone that express dual receptors. *J Exp Med*. 2002, **195**, 181-188.
- MORBACH H, SINGH SK, FABER C, *et al.* Analysis of RAG expression by peripheral blood CD5+ and CD5- B cells of patients with childhood systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2006, **65**, 482-487.
- PELANDA R, TORRES RM. Receptor editing for better or for worse. *Curr Opin Immunol*. 2006, **18**, 184-190.
- RETTNER MW, NEMAZEE D. Receptor editing occurs frequently during normal B cell development. *J Exp Med*. 1998, **188**, 1231-1238.
- SAMUELS J, NG YS, COUPELLAUD C, *et al.* Impaired early B cell tolerance in patients with rheumatoid arthritis. *J Exp Med*. 2005, **201**, 1659-1667.
- WARDEMANN H, YURASOV S, SCHAEFER A, *et al.* Predominant autoantibody production by early human B cell precursors. *Science*. 2003, **301**, 1374-1377.
- YURASOV S, WARDEMANN H, HAMMERSEN J, *et al.* Defective B cell tolerance checkpoints in systemic lupus erythematosus. *J Exp Med*. 2005, **201**, 703-711.
- ZHANG Z, WU X, LIMBAUGH BH, *et al.* Expression of recombination-activating genes and terminal deoxynucleotidyl transferase and secondary rearrangement of immunoglobulin kappa light chains in rheumatoid arthritis synovial tissue. *Arthritis Rheum*. 2001, **44**, 2275-2284.



## LES CELLULES T RÉGULATRICES ET LE LUPUS ÉRYTHÉMATEUX DISSÉMINÉ

Véronique PARIETTI, Fanny MONNEAUX et Sylviane MULLER<sup>1</sup>  
UPR 9021 CNRS, Strasbourg

### RÉSUMÉ

Les cellules T régulatrices, en particulier les cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, les cellules T “natural killer” (TNK) et les cellules T $\gamma\delta$ , jouent un rôle critique dans la régulation de la tolérance immunitaire en périphérie et dans la protection contre le développement de maladies auto-immunes. En effet, l'absence ou une diminution numérique de l'effectif de la population de ces cellules T régulatrices conduit à des maladies auto-immunes dans des modèles animaux. L'implication de ces cellules dans la pathogenèse du lupus érythémateux disséminé (LED) est donc une hypothèse attractive. Les résultats obtenus dans des modèles murins et chez des patients atteints de LED semblent indiquer une diminution du nombre de ces cellules T régulatrices. De plus, des défauts dans leurs fonctions “suppressives” ont été décrits dans quelques études. Les lignes de recherche futures devront s'orienter vers l'étude de la fonctionnalité des cellules T régulatrices dans le LED, afin de mettre en place d'éventuelles stratégies thérapeutiques utilisant ces populations cellulaires.

## I. TOLÉRANCE ET AUTO-IMMUNITÉ

### A. TOLÉRANCE AU SOI

Le système immunitaire possède la capacité à discriminer le soi (molécules de l'organisme) du non-soi (antigènes bactériens, viraux, parasitaires...) permettant ainsi d'établir un équilibre entre une tolérance au soi et une immunité efficace contre des microorganismes pathogènes. Un déséquilibre favorisant l'un ou l'autre de ces états conduit à des manifestations physiopathologiques, soit une absence de réponse (immunodéficience) soit une réponse excessive et inappropriée (maladies auto-immunes ou allergie). L'établissement et le maintien de la tolérance au soi représentent donc un élément essentiel afin d'éviter le développement de processus pathogènes pour l'organisme.

Le thymus, siège de la maturation des lymphocytes T, joue un rôle fondamental dans l'induction de la tolérance au soi. En effet, les thymocytes qui interagissent de manière efficace avec le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) (sélection positive) mais qui ne reconnaissent pas les complexes “CMH-peptide” avec une trop forte affinité (sélection négative, si c'est le cas), poursuivent leur maturation et se différencient en lymphocytes T CD4<sup>+</sup> ou T CD8<sup>+</sup> (2, 3).

La sélection négative n'est cependant pas efficace à 100% et des **lymphocytes T autoréactifs** sont présents en périphérie sans, pour autant qu'il y ait des conséquences pathologiques. L'activité de ces lymphocytes T autoréactifs est en effet

contrôlée en périphérie par des mécanismes **passifs** tels que l'anergie, l'ignorance immunologique et la délétion, ainsi que des mécanismes **actifs** reposant sur l'action de cellules T régulatrices [25]. Il arrive cependant, qu'en dépit de l'existence d'une large panoplie de mécanismes “protecteurs”, le système immunitaire prenne pour cibles des constituants du soi conduisant à un ensemble d'événements pathogènes pour l'organisme et au développement de maladies auto-immunes.

### B. AUTO-IMMUNITÉ

A l'inverse des maladies auto-immunes spécifiques d'organes telles que le diabète insulino-dépendant ou la sclérose en plaques, le lupus érythémateux disséminé (LED) est une maladie auto-immune systémique qui affecte de nombreux tissus et organes. Cette maladie complexe se caractérise par une autoréactivité incontrôlée des lymphocytes B et T conduisant à la production dérégulée d'auto-anticorps (autoAc) dirigés contre des constituants cellulaires essentiellement nucléaires (nucléosome, splicéosome, particule Ro et les constituants de ces édifices nucléoprotéiques, par exemple histones et ADN). La formation de complexes immuns peut alors causer des dommages tissulaires, notamment au niveau du rein et de la peau. Les raisons de la perte de la tolérance au soi au cours du LED sont encore mal définies mais semblent liées à des facteurs intrinsèques et extrinsèques (prédisposition génétique, facteurs hormonaux et environnementaux) avec, peut-être, un rôle de l'antigène (Ag) comme, par exemple, un mimétisme moléculaire

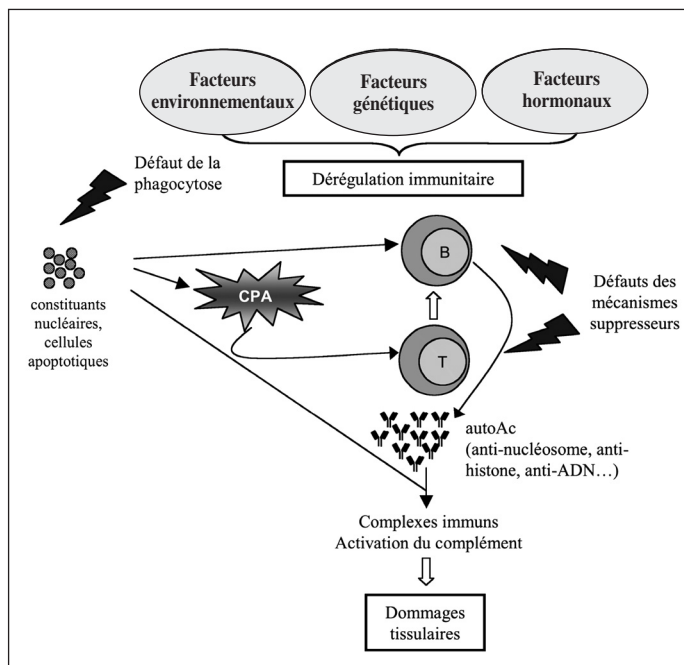
<sup>1</sup> CNRS, UPR 9021 (Immunologie et Chimie Thérapeutiques), Institut de Biologie Moléculaire et Cellulaire, 15 rue René Descartes, 67084 Strasbourg, France. Téléphone : +33 388 41 70 22. Télécopie : +33 388 61 06 80. Courriel : S.Muller@ibmc.u-strasbg.fr

<sup>2</sup> En lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, quand ces lymphocytes sont sélectionnés pour reconnaître les molécules du CMH de classe II (HLA DP, DQ, DR, DM, DN, DO) molécules portées seulement par les cellules présentatrices d'antigènes (macrophage, lymphocyte B...).

<sup>3</sup> En lymphocytes T CD8<sup>+</sup> quand ces lymphocytes sont sélectionnés pour reconnaître les molécules de CMH de classe I (HLA A à C et E à G) molécules présentes sur toutes les cellules sauf les globules rouges.



entre un autoantigène (autoAg) et une protéine du non-soi [15]. De plus, de nombreuses populations cellulaires semblent impliquées de manière intrinsèque ou extrinsèque dans ce processus auto-immun (Fig. 1). L'activation incontrôlée des lymphocytes B et des lymphocytes T autoréactifs pourrait être attribuée à un défaut des cellules T régulatrices censées assurer le contrôle de l'activation cellulaire en périphérie.



**Figure 1. Pathogenèse du LED.** Les cellules T régulatrices pourraient contrôler différents événements menant à l'activation incontrôlée des lymphocytes T autoréactifs puis des lymphocytes B qui vont produire des auto-anticorps. Ces autoAc vont former avec les antigènes des complexes immuns circulants qui peuvent lier le complément et causer des dommages tissulaires. CPA, cellule présentatrice de l'Ag ; T, cellule T ; B, cellule B ; autoAc, autoanticorps.

## II. LES CELLULES T RÉGULATRICES

Différents types de cellules T régulatrices capables de prévenir l'activation et les fonctions effectrices des cellules T autoréactives ont été décrites. On distingue les cellules T CD4<sup>+</sup> régulatrices, les cellules T "natural killer" (TNK), ainsi que les cellules T  $\gamma\delta$ .

### A. LES CELLULES T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> RÉGULATRICES

Les cellules T CD4<sup>+</sup> régulatrices incluent les cellules T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> d'origine thymique (Treg) et deux populations de cellules T régulatrices (cellules Tr1 et cellules Th3), générées en périphérie par diverses stimulations du système immunitaire.

### 1. Les cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> (Treg)

Les cellules Treg se différencient naturellement au cours du **développement thymique** et semblent se développer en réponse à des interactions de forte avidité avec les Ag du soi dans le thymus [21]. Ces cellules représentent entre 5 et 10% des cellules T CD4<sup>+</sup> dans les organes lymphoïdes secondaires chez la souris et 1 à 3% dans le sang périphérique. Elles se caractérisent notamment par l'expression constitutive de la chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL-2 (CD25), de CTLA-4, de GITR, de CD62L, d'OX-40, de CD103 et de FoxP3. Le facteur de transcription FoxP3, dont l'expression est restreinte aux cellules Treg, tout au moins chez la souris [34], apparaît comme un élément critique dans le développement et la fonction des cellules Treg<sup>4</sup>. Par ailleurs, des pathologies auto-immunes (lymphoprolifération, déficience en cellules T régulatrices) observées à la fois chez la souris (souris Scurfy) et chez l'homme (syndrome IPEX<sup>5</sup>), présentant une mutation au niveau du gène *FoxP3*, indiquent que ce facteur de transcription est essentiel dans le développement et l'homéostasie des cellules Treg [34].

De nombreuses études ont démontré le rôle crucial des cellules Treg dans le maintien de la tolérance au soi. Le transfert adoptif à des souris immunodéficientes de cellules T CD4<sup>+</sup> déplétées *ex vivo* en cellules CD25<sup>+</sup> conduit au développement spontané de maladies auto-immunes accompagnées de thyroïdite, gastrite et insulite, alors que le co-transfert de ces cellules en présence de cellules Treg prévient le développement de ces maladies [22].

### 2. Les cellules Tr1 et Th3

Des cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> régulatrices peuvent également être générées en périphérie [27]. En fonction du mode de génération, on distingue les cellules T régulatrices de type 1 (Tr1) et les cellules Th3.

- Les cellules Tr1 peuvent être générées par différenciation des cellules T CD4<sup>+</sup> naïves en présence d'IL-10, par une stimulation répétée avec des cellules dendritiques immatures ou par un traitement avec des immunosuppresseurs pharmacologiques (vitamine D3 et dexaméthasone). Les cellules Tr1 sont anergiques et exercent leurs fonctions suppressives *in vitro* par la sécrétion d'IL-10, cytokine immunorégulatrice.
- Les cellules Th3, quant à elles, apparaissent après administration orale d'Ag ou stimulation en présence de TGF- $\beta$ . Leur fonction suppressive est assurée par la sécrétion de TGF- $\beta$ . La relation entre ces trois populations de cellules T CD4<sup>+</sup> régulatrices reste à ce jour mal élucidée.

### B. LES CELLULES T "NATURAL KILLER"

Le terme de TNK qualifiant ces cellules T régulatrices a été utilisé initialement chez la souris pour définir une sous-population de cellules T exprimant le marqueur NK1.1 (CD161) typiquement trouvé sur les cellules NK [10]. Les cel-

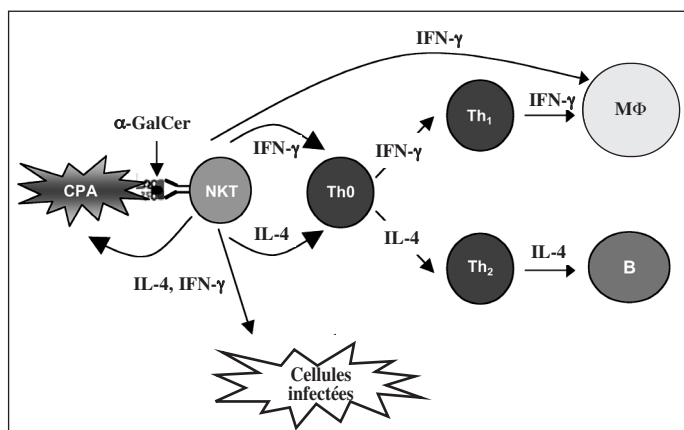
<sup>4</sup> En effet, l'expression ectopique du gène FoxP3 dans les cellules T naïves CD4<sup>+</sup> CD25<sup>-</sup> les convertit en des cellules présentant un phénotype et des fonctions semblables à des cellules Treg.

<sup>5</sup> IPEX : immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked.



lules TNK expriment un "T cell receptor" (TCR) particulier comprenant **une chaîne TCR- $\alpha$  invariante** (V $\alpha$ 14J $\alpha$ 18 chez la souris ; V $\alpha$ 24J $\alpha$ 15 chez l'homme) et une **chaîne TCR- $\beta$  semi-invariante** (principalement V $\beta$ 8.2, V $\beta$ 2 et V $\beta$ 7 chez la souris ; V $\beta$ 11 chez l'homme). Les cellules TNK représentent 30% des lymphocytes totaux dans le foie, 20% des cellules TCR<sup>+</sup> dans la moelle osseuse, 3% des splénocytes et 0,3% des cellules T du sang périphérique.

Les cellules TNK sont **activées par des Ag de nature glycolipidique** présentés par la molécule CD1d, exprimée sur les cellules d'origine hématopoïétique, incluant les thymocytes, les cellules B, les macrophages, les cellules dendritiques et les cellules T [6]. La propriété la plus remarquable des cellules TNK est leur capacité à sécréter de grandes quantités de cytokines à la fois de type Th1 (IFN- $\gamma$ ) et Th2 (IL-4) après stimulation. *In vivo*, l'activation des cellules TNK se propage rapidement à d'autres types cellulaires, parmi lesquels les cellules NK, les cellules dendritiques, les cellules B et T conventionnelles et les macrophages (Fig. 2).



**Figure 2. Impact de l' $\alpha$ -galactosylcéramide ( $\alpha$ -GalCer) sur les réponses immunitaires.** Les cellules T "natural killer" (TNK) activées par le ligand synthétique, l' $\alpha$ -GalCer, produisent rapidement une grande quantité d'interféron  $\gamma$  et d'IL-4 et acquièrent un phénotype cytotoxique (expression du ligand de Fas, Fas-L). L'activation des cellules TNK est à l'origine d'une activation d'autres types cellulaires, incluant les cellules T conventionnelles naïves (Th0), en Th1 et Th2. Les Th1 sécrètent de l'IFN- $\gamma$  qui active les macrophages et l'immunité à médiation cellulaire. Les Th2 produisent de l'IL-4 qui active les lymphocytes B et la production d'anticorps [29].

Abréviations : Ac, anticorps ; CPA, cellule présentatrice de l'Ag ; IL, interleukine ; IFN- $\gamma$ , interféron- $\gamma$  ; Th, T helper (cellules T auxiliaires).

En accord avec leur capacité à produire rapidement des cytokines suite à leur activation, les cellules TNK sont douées de fonctions immunorégulatrices importantes. Elles interviennent dans l'établissement des réponses anti-tumorales effectrices, dans la protection contre les infections parasitaires et bactériennes et dans le maintien de la tolérance périphérique au soi.

L'étude des cellules TNK s'est largement développée depuis la découverte de l' $\alpha$ -galactosylcéramide ( $\alpha$ -GalCer), un glycolipide isolé d'une éponge marine capable de lier les molécules CD1d et activant spécifiquement les cellules TNK murines et humaines, ce qui déclenche une sécrétion rapide, transitoire et massive d'IFN- $\gamma$  et d'IL-4 [3]. Cependant, l' $\alpha$ -GalCer n'est pas présent dans les cellules de mammifères. Le glycosphingolipide lysosomal iGb3, capable d'activer les cellules TNK murines et humaines, a été décrit récemment et pourrait être l'un des Ag naturels des cellules TNK [3].

### C. LES CELLULES T $\gamma\delta$

La majorité des lymphocytes T exprime des récepteurs T (TCR) hétérodimériques composés de chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  alors qu'une minorité de lymphocytes T présente des TCR formés des chaînes  $\gamma\delta$ . Ces lymphocytes T $\gamma\delta$  représentent 5% des lymphocytes T circulants et sont essentiellement présents dans la muqueuse gastro-intestinale, la peau et la rate. Ce tropisme tissulaire est corrélé avec leurs fonctions dans les réponses biologiques. A la différence des lymphocytes T $\gamma\beta$ , les lymphocytes T $\gamma\delta$  **ne reconnaissent généralement pas les Ag peptidiques présentés par les molécules du CMH**. En revanche, ces cellules reconnaissent des antigènes dérivés des protéines de choc thermique (HSP), par exemple, plutôt que des antigènes dérivés d'agents pathogènes. Cette propriété placerait les cellules T $\gamma\delta$  à l'intersection entre immunité innée et immunité adaptative.

Cependant, les souris déficientes en cellules T $\gamma\delta$  ne présentent généralement pas de défaut dans l'élimination d'agents pathogènes. Au contraire, des réponses immunitaires excessives, certaines même dirigées contre des constituants du soi sont observées. Ces résultats indiquent que cette population cellulaire jouerait à la fois un rôle effecteur et régulateur dans les réponses biologiques *in vivo*, telles que la régulation de l'inflammation et de l'auto-immunité<sup>6</sup>.

## III. LES CELLULES T RÉGULATRICES DANS LE LED

### A. LES CELLULES T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>

- L'implication d'une altération numérique et/ou fonctionnelle des cellules Treg **dans le développement de maladies auto-immunes spécifiques d'organes** a été démontrée dans les expériences de transfert de cellules T déplétées en cellules CD25<sup>+</sup> à des **souris immunodéficientes** [22]. On notera qu'environ 30% de ces souris développent une glomérulonéphrite, semblable à celle observée dans des modèles murins de **LED, accompagnée de la présence d'Ac anti-ADN double brin, marqueur de la maladie**. Ces observations suggèrent un rôle important des Treg dans le contrôle du développement du lupus. Afin de déterminer si la déficience en cellules Treg contribue au développement de la glomérulo-

<sup>6</sup> Leur action porte également sur la réparation tissulaire via la production de facteurs de croissance des kératinocytes, la lyse des cellules tumorales ou infectées.



néphrite dans des modèles murins de LED, l'équipe de BAGAVANT et TANG a étudié l'effet d'une thymectomie néonatale chez des souris lupiques (SWR $\times$ NZB)F1 (SNF1) et a observé une accélération de la production d'Ac anti-ADN double brin, une fréquence accrue de cellules T activées, mais pas d'exacerbation de la maladie lupique [1]. De manière paradoxale, la thymectomie des souris SNF1 améliore la glomérulonéphrite mais, dans un même temps, induit le développement *de novo* de maladies auto-immunes spécifiques d'organes.

Une étude similaire chez des **souris lupiques** NZM2328 a montré une réponse humorale caractérisée par la production d'Ac anti-ADN double brin accélérée, une apparition plus précoce et plus sévère de la glomérulonéphrite et le développement de maladies auto-immunes spécifiques d'organes (thyroïdite, inflammation des glandes salivaires et lacrymales) [2]. Le transfert de cellules Treg de souris pré-auto-immunes supprime le développement des maladies auto-immunes spécifiques d'organes qui se développent chez les **souris thymectomisées** mais n'influence pas le développement de la glomérulonéphrite.

Chez les souris MRL/lpr (modèle murin de lupus portant la mutation *lpr* affectant le gène Fas), la thymectomie néonatale a été associée à une augmentation de la survie et une diminution des signes cliniques de la maladie (glomérulonéphrite, présence d'Ac anti-ADN, complexes immuns) [8]. Cette hétérogénéité dans les manifestations observées chez les souris lupiques thymectomisées suggère que de nombreux acteurs autres que les cellules Treg sont affectés.

- Les premières études concernant la fréquence en cellules Treg **dans des modèles murins de LED** ont révélé une **diminution de leur nombre** dans le répertoire de cellules T CD4<sup>+</sup>. En effet, les souris (NZB $\times$ NZW)F1 (BW) et SNF1, qui développent spontanément un lupus, présentent un pourcentage en cellules Treg plus faible que les souris saines BALB/c, DBA/1 et (DBA $\times$ NZW)F1 [30, 9]. Par ailleurs, l'expression de l'ARNm du facteur de transcription FoxP3 est similaire dans les cellules Treg issues de souris BW et de souris contrôle (DBA $\times$ NZW)F1 [9]. Une étude publiée en 2006 [23] montre que, bien que la prévalence des cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup> régulatrices soit réduite dans les ganglions et la rate de souris BW pré-auto-immunes en comparaison à des souris non-auto-immunes, le nombre de ces cellules Treg est augmenté chez les souris BW âgées présentant un lupus actif. De plus, ces cellules semblent capables d'inhiber la prolifération de cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>-</sup> *ex vivo*. Par ailleurs, l'augmentation de la population de cellules Treg endogènes chez des souris BW après transfert de cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>CD62L<sup>+</sup> régulatrices amplifiées *in vitro* permet de retarder la progression de la maladie et diminue significativement la mortalité des souris.

L'étude d'un troisième modèle murin de lupus a montré que les **souris MRL/Mp** (développant un lupus modéré et tardif) semblent avoir une fréquence normale en cellules Treg dont les fonctions suppressives ne semblent que très peu altérées [16]. Une étude récente a établi pour la première fois qu'un défaut génétique spécifique (expression du locus majeur de susceptibilité *Sle1*) qui est associé à la génération de cellules T

autoréactives et d'Ac anti-nucléaires responsables de la pathogenèse du lupus, serait lié à la diminution du nombre de cellules Treg [4].

- L'étude des cellules Treg **chez les patients atteints de LED** reste assez limitée. Quelques études ont été réalisées dans le sang périphérique de patients lupiques afin de déterminer la fréquence des cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> et d'établir une éventuelle relation entre le taux de ces cellules et l'activité ou la progression de la maladie. Les premières études ont révélé que les patients atteints de LED présentaient un niveau significativement plus faible de cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> comparé à des individus sains [5, 7, 12, 31]. La **diminution des cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> dans le sang périphérique** pourrait donc participer à la pathogenèse du LED. Cependant, aucune corrélation entre l'activité de la maladie (définie par le score SLEDAI (SLE disease activity index) et les titres d'Ac anti-nucléaires et anti-ADN) et le pourcentage de cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> régulatrices n'a été établie [7, 12, 31]. **Par ailleurs, une corrélation inverse entre la diminution des cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>high</sup> et le taux élevé d'autoAc a été mise en évidence dans une étude réalisée chez de jeunes patients atteints de lupus pédiatrique** [11].

#### B. LES CELLULES T "NATURAL KILLER"

L'observation d'une **diminution des cellules TNK** dans des modèles murins (souris MRL/lpr et souris BW) [14, 32] et chez des patients souffrant de LED [17, 28] suggère qu'une dérégulation de cette population cellulaire pourrait jouer un rôle dans le développement de la pathologie.

De plus, l'injection d'Ac anti-V $\alpha$ 14 (induisant une diminution du nombre de cellules TNK) aux souris lupiques MRL/lpr accélère le développement de la pathologie (splénomégalie et production d'Ac anti-ADN double brin) alors que les souris MRL/lpr V $\alpha$ 14 transgéniques qui possèdent un nombre accru de cellules TNK, présentent une lymphoprolifération modérée [14]. La diminution du nombre de cellules TNK observée chez les patients lupiques pourrait être liée à une augmentation de la sensibilité de ces cellules à l'apoptose [26]. Ainsi, TAO *et al.* rapportent une diminution de l'expression de la molécule d'adhésion CD226 ainsi que de la survivine, protéine anti-apoptotique qui inhibe notamment l'activation de certaines caspases, à la surface des cellules TNK de patients lupiques. Etant donné que les cellules TNK présentent des caractéristiques de cellules T régulatrices, la diminution de leur nombre, due à une apoptose accrue entraînerait, selon TAO *et al.* une régulation altérée des cellules T autoréactives menant à une exacerbation de la maladie. De plus, le traitement par corticostéroïdes semble «restaurer» l'expression de CD226 et de la survivine corrélée à une apoptose des cellules TNK significativement réduite.

Enfin, l'activation des cellules TNK par un ligand synthétique, l' $\alpha$ -GalCer, permet de prévenir les lésions cutanées chez les souris MRL/lpr [32] en induisant une expansion des cellules TNK. Cependant, l'activation des cellules TNK par de multiples injections d' $\alpha$ -GalCer à des souris BW induit une augmentation du taux d'Ac anti-ADN et provoque un lupus exacerbé alors que le traitement *in vivo* avec un Ac anti-CD1d



(bloquant l'activation des cellules TNK) a des effets bénéfiques dans ce modèle BW [33]. Par ailleurs, l'étude de l'effet de l'administration d' $\alpha$ -GalCer à des souris développant un lupus après injection de pristane<sup>7</sup> montre des effets opposés (protection ou exacerbation) selon la lignée murine utilisée [24].

En conclusion, bien que des perturbations dans le nombre de cellules TNK soient associées à la susceptibilité au lupus dans des modèles murins de la maladie, la nature du défaut semble donc varier selon les modèles.

### C. LES CELLULES T $\gamma\delta$

L'implication des cellules T $\gamma\delta$  dans la pathogenèse du LED n'est pas encore bien définie. Cependant, un certain nombre d'observations suggère fortement qu'elles pourraient jouer un rôle dans le développement de la maladie. Les preuves évidentes du rôle des cellules T $\gamma\delta$  dans le LED dérivent d'études de modèles murins de lupus. En effet, les souris MRL/lpr TCR $\delta^{-/-}$ , déficientes en cellules T $\gamma\delta$ , développent une maladie lupique exacerbée, avec une hypergammaglobulinémie accélérée, une production d'autoAc accrue et une mortalité plus précoce, démontrant un rôle des cellules T $\gamma\delta$  dans la régulation de l'auto-immunité systémique [18]. Les cellules T $\gamma\delta$  pourraient réguler les cellules T $\alpha\delta$  conventionnelles, soit en altérant leur développement, soit en facilitant leur inactivation, comme le suggère l'expansion polyclonale des cellules T $\alpha\delta$  dans les animaux TCR $\delta^{-/-}$ .

Une variation du taux de cellules T $\gamma\delta$  pourrait donc être une composante du développement des pathologies auto-immunes. **Chez les patients lupiques**, une accumulation de cellules T $\gamma\delta$  a été décrite au niveau des lésions cutanées [20], en lien avec l'activité de la maladie. Du fait de leur activité cytotoxique, les cellules T $\gamma\delta$  pourraient contribuer aux dommages de l'épiderme chez les patients atteints de LED. Cependant, un pourcentage plus faible de ces cellules parmi les lymphocytes du sang périphérique de patients lupiques a été observé, avec une corrélation inverse vis-à-vis de l'activité de la maladie [13, 19, 20].

## IV. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

L'auto-immunité est contrôlée par des processus homéostatiques nombreux et complexes. L'importance de la fonction immunologique des cellules T régulatrices a été démontrée dans plusieurs modèles animaux et en particulier dans les pathologies auto-immunes, comme le LED. La diminution du nombre et les propriétés altérées des cellules Treg observées chez les patients atteints de LED sont en faveur d'un rôle majeur de ces cellules dans la régulation de la réponse immune. Il n'est pas encore établi si ces changements reflètent plutôt une cause ou un effet en aval de la maladie.

La restauration des fonctions des cellules Treg pourrait représenter une stratégie efficace pour le traitement de pathologies auto-immunes. Le développement de telles stratégies implique une parfaite connaissance des mécanismes d'action et de leur altération éventuelle dans l'auto-immunité. Les straté-

gies thérapeutiques peuvent se focaliser sur la **reconstitution du nombre** physiologique de cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> par une modulation *in vivo* ou un transfert adoptif des cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> modulées *in vitro*.

Il est aussi possible de contrecarrer la déficience numérique et fonctionnelle des cellules TNK en les activant *in vivo* avec des ligands glycolipidiques ( $\alpha$ -GalCer ou analogues). Cependant, il a été vu chez l'animal que les effets d'une telle activation sont influencés par de nombreux paramètres (modèles animaux utilisés, fond génétique, dose de ligand...). Une analyse des conséquences *in vivo* de l'administration de cette molécule ou de l'activation des cellules TNK devra être réalisée pour exclure des réponses Th1 non désirées qui pourraient exacerber la maladie plutôt que la supprimer.

### ABSTRACT

#### REGULATORY T CELLS AND SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

Regulatory T cells, especially CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells, "natural killer" T cells and  $\gamma\delta$  T cells, are central in the maintenance of tolerance in the periphery and the protection from the development of autoimmune diseases. Numerical or functional modifications of these cell populations were demonstrated to lead on the breakdown of tolerance and the emergence of autoimmunity. Involvement of regulatory T cells in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus (SLE) is an attractive hypothesis. In murine models and SLE patients, these regulatory T cells seem to be reduced in number. Moreover, functional deficiencies have been described in a few studies. A perfect knowledge of regulatory T cells functional properties in SLE is essential to later manipulate these cells in order to restore immune tolerance.

**MOTS-CLÉS :** Cellules T régulatrices ; Cellules T CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> ; Cellules TNK ; Cellules T  $\gamma\delta$  ; Tolérance ; Auto-immunité ; Lupus érythémateux disséminé.

**KEYWORDS :** Regulatory T cells; CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> T cells; NKT cells;  $\gamma\delta$  T cells; Tolerance; Autoimmunity; Systemic lupus erythematosus.

### GLOSSAIRE :

CD103 : intégrine  $\alpha E$   
 CD25 : chaîne alpha du récepteur à l'IL-2  
 CD62L : L-sélectine  
 CTLA-4 : cytotoxic T lymphocyte-associated antigen-4  
 FoxP3 : forkhead box P3.  
 GITR : glucocorticoid tumor necrosis factor receptor family-related gene  
 IPEX : Immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked.  
 OX40 : membre de la superfamille des récepteurs du TNF.

<sup>7</sup> Pristane : tétraméthylpentadécane.



## BIBLIOGRAPHIE

1. BAGAVANT H, THOMPSON C, OHNO K *et al.* *Int Immunol.* 2002, **14**, 1397-1406.
2. BAGAVANT H, TUNG KS. *J Immunol.* 2005, **175**, 944-950.
3. BRUTKIEWICZ RR. *J Immunol.* 2006, **177**, 769-775.
4. CHEN Y, CUDA C, MOREL L. *J Immunol.* 2005, **174**, 7692-7702.
5. CRISPIN JC, MARTINEZ A, ALCOCER-VARELA J. *J Autoimmun.* 2003, **21**, 273-276.
6. EXLEY M, GARCIA J, WILSON SB *et al.* *Immunology.* 2000, **100**, 37-47.
7. FATHY A, MOHAMED RW, TAWFIK GA *et al.* *Egypt J Immunol.* 2005, **12**, 25-31.
8. HANG L, THEOFILOPOULOS AN, BALDERAS RS *et al.* *J Immunol.* 1984, **132**, 1809-1813.
9. HSU WT, SUEN JL, CHIANG BL. *Clin Exp Immunol.* 2006, **145**, 513-519.
10. KRONENBERG M. *Annu Rev Immunol.* 2005, **23**, 877-900.
11. LEE JH, WANG LC, LIN YT *et al.* *Immunology.* 2006, **117**, 280-286.
12. LIU MF, WANG CR, FUNG LL *et al.* *Scand J Immunol.* 2004, **59**, 198-202.
13. LUNARDI C, MARGUERIE C, BOWNESS P *et al.* *Clin Exp Immunol.* 1991, **86**, 203-206.
14. MIEZA MA, ITOH T, CUI JQ *et al.* *J Immunol.* 1996, **156**, 4035-4040.
15. MOK CC, LAU CS. *J Clin Pathol.* 2003, **56**, 481-490.
16. MONK CR, SPACHIDOU M, ROVIS F *et al.* *Arthritis Rheum.* 2005, **52**, 1180-1184.
17. OISHI Y, SUMIDA T, SAKAMOTO A *et al.* *J Rheumatol.* 2001, **28**, 275-283.
18. PENG SL, MADAIO MP, HAYDAY AC *et al.* *J Immunol.* 1996, **157**, 5689-5698.
19. RICCIERI V, SPADARO A, PARISI G *et al.* *Lupus.* 2000, **9**, 333-337.
20. ROBAK E, NIEWIADOMSKA H, ROBAK T *et al.* *Mediators Inflamm.* 2001, **10**, 179-189.
21. SAKAGUCHI S. *Annu Rev Immunol.* 2004, **22**, 531-562.
22. SAKAGUCHI S, SAKAGUCHI N, ASANO M *et al.* *J Immunol.* 1995, **155**, 1151-1164.
23. SCALAPINO KJ, TANG Q, BLUESTONE JA *et al.* *J Immunol.* 2006, **177**, 1451-1459.
24. SINGH AK, YANG JQ, PAREKH VV *et al.* *Eur J Immunol.* 2005, **35**, 1143-1154.
25. STOCKINGER B. *Adv Immunol.* 1999, **71**, 229-265.
26. TAO D, SHANGWU L, QUN W *et al.* *J Immunol.* 2005, **174**, 1281-1290.
27. THOMPSON C, POWRIE F. *Curr Opin Pharmacol.* 2004, **4**, 408-414.
28. VAN DER VLIET HJ, VON BLOMBERG BM, NISHI N *et al.* *Clin Immunol.* 2001, **100**, 144-148.
29. VAN KAER, *Immunol Cell Biol* 2004, **82**;315-322.
30. WU HY, STAINES NA. *Lupus.* 2004, **13**, 192-200.
31. YANG XY, LU XY, XU DH *et al.* *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* 2005, **44**, 570-572.
32. YANG JQ, SAXENA V, XU H *et al.* *J Immunol.* 2003, **171**, 4439-4446.
33. ZENG D, LIU Y, SIDOBRE S *et al.* *J Clin Invest.* 2003, **112**, 1211-1222.
34. ZIEGLER SF. *Annu Rev Immunol.* 2006, **24**, 209-226.





## VOYAGE DE L'AAEIP EN CHINE (suite et fin) 13 - 30 OCTOBRE 2005

*Annette CATELLE, Claudine BUCHER et Michel DUBOS,  
avec la contribution de Françoise TAILLARD et de Michel VERGEZ*

### ■ Samedi 22 octobre : Première journée de navigation sur le Yang Tsé<sup>1</sup>

Nous longeons d'impressionnantes formations géologiques et d'immenses pics noyés dans la brume, mais aussi les vestiges d'anciennes cités. Sous l'effet des mouvements tectoniques et de l'érosion, la roche a pris des formes fantastiques dans lesquelles les habitants se plaisent à reconnaître des créatures réelles ou imaginaires. Pendant notre croisière, notre bateau, *L'Empereur oriental*, fera escale dans plusieurs villes et centres historiques établis au bord du fleuve. Le premier arrêt a lieu à **Fengdu**, la **Cité des Démons**, devenue ville fantôme depuis que ses habitants ont été déplacés à cause de la montée du niveau des eaux, et dont la rive Nord sera complètement engloutie lorsque le réservoir du Barrage des Trois Gorges sera rempli (correspondant à une retenue d'eau haute de 170 m). Après une montée (difficile) de 800 marches, nous découvrons un étrange spectacle offert par une multitude de sculptures représentant des démons, des fantômes, des personnages effrayants et même des scènes de torture<sup>2</sup>.

La descente du fleuve se poursuit dans la brume et le froid tandis que les joueurs de majong se rassemblent au salon ou que d'autres se passionnent pour la calligraphie. Nous approchons de **Shibaozhai**, promontoire rocheux à 30 m au-dessus du niveau du fleuve, où fut érigé, au XIIIe s., un temple taoïste dont les constructions en bois s'élèvent en spirale sur 12 étages.

Le soir, le **traditionnel accueil du commandant** est suivi d'une animation par le personnel de bord, avec danses et jeux.

### ■ Dimanche 23 octobre : Les TROIS GORGES

Par un temps gris et froid, à 6h du matin, nous nous retrouvons sur le pont, appareil photographique ou caméra en main, pour le passage des trois grandes gorges : **Qutang**, **Wu** et **Xiling**.

Les premières, les **gorges Qutang**, sont les plus courtes (8 km) et les plus impressionnantes. A ce niveau, le cours du Yang Tsé se rétrécit et ses eaux s'agitent entre de hautes falaises. L'effet est saisissant (Photo 1).

Les **Gorges Wu** (Wu xia ou "Gorges des Sorcières"), longues de 44 km, sont surplombées par douze pics vertigineux, dont le Pic de la Déesse. Selon la légende, il s'agirait de dra-



*Photo 1. Qutang xia (petite gorge). Deux parois rocheuses de 1.500 m. enserrment le fleuve dans un goulot de 100 m de large.  
Coll. Paulette DUC-GOIRAN.*

gons statufiés par la déesse Yaogi qu'ils avaient dérangée. Ces gorges s'ouvrent latéralement sur celles du **Casque d'Or** et de **l'Armure d'Argent**, bordées par des masses rocheuses plissées et fracturées.

Nous débarquons à **Wushan**, ancienne cité fortifiée au confluent du Yang Tsé et de la rivière Daning et empruntons un bateau à moteur jusqu'à Badong, puis des barques pour visiter des "gorges annexes" sur la **Rivière Shennong** (Photo 2). Eau et montagnes, tout est vert ; la faune est abondante : hérons blancs, pies, aigles, perroquets et singes ; les forêts de "bambous tendres" abritaient de nombreux pandas qui ont été déplacés vers d'autres sites. En fin de parcours, nos quatre rameurs descendent de l'embarcation, rejoignent la berge et halent le bateau à l'aide de cordes de bambou tressées.

Enfin, nous entrons dans la gorge la plus longue (76 km), celle de **Xiling** (Xiling xia), dominée par le Pic de la Famille. Les eaux impétueuses du fleuve ont une couleur verte qui contraste avec la couleur marron des gorges précédentes.

<sup>1</sup> Le Yang Tsé Kiang, plus long fleuve de Chine (6.300 km) et le troisième du monde, après le Nil et l'Amazone, prend sa source dans le Tibet et se jette dans la Mer de Chine orientale à proximité de Shanghai. Ce fleuve, qui traverse d'Ouest en Est toute la Chine centrale, ne manque pas de noms :

- Jinsha jiang, "Fleuve aux sables d'or" (jiang = fleuve), dans son cours Ouest, jusqu'à Chongqing ;  
- Chang jiang, "Long Fleuve", quand il traverse les montagnes où sont entaillées les "3 gorges" ;  
- Yangzi jiang, "Fleuve du gué des Yang", "Fleuve Yangzi", quand il parvient à son delta, à plus de 500 km de la mer. Il a fallu l'imagination naïve d'un Français au XIXe s. pour qualifier de "Fleuve bleu" cette immense artère boueuse qui a construit de ses limons grisâtres toute la région shanghaienne.

<sup>2</sup> Fengdu (Cité des Démons, Ville des Enfers, Cité des Fantômes) est le lieu de culte des Fantômes le plus grand de Chine, rassemblant le taoïsme, le confucianisme et le bouddhisme. La Ville des Enfers reflète ce que les Chinois d'antan pensaient de l'autre monde : tous les morts doivent descendre dans cette ville et y subir des sévices proportionnels aux fautes commises de leur vivant.



Photo 2. Remontée de la rivière Shennong sur des bateaux à rames longs et étroits en forme de haricot, que l'on oriente à la perche.

Coll. Claudine BUCHER.

### ■ Lundi 24 octobre : le BARRAGE

Le Barrage des Trois gorges, à Sandouping, matérialise l'aboutissement du rêve de trois générations : maîtriser, en l'obturant, le cours du fleuve Yang Tsé. Les premiers travaux de ce projet pharaonique<sup>3</sup> ont été lancés en 1993 et devraient s'achever en 2009 (Photo 3). Nous poursuivons la croisière jusqu'à Yichang où nous débarquons définitivement. Après un trajet en autocar de 250 km à travers une plaine fertile<sup>4</sup>, nous parvenons à Wuhan.

### ■ Mardi 25 octobre : WUHAN et SHANGHAÏ

WUHAN (7 millions d'habitants), est la capitale de la province du Hubei. C'est ici que Mao fonda l'"Institut central du mouvement paysan" et que fut inauguré, en 1957, le premier pont sur le Yang Tsé. A notre surprise, tous les lampadaires bordant l'avenue que nous empruntons sont pavés d'immenses drapeaux français et chinois ! Notre guide aurait-elle prévenu les autorités locales de notre arrivée ? En fait, ces décorations accompagnent les cérémonies de jumelage franco-chinois entre Wuhan et la ville de Bordeaux.

Dans le monastère bouddhique de Guiyuan, se dresse le *Bouddha Maitreya* ("Bouddha Futur") et un magnifique autel au centre duquel trône une *statue dorée de Guanyin*, déesse de la compassion<sup>5</sup>, entourée de divinités peintes de couleurs vives. Dans une pièce voisine sont exposées les fameuses "*statues des 500 arhats*"<sup>6</sup>, chacune représentant un individu à la mimique parfois comique.

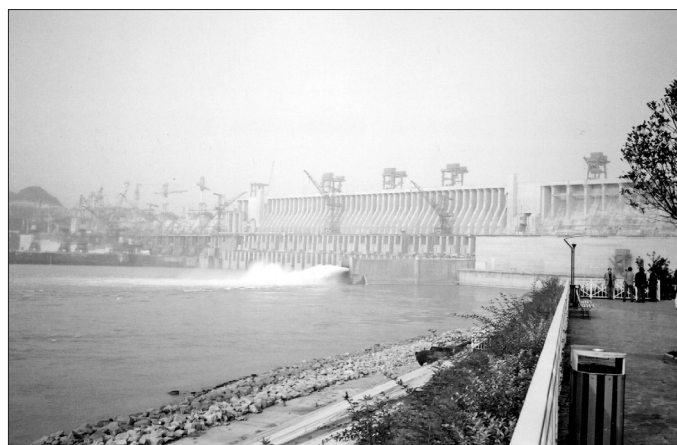


Photo 3. Le Barrage des Trois gorges en construction ; ouverture de l'une des 22 vannes d'évacuation.

Coll. Philippe BAR.

Le musée provincial du Hubei abrite le *trésor funéraire du marquis Yi* du royaume Zheng (mort en 433 av. J.-C.), comprenant une extraordinaire collection d'œuvres diverses : mobilier, vaisselle rituelle, instruments de musique (dont un lithophone de 16 pierres calcaires musicales), armes, objets en or et en jade, laques et bronzes et surtout un imposant *carillon de 65 cloches en bronze* (d'un registre de 15 octaves) que nous avons l'occasion d'apprécier lors d'un concert présenté par cinq musiciens équipés de bâtons et maillets<sup>7</sup> (Photo 4).

<sup>3</sup> Long de 2.310 m, haut de 185 m, large de 120 m à la base, ce barrage ne sera pas le plus grand du monde (actuellement Assouan) mais en sera le plus puissant : 26 turbines hydro-électriques produiront l'équivalent de dix centrales nucléaires de taille moyenne, soit 10 % des besoins énergétiques de la Chine. Une écluse à cinq niveaux en cascade, la plus longue du monde (1.400 m), permet une dénivellation de 113 m. Il sera équipé en 2009 d'une écluse rapide ("ascenseur") réservée aux bateaux de moins de 3.000 tonnes. Il a été construit une "ville chantier" pour héberger le personnel travaillant sur le site et les familles : 30.000 personnes en 1998, 6.000 en 2005.

<sup>4</sup> Ressources de la région : pisciculture (carpes et poissons-chats essentiellement, mais on élève aussi les tortues à carapace molle qui coûtent très cher), agriculture (riz, coton, colza, blé, lotus, choux), élevage de volailles et de cochons. La plupart des travaux des champs sont effectués à la main : bêchage, labour avec un buffle, battage au fléau... Les tracteurs (petits !) sont très rares. Toutes les terres appartiennent à l'Etat et la surface allouée est proportionnelle au nombre de personnes que compte la famille. La maison, construite par les paysans sur la terre, leur appartient. Revenu moyen des paysans : 400 euros/an/personne.

<sup>5</sup> *Avalokiteçvara*, que les Chinois appellent *Guanyin*, est le plus vénéré des Bodhisattva, le "Grand Sauveur", le "Tout-Compatissant", le "Grand Miséricordieux", le "Seigneur au regard baissé". Divinité à mille bras avec un oeil dans chaque paume de main, il voit tout et entend tous les appels au secours. Les dalai-lama sont considérés comme des réincarnations successives d'*Avalokiteçvara*. Depuis la dynastie des Song (Xe-XIIIe s.), les Chinois ont transformé *Avalokiteçvara* en une divinité féminine qui est devenue l'une des déités les plus populaires du pays. Secourant tous les malheureux de ce monde, elle est également devenue la "Donneuse d'enfants" et figurait naguère sur la plupart des autels familiaux.

<sup>6</sup> Les *arhats* (mot sanscrit) ou *loans* (mot chinois) représentent, selon la doctrine concernée, le deuxième ou le troisième échelon de la "hiérarchie bouddhique". Dans le bouddhisme originel, les *arhats* sont les anciens disciples de Bouddha (équivalents des Apôtres chrétiens), qui ont atteint le stade le plus élevé de la sainteté et qui sont donc les gardiens de sa doctrine. Parvenir à cet état les dote de connaissances surnaturelles et de pouvoirs extraordinaires. Avec l'essor du Grand Véhicule, les *arhats* cessent d'être le seul idéal dans l'au-delà et sont supplantés par les Bodhisattva qui ont l'avantage d'être plus solidaires des vivants (voir l'encadré sur le bouddhisme du Bulletin de l'AAEIP n° 188, p. 126). A la différence des grandes statues du Bouddha impassible et aux traits idéalisés, les statues d'*arhats*, souvent de taille humaine, ont des expressions très typées, individualisées, réalistes et parfois caricaturales. En Chine, les *arhats* sont groupés par 16, 18 ou 500.

<sup>7</sup> Jusqu'à la fin de l'Empire, le culte des ancêtres et les conceptions de l'au-delà ont inspiré l'aménagement des sépultures. Sans le faste des tombeaux des personnages importants, nous ne connaîtrions que peu de choses du mode de vie, de la culture et de l'art des époques anciennes. Vers les XIV-XIe s. av. J.-C., différentes mesures à caractère magique étaient prises pour assurer au défunt protection et repos durable. Plusieurs personnes et un chien sacrifiés étaient enterrés à divers emplacements de la fosse qui abritait un imposant mobilier funéraire. Les sacrifices humains disparurent peu à peu et, vers le Ve s. avant notre ère, des objets d'usage domestique (nécessaires de toilette, vaisselle en laque, cithares, éventails, lits...) entrèrent progressivement dans la constitution de ce mobilier. La tombe reproduisait alors de manière symbolique la demeure d'ici-bas, avec tout ce qui était nécessaire au défunt pour son voyage dans l'au-delà.



**Photo 4. Wuhan. Concert au Musée provincial du Hubei : carillon de 65 cloches du trésor funéraire du marquis Yi.**  
Coll. Claudine BUCHER.

L'après-midi, envol vers **SHANGHAI**. Mégapole survoltée de plus de 12 millions d'habitants, Shanghai est aussi le plus grand port du pays, la vitrine de la Chine d'aujourd'hui et l'admirable fruit d'une ouverture sur l'extérieur.

Visite nocturne de *Lujiazui*, zone économique et financière de la **ville nouvelle Pudong**. Le quartier de *Lujiazui* constitue un univers futuriste où les gratte-ciel abritent des hôtels de luxe et des organismes bancaires et commerciaux à vocation internationale. Alors qu'à la fin des années 1980, ce secteur était encore occupé par des champs, il s'est métamorphosé en une dizaine d'années et abrite aujourd'hui les constructions les plus imposantes de Chine. Pudong est une vaste zone de création permanente d'immeubles démesurés (ces 15 dernières années, il a été construit à Pudong 2.000 immeubles de plus de 30 étages, soit l'équivalent de 40 quartiers de "La Défense" à Paris). Cette zone en pleine mutation donne une impulsion décisive à la ville en désenclavant Puxi, le cœur historique de la cité.

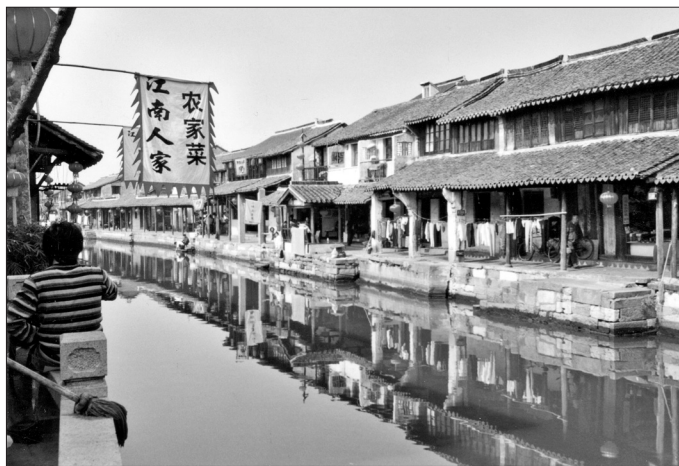
La *tour Jinmao*, haute de 420 m, était, il y a peu de temps, le premier édifice du pays et le 3<sup>ème</sup> du monde. A l'intérieur, se trouvent l'hôtel "Grand Hyatt Shanghai", le plus vertigineux qui soit, et des bureaux sur 88 étages. Toute proche, ressemblant à un bilboquet, la *Tour de la télévision*, ou "*Perle de l'Orient*" (468 m), est devenue le symbole de Shanghai. Le quartier est traversé par l'*Avenue du Siècle* (5 km de long sur 100 m de large) autour de laquelle sera bientôt achevée la construction de toute une série de bâtiments culturels et artistiques. La nuit, toutes ces constructions illuminées ont un éclat particulier : la profusion et la féerie des couleurs sont saisissantes. Ce lieu n'est pas en lui-même un site touristique mais on y trouve quantité de magasins et de restaurants.

#### ■ Mercredi 26 octobre : XITANG et TONGLI

Les yeux encore emplis des lumières de la veille, nous quittons Shanghai au petit matin, à destination de Xitang et Ton-

gli, deux bourgades situées dans la province du Jiangsu, à quelque 70 km de Shanghai. Ces deux localités ont su préserver leur authenticité dans un cadre de canaux et de jardins de lettrés : leur charme est représentatif de la centaine de villes et de villages de cette région du bas Yangzi (Yang Tsé). L'eau offre dans cette plaine la première voie de communication : elle y circule naturellement, grâce à la proximité du Lac Tai et du Grand Canal qui reliait Hangzhou à Pékin dès le XIII<sup>e</sup> s.

**XITANG** est bâtie sur une zone traversée par 9 rivières qui divisent la ville en 8 quartiers. Centre commerçant important sous la dynastie des Yuan au XIII<sup>e</sup> siècle, cette ville est célèbre pour ses nombreux petits **canaux** qu'enjambent 104 **ponts** de pierre datant tous des dynasties Ming et Qing, comme certaines de ses maisons. La plupart des habitations et des commerces sont construits sur les berges des canaux où prolifèrent poissons, crabes, escargots, anguilles et écrevisses. Pour faire face à un climat pour le moins humide, les habitants de la ville ont inventé leur propre style de **passages couverts** : chaque famille a construit une sorte de préau devant sa maison, relié à celui du voisin, formant un réseau de couloirs semi-ouverts dont le plus long atteint 1.300 m (Photo 5). Le cadre, très pittoresque, attire touristes et artistes peintres. Dans les quartiers plus modernes de la ville, se trouvent quelques "*Kuaican*" pour satisfaire une clientèle pressée<sup>8</sup>.



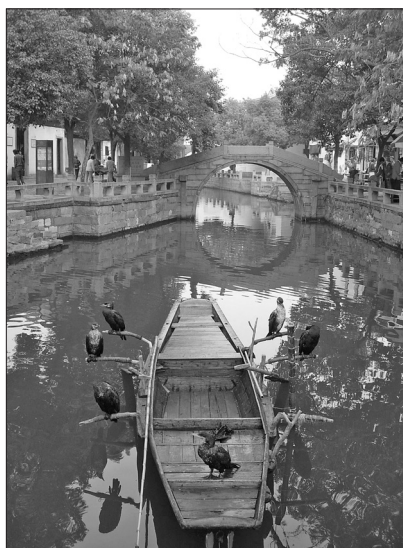
**Photo 5. Xitang. Passage couvert le long d'un canal**  
Coll. Michel DUBOS.

A quelques kilomètres de là, nous visitons **TONGLI**. Dans les rues souvent bordées de platanes et dans les ruelles où "fleurissent" mille petits commerces, seuls les vélos et les piétons sont autorisés, ce qui ajoute à la sérénité du village. Blotti le long du *Grand Canal* et de **canaux secondaires**, il compte une cinquantaine de **ponts**, tous différents les uns des autres. De nombreux escaliers de pierre descendent sur les berges où se déroulent des scènes de la vie quotidienne. Des barques chargées de touristes glissent doucement sur l'eau au rythme de la

<sup>8</sup> Les "Kuaican", établissements de restauration rapide, ont fait leur apparition en Chine à la fin des années 1980. "Kentucky Fried Chicken" a été le pionnier en ouvrant une succursale à Pékin en 1987 ; en 1992, ce fut la percée de "Mc-Donald's" ; la société française "Délifrance" s'est implantée un peu partout à Pékin. On assiste dans de nombreuses villes à la création de pizzerias et de sociétés privées qui s'inspirent de cette formule et l'adaptent au goût chinois.

godille. D'autres, munies de perchoirs pour les cormorans, évoquent un mode de pêche traditionnelle encore pratiquée pour le folklore : le propriétaire de ces animaux apprivoisés leur place un lacet à la base du cou pour les empêcher d'avaler les poissons qu'ils ont pêchés ; il ne reste plus qu'à récupérer les prises (Photo 6).

Puis visite du **jardin de la "Retraite pour Réflexion"**. Comme tous les jardins chinois, il tend à créer, par l'agencement d'éléments naturels et de savants artifices, un *espace de "nature idéale"* dont le "lettré" goûte en connaisseur le pouvoir évocateur et l'élégance de la composition. Nous sommes surpris par la miniaturisation des pièces d'eau et des allées, la présence de rocaillies et la végétation qui forment un univers d'où se dégage une atmosphère de sérénité, d'harmonie entre le ciel, la terre et l'homme.



**Photo 6. Tongli. Pont sur un canal secondaire et cormorans juchés sur une embarcation.**  
Coll. Françoise TAILLARD.

tent parmi les plus beaux de Chine (quatre d'entre eux sont inscrits au patrimoine mondial de l'Unesco depuis 1997).

**Le jardin du maître des filets** est l'un des plus petits de la ville (1/2 ha) mais le plus plaisant de tous. Aménagé au XIII<sup>e</sup> s. et restauré au XVIII<sup>e</sup>, il est la quintessence et l'archétype du jardin chinois. Le site, comme tous les jardins traditionnels, était un espace habité, parsemé de kiosques, de pavillons, de vérandas, de corridors et de ponts miniatures. Les propriétaires en faisaient un lieu important de leur vie sociale. Sa conception subtile répond au principe de la géomancie et fait appel à l'alternance vitale du yin (l'eau, représentée par un étang et des ruisseaux) et du yang (montagne, qu'évoquent des rocaillies et des pierres dressées). Le choix de la flore met l'accent sur la parure saisonnière des espèces, sur leur aspect tortueux, étonnant, ou sur leur signification symbolique. Le pin est l'emblème de la longévité ; le bambou, celui de l'homme droit et intègre ;

#### ■ Jeudi 27 octobre : SUZHOU

Suzhou, l'un des sites les plus visités de toute la Chine, est réputée être la ville de la soie, des jardins et des canaux. Au XIII<sup>e</sup> siècle, Marco Polo décrivait cette cité florissante comme le «paradis sur terre», tandis que d'autres Européens l'ont baptisée «la Venise orientale». Des 390 ponts dont parlait Marco Paulo, 150 demeurent et des 290 jardins, qui faisaient la réputation de la cité, il n'en demeure que 70, mais ils comptent

la pivoine symbolise la richesse ; le lotus qui naît de la vase et s'épanouit à la surface de l'eau, est l'image de la pureté bouddhique rayonnant au-dessus de la boue du monde. On trouve ici cerisiers, prunus, grenadiers, osmanthus, magnolias, lotus dans l'étang peuplé d'une myriade de poissons rouges, bambous, pins platanes... et un cyprès de 900 ans (de l'âge du jardin) (Photo 7).

Des ouvertures de diverses formes (octogonale, en forme de lune, de gourde ou de fiole...) dans des murs ou à l'entrée des corridors réalisent des compositions surprenantes à l'esthétique recherchée (Photo 8). Fenêtres et portes présentent un treillis aux motifs géométriques variés, laissant deviner bambous ou rochers qui se détachent, comme peints, sur des murs de couleur claire. Le paysage change à chaque pas et il faut savoir à la fois s'arrêter pour jouir de scènes où le regard est guidé par les éléments architecturaux et marcher le long de chemins sinueux ou de passages couverts pour découvrir le savant agencement de motifs emboîtés.



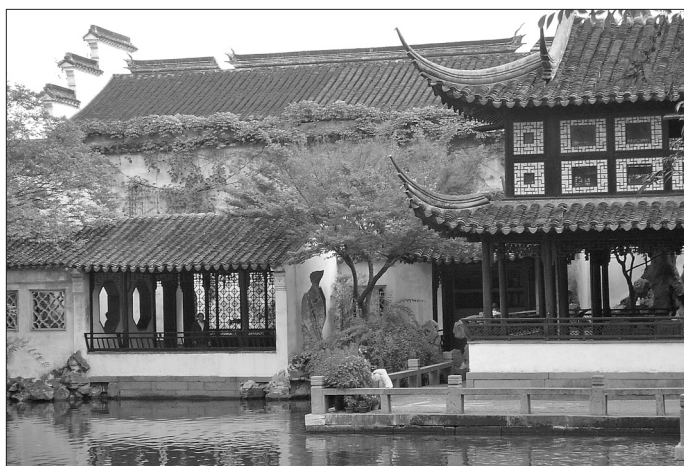
**Photo 7. Suzhou. Le jardin du Maître des Filets : étang central.**  
Coll. Philippe BAR.



**Photo 8. Suzhou. Le jardin du Maître des Filets : Porte ronde, surmontée de la calligraphie "Nid des nuages", traduisant le souhait de réussite au concours impérial des Lettrés.**  
Coll. Michel DUBOS.



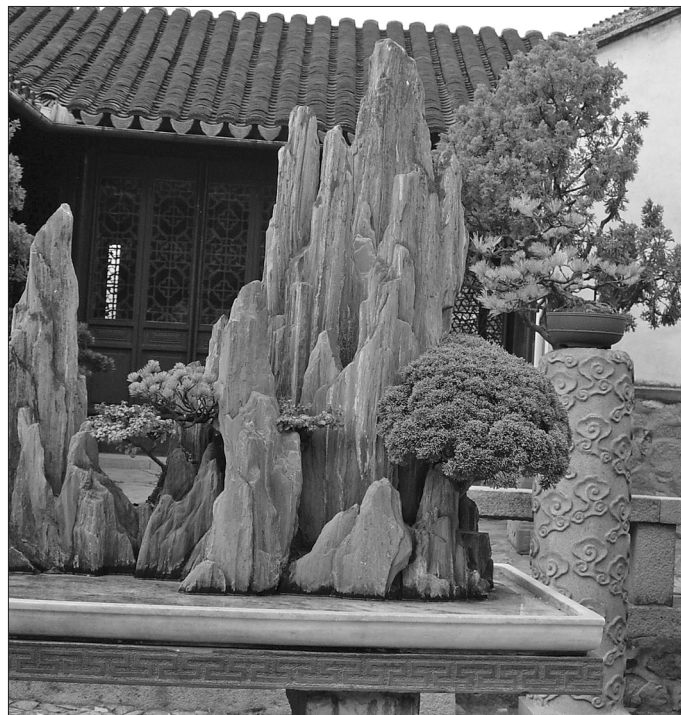
**Le jardin Liu**, créé sous les Ming (1583), agrandi sous les Qing à la fin du XIXe s. et restauré en 1949, est l'un des plus grands jardins de Chine (3 hectares) et l'un des quatre plus fameux. Son nom fait référence à son créateur et au sens du mot "liu" qui signifie "attardez-vous". L'ingénieuse disposition de nombreuses constructions divise l'ensemble en trois sections. Magnifique illustration du jardin chinois de style baroque et tardif, le jardin Liu traduit le goût des mandarins mandchous et des souverains Qing influencés par l'Occident : une tendance à l'accumulation pour faire étalage de leur richesse. Les bâtiments sont riches en oeuvres d'art : meubles laqués, peintures sur soie, boiseries en palissandre gravées de calligraphies, porcelaines, pendules européennes... Dans la partie centrale, une galerie en zig-zag décorée de 300 calligraphies de maîtres célèbres, relie les principaux sites. La plus belle construction de cette section est le *Pavillon des Lotus* (Photo 9). Au fond, se trouve un superbe *jardin de bonsaïs* (Photo 10). Dans la section orientale du jardin, s'ouvre le quartier résidentiel : le premier pavillon, dit "*salle des Immortels des Cinq sommets*", est entouré de différents kiosques, l'un pour l'opéra, d'autres pour les banquets, la lecture, etc. Le "*Pavillon des Canards mandarins*", décoré de somptueux panneaux sculptés, ouvre sur le *Pic de la Prime-Nuée* : rocher de forme élancée, haut de 6,50 m, dont la masse est déchiquetée par de multiples cavités creusées par le clapotis des vagues du Lac Tai tout proche.



*Photo 9. Suzhou. Le jardin Liu : "Pavillon des lotus".  
Coll. Françoise TAILLARD.*

**Une promenade sur les canaux** nous permet d'admirer de magnifiques ouvrages comme le *Pont Puji* ou le *Pont Feng*, mais aussi de découvrir la réalité cruelle de certains vieux quartiers de la ville où les voies d'eau sont bordées de demeures misérables et insalubres<sup>9</sup>.

La visite de l'**Institut de Broderie sur Soie**, art majeur à Suzhou, clôtüre la journée. Dans les ateliers de dévidage dont les chaînes sont plus ou moins automatisées, chaque cocon



*Photo 10. Suzhou : Bonsaïs dans le jardin Liu.  
Coll. Françoise TAILLARD.*

ébouillanté est dévidé par son fil terminal qui s'enroule autour d'une bobine ; la soie de meilleure qualité est obtenue par le dévidage le moins automatisé. Les fils sont ensuite tissés selon divers procédés de croisement pour obtenir les différentes variétés de soies et de brocarts. Des ouvrières à l'oeuvre confectionnent les tapisseries et les tableaux double-face dont la réalisation constitue une prouesse technique : l'ouvrage brodé est d'une égale perfection sur l'endroit de la pièce comme sur son envers. La soie, spécialité de Suzhou depuis la dynastie des Tang (VII-Xe siècle), reste l'une des plus importantes activités artisanales de cette ville de 2 millions d'habitants qui est devenue le deuxième pôle industriel de la Chine après Shanghai.

### ■ Vendredi 28 octobre : Retour à SHANGHAI

Shanghai est une fourmilière humaine qui a troqué les sonnettes des vélos contre les klaxons des voitures et où les échangeurs de voies rapides (entrelacés sur plusieurs niveaux) voisinent avec les rues défoncées et les terrains éventrés.

Nous flânons dans la **rue de Nankin**, la plus ancienne voie commerciale de Shanghai, l'un des lieux de destination privilégiés des Chinois de province et des touristes. Depuis 1999, une partie de la rue a été aménagée en secteur piétonnier, redessinée et réhabilitée en recourant au savoir-faire français (voir note n° 11) pour concilier réussite architecturale et fièvre consummatrice exacerbée. Plus d'un million et demi de personnes arpentent chaque jour cette artère consacrée quasi exclu-

<sup>9</sup> Dans ces quartiers, l'eau est omniprésente et le canal sert à de nombreux usages. Les vendeurs de légumes y lavent leurs produits, les petites barges l'utilisent pour le transport de matériel car les ruelles sont trop étroites, les riverains l'ont adopté comme tout-à-l'égout et y lavent leur linge à côté de ceux qui viennent y rincer leurs pots de chambre en bois. Dans les maisons, on puise dans des puits à margelle de pierre une eau qui provient de canaux situés en profondeur, donc moins pollués.

sivement au commerce (on y trouve les plus célèbres grands magasins de Chine) et aux restaurants.

Cette section piétonnière s'ouvre sur la **Place du Peuple**, immense esplanade aérée et verdoyante aménagée sur l'ancien hippodrome des Concessions étrangères<sup>10</sup> et devenue le coeur artistique et culturel de Shanghai. C'est sans doute, avec Pudong, l'endroit de la ville qui a le plus changé depuis l'entrée de la Chine dans l'ère de "l'économie de marché socialiste". Une forêt d'immeubles flamboyants et de tours aux silhouettes futuristes entourent la place sur laquelle ont été construits plusieurs édifices de prestige : le *Musée de l'Urbanisme* (dont la structure de verre et les quatre panneaux d'acier du toit évoquent une fleur de magnolia, symbole de Shanghai), l'*Hôtel de Ville*, le *Musée d'Art Moderne*, l'*Opéra* (structure de verre supportant une toiture concave) construit sur les plans de l'architecte français Jean-Marie CHARPENTIER<sup>11</sup> et le *Musée de la Ville*.

L'après-midi pluvieux enlève un peu de son charme à notre promenade sur le **Bund**, long boulevard perpendiculaire à la rue de Nankin et courant sur la rive gauche de la rivière Huangpu, sur les bords de laquelle Shanghai s'est établie, à 28 km de son confluent avec le Yang Tsé et à 80 km de la mer. Le Bund (terme anglo-indien qui désigne un quai établi sur une berge boueuse) a été investi dans les années 1930 par les grandes compagnies et les banques étrangères désireuses d'avoir "pignon sur rue" au coeur commercial et financier de Shanghai. Certains édifices de prestige ont été préservés, mais les maisons coloniales ont été détrônées par d'audacieux buildings. Sur l'autre rive, se dressent les fiers édifices de la ville Pudong (Photo 11).

Nous revenons dans **Puxi**, le coeur de Shanghai, à la découverte de la **Vieille Ville chinoise** (Photo 12), enclavée entre l'ancienne Concession française et la rivière Huangpu. Ici encore, de nombreux pans du passé s'affaissent chaque jour : destructions, reconstructions, élargissements... Il ne subsiste de la vieille ville dont les murailles qui l'entouraient ont été abattues en 1912, que quatre carrés de venelles, bulles touristiques cernées de hautes tours : restaurants, petites maisons basses, immenses établissements au faux air ancien... Nous concentrons notre visite sur les vrais bijoux de cette ancienne ville : le Pavillon Huxing et le Jardin Yu.



Photo 11. Shanghai Rivière Huangpu et vue de la ville nouvelle Pudong à partir du Bund. Coll. Boko.

Un pont en zig-zag au-dessus d'un petit lac artificiel, conduit au **Pavillon Huxing**. Le pavillon, initialement intégré au jardin Yu, en fut séparé en 1855 et transformé en une *Maison de Thé*, aujourd'hui la plus ancienne de la ville.

Comme tous les jardins de Lettrés, le **Jardin Yu**, construit au XVI<sup>e</sup> s. (l'un des trois plus beaux jardins de Chine), représente le monde en miniature, en favorisant la méditation et la contemplation paisible. Sur une superficie de 2 ha, se succèdent pavillons aux toitures "retroussées en ailes de faisan", massifs de rocaillles aux formes tourmentées, perspectives en trompe-l'oeil, pièces d'eau et dédale d'allées sinueuses. Son théâtre de poche possède une scène ornée de boiseries sculptées rehaussées de feuilles d'or. Nous sortons par la porte du "Mur des Dragons" (Photo 13) au-dessus de laquelle deux dragons, dont le corps ondule au sommet du mur sur une vingtaine de mètres, jouent avec une boule. Faut-il voir ici une réplique adaptée des "Dragons et la Perle", motif emblématique fréquemment rencontré dans la Cité Interdite à Pékin<sup>12</sup> ?

<sup>10</sup> Le Traité de Nankin (1842) met fin à la "guerre de l'opium" et ouvre cinq ports chinois, dont Shanghai, aux Anglais, Français, Américains, Allemands et Japonais qui ont le droit d'y résider et d'y faire commerce. Le Traité de Tianjin (1858) instaure l'extraterritorialité dans les quartiers investis par les étrangers. Shanghai est alors divisé en Concessions et partagée de fait en trois secteurs : la vieille ville chinoise, la Concession internationale (où l'on retrouve Britanniques, Américains et Japonais) et la Concession française qui refuse la proposition d'un regroupement. A l'intérieur des Concessions, les étrangers contrôlent tout (administration, police, services sanitaires, douanes...) et n'obéissent qu'aux lois de leurs pays respectifs. En 1900, Shanghai compte un million d'habitants dont 350.000 vivent dans les Concessions. La situation subit quelques aménagements en 1914 puis sous l'occupation japonaise (1937-1945) et ce n'est qu'en 1945 que les Alliés renoncent à ce régime territorial privilégié.

<sup>11</sup> En 1994, JM CHARPENTIER fut sélectionné pour construire un Opéra lyrique à Shanghai. Le chantier fut titanesque et les obstacles nombreux, dont ceux induits par les règles de la géomancie chinoise : aucune ouverture du côté du soleil couchant (l'Ouest est synonyme de mort), nombre d'escaliers correspondant à un chiffre bénéfique de la numérologie chinoise... Les difficultés techniques furent résolues par de grands moyens : on fit appel à l'Armée pour hisser à 45 m de hauteur le bloc de la charpente métallique équivalant au poids de la Tour Eiffel. Quant à l'habillage extérieur de la "coiffe" du toit, il fut confié à un commando de l'Armée de l'Air. L'opéra fut achevé en 1997 et son succès fut immédiat. Outre l'Opéra de la Place du Peuple, c'est aussi le cabinet ARTE-CHARPENTIER qui a mis en oeuvre la transformation d'un tronçon de la rue de Nankin en rue piétonnière, qui a ouvert l'immense Boulevard du Siècle dans la ville nouvelle de Pudong, construit le complexe hôtelier du Magnolias Plaza et l'Université des Métiers de l'Immobilier et qui a fait édifier Wanli, une ville nouvelle de 100.000 âmes. JM CHARPENTIER ne s'en arrête pas là : les travaux sont en cours à Pudong pour accueillir un Hôtel de Ville et le Centre culturel.

<sup>12</sup> Sur les dalles en marbre de la Cité Interdite marquant le passage du palanquin impérial ou sur les caissons du plafond de la Salle du Trône, figure un couple de dragons qui s'ébat parmi les nuages en jouant avec une perle. L'interprétation de ce motif reste difficile. Dans la tradition chinoise, la perle est considérée comme l'un des 8 objets précieux. Dans un contexte plus strictement bouddhique, elle est le joyau merveilleux qui éclaire et apaise les âmes égarées. Elle est enfin, sur le plan allégorique, le symbole des trésors cachés. L'une des fonctions du dragon est de veiller sur les trésors engloutis. Selon la tradition, 4 Rois-Dragons règnent sur un peuple aquatique de poissons, de tortues et de crabes. Si un pêcheur rend la liberté à l'un de ces animaux pris dans ses filets, ce dernier le conduira près de son souverain où le Roi-Dragon lui fera visiter son palais et ses trésors au rang desquels figurent matières précieuses et perles.



## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur



*Photo 12. Shanghai.  
Une rue de la vieille ville chinoise.  
Coll. Françoise TAILLARD.*



*Photo 13. Shanghai.  
Jardin du Mandarin Yu : le mur des Dragons.  
Coll. Claudine BUCHER.*

Nous quittons la vieille ville chinoise et pénétrons dans l'ancienne Concession française par l'avenue Huaihai (ex-avenue du Maréchal Joffre), considérée comme la "vitrine commerciale" la plus luxueuse de Shanghai. La traversée des quartiers traditionnels nous conduit à l'ex-résidence du Consul de France qui administrait l'ancienne Concession puis à la maison où s'est tenue en 1921, la première réunion du Parti Communiste Chinois (13 délégués, dont le jeune Mao Zedong). Continuant notre marche, nous parvenons en fin d'après-midi (et toujours sous la pluie !) à l'**Institut Pasteur de Shanghai-Académie des Sciences (CAS)**<sup>13</sup>. Son Directeur général, le Professeur Vincent DEUBEL, nous y attend pour une visite très personnalisée et chaleureuse, ressentie par quelques-uns comme l'un des points forts de notre voyage.

Le bâtiment, d'allure modeste, en brique rouge, fut construit par les Jésuites en 1930 (Photo 14). Tout le groupe de l'AAEIP est reçu dans la grande salle du 4<sup>ème</sup> étage où le Directeur général nous présente l'historique de l'Institut, ses missions et son fonctionnement (Photo 15). L' "IP Shanghai-CAS" est un centre de recherche et d'enseignement sur les maladies infectieuses où sont développées la virologie, l'immunologie, l'épidémiologie et la vaccinologie. L'Institut devra apporter des réponses aux grands problèmes de santé publique que représentent les maladies endémiques ou émergentes, mais aussi aux besoins de santé et de sécurité sanitaire exprimés par les autorités



*Photo 14. Shanghai.  
L'Institut Pasteur - Académie des Sciences.  
Coll. IP Shanghai-CAS.*

<sup>13</sup> Le 28 janvier 2004, il est signé par le Président chinois HU JIN TAO et le Premier Ministre français J.P. RAFFARIN une "lettre de création" associant l'Académie des sciences de Chine (CAS), la ville de Shanghai et l'Institut Pasteur de Paris. Le Président Jacques CHIRAC inaugure le rez-de-chaussée de l'Institut lors de sa venue en Chine en juin 2005.



chinoises. Il est surtout orienté vers les maladies virales : SRAS, grippe aviaire, VIH, sida, hépatites B et C, encéphalites, fièvres hémorragiques..., sans négliger l'exploration des principes actifs de la médecine traditionnelle chinoise ou la création de centres de ressources biologiques. Les chercheurs, essentiellement chinois, viennent de toute la Chine, mais aussi de Singapour, du Japon, du Vietnam, des États-Unis et d'Europe. Certains sont actuellement en formation à l'étranger (Institut Pasteur à Paris, à Caen, en Belgique...). Nous visitons divers laboratoires (dont des laboratoires de haute sécurité) mais tous ne sont pas encore en activité. Trente laboratoires sont espérés d'ici à 5 ans, représentant plus de 200 chercheurs. Quand un projet de recherche est accepté, son lancement et son financement sont très rapides. En fin de visite, notre Président offre au Professeur Vincent DEUBEL un exemplaire du "*Destin des maladies infectieuses*" de Charles NICOLLE, destiné à prendre place sur les rayons de la bibliothèque de l'établissement. "Je le ferai traduire en chinois et enverrai une copie dédiée à l'AAEIP", nous affirme notre hôte<sup>14</sup>.

En soirée : spectacle du **Cirque de Shanghai**, rendu célèbre par ses remarquables acrobates.

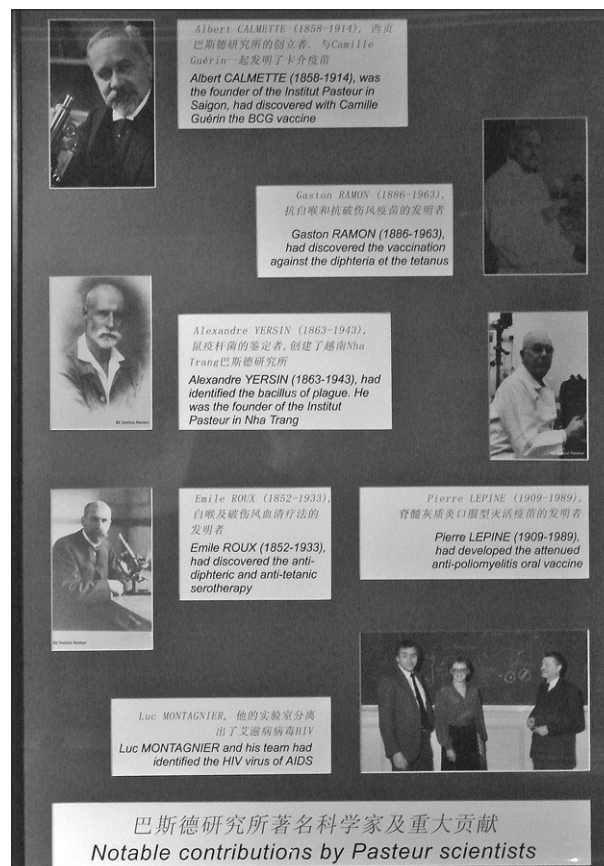
#### ■ Samedi 29 octobre : SHANGHAI (suite et fin)

Le **musée de Shanghai** (inauguré en 1997) est l'un des trois plus beaux musées de Chine. Sa base carrée et son sommet circulaire évoquent la Terre et le Ciel, éléments essentiels de la tradition artistique et culturelle chinoise. Chacun d'entre nous, muni d'un audiophone en français, parcourt à sa guise les dix galeries du musée où se trouve réuni un vaste fonds d'archéologie et d'art chinois remarquablement mis en valeur. Nous retenons la *galerie des bronzes*<sup>15</sup>, la *galerie des céramiques et des porcelaines*<sup>16</sup>, la *galerie des sculptures et des statues bouddhiques*<sup>17</sup>, la *galerie des peintures* (plus de 120 peintures et rouleaux des Tang aux Qing [VIIe-XXe s.]), la *reconstitution d'un intérieur de maison chinoise sous la dynastie Ming* et enfin *les arts des minorités ethniques*<sup>18</sup>.

Nous terminons notre visite de Shanghai par celle du **Temple du Bouddha de Jade** (Yufo Si), édifié en 1882 (dynastie des Qing) pour abriter deux statues de Bouddha en jade blanc, rapportées de Birmanie. L'une représente un *Bouddha*

*couché* d'une remarquable finesse d'expression et symbolise son entrée au nirvana ; l'autre, un magnifique *Bouddha assis* orné de bijoux et de pierres précieuses (elle pèse 1.000 kg et mesure 2 m de haut).

En fin de journée, envol pour Paris où nous arrivons le **Dimanche 30 octobre**, heureux d'avoir effectué ce magnifique voyage dans une ambiance chaleureuse et amicale.



**Photo 15. Shanghai.**  
**L'Institut Pasteur - Académie des Sciences.**  
**Hommage à de grands pastoriens.**  
Coll. IP Shanghai - CAS.

<sup>14</sup> Voir aussi le "Mot du Président" du Bulletin de l'AAEIP n° 188, Septembre 2006, p. 107.

<sup>15</sup> Considérée comme la plus riche de Chine (et peut-être du monde), avec d'innombrables pièces datant de la dynastie des Xia (XVIIIe s. av. J.-C.) à celle des Han de l'Est (IIIe s. ap. J.-C.) : récipients rituels ou à nourriture, d'une richesse de formes sans pareille, vases, armes, outils, gongs. L'une des pièces majeures est un boeuf de 1 m de haut, datant du XIIIe s. av. J.-C., (dynastie des Shang). Destiné à contenir du vin, il porte sur le cou et à l'arrière deux ouvertures qui permettaient de réchauffer le liquide conservé dans une cavité centrale. L'animal est entièrement gravé de motifs géométriques estampés, parmi lesquels le mythique "taotie", animal féroce aux yeux protubérants et auquel il manque la mâchoire inférieure.

<sup>16</sup> Cette galerie présente plus de 500 pièces allant du néolithique à la dynastie des Qing au début du XXe s. : objets d'usage quotidien en terre cuite du IVe s. av. J.-C., céladons du IIIe au Xe s., céramiques polychromes de la dynastie des Tang (Xe s.) jusqu'à celle des Song (XIIIe s), vaisselle de Wu, fort rare, célèbres porcelaines décorées bleu et blanc sous les Ming (XIV-XVIIe s), jusqu'à celles, surabondamment décorées, sous les Qing. A l'entrée de la Galerie se trouve un panneau : "la poterie appartient à l'humanité entière mais la porcelaine est une invention de la Chine". Au départ, les Chinois firent des porcelaines avec une argile très pure et pauvre en fer, dénommée "kaolin", du nom du mont Gaoling, dans la région de Jingdezhen (province du Jiangxi). Il fallut 20 siècles pour affiner cette technique archaïque afin d'obtenir une porcelaine dure, sonore et transparente. Petite anecdote : c'est un jésuite français, le Père d'ENTRECOLLES, qui, après avoir "espionné" à Jingdezhen, dévoila à l'Europe du XVIIIe s. la technique et les secrets de la porcelaine chinoise. De là naquirent les fameuses porcelaines de Saxe (Meissen) et de Limoges.

<sup>17</sup> Cent-vingt pièces allant de l'époque des Royaumes Combattants (Ve-IIIe s. av. J.-C. : fin de la dynastie des Zhou et unification de la Chine sous l'autorité du Premier Empereur Qin Shi Huangdi [voir Bulletin de l'AAEIP n° 188, p. 131, note n° 11]) à la dynastie des Ming.

<sup>18</sup> Vêtements, masques et objets divers. Bien que les Han représentent 92 % de la population totale, la Chine est un état pluri-ethnique et le Régime a reconnu 54 nationalités minoritaires (Zhuang, Mandchous, Miao, Ouïgours, Yi, Tujia, Song, Mongols, Thibétains...) qui occupent environ 60 % du territoire. Malgré un système d'autonomie administrative (la Mongolie intérieure en 1947, le Xinjiang pour les Ouïgours en 1955, le Ningxia pour les Hui en 1957, le Guangxi pour les Zhuang en 1958 et le Tibet en 1965) intégrant certains privilèges, ces peuples éprouvent de grandes difficultés à s'affirmer culturellement face à l'hégémonie des Han. Ils sont aujourd'hui gérés par un organisme "responsable des affaires des minorités", mais les disparités restent réelles et l'autonomie, relative.





## ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2006 (suite)

*Pour des raisons de pagination, seul le procès-verbal de l'Assemblée générale 2006 a pu être présenté dans le numéro précédent de notre Bulletin. La conférence sur Émile ROUX et le compte-rendu du circuit touristique de ces journées figurent ci-dessous.*

*Que Mme PERROT reçoive ici nos remerciements pour son passionnant exposé concernant le fondateur de l'enseignement à l'Institut Pasteur.*

*Nous remercions également Bernard EPARDEAU et James LEIX-COTE qui nous ont accompagnés et nous ont présenté avec enthousiasme et ferveur la région angoumoise.*

### I. ÉMILE ROUX : UNE DOUBLE COMPÉTENCE<sup>1</sup>,

*par Annick PERROT<sup>2</sup>, Musée Pasteur, Paris*

Émile Roux fut l'une des grandes figures pasteurienues. Sa vie se confond avec celle de l'Institut Pasteur dont il sera un directeur hors pair pendant 30 ans, jusqu'à l'âge de 80 ans. Homme austère, vivant comme un ascète - on l'a parfois qualifié de "moine laïque" -, il fit preuve dès ses études d'une intelligence rare, d'une grande sensibilité... mais aussi d'un caractère autoritaire, parfois ombrageux. Disciple de Louis PASTEUR, il devint un remarquable scientifique et contribua à un essor majeur de l'Institut Pasteur.

Émile ROUX naît le 17 décembre 1853 à Confolens (Charente) (Photo 1), sixième enfant d'une modeste famille d'enseignants. À la mort de son père, en 1862, il a 9 ans. Sa sœur aînée et son mari le recueillent avec son jeune frère Henri.

À l'automne 1871, Émile ROUX passe brillamment son baccalauréat de sciences. Il s'oriente alors vers la médecine, pour y exprimer sa liberté de pensée et y trouver de quoi satisfaire sa vocation humaniste. À l'École de médecine de Clermont-Ferrand, Émile ROUX fait la connaissance d'Émile DUCLAUX, préparateur, professeur de Chimie à la Faculté des sciences et disciple de Louis PASTEUR. DUCLAUX présente les découvertes de PASTEUR sur les fermentations qui bouleversent les doctrines de la chimie. Cette rencontre avec DUCLAUX va déterminer le sort de sa vie.

En 1873, il se rend à Paris afin d'y poursuivre ses études. Il passe avec succès le concours d'entrée à l'École de santé militaire du Val de Grâce et est admis comme élève. Mal adapté à la discipline militaire, il refuse de soutenir sa thèse dans le délai imparti et quitte le Val de Grâce en 1877 (ce n'est qu'en 1883 qu'il soutiendra brillamment sa thèse de médecine sur la rage).

Émile DUCLAUX, devenu professeur de Météorologie à l'Institut agronomique, l'accueille comme préparateur pour ses cours sur les fermentations à la Sorbonne. À cette époque, PASTEUR - qui s'oriente vers l'étude des maladies infectieuses - recherche, pour l'assister, un jeune médecin. DUCLAUX lui présente ROUX qui intègre, en novembre 1878, le laboratoire de PASTEUR à l'École normale supérieure. ROUX se trouve progressivement associé aux mémorables recherches pasteurienues. Le prestigieux laboratoire est alors en pleine ébullition. On y tra-



*Photo 1 : Plaque commémorative de la naissance d'Émile ROUX sur la façade de sa maison natale.*

*Coll. B. EPARDEAU.*

vaille sur le charbon et le choléra des poules. L'idée d'immuniser contre les maladies infectieuses ne quitte guère PASTEUR et donc l'esprit de ROUX. Fortuitement, vient la découverte majeure, celle qui aboutira à vacciner les poules contre le choléra : PASTEUR montre qu'une culture vieillie de germes responsables du choléra, inoculée à des poules, non seulement ne tue plus, mais protège les animaux contre une injection ultérieure de culture virulente. Le principe de la vaccination par des germes pathogènes atténués est établi.

Le vaccin contre le charbon est la seconde application de cette méthode. ROUX et CHAMBERLAND y sont étroitement associés et participent activement à la célèbre expérience de Pouilly le Fort, entreprise en avril 1881 pour démontrer l'efficacité du vaccin. Le succès de cette expérience connaît un retentissement extraordinaire auprès d'une opinion publique jusqu'alors sceptique.

En 1883, une épidémie de choléra éclate en Égypte. ROUX, THULLIER, NOCARD et STRAUSS sont envoyés en mission pour tenter d'identifier le microbe. Malheureusement, quatre jours après leur arrivée, THULLIER contracte cette redoutable maladie et en meurt. PASTEUR bouleversé, rappelle ses collaborateurs. C'est Robert KOCH, responsable de la mission allemande, restée à Alexandrie, qui découvrira le vibron cholérique.

Dès le début des recherches sur la rage et son séjour au Val de Grâce, ROUX, s'intéresse, au fléau que représente cette maladie, et il se révélera un collaborateur précieux pour Louis

<sup>1</sup> Conférence prononcée dans le cadre de l'Assemblée générale annuelle, Confolens, 24 juin 2006.

<sup>2</sup> Conservateur des Musées Pasteur, Institut Pasteur, Paris.



PASTEUR. Le défi est de taille : isoler un microbe invisible, qu'on ne sait cultiver, et travailler sur des animaux enragés, en étant ainsi exposé au danger. Les recherches sur la rage se poursuivent après le drame égyptien. En 1884, la maladie peut être enfin transmise aux lapins. Le rôle de ROUX est très important dans la mise au point de l'inoculation sous-méningée. Il participe également à l'atténuation de la virulence virale par exposition à un air sec et stérile des moelles de lapins, ce qui permettra par la suite la vaccination des animaux puis celle de l'homme.

L'efficacité de la vaccination humaine engage l'Académie des sciences à lancer une souscription publique internationale pour la construction d'un institut de recherche. L'Institut Pasteur sera inauguré le 14 novembre 1888.

ROUX commence alors à assumer la **double tâche d'administrateur et de scientifique**.

À cette époque, il approfondit une idée personnelle : l'étude de l'immunité par les substances solubles sécrétées par les microbes. C'est avec la diphtérie que ROUX, en collaboration avec YERSIN, fournit les résultats les plus riches, en particulier la première découverte d'une toxine bactérienne, la toxine diphtérique. Ces études aboutissent en 1893 à la mise au point d'un sérum antidiphtérique. Si la rage était mythique, la diphtérie était autrement meurtrière. De février à juillet 1894, ROUX, MARTIN et CHAILLOU appliquent la "sérumthérapie" à 300 enfants à l'Hôpital des Enfants malades. La mortalité dans les hôpitaux parisiens chute de 52 à 24 % ! En 1894, au Congrès international d'hygiène de Budapest, leur communication sur les cas traités a un énorme retentissement. Une souscription ouverte par le *Figaro* procure un million de francs-or et permet d'acheter des chevaux et de construire des écuries à Marnes-la-Coquette, domaine donné à PASTEUR par le gouvernement.

L'ère de la sérothérapie est ouverte : sérum antidiphtérique, mais aussi antitétanique (ROUX et VAILLARD), antivenimeux (CALMETTE), anticholérique (ROUX, METCHNIKOFF et SALIMBENI), antipesteux, antistreptococcique, antipneumotoxique...

Malgré de fréquentes crises d'hémoptyisie qui, depuis 1883, l'épuisent et le condamnent périodiquement à cesser toute activité, ROUX assume ses multiples occupations avec énergie, s'imposant à tous par une singulière puissance intellectuelle et ses talents d'organisateur. Il est tout naturellement désigné par PASTEUR pour diriger l'enseignement de la microbiologie. Inauguré le 15 mars 1889, le premier cours de "microbie technique" (appelé aussi "cours de Monsieur ROUX" jusqu'en 1914, puis "cours de Microbiologie" ou "grand cours" à partir de 1922), gagnera rapidement une renommée internationale et représentera pendant très longtemps le monopole de l'enseignement supérieur de la microbiologie. Depuis sa création, l'enseignement à l'Institut Pasteur ne s'est jamais interrompu, excepté pendant les guerres. Il s'est diversifié, amplifié, et a formé des générations de chercheurs qui dans le monde entier diffusent la recherche et les méthodes pasteurienne.

Enseignant hors pair, ROUX est aussi un brillant expérimentateur et concepteur : il met au point le principe des cultures pures en aérobiose ; il établit les procédés pratiques de sépara-

tion microbienne ; il invente des instruments ; il est l'un des premiers à appliquer la photographie aux préparations microscopiques. Avec Louis MARTIN, Émile ROUX conçoit le plan du nouvel hôpital sur le principe de l'isolement des contagieux. De là naîtra un modèle adopté par les hôpitaux de l'Assistance publique en France et progressivement dans le monde. L'hôpital de l'Institut Pasteur est inauguré en 1900.

En 1903, Émile ROUX participe à la série de recherches d'Elie METCHNIKOFF sur la syphilis expérimentale, recherches auxquelles il consacre le montant du prix Osiris qui lui a été attribué. Quatre ans, plus tard, grâce au très important legs du même OSIRIS, l'Institut Pasteur, en association avec l'Université, crée l'Institut du Radium. ROUX en partage la vice-présidence avec Marie CURIE.

ROUX contribuera au développement de l'hygiène en France, il dirigera d'ailleurs le Conseil supérieur d'Hygiène publique.

Son successeur désigné est Albert CALMETTE ; malheureusement, ce dernier décède le 29 octobre 1933... cinq jours avant Émile ROUX.

Sous-directeur de l'Institut Pasteur de 1895 à 1904, Émile ROUX succède à DUCLAUX aux fonctions de directeur. En 1898, Émile ROUX définit sa vision de l'Institut Pasteur et de l'esprit qui guide encore ceux et celles qui l'animent : *" Pour constituer un Institut Pasteur, il ne suffit pas de construire les laboratoires de recherche et d'enseignement, munis de l'outillage le plus perfectionné. Il faut encore y introduire l'esprit pastorien, c'est-à-dire la foi scientifique qui donne l'ardeur au travail, l'imagination qui inspire les idées, la persévérance qui les poursuit, la rigueur expérimentale et aussi l'indépendance et le désintéressement qui sont une conséquence de l'amour passionné de la vérité "*.

Cette conception sert de modèle aux nombreux Instituts Pasteur créés dans le monde. Le Réseau international des Instituts Pasteur comprend aujourd'hui 30 établissements dont les trois derniers intégrés se trouvent à Séoul, à Shanghai et à Montevideo.

#### Émile ROUX pendant les guerres de 1870 et 1914

- **1870** : il perd deux de ses frères, l'un capitaine, l'autre sergent. À 18 ans, il s'engage, pour plusieurs mois.

- **1914** : il **"mobilise" les pastoriens**.

Il faut répondre à la demande des armées françaises et alliées en sérum antitétanique et en vaccin antityphoïdique. Six millions de doses sont délivrées par l'Institut Pasteur pour la France seule (!), dont 3.700.000 gratuitement. Lors de l'offensive allemande de mars-avril 1918, on parvient à produire 20.000 flacons de sérum antitétanique par jour ! En même temps, ROUX crée des laboratoires militaires, dirigés par René LEGROUX, dans lesquels des bactériologistes du front pratiquent ensemencements et examens pour les diagnostics.



*NDLR : Un buste d'Émile ROUX (Photo 2), offert à l'Institut Pasteur par l'Ukraine, a été inauguré le 15 novembre 2005, en présence du ministre de la Santé de l'Ukraine et de hautes personnalités de l'Ambassade d'Ukraine.*



Photo 2 - Coll. M. DUBOS

*Ce buste est posé sur une stèle érigée près du tombeau du docteur ROUX, dans le jardin situé devant le bâtiment Metchnikoff, au 25 de la rue du Docteur Roux. Il a été réalisé par le célèbre artiste ukrainien Valentin ZNOBA, qui avait précédemment sculpté la remarquable tête d'Elie METCHNIKOFF que l'on peut voir à l'entrée du bâtiment du même nom (don de l'Académie des Sciences de l'Ukraine en 1986). Le ministre a également remis à Michèle BOCCOZ, représentant la Direction de l'Institut Pasteur, une médaille d'Émile ROUX par V. ZNOBA.*

## II. QUELQUES SOUVENIRS DES ANNÉES 1920 EN HOMMAGE À ÉMILE ROUX

*Jacques BESSON<sup>1</sup>*

Jacques BESSON, dont le grand-père était cousin d'Émile ROUX, avait 13 ans lors du décès de ce dernier et l'a très bien connu. Il a accepté de nous livrer, à l'occasion de notre Assemblée générale à Confolens, quelques souvenirs d'enfance. Nous lui exprimons notre vive reconnaissance pour ce témoignage inédit, précis et émouvant.

*«Émile ROUX était d'une très ancienne courtoisie, de celle qui respecte toujours l'autre, celle aussi, toute de pudeur et de silence, bien oubliée aujourd'hui, qui voulait que l'on se taise et se découvre en longeant les cimetières où reposent nos*

*morts. Les hasards de lecture m'ont livré, sous la signature d'une graphologue actuelle, une appréciation dont voici un bref extrait «c'est un graphisme parfaitement clair. Il dénote non seulement les qualités de l'esprit, mais également la bonté, encore une fois la simplicité qui semble être le trait commun aux esprits supérieurs. La courtoisie, aussi». Même si ce jugement, marqué par la subjectivité qui s'attache à toute quête de la personnalité, doit être pris avec un certain recul, il correspond aux témoignages de ceux qui l'ont connu : sa courtoisie, son humanité, sa bonté étaient légende. Cela n'empêchait nullement une grande rigueur sur le plan scientifique, ce que chacun sait, tout autant que dans ses relations intra-professionnelles ou sociales.*

*J'aimerais évoquer quelques souvenirs lointains d'entre les deux guerres, liés à celui que nous appelions familièrement «l'Oncle Émile», très indûment sans doute, mais qui pour tous était «Monsieur» ROUX (Photo 3).*

*Enfant de santé fragile, j'avais contracté ce que l'on appelait alors le croup. Habitant un coin reculé de la campagne confolentaise, cela posait des problèmes certains en cas de difficultés. En particulier lors de maladies, le médecin résidant à plusieurs kilomètres se déplaçait encore à l'époque en voiture à cheval, éventuellement dans une de ces automobiles d'esthétique haut perchée, à manivelle et magnéto, lampe à acétylène, de fiabilité aléatoire et d'une vitesse chaotiquement cahotante. Le Docteur Roger BESSE, un*

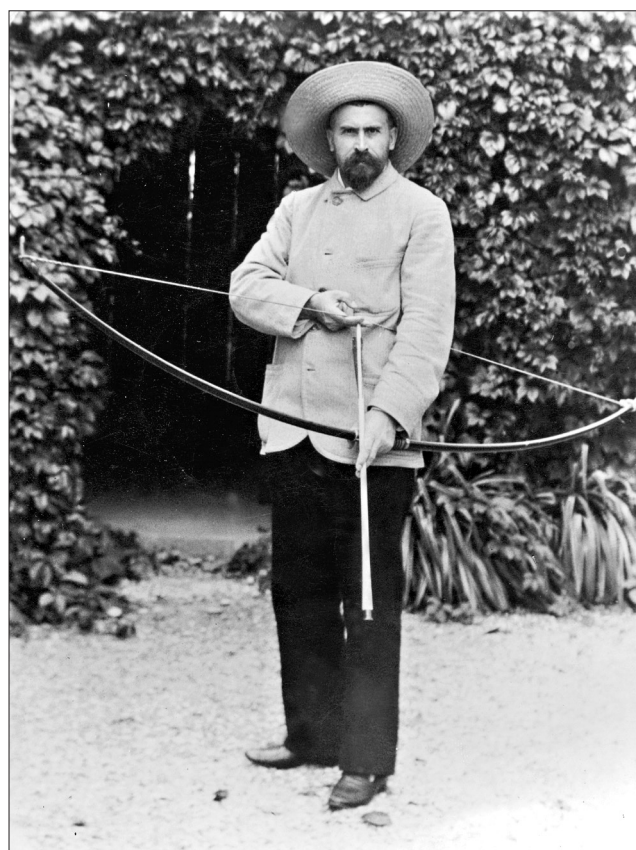


Photo 3. *Émile ROUX tire à l'arc.*  
Coll. Musée Pasteur.

<sup>1</sup> Jacques BESSON a enseigné les mathématiques à l'Université de Poitiers.

de nos cousins, médecin, prit conseil à mon sujet auprès d'Émile ROUX. Celui-ci lui répondit que dans l'urgence, loin de tout, le plus simple, sinon le plus efficace, consisterait à pratiquer des pulvérisations à l'eau de Seltz. Ce dont je me suis fort bien trouvé, comme de la pièce de cent sous de l'Oncle tout heureux de me voir rétabli.

Un autre souvenir tient également à un cousinage de proximité - à la campagne nous sommes tous parents -, celui d'un maréchal-ferrant, à La Chabanne, près de La Rochefoucauld. C'était en 1927 ; j'avais 7 ans. Pour autant qu'il m'en souvienne, je vis, fasciné, chez ce cousin, un vétérinaire prélever du sang à un cheval. Était-ce lié aux travaux de ROUX ? C'est possible. Car il rendait souvent visite à l'un de ses neveux directs, habitant La Rochefoucauld, dans la rue qui mène au château. Ce fut la première fois que j'entendis prononcer le nom de diphtérie que, dans ma naïveté d'enfant, j'écrivis longtemps avec la lettre « f ».

Ce neveu direct, que nous appelions également « Monsieur » ROUX, très lié à notre famille, était à la fois bon violoniste amateur et horloger. Il eut à réparer, entre autre, une montre d'Émile ROUX dont il fit présent plus tard à mon frère, lequel me l'a remise avant de mourir. Elle présente la particularité d'être graduée, non sur 12 heures, mais sur 24, comme les anciens «chronomètres» de marine.

De son côté, ma tante Marthe, également du village de La Rochefoucauld, reçut de la main du collaborateur de PASTEUR un petit microscope datant probablement de la fin du XVIIIe siècle. Sans doute était-ce un microscope de la jeunesse de ROUX, dont il ne se servait plus guère, son utilisation relevant de l'exploit. Car il fallait déjà vouloir voir.

Certes, ces pionniers de l'époque étaient comme touchés par la grâce d'avoir la volonté d'explorer les secrets de la vie dans l'infiniment petit. Nos moyens actuels, si sophistiqués, nous imposent de faire des choix opportuns afin que la chance de la découverte vienne sourire aux «esprits préparés» dont parlait PASTEUR. Car le chemin n'est pas difficile, mais c'est bien le difficile qui est le chemin. Et c'est la voie que choisit ROUX.

Sa hauteur de vue n'avait d'égal qu'une humilité écrasante devant la Vie. Savant, certes, mais aussi penseur pour qui l'observation primait tout. Sachant que l'homme, comme l'arbre, n'est point semence, puis tige flexible, tronc solide et bois mort. Il ne faut point le diviser pour le connaître. C'est une puissance qui, lentement, épouse le ciel.

Ainsi de PASTEUR et des pastoriens. Nourri de cette semence qu'était la culture des savants et cristallographes que furent HAÛY, MISTERLICH, DELAFOSSE, WEISS, BIOT, HERSHELL, PASTEUR devint ce tronc puissant qui épousa l'avenir. On en connaît les branches : DUCLAUX, ROUX, METCHNIKOFF, NICOLLE, YERSIN et tant d'autres, dont les fleurs et les fruits n'en finissent pas de retomber en un éclatement «diasporique». Feu d'artifice

éblouissant, pour notre émerveillement et notre gratitude envers ces serviteurs de la Science et de l'Esprit que vous êtes, vous les pastoriens réunis ici à Confolens en cette ville natale de celui qui restera à jamais en notre mémoire et en nos coeurs, «Monsieur» ROUX».

NDLR. Très obligeamment, Jacques BESSON a mis à la disposition de son auditoire la montre et le microscope d'Émile ROUX.

### III. AUTOUR DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE À CONFOLENS (CHARENTE), PAYS NATAL D'ÉMILE ROUX (23, 24 et 25 JUIN 2006),

par Bernard EPARDEAU<sup>3</sup>, avec la collaboration de  
James LEIX-COTE

La visite du moulin et du musée du papier de Fleurac à Nersac, à proximité d'Angoulême, nous a fait revivre le passé prospère de la vie charentaise. Ce sont les commerçants flamands du XVIe et du XVIIe siècle qui ont installé plus d'une centaine de ces célèbres moulins à papier sur les affluents de la Charente (Photo 4).



Photo 4. Le Moulin du papier de Fleurac, à Nersac.

Coll. P.E. LAGNEAU.

Les balles de papier transitaient par le port L'Houmeau<sup>4</sup>. Le commerce du papier et le travail des gabarriers n'ont pas été arrêtés par la révocation de l'Edit de Nantes. Ce sont surtout les guerres de LOUIS XIV qui ont parfois réduit à néant les échanges commerciaux avec les pays flamands. Le Vélin d'Angoulême est issu de cette longue tradition du papier charentais.

La visite du château de La Rochefoucauld (Photo 5) avec notre guide<sup>5</sup>, hôtesse brillante s'il en est, nous a fait revivre

<sup>3</sup> A l'heure où cette note a été écrite, les graves événements du Liban n'avaient pas encore eu lieu. Nous voudrions adresser à nos amis libanais, en particulier à nos collègues pastoriens qui étaient avec nous au voyage en Charente, tout notre soutien et notre affection dans la terrible épreuve qu'ils traversent actuellement.

<sup>4</sup> Lieu de naissance de l'auteur B. EPARDEAU.

<sup>5</sup> Nous avons eu le privilège d'avoir eu pour guide la mère de François XIX, Duc de LA ROCHEFOUCAULD.



## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur



Photo 5. *Le château de La Rochefoucauld.*  
Coll. F. TAILLARD.

un passé vieux de plus de mille ans puisque c'est vers 980 - nous dit le document d'information - que FUCALDUS, jeune frère du vicomte de LIMOGES construisit un camp fortifié surplombant la rivière, bâti sur la roche qui se trouve dans les soubassements du château. LÉONARD DE VINCI aurait peut-être contribué au dessin du grand escalier de style renaissance que nous avons pu admirer.

Au retour, le dîner "Chez Paul" nous a montré Angoulême dans la qualité de son accueil et de sa gastronomie ; la soirée était douce et un peu chaude mais combien sympathique avec, pour certains, des retrouvailles si agréables...

Le samedi 24, nous avons été heureux de visiter la **région du Confolentais**, en particulier la région de Chasseneuil où se trouve le monument des martyrs de la Résistance, au coeur d'un cimetière multi-confessionnel très émouvant



Photo 6. *Le buste d'Émile ROUX, devant sa maison natale, collège dont son père était Principal.*  
Coll. M. DUBOS.

(Maquis Claude Bonnier<sup>6</sup>) et de nombreuses petites églises romanes. C'est pour moi un lieu de souvenirs car j'ai vécu au Moulin Blanc une partie de ma jeunesse.

La région du Confolentais est, de fait, déjà un peu éloignée d'Angoulême, tant par sa distance que par sa culture et ses échanges plus orientés vers le Poitou et Limoges que vers Angoulême même.

Cette visite pèlerinage sur la terre d'Émile ROUX a été le moment le plus touchant de ce voyage ; nous avons pu voir à **Confolens** sa maison natale et le lycée qui porte son nom, où nous avons tenu notre Assemblée générale. Elle fut suivie d'un déjeuner au bord de la Vienne, dans un cadre très agréable.

Nous avons admiré le buste d'Émile ROUX<sup>7</sup> devant sa maison natale (Photo 6), située à l'entrée du pont de Confolens (Photo 7).



Photo 7. *Le vieux pont de Confolens.*  
Coll. P.E. LAGNEAU.

Nous avons poursuivi notre rencontre avec les conférences à l'amphithéâtre de la Communauté des Communes du Confolentais :

- "Émile ROUX : l'homme et son oeuvre", par Madame Annick PERROT, Conservateur des musées Pasteur,
- "Usages thérapeutiques des anticorps anticytokines" par Monsieur Jean-Marc CAVAILLON, Chef de l'unité Cytokines et inflammation à l'Institut Pasteur.

Ces deux conférences ont été passionnantes, chacune dans leur domaine bien évidemment (vous avez remarqué que dans sa conférence, Madame PERROT a présenté une photo d'Émile ROUX portant un képi de médecin militaire, lorsqu'il était à l'École du Val de Grâce...).

La réception à la **Mairie de Confolens** par Monsieur le Maire fut cordiale et nous a permis de faire la connaissance de quelques élus locaux, dans le cadre rafraîchissant du bord de la Vienne (Photo 8).

<sup>6</sup> Ingénieur diplômé de l'École des Mines, Commandant Mécanicien de l'Armée de l'Air puis Directeur général de la Société nationale de Construction de moteurs, Claude BONNIER s'engage en 1942 dans les Forces françaises combattantes. Envoyé en 1943 en France occupée par le général DE GAULLE en tant que Délégué militaire régional, Claude BONNIER, alias *HYPOTHÈNSE*, réorganise la résistance du Sud-ouest (Bordeaux). Dénoncé et arrêté par la Gestapo, il préféra mourir plutôt que de se laisser arracher la moindre indication.

<sup>7</sup> A ce sujet, je voudrais présenter toutes mes excuses à la mémoire d'Émile ROUX et à vous mes chers amis, d'avoir imaginé que la tête d'Émile ROUX était couverte d'un shako, comme celui des troupes de marine de l'ancien temps. Pourquoi avoir imaginé cela et l'avoir stocké dans ma mémoire ? Dieu seul le sait et heureusement que le ridicule ne tue pas, car je serais mort très vite ce jour-là ; excusez-moi donc.



Photo 8. *L'Hôtel de Ville de Confolens.*  
Coll. P.E. LAGNEAU.



Photo 9. *Vue panoramique d'Angoulême.*  
Coll. F. TAILLARD.

Le dimanche 25 a été consacré à la ville d'Angoulême (Photo 9). Le matin, nous avons effectué la visite guidée de la **vieille ville** sur les parcours agrémentés par les dessins de bandes dessinées peints sur les murs de bâtiments bien en vue : voici une originalité tout à fait en rapport avec le Festival de la Bande dessinée d'Angoulême.

Une promenade le long des remparts offrait de magnifiques panoramas sur les alentours : en particulier, sur le rempart du Nord, la vue du cours paisible de la Charente et du port L'Houmeau ; sur le rempart du Midi, nous avons pu admirer sur les collines du Sud le Calvaire et, au fond, assez loin, l'usine de La Couronne des Cimenteries LAFARGE, à côté desquelles se trouve l'usine de production d'enveloppes "La Couronne" (peut-être encore une suite à l'industrie du papier) ; au pied de la ville, toujours dans cette direction, se trouvent les fameuses usines Leroy-Sommer, produisant des moteurs électriques.

Mais le "joyau" de la matinée fut probablement la visite de la cathédrale romane avec sa célèbre façade (Photo 10), et celle de l'Hôtel de Ville, avec la tour de Marguerite de VALOIS, soeur de FRANÇOIS 1<sup>er</sup>. Le déjeuner au **Domaine du Breuil à Cognac** nous a, là encore, révélé un cadre magnifique et a permis au docteur MILAN et surtout à son épouse, d'évoquer des souvenirs de famille...

La visite du **château de FRANÇOIS 1<sup>er</sup>** n'a été qu'un prétexte pour mieux vous faire découvrir les chais du Cognac OTARD, en joignant l'intérêt historique au plaisir de déguster cette production mondialement connue !

Enfin, nous nous sommes arrêtés au petit village des gabarriers de Saint-Simon, où les gabarriers avaient gravé sur les murs bordant la Charente, le plan de leur bateau... Les écluses fonctionnent à nouveau, mais pour le tourisme fluvial.

Merci d'être venu découvrir notre douce Charente et notre gentil Angoumois. Ce fut un vrai moment de bonheur pour nous. Merci à tous les organisateurs.

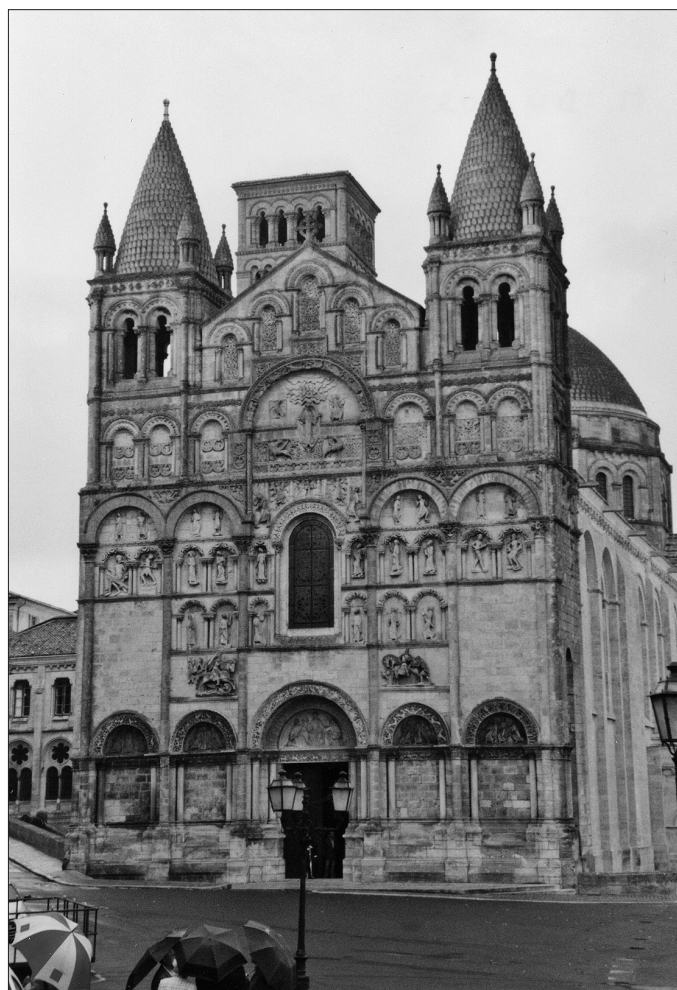


Photo 10. *La Cathédrale Saint-Pierre d'Angoulême.*  
Coll. M. DUBOS.



## HOMMAGE À BERNARD VACHER

(16 juin 1926 – 23 août 2006)



Coll. Cécile VACHER

Qu'il s'agisse de servir son pays sur les théâtres d'opérations extérieures, de veiller à la sécurité sanitaire par le contrôle des produits de santé et de cosmétologie ou de promouvoir les valeurs pastoriennes, Bernard VACHER a toujours fait preuve de la même détermination, du même dévouement et de la même efficacité, en suscitant estime et considération. Il nous a quittés le 23 août dernier à l'âge de 80 ans mais laisse, à tous ceux qui l'ont

approché, le souvenir d'une personnalité très attachante et d'un comportement exemplaire.

Diplômé de l'École nationale vétérinaire d'Alfort, promotion 1949, il opte pour une carrière dans le Service vétérinaire de l'Armée où il sert à titre d'officier d'active de 1950 à 1966.

Affecté dans les troupes françaises en Indochine, de 1952 à 1954, le Vétérinaire Lieutenant VACHER sillonne le Nord-Laos et rassemble suffisamment d'animaux de bât (dont il maintient intact l'effectif en dépit de la morve et du charbon qui infestent cette région), pour permettre à nos unités de mener les dures campagnes de 1953 et 1954. Plusieurs rapports du Commandement des Forces françaises au Laos font état de "valeur militaire et conscience professionnelle hors de pair", d'"inlassable activité et [de] risques assumés, [d'] énergie et [de] courage dignes d'éloges", d'une "présence perpétuelle sur les pistes difficiles et exposées de Phong-Saly à Milong-Sing", "se déplaçant pratiquement sans escorte dans des régions parcourues par les nationalistes Viêt-minh"... De telles appréciations donnent lieu, en ce qui concerne les Forces françaises en Indochine, à un "témoignage de satisfaction à l'ordre de la Division" (août 1953) et à une "citation à l'ordre de la Brigade" avec attribution de la Croix de guerre des théâtres d'opérations extérieures (octobre 1954), tandis que le roi du Laos SISAVANG VONG le nomme Chevalier de l'Ordre du Million d'Éléphants et du Parasol Blanc (juin 1954) en reconnaissance de son aide aux populations civiles. Il restera très profondément marqué par les événements tragiques vécus durant toute cette période.

De retour du Laos, Bernard VACHER est affecté à la Section technique de l'Armée où il participe à diverses expérimentations relatives à la protection contre les armes chimiques. C'est à ce titre qu'il effectue des missions "sur le terrain" en

Algérie (Béni-Ounif, Colomb-Béchar) ainsi que plusieurs déplacements en Europe, en Asie, en Afrique et aux États-Unis, dans le cadre d'accords bilatéraux.

Dès 1955, il complète sa formation vétérinaire par l'acquisition du Certificat de Chimie biologique auprès de la Faculté des Sciences de Paris, avant d'aborder une formation pastoriennne : le "Grand Cours" (1956), puis les cours de Microbiologie du sol et des eaux (1957) et de Culture cellulaire (1964). Son goût pour l'enseignement le conduit à préparer l'agrégation de Pathologie infectieuse des Ecoles nationales vétérinaires ; il en sera déclaré admissible en 1960.

Spécialiste du Service vétérinaire de l'Armée (option bactériologie), il quitte le cadre militaire avec le grade de Vétérinaire biologiste Commandant.

Bernard VACHER commence alors une carrière dans l'industrie pharmaceutique. Il dirige successivement le Laboratoire de bactériologie, virologie et histologie du Service des recherches des Laboratoires Robert et Carrère (1966-1975), le Laboratoire de mutagenèse du Service des recherches de L'Oréal, chargé de la détection d'effets secondaires nuisibles des cosmétiques et teintures (1975-1976), puis le Service de contrôle des vaccins à l'Institut Pasteur Production (1976-1985).

C'est à l'Annexe de l'Institut Pasteur, à Marnes-la-Coquette, que les produits fabriqués par l'Institut Pasteur Production (IPP) sur les sites de Val-de-Reuil (Eure) et de Marnes-la-Coquette sont soumis à vérification. Dans le laboratoire "La Carrélie"<sup>1</sup>, Bernard VACHER a initialement en charge le contrôle des sérums antitétanique, antidiphtérique et antivenimeux, puis celui des vaccins : vaccins à usage humain (dirigés contre la grippe, la poliomyélite, la diphtérie, le tétanos, la rage, la rubéole, la rougeole, la fièvre jaune) et vaccins à usage vétérinaire (contre la grippe équine et la maladie de Carré). Son laboratoire effectue également le contrôle de la production d'interféron (dont celle du lot n° 1) provenant de Val-de-Reuil<sup>2</sup>. Dès sa nomination à Marnes-la-Coquette, Bernard VACHER réexamine toutes les techniques de contrôle jusqu'alors mises en oeuvre et demande la réalisation systématique de fiches destinées à faciliter la tâche du Laboratoire national de la Santé en vue de l'obtention des visas nécessaires à la commercialisation des produits. Quelques années plus tard, il assure le transfert de son laboratoire de contrôle des vaccins sur le site de Val-de-Reuil et l'inventaire des nouveaux moyens nécessaires sur ce site. Resté à Marnes-la-Coquette, il dirige alors le Laboratoire de recherches analytiques qui adapte les "techniques de pailleasse" à la production industrielle. Il quitte ses fonctions en 1985 lors que l'IPP passe sous le contrôle de l'Institut Mérieux.

<sup>1</sup> La Carrélie : appellation en hommage à Alexis CARREL.

<sup>2</sup> L'une des collaboratrices de Bernard VACHER garde encore vivace le souvenir de l'anxiété éprouvée lors de la manipulation de l'ampoule de 1 ml contenant le lot n° 1 d'interféron, dont le prix de revient s'élevait à 10.000 francs, soit plus de 1.500 euros.



Ses recherches et études conduites dans les domaines de la médecine vétérinaire, de la microbiologie du sol, de la bactériologie et de la virologie donnent lieu, entre 1951 et 1984, à 27 publications (dont 9 dans les *Annales de l'Institut Pasteur*) ou communications à congrès.

Durant plus de 30 ans, Bernard VACHER joue un rôle déterminant dans la vie et dans les orientations de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur (AAEIP). Elu à notre Conseil d'Administration en 1971, il accepte, dès 1973, de prendre la responsabilité de la "Commission du Regain", en succédant au Docteur Vétérinaire Daniel VIDEAU. Les stages de recyclage qu'organise l'AAEIP, intégrés dans le cadre de la formation professionnelle continue, connaissent à cette époque une très forte fréquentation (20 à 25 stages effectifs chaque année, regroupant 100 à 150 participants et près de 600 demandes de participation aux stages Regain 1975-1976). Le "Regain" représente alors l'un des principaux services offerts à nos adhérents et son succès traduit l'attachement vivace des Anciens Elèves à l'enseignement pastorien.

C'est en 1987 qu'il devient Président de notre Association, prenant la suite du Docteur Jacques THÉBAULT. Six ans plus tard, il estime devoir se retirer "afin d'éviter de n'être plus suffisamment apte à s'adapter à des situations nouvelles et pour ne pas risquer de s'enliser dans une certaine routine". Un tel souci est tout à son honneur mais se révèle exagéré car il va continuer à participer très activement, jusqu'à ses derniers jours, à toutes les activités de l'AAEIP. Néanmoins, sa décision se situe dans le droit fil de la ligne de conduite qu'il a toujours suivie : assurer pleinement les fonctions qui lui sont confiées.

Sans prétendre dresser ici le bilan de l'action de Bernard VACHER au sein de l'AAEIP, nous ne pouvons manquer d'en rappeler quelques points forts. Pendant plus de 15 ans, il maintient au plus haut niveau l'attrait exercé par les stages Regain. Il s'investit sans compter dans l'organisation de nos Assemblées générales, à tous les stades de préparation. Ses démarches auprès du Conservateur à la Bibliothèque nationale et du Docteur Charles MÉRIEUX permettent la réalisation d'un opuscule regroupant toute la correspondance écrite par Louis PASTEUR, ses proches et ses amis, pendant leur séjour à Bordighera (Italie) durant l'hiver 1886-1887. S'il revient à Alain LEBLANC, dans les années 1990, l'idée de rééditer le "*Destin des maladies infectieuses*", ouvrage qui rassemble les leçons prononcées par Charles NICOLLE au Collège de France en 1932-1933, mais qui est devenu introuvable en librairie, c'est Bernard VACHER qui assume toutes les charges relatives à cette réédition. La première plaquette d'information sur l'AAEIP, parue en 1990, est l'une de ses initiatives ; il en assure la conception et le contrôle de la réalisation et coordonnera sa mise à jour en 2000. Il anime le

groupe chargé de l'actualisation périodique de nos annuaires dont le millésime 2007 sera profondément marqué par son empreinte.

Quelle que soit la tâche à exécuter ou la décision à prendre, Bernard VACHER ne laisse rien au hasard et fait preuve d'une très grande rigueur, tant au stade de la préparation que de la mise en pratique. Toutes ses actions portent la marque de sa recherche permanente du travail bien fait<sup>3</sup>, de son souci d'exactitude, de précision et de vérité. Travailler sans relâche et être irréprochable<sup>4</sup> sont des principes intangibles dont il fait son credo<sup>5</sup>.

Attentif à tous les problèmes surgissant dans son domaine de responsabilités, il est toujours prêt à accueillir suggestions et conseils pour apporter une solution adaptée qui satisfasse, autant que faire se peut, les intérêts de chacun. Le contact humain direct est pour lui une priorité et il privilégie toujours une rencontre avec son interlocuteur à une démarche téléphonique ou épistolaire. Son jugement sûr et réaliste, son tact et sa délicatesse, sa courtoisie et sa pondération contribuent à lui conférer une grande autorité naturelle. Tous les témoignages recueillis auprès de ses collaborateurs et collègues s'accordent pour reconnaître à Bernard VACHER une parfaite compétence, un dévouement incessant et une personnalité hors du commun. C'est de façon unanime que s'expriment le plaisir d'avoir travaillé avec lui et une émotion certaine à l'évocation de son souvenir.

Ce n'est que de façon fortuite que sa modestie et sa discrétion laissent se révéler une vaste culture. "Il lit beaucoup, principalement des livres d'histoire et d'histoire de l'art, s'intéresse aux arts plastiques, dessine avec talent et met à profit sa retraite pour s'inscrire à l'Ecole du Louvre dont il suit les cours chaque année"<sup>6</sup>.

Tout au long de son existence, Bernard VACHER témoigne d'une constance dans le travail et dans l'effort, d'une probité et d'un sens de l'humain qui portent à croire qu'il a fait sien cette pensée de Louis PASTEUR : "Que les efforts soient plus ou moins favorisés par la vie, il faut, quand on approche du grand but, être en droit de se dire : j'ai fait ce que j'ai pu".

Bernard VACHER était Chevalier de l'Ordre national du Mérite.

Que Madame VACHER, ses enfants et petits-enfants veuillent bien trouver ici la confirmation de notre profonde sympathie ainsi que l'assurance que nous garderons le souvenir d'un homme exceptionnel à maints égards.

Il nous manquera beaucoup.

Michel DUBOS

Avec la contribution de Véronique CHOISY, Mireille LAFAGE<sup>7</sup>,  
Alain CHIPPAUX et Richard PRZEWOZNIAK<sup>8</sup>

<sup>3</sup> Ce souci du travail bien fait se manifeste même dans la pratique du jardinage (auquel il consacre beaucoup de temps après son départ de l'IPP) et le conduit à suivre des enseignements spécialisés de l'Ecole nationale supérieure d'Horticulture de Versailles.

<sup>4</sup> Prononcé "I-ré-pro-cha-ble" par Bernard VACHER, en martelant chaque syllabe.

<sup>5</sup> Il reconnaît ne s'accorder dans l'année qu'un jour sans travailler, jour sacré à ses yeux, celui de la fête des Mères.

<sup>6</sup> Lors du voyage en Toscane, organisé par l'AAEIP en 1988, Bernard VACHER pallie la défaillance du guide-conférencier durant une semaine, grâce à sa connaissance de l'art étrusque.

<sup>7</sup> Unité de Neuro-immunologie virale, Institut Pasteur.

<sup>8</sup> Responsable des Archives, Sanofi Pasteur.





## VIE DE L'ASSOCIATION

### I. ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2007

L'Assemblée générale 2007 de l'AAEIP se tiendra à **Paris, au Centre de Recherches biomédicales des Cordeliers, 15 rue de l'Ecole de Médecine, dans le VI arrondissement.**

Plusieurs dates sont envisagées : 27 avril, 11 mai ou 5 octobre 2007. Le choix des autorités qui nous accueillent vous sera communiqué dès que possible.

### II. NOMINATION D'UN NOUVEAU MEMBRE D'HONNEUR

Sur décision du Conseil d'Administration en date du 17 octobre 2006, la qualité de **Membre d'Honneur** de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur est conférée à

**Monsieur Jean-Marc CAVAILLON**, Chef de l'unité Cytokines et Inflammation et Directeur du département Infection et Epidémiologie à l'Institut Pasteur.

### III. VIE DES COMMISSIONS

#### A. STAGES "REGAIN" 2006-2007 (Rappel)

- La pharmacodynamie (PK/PD) des antibiotiques : implications cliniques dans les infections à bactéries de sensibilité (très) diminuée. Mardi 6 février 2007, 1/2 journée. *Dr. François JEHL, Hôpitaux universitaires et Faculté de Médecine de Strasbourg*
- Introduction à l'Epidémiologie et aux Biostatistiques. 7 - 9 mars 2007, 3 jours, temps complet. *Dr. Arnaud FONTANET et Mme Muriel VRAY, Institut Pasteur*
- Symptomatologie, Diagnostic et traitement des infections virales et parasitaires de la surface oculaire. Mardi 27 mars 2007, 1/2 journée. *Centre hospitalier national d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts, Paris*
- Les nouvelles bêta-lactamases transférables chez les entérobactéries. Actualités 2006. Mercredi 28 mars 2007, 1/2 journée. *Pr. Guillaume ARLET, Hôpital Tenon, Paris*
- Description des développements récents pour le diagnostic direct ou indirect et le suivi épidémiologique de la tuberculose et des mycobactérioses. Jeudi 29 mars 2007, 1/2 journée. *Pr. Jean-Louis HERRMANN, Hôpital R. Poincaré, Garches et Dr Philippe CRUAUD, CHU Jean-Verdier, Bondy*
- Diagnostic des infections virales prénatales et des infections virales néonatales. 1/2 journée, sur rendez-vous. *Pr. Pierre LEBON, Service de Virologie, Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul, Paris.*

- Actualités sur *Chlamydia trachomatis* et la maladie de Nicolas Favre. Mercredi 13 juin 2007, 1/2 journée. *Catherine SCIEUX, Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène, Hôpital Saint Louis, Paris.*

Voir programme détaillé et bulletin d'inscription dans le Bulletin n° 188, p. 140, 141 et 155.

#### B. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 17 octobre 2006, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveau membre de l'Association :

- Mathurin BAQUIÉ, scientifique, cours Biologie moléculaire de la cellule (2006).

#### C. BULLETIN

Les thèmes des articles scientifiques des deux prochains numéros seront : "**Mycologie**" (1<sup>er</sup> trimestre 2007) et "**Inflammation**" (2<sup>ème</sup> trimestre 2007).

#### D. RÉGIONALISATION

Nous avons envoyé au printemps dernier un questionnaire pour vérifier auprès de tous nos adhérents quel accueil serait réservé à la mise en place d'un délégué régional (ou d'un délégué national pour les adhérents hors de France) et des missions susceptibles de lui être confiées.



Vous avez été nombreux à répondre à ce questionnaire et nous vous renouvelons nos remerciements. Une première analyse de vos réponses figure dans notre Bulletin n° 188, p. 137. Ces réponses témoignent très majoritairement de votre attachement à notre Association mais également de votre souhait de stimuler sa vitalité. Nous porterons la plus grande attention aux "pistes" que vous nous suggérez et aux remarques que vous formulez.

Les personnes résidant en France et qui se sont montrées prêtes à assumer le rôle de délégué régional vont faire l'objet d'un courrier ciblé.

Ceux d'entre vous résidant au Brésil ont déjà été invités à finaliser la désignation de leurs délégués locaux (la dimension du pays oriente vers l'existence de plusieurs délégués). Nous restons à ce jour dans l'attente de leur réponse.

#### E. ACTIVITES CULTURELLES

- **La croisière en Croatie** proposée par l'AAEIP se déroulera du 16 au 23 septembre 2007. Le programme a attiré 28 inscriptions.
- **Voyage au Brésil** en 2008 : l'AAEIP a reçu 50 manifestations d'intérêt pour cette destination. Un programme détaillé vous sera proposé en temps voulu.

#### F. ENTRAIDE

##### 1. Parts de laboratoire

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

- Toulouse, cause retraite, Biologiste vend ses parts (20 %) importante SELARL de 2 LABM, activité 50 % privé, 50 % soins. Capitaux propres : 5.650 KE. Tél. 06 11 50 94 18.

##### 2. Locations pour vacances

- Loue appartement 3 pièces (salle de séjour + 2 chambres + kitchenette - wc - salle de bains) - (7 personnes) à Montchavin -La Plagne, au pied des pistes, près des commerces (tv couleur, lave-vaisselle, four électrique). Prix agence moins 20 %
- Loue studio : salle de séjour avec kitchenette + cabine + couloir + salle de bains + wc (6 personnes) à La Rosière (Col du Petit-Saint-Bernard), au pied des pistes, près des commerces, parking couvert (tv couleur, lave-vaisselle, four micro-onde). Prix agence moins 20%. Téléphone 03 83 27 20 56.

##### 3. Bourse aux livres

Membre de l'AAEIP donne Encyclopédie médico-chirurgicale (Maladies infectieuses) en deux volumes avec fascicules de mises à jour, y compris celles de l'année 2006. Documents disponibles à l'AAEIP. Frais d'expédition à la charge du destinataire.

#### G. ANNUAIRE

La parution de l'Annuaire 2006-2007 est prévue pour le 1<sup>er</sup> trimestre 2007. N'hésitez pas à nous faire savoir si vous ne recevez pas votre exemplaire.

## IV. NAISSANCES

Nous avons la joie d'annoncer la naissance de :

- Malo LE GARREC dans la famille d'Yvonne LE GARREC,
- Céleste, première petite-fille de Madame le Professeur Marie-José SANSON-LE PORS.

L'Association est heureuse d'adresser ses chaleureuses félicitations à Mesdames LE GARREC et SANSON-LE PORS et tous ses vœux de bonne santé à Céleste et à Malo.

## V. ILS NOUS ONT QUITTÉS

Nous avons la tristesse de faire part du décès de :

- Professeur Jean BRISOU (cours IP 1946-1947), survenu le 7 novembre 2006 ; le Professeur Jean BRISOU était le père du Professeur Bernard BRISOU et le grand-père du Docteur Patrick BRISOU, membres de l'AAEIP,
- Vétérinaire Général François LEBERT (cours IP 1946), survenu le 24 juillet 2006,

- Docteur Cyrille LECLAIRE (cours IP 1960-1961), survenu le 21 octobre 2006.

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



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

L'Association tient à votre disposition un certain nombre d'anciens numéros de son Bulletin trimestriel, de l'origine de cette publication à aujourd'hui, en particulier, le numéro 161 de l'année 1999, qui comporte la liste des articles publiés à cette date. Toute personne intéressée par certains

numéros ou par une (ou plusieurs) année(s) complète(s) est invitée à contacter notre secrétariat.

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

### VII. AVANTAGES POUR NOS ADHÉRENTS

#### • CARTES DE RÉDUCTION POUR LES GRANDS MAGASINS

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

#### • ACCÈS GRATUIT À LA MÉDIATHÈQUE

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

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

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

### VIII. MONTANT DES COTISATIONS

Le montant des cotisations (incluant l'abonnement au Bulletin) pour 2007 a été arrêté lors de l'Assemblée générale du 24 juin 2006 ; il reste inchangé par rapport à 2006.

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

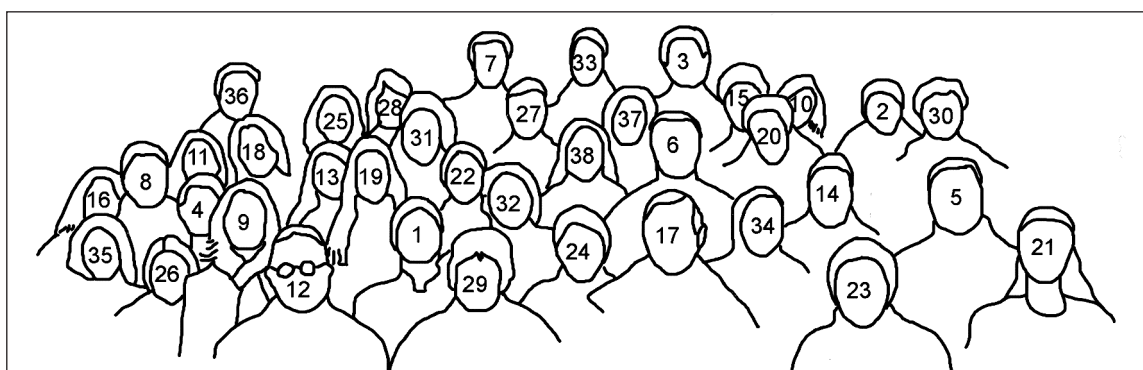
### JE RÉGLE MA COTISATION RAPIDEMENT POUR AGIR EN ADHÉRENT RESPONSABLE. ET VOUS ?

*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

#### ■ LES ÉLÈVES DU COURS "IMMUNOLOGIE APPROFONDIE" ET LEURS ENSEIGNANTS - 2 NOVEMBRE 2005 - 6 JANVIER 2006 -

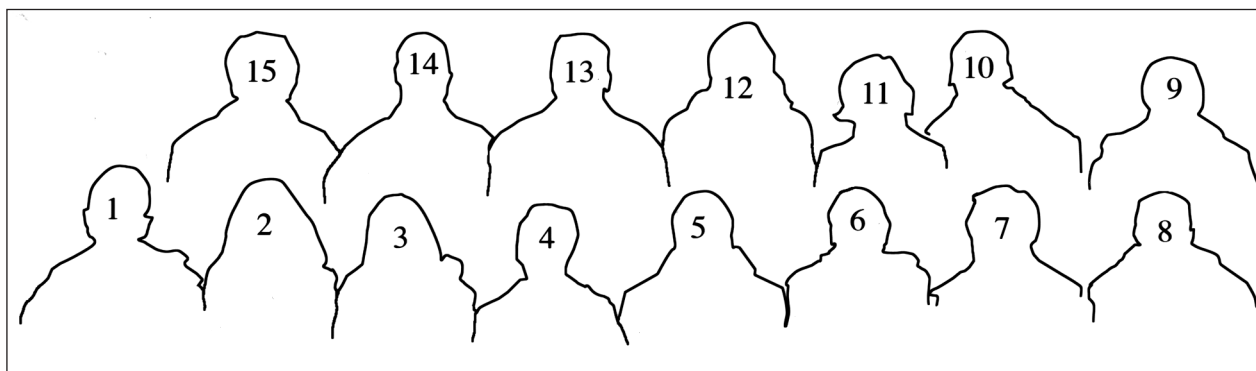


- |  |  |   |
|--|--|---|
| 1. Mme <b>ALMOUSSA</b> Murielle [IP]   | 14. Mlle <b>GAUTRON</b> Anne-Sophie            | 27. M. <b>PACAULT</b> Vincent                   |
| 2. Mlle <b>ASTRAIN</b> Aline           | 15. M. <b>HERVIER</b> Baptiste                 | 28. Mlle <b>PEREIRA DE SOUSA</b> Ana (Portugal) |
| 3. M. <b>BENARD</b> Jacky              | 16. Mlle <b>HUBERT</b> Sandra                  | 29. Mme <b>RUEFF-JUY</b> Dominique [IP]         |
| 4. Mlle <b>BERGEREAU</b> Emilie        | 17. M. <b>HUETZ</b> François [IP]              | 30. M. <b>SAMMARI</b> Anès (Tunisie)            |
| 5. M. <b>BOUDIL</b> Amine              | 18. Mlle <b>JARON</b> Barbara                  | 31. Mlle <b>SCHOLER</b> Alix                    |
| 6. M. <b>CARRETTE</b> Florent          | 19. Mlle <b>JOVANIC</b> Tihana [IP]            | 32. Mme <b>SERVAIS</b> Christine [IP]           |
| 7. M. <b>de CHAISEMARTIN</b> Luc       | 20. M. <b>KATZ</b> Nicolas                     | 33. Mlle <b>TOLY</b> Cécile                     |
| 8. M. <b>CHORRO</b> Laurent            | 21. Mlle <b>LAARIF</b> Rim                     | 34. Mlle <b>TOUITOU</b> Valérie                 |
| 9. Mme <b>DARGHOUTH</b> Imen (Tunisie) | 22. Mlle <b>MANSOUR</b> Hala                   | 35. Mlle <b>VARTHAMAN</b> Aditi (Inde)          |
| 10. Mlle <b>DEFORGE</b> Blandine       | 23. Mlle <b>MAZOYER</b> Elodie                 | 36. M. <b>VIGNON</b> Guillaume                  |
| 11. Mlle <b>DUMOUX</b> Maud            | 24. Mme <b>MERIAUX</b> Véronique [IP]          | 37. M. <b>VILLE</b> Simon                       |
| 12. M. <b>FREITAS</b> Antonio [IP]     | 25. Mlle <b>MONTAUDOUIN</b> Caroline           | 38. Mlle <b>VIRELY</b> Clémence                 |
| 13. Mlle <b>GASPARIAN</b> Sona [IP]    | 26. Mlle <b>NAVARETTE</b> Ana-Maria (Colombie) |   |



■ **LES ÉLÈVES DU COURS "CIRCULATION DES AGENTS INFECTIEUX  
ET MAÎTRISE DU RISQUE" (ECOLE PASTEURIENNE D'INFECTIOLOGIE)  
ET LEURS ENSEIGNANTS**

- 9 JANVIER / 24 FÉVRIER 2006 -

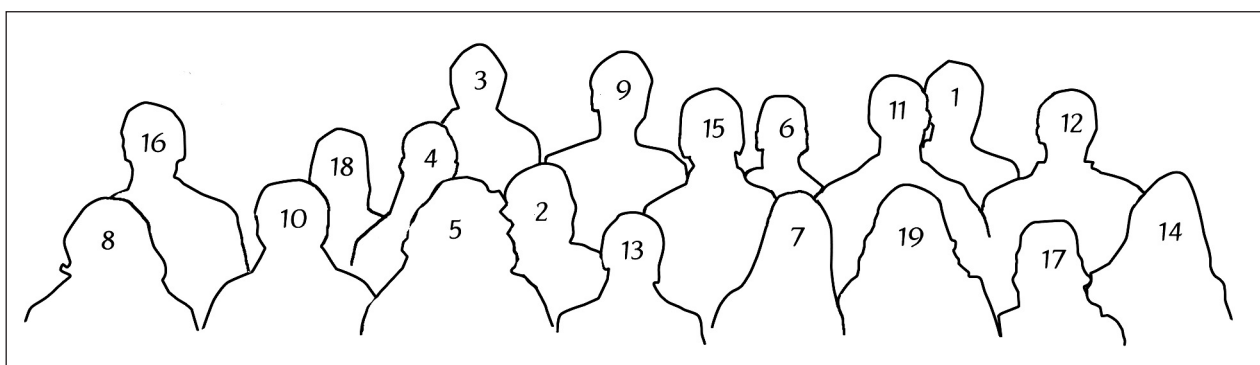
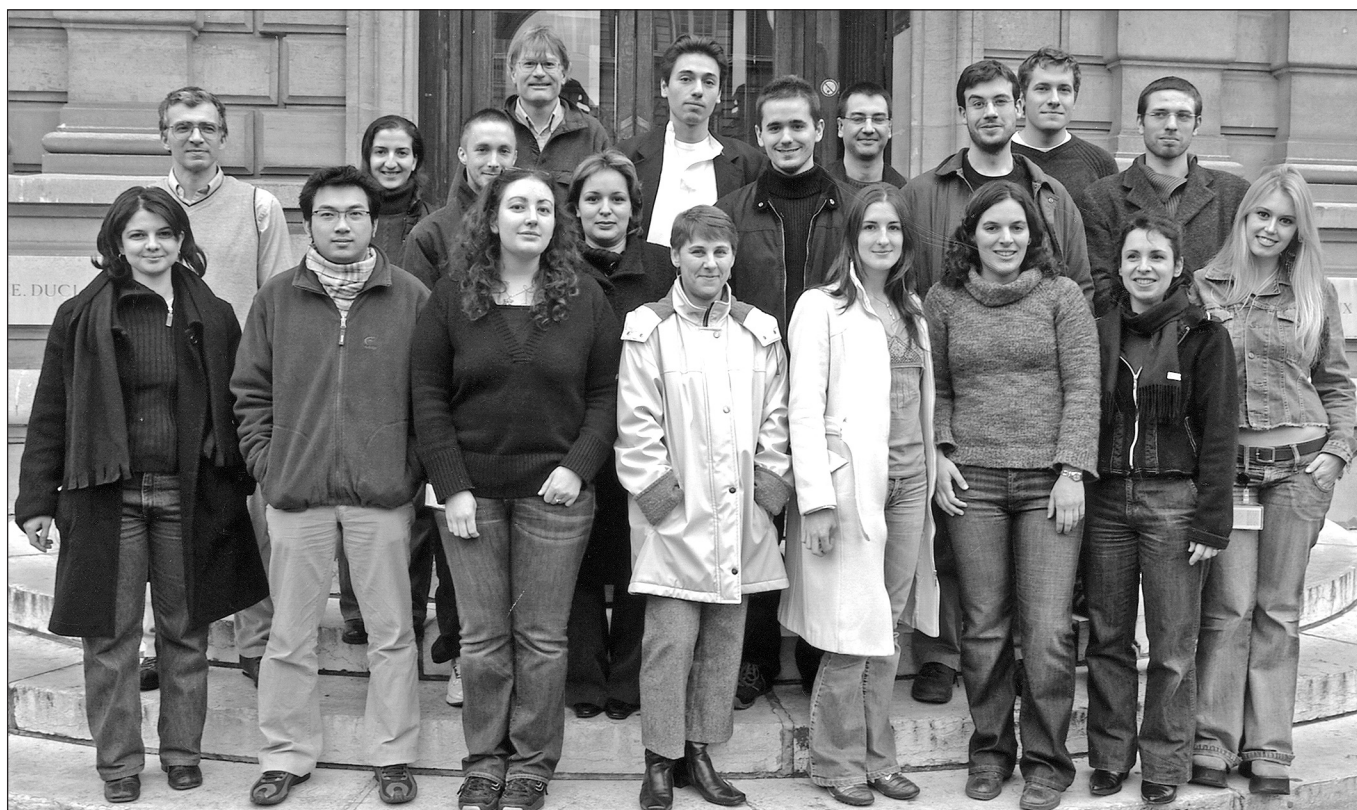


- |   |  |
|---|--|
| 1. M. Antoine GESSAIN (IP)*                   | 9. Mlle Aïssata CISSE ( <i>Mali</i> )            |
| 2. Mlle Sabrina FEDDAL                        | 10. M. Babo BABAK WANZA ( <i>Congo</i> )         |
| 3. Mme Rachel CHEYMOL                         | 11. Mlle Karin VIDO                              |
| 4. Mme Fabienne COURMARCEL (IP)**             | 12. Mlle Vanessa CONTRERAS                       |
| 5. M. Jean Bedel EVI ( <i>Côte d'Ivoire</i> ) | 13. M. Saïd BOUBIDI ( <i>Algérie</i> )           |
| 6. Mme Violaine MASSIP                        | 14. M. Blaise Yapo ACHO ( <i>Côte d'Ivoire</i> ) |
| 7. M. René HOUIN*                             | 15. M. Fabian ALVAREZ ( <i>Uruguay</i> )         |
| 8. M. Alhassane BA ( <i>Mali</i> )            |  |

\* Co-directeur du cours

\*\* Secrétaire de l'Ecole Pasteurienne d'Infectiologie

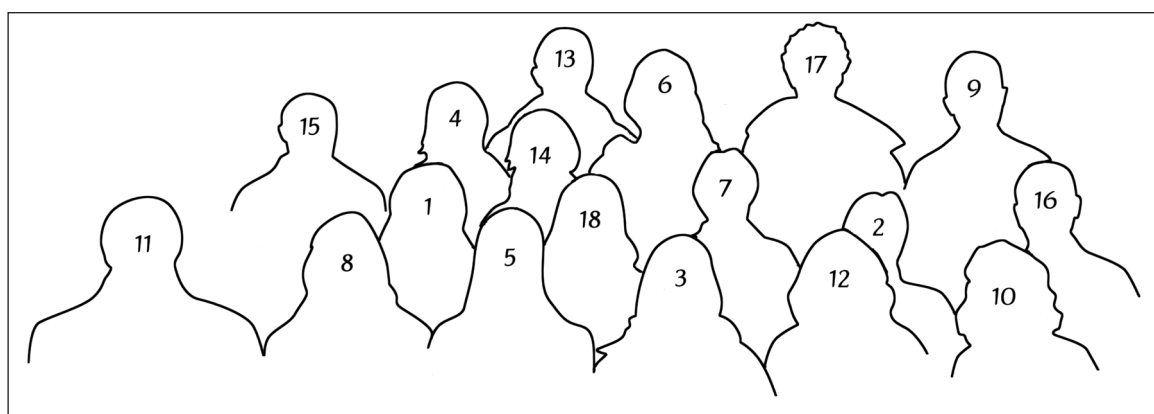
■ LES ÉLÈVES DU COURS "BIOCHIMIE DES PROTEINES 2006"  
ET LEURS ENSEIGNANTS  
- 9 JANVIER - 10 FÉVRIER 2006 -



- |                                 |                                 |  |
|---------------------------------|---------------------------------|--|
| 1. M. BARRAL Jérémie            | 7. Mlle ERALES Jenny            | 14. Mlle MORKING Patricia (Brésil)     |
| 2. Mme BEJAOUI Awatef (Tunisie) | 8. Mlle KEBILENE Samia          | 15. M. POLONOWSKI Jean-Nicolas         |
| 3. M. BETTON Jean-Michel (I.P)  | 9. M. KONTO GHIORGHI Yoan       | 16. M. ROSE Thierry (I.P)              |
| 4. M. BONNEFOY Jonathan         | 10. M. LE Hai-Tuong (Vietnam)   | 17. Mme SASSOON-CLAVIER Nathalie (I.P) |
| 5. Mlle BRETOU Marine           | 11. M. LEONETTI Manuel          | 18. Mlle TAHIRI Fatima (Maroc)         |
| 6. M. BRIOLANT Sébastien        | 12. M. MAES Alexandre           | 19. Mlle TUCCI Paula (Uruguay)         |
| M. CHAFFOTTE Alain (I.P) Absent | 13. Mme MERIAUX Véronique (I.P) |  |

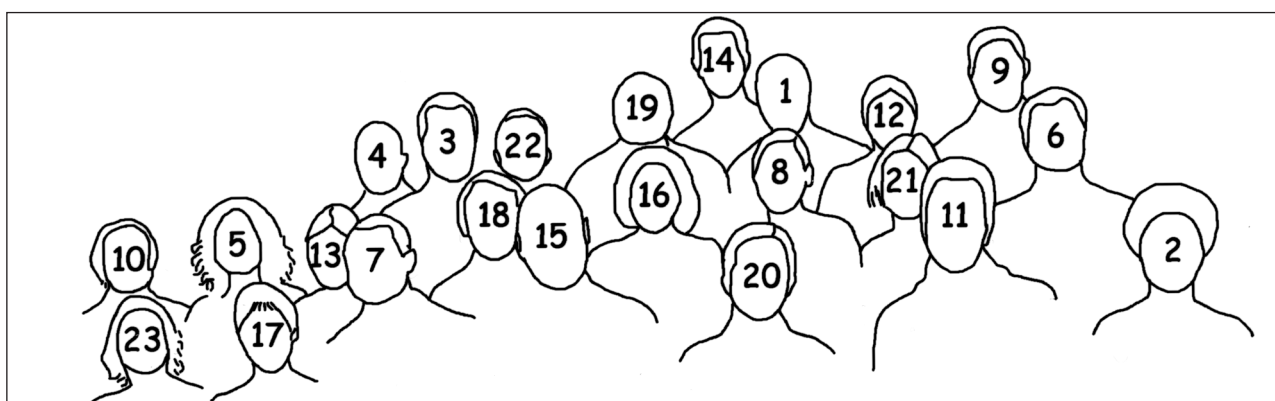


**■ LES ÉLÈVES DU COURS "GÉNÉTIQUE DE LA SOURIS"  
 ET LEURS ENSEIGNANTS**  
 - 9 JANVIER - 10 FÉVRIER 2006 -



- |         |  |          |   |
|---------|--|----------|---|
| 1. Mlle | <b>ALLAIN BOUSKELA</b> Barbara                         | 10. Mme  | <b>NUGUES</b> Viviane [IP]                        |
| 2. Mme  | <b>ALMOUSSA</b> Murielle [IP]                          | 11. M.   | <b>PANTHIER</b> Jean-Jacques [IP]                 |
| 3. Mlle | <b>BORENSZTEIN</b> Maud                                | 12. Mlle | <b>PROUDHON</b> Charlotte                         |
| 4. Mlle | <b>CHALASTANIS</b> Alexandra ( <i>Franco/Grecque</i> ) | 13. M.   | <b>REYES GOMEZ</b> Edouard                        |
| 5. Mlle | <b>CRISPO BENEDETTO</b> Martina ( <i>Uruguay</i> )     | 14. Mlle | <b>SCHOUMACHER</b> Marie                          |
| 6. Mlle | <b>DECALUWE</b> Hélène ( <i>Belgique</i> )             | 15. M.   | <b>SZATANIK</b> Marek                             |
| 7. Mlle | <b>DHENNIN</b> Véronique                               | 16. M.   | <b>TLILI</b> Abdelaziz ( <i>Tunisie</i> )         |
| 8. Mlle | <b>LECOEUVRE</b> Gaëlle                                | 17. M.   | <b>WASSEF</b> Michel                              |
| 9. M.   | <b>MONTAGUTELLI</b> Xavier [IP]                        | 18. Mlle | <b>ZAVERUCHA DO VALLE</b> Tania ( <i>Brésil</i> ) |

■ LES ÉLÈVES DU COURS "VIROLOGIE SYSTÉMATIQUE"  
ET LEURS ENSEIGNANTS  
- 10 AVRIL - 30 JUIN 2006 -



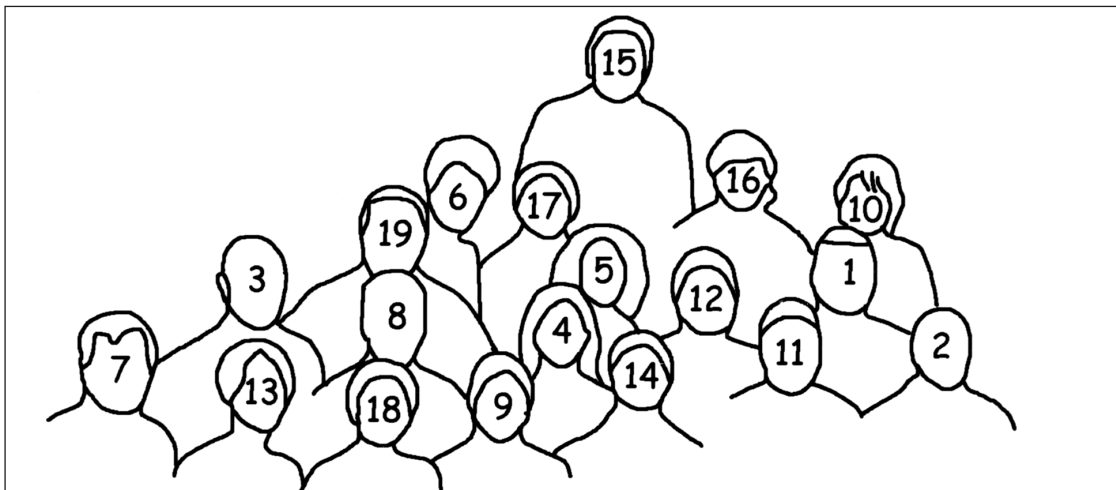
- |   |   |   |
|---|---|---|
| 1. M. ADJE KADJO Hervé (Côte d'Ivoire)        | 9. M. FAYE Ousmane (Sénégal)            | 17. Mme MERIAUX Véronique (I.P)                   |
| 2. Mme BEKONDI Claudine (Rép. Centrafricaine) | 10. M. FREYMUTH François (Conférencier) | 18. M. NIQUEUX Eric                               |
| 3. M. BEN MABROUK Fethi (Tunisie)             | 11. M. GESSAIN Antoine (I.P)            | 19. M. NJOUOM Richard (Cameroun)                  |
| 4. M. BETSEM A BETSEM Edouard (Cameroun)      | 12. Mlle JEULIN Héléne                  | 20. M. NOUHIN Janin (Cambodge)                    |
| 5. Mme BOUZGARROU Imène (Tunisie)             | 13. Mlle LABRECQUE Olivia (Canada)      | 21. Mme PHAM Bach-Nga                             |
| 6. M. DELACOUR Hervé                          | 14. M. MAHIEUX Renaud (I.P)             | 22. M. RAZAFINDRATSIMANDRESY Richter (Madagascar) |
| 7. M. DEMANOU Maurice (Cameroun)              | 15. M. MANUGUERRA Jean-Claude (I.P)     | 23. Mme TALI-MAAMAR Salima (Algérie)              |
| 8. Mme DUBOT PERES Audrey                     | 16. Mlle MATHEUS Séverine               |   |





## ■ LES ÉLÈVES DU COURS "ARTHROPODES VECTEURS ET SANTÉ HUMAINE" ET LEURS ENSEIGNANTS

- 18 AVRIL - 16 JUIN 2006 -



1. **ABREU** Leonardo (*Brésil*)
2. **ALLALI KOUADIO** Bernard (*Côte d'Ivoire*)
3. **BERGER** Franck
4. **CHAVEZ ESPADA** Tamara (*Bolivie*)
5. **CHELBI** Ifhem (*Tunisie*)
6. **CORRE-CATELIN** Nicole [IP]
7. **GUILLAUMOT** Laurent
8. **HUE** Thomas

- **LEQUEUTRE** Isabelle [IP] (*absente*)
- 9. **M'GHIRBI** Youmna (*Tunisie*)
- 10. **MASSONNET** Blandine [IP]
- **MURRI** Séverine [IP] (*absente*)
- 11. **NDIATH** Mamadou (*Sénégal*)
- 12. **ORLANDI-PRADINES** Ève
- 13. **PINCHON** Sophie
- 14. **PRANGE** Aurélie

- 15. **REITER** Paul [IP] (Directeur du Cours)
- 16. **SANCHEZ** Nicole [IP]
- 17. **SERVAIS** Christine [IP]
- 18. **SOMAI** Andjanic (*Suriname*)
- 19. **TEXIER** Gaëtan
- **TRARI** Bouchra (*Maroc*) (*absente*)
- **ZELLER** Hervé [IP] (*absent*) (Directeur Adjoint du Cours)



## II. THESES SOUTENUES A L'INSTITUT PASTEUR

du 26 septembre au 18 décembre 2006

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité, laboratoire dans lequel la thèse a été soutenue	Département
ANDREO Ursula	Etude de l'interaction du virus de l'hépatite C natif avec la cellule (26/09/2006)	Hépacivirus	Virologie
BLAZQUEZ Samantha	Analyse cellulaire et moléculaire des effets du facteur de nécrose tumorale sur la mobilité et la pathogénicité du parasite <i>Entamoeba histolytica</i> (29/11/2006)	Biologie cellulaire du parasitisme	Biologie cellulaire et infection
BAJOLLE Fanny	Second champ cardiaque et morphogenèse de la voie efférente : de la souris à l'homme (11/12/2006)	Génétique moléculaire du développement	Biologie du développement
CAZALET-LAVIGNE Christel	Epidémiologie génomique de <i>Legionella pneumophila</i> : vers une prédiction du risque associé à une souche (05/10/2006)	Génomique des micro-organismes pathogènes	Génomes et génétique
DUCHATELET Sabine	Recherche de gènes de prédisposition au diabète de type 1 (26/09/2006)	Génétique des maladies infectieuses et auto-immunes	Génomes et génétique
EVRAIN Cécile	Structure et mécanisme de régulation des uridine monophosphate kinases bactériennes (10/11/2006)	Génétique des génomes bactériens	Génomes et génétique
FANG Gang	Persisting genes in bacterial genomes (25/10/2006)	Génétique des génomes bactériens	Génomes et génétique
GASSE Cécile	Synthèse et évaluation d'inhibiteurs de la thymidine monophosphate kinase de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (4/12/2006)	Chimie organique	Biologie structurale et chimie
IGONET Sébastien	Etude structurale et fonctionnelle des antigènes PfEMP1 et AMA1 de Plasmodium (18/12/2006)	Immunologie structurale	Biologie structurale et chimie
KFUTWAH Anfumbom	Effet du VIH-1 et de la prophylaxie de la transmission mère-enfant (TME) associés ou non à une co-infection palustre sur la balance des cytokines/chimiokines au sein de l'environnement placentaire (28/09/2006)	Régulation des infections rétrovirales	Virologie
POUILLOT Flavie	Analyse de régions génomiques qui différencient <i>Yersinia pestis</i> de son ancêtre récent <i>Yersinia pseudotuberculosis</i> (12/12/2006)	Microbiologie	Yersinia
ROSZKO Isabelle	Morphogenèse du système nerveux central : analyse par imagerie confocale et identification du rôle clé joué par les GTPases Rho dans les divisions des progéniteurs neuraux chez le poulet (31/10/2006)	Biologie moléculaire du développement	Biologie du développement
SPAETH Gerald	Leishmania virulence factor : Lipophosphoglycan and beyond (7/12/2006)	Virulence parasitaire	Parasitologie et Mycologie
STADTHAGEN Gustavo	Biosynthèse et activités biologiques de glycoconjugués de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (28/11/2006)	Génétique mycobactérienne	Génomes et génétique



### III. RECHERCHE

#### A. PARASITE DU PALUDISME : LA STRATÉGIE DU CHEVAL DE TROIE DÉMASQUÉE

Une équipe de l'Institut Pasteur vient de mettre en évidence un subtil mécanisme utilisé par le parasite responsable du paludisme pour échapper au système immunitaire lors d'une étape cruciale de son cycle chez l'hôte mammifère. Obtenus grâce à des techniques d'imagerie *in vivo* qui permettent de suivre le parasite en temps réel dans l'organisme, les résultats de cette découverte - publiés dans la revue *Science* - pointent des cibles thérapeutiques nouvelles pour la recherche sur la maladie, à l'origine d'au moins 500 millions de cas et d'un million de décès par an.

#### B. BIOFILMS ET MALADIES NOSOCOMIALES : ENFIN UNE PARADE ?

Une équipe de l'Institut Pasteur associée au CNRS vient de caractériser une molécule capable d'inhiber la formation de biofilms, agglomérats de bactéries fixées sur les surfaces et qui sont à l'origine de nombreux cas de maladies nosocomiales. Dans un travail publié dans *Proceedings of the National Academy of Science (USA)*, les chercheurs montrent que cette molécule est un sucre complexe sécrété dans le milieu de culture par des bactéries responsables d'infections urinaires. Cette molécule appliquée sur différents types de matériaux, comme le plastique et le verre, empêche la formation de biofilms d'un large spectre de bactéries pathogènes. De multiples applications sont envisageables, comme le traitement de prothèses et de cathéters utilisés en chirurgie, et également celui de surfaces industrielles telles que les canalisations ou les conduits de tours aéroréfrigérées (BIP 08/09/2006).

#### C. DES TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE POUR LA MÉNINGITE À MÉNINGOCOQUES

De nouveaux tests de diagnostic rapide de la méningite à méningocoques ont été développés et validés par l'Institut Pasteur à Paris et le CERMES à Niamey (Niger), institut associé au Réseau International des Instituts Pasteur. Ces tests sont utilisables au chevet du malade. Sous forme de deux bandelettes, ils permettent de faire le diagnostic de 4 sérogroupes de méningocoques (A, C, W135 et Y). Ils devraient contribuer à améliorer dans les zones à risque l'alerte en cas d'épidémie, et à fournir une meilleure prise en charge des malades. Les résultats viennent d'être publiés dans *PloS Medicine* (BIP 08/09/2006).

#### D. IDENTIFICATION D'UN GÈNE RESPONSABLE DE NEUROPATHIES AUDITIVES

Un gène dont le déficit entraîne une surdité profonde et irréversible chez le nouveau-né a été caractérisé par l'équipe dirigée par le Pr. Christine PETIT à l'Institut Pasteur. Les chercheurs ont établi que, contrairement à une idée reçue, cette surdité, que l'examen clinique classe dans les neuropathies auditives, est due à une atteinte de la cochlée, l'organe sensoriel auditif. La pose chirurgicale d'un implant cochléaire, appareil qui permet de restituer l'audition dans ce type de pathologie, est envisageable pour des enfants dont la déficience du gène incriminé serait diagnostiquée.

L'unité de Génétique des déficits sensoriels de l'Institut Pasteur, associée à l'Inserm, à l'Université Pierre et Marie Curie et au Collège de France, et membre du consortium EuroHear, a mené cette étude en collaboration avec l'équipe du Dr Tobias MOSER (Université de Göttingen, Allemagne), le Dr Antoine TRILLER (INSERM U497, ENS, Paris) et le Pr Paul AVAN (Université de Clermont-Ferrand).

#### E. LA COQUELUCHE EST TOUJOURS LÀ !

L'Institut Pasteur célèbre le centenaire de la découverte de la bactérie *Bordetella pertussis*. Première cause de mortalité par infection bactérienne chez les nourrissons de moins de deux mois, la coqueluche est toujours présente en France et pose un problème de politique vaccinale dans de nombreux pays. C'est en 1906 que la bactérie responsable de cette maladie fut isolée par le pasteurien Jules BORDET. Pour ce centenaire, l'Institut Pasteur a co-organisé et accueilli, du 7 au 10 novembre 2006, le 8<sup>ème</sup> colloque international sur *Bordetella: Saga of the genus Bordetella, 1906-2006*. Une occasion de faire le point sur la situation de la coqueluche aujourd'hui et les recherches en cours.

Voir site web <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués>

#### F. LE VIRUS DU SIDA EN VIDÉO

Les équipes de Pierre CHARNEAU (Virologie moléculaire et vectorologie), de Spencer SHORTE (plate-forme d'Imagerie dynamique) et Jean-Christophe OLIVO-MARIN (unité postulante d'Analyse d'images quantitatives) sont parvenues à visualiser et filmer l'invasion d'une cellule humaine par le virus du sida. Cette étude originale d'imagerie dynamique *in vivo* s'appuie sur l'association d'une méthode de marquage des virus, rendus fluorescents, et d'un logiciel développé par Auguste GENOVESIO (Unité de JC OLIVO-MARIN) pistant leur déplacement dans l'espace et dans le temps. Les résultats montrent que les virus sont d'abord guidés dans le cytoplasme de la cellule par un réseau de microtubules, qui leur sert de "rails" jusqu'au noyau. Au voisinage de la membrane nucléaire, le déplacement du virus devient plus lent et curviligne, traduisant la transition des complexes VIH sur le réseau de filaments d'actine, conduisant "l'arrimage" des complexes VIH au pourtour du noyau. Ce dernier stade s'accompagne d'un mouvement de vibration dans un volume confiné ; il correspond à la période d'attente du virus à la membrane nucléaire, lieu probable de l'essentiel de la rétrotranscription, avant sa traversée par un des pores nucléaires. Les travaux des trois équipes pasteurienne apportent un outil essentiel pour l'étude des interactions du VIH avec sa cellule hôte (*d'après Campus n° 65*).

#### G. LISTÉRIOSE : LA GUERRE DU STRESS OXYDATIF

*Listeria monocytogenes* résiste aux stratégies antimicrobiennes et en premier lieu à la production de molécules du stress oxydatif. Dans l'équipe de Pascale COSSART, Cristel ARCHAMBAUD, étudiante en thèse, Olivier DUSSURGET et leurs collaborateurs ont étudié le rôle de la superoxyde dismutase (SOD) bactérienne, enzyme dont l'activité aboutit à s'opposer au stress oxydatif. Les chercheurs ont démontré pour la première fois que l'activité de la SOD pouvait être atténuée par phosphorylation. Ils ont tout d'abord observé que la SOD active, non phosphorylée, est sécrétée dans les cellules et que la présence de cette enzyme est essentielle pour la survie intracellulaire des bactéries. Ils ont ensuite découvert avec surprise que dans des macrophages ayant phagocyté la bactérie, la SOD est phosphorylée, ce qui pourrait être le reflet d'une voie mise en place par les cellules pour assurer un contrôle naturel des infections (*d'après Campus n° 65*).



#### IV. INTERNATIONAL

##### **SAINT-PÉTERSBOURG : LA RUSSIE AU COEUR DU RÉSEAU**

En avril 1886, un groupe de patients russes traités par Louis PASTEUR contre la rage dans son laboratoire de la rue d'Ulm, rentrent guéris en Russie. Trois mois plus tard, Adrien LOIR, neveu de PASTEUR, part à son tour pour organiser le traitement des « mordus », à la demande du Prince d'OLDENBOURG. Le centre antirabique ainsi créé, associé à l'Institut impérial de Médecine expérimentale, devient, en 1923, à l'occasion du centenaire de la naissance de Louis PASTEUR, l'Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg.

Institut national placé sous la tutelle directe du Ministère de la Santé, intégré au Réseau international des Instituts Pasteur (RIIP) en 1993, sa vocation repose, comme celle de l'Institut Pasteur à

Paris, sur des activités de recherche (microbiologie, virologie et immunologie) de santé publique et de partage des connaissances. Actuellement, l'Institut Pasteur de Saint-Pétersbourg est dirigé par le Professeur **Anatoly JEBROUN** et il a un effectif total de 200 personnes, dont 80 chercheurs. L'Institut abrite de nombreux laboratoires de veille et de surveillance. Les équipes de Saint-Pétersbourg sont fortement impliquées avec les autres instituts de la région Europe, dans la surveillance épidémiologique et microbiologique des maladies infectieuses à prévention vaccinale, comme la poliomyélite, la diphtérie, la rougeole ou la coqueluche. Une nouvelle affirmation de leur engagement actif dans la coopération internationale... (*d'après Campus n° 65*).

#### V. NOMINATIONS

##### **A. NOMINATION DU NOUVEAU DIRECTEUR DES RESSOURCES TECHNIQUES ET INFORMATIQUES**

Monsieur **Pierre-Yves LETOURNEL**, recruté en tant que directeur des ressources techniques et informatiques, est arrivé à l'Institut le 4 septembre 2006. Rattaché à la DGA Ressources, il a la responsabilité des services Achats, Projets (Travaux), Exploitation-maintenance, Matériel scientifique, Système et réseaux informatiques, Informatique de gestion et micro-informatique, et Applications web. (*BIP 01/09/2006*).

**B.** A la suite du départ en retraite du Professeur Jean-Pierre CHANGÉUX, le 31 août 2006, le **Professeur Christine PETIT**, directrice du département de Neurosciences, est nommée responsable par intérim de l'unité Récepteurs et cognition (*BIP 01/09/2006*).

##### **C. NOMINATION DU NOUVEAU RESPONSABLE DU SERVICE DONS ET PARTENARIATS**

**Frédéric THÉRET** a pris le 2 octobre 2006 ses fonctions de responsable du service Dons et Partenariats, rattaché à la direction déléguée à la communication (*BIP 06/10/2006*).

##### **D. NOËL TORDO NOMMÉ RESPONSABLE DE L'UNITÉ DE BIOLOGIE DES INFECTIONS VIRALES ÉMERGENTES**

Lors de sa séance du 17 octobre 2006, le Conseil d'administration, sur proposition de la Directrice générale et après consultation du Conseil scientifique, a nommé, à compter de ce jour et jusqu'au 31 décembre 2008, **Noël TORDO**, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, responsable de l'unité de Biologie des infections virales émergentes (UBIVE), basée à Lyon et rattachée au Département de Virologie (*BIP 20/10/2006*).

#### VI. DISTINCTION

Le Professeur **Françoise BARRÉ-SINOUSI** a reçu le 31 octobre dernier le *Women in Technology International Hall of Fame 2006*. Cette distinction vient honorer la qualité des travaux menés par

Françoise BARRÉ-SINOUSI et son équipe dans le domaine du VIH/sida.

#### VII. DIVERS

##### **A. VERS LA CRÉATION D'UNE ÉCOLE PASTEUR/CNAM DE SANTÉ PUBLIQUE**

L'Institut Pasteur et le Conservatoire national des arts et métiers ont signé, le 6 septembre 2006, une déclaration annonçant leur volonté commune de créer, par convention, une école de santé publique dénommée École PASTEUR/CNAM de Santé publique.

Sous la responsabilité d'**Arnaud FONTANET**, directeur de l'École pasteurienne d'infectiologie, et de **Jean de KERVASDOUÉ** (CNAM), ce projet vise à répondre à une demande croissante de formation supé-

rieure en Santé publique, en France comme à l'étranger. L'École sera organisée autour de quatre départements, entre lesquels les élèves choisiront leur spécialisation : Risques infectieux, Risques non infectieux, Méthodes quantitatives et Sciences sociales.

L'École PASTEUR/CNAM de Santé Publique délivrera des diplômes nationaux. La première promotion d'étudiants sera recrutée en 2007, pour une rentrée en master au début du mois d'octobre (*BIP 08/09/2006*).

#### VIII. ILS SONT VENUS À L'INSTITUT PASTEUR

**A.** Le 23 octobre 2006, **Dina POWELL**, Secrétaire d'État adjointe pour l'Éducation et les Affaires culturelles des États-Unis, était en visite officielle à l'Institut Pasteur. Une table ronde s'est tenue en présence de Xavier NASSIF, Stewart COLE et Sylvie VAN DER WERF, autour des programmes d'échanges d'étudiants. La délégation a clôturé sa venue par une visite du Musée.

**B.** Le 7 novembre 2006, une délégation du **Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche scientifique de Côte d'Ivoire** est venue à l'Institut Pasteur. Les visiteurs se sont entretenus avec **Michèle BOCCOZ**, directrice des Affaires internationales en présence de **Mireille DOSO**, directrice de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, sur l'aide que pourrait apporter le Réseau Internatio-

nal des Instituts Pasteur (RIIP) au projet de développement d'un pôle régional d'excellence de recherche fondamentale et de formation en Afrique de l'Ouest.

**C.** Le 2 novembre 2006, l'Institut Pasteur a reçu la visite du **Ministre de la Santé du Niger**. Les échanges ont porté sur le renouvellement de la convention entre le gouvernement du Niger et l'Institut Pasteur, l'**implication du Cermes (institut associé du RIIP au Niger)**, et l'attribution récente d'un fonds de solidarité prioritaire par le Ministère français des affaires étrangères en soutien aux programmes de surveillance et de recherche sur les méningites réunissant le Niger, le Mali, le Burkina Faso, la Côte d'Ivoire, le Cameroun et la République centrafricaine.



## INFORMATIONS

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

#### Avril 2007

□ 11 -14 avril à Paris

#### 2<sup>ème</sup> congrès francophone d'Allergologie -CFA 2007

→ Margaux Orange, 20 rue du Mail, 75002 Paris. Tél. 01 42 21 15 25, téléc. 01 42 21 15 55. Courriel : cfa2007@margauxorange.com Site web : <http://www.cfa2007.com>

#### Mai 2007

□ 9 -11 mai à Nancy

#### Actualités en Mycologie médicale et techniques d'avenir

→ A. TARY, Secrétariat, Service de Parasitologie-Mycologie, Faculté de Médecine de Nancy, Tél. 03 83 68 37 23, téléc. 03 83 68 37 22. Courriel : tary@medecine.uhp-nancy.fr (*Bull.Soc.Fr.Microbiol.*, 21, 2, 2006).

□ 20 -24 mai à Toronto (Canada)

#### 107<sup>th</sup> ASM's General Meeting.

→ American Society for Microbiology, 1752 N Street, NW, Washington, DC 20036-2904, Etats-Unis. Tél. 1 202 737 3600, téléc. 1 202 942 9340. Courriel. [icaac@asmusa.org](mailto:icaac@asmusa.org) (*Bull.Soc.Fr.Microbiol.*, 21, 2, 2006).

□ 25 -29 mai à Amsterdam (Pays-Bas)

#### 5<sup>ème</sup> congrès européen de Médecine tropicale

(*Médecine tropicale*, 2005, 65, 5, p. 406).

□ 30 mai -1<sup>er</sup> juin à Nantes

#### VII<sup>ème</sup> Congrès national de la Société Française de Microbiologie

→ SFM, 28 rue du Dr Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. 01 45 68 81 79, téléc. 01 45 67 46 98. Courriel : [cmurphy@pasteur.fr](mailto:cmurphy@pasteur.fr) Site web : <http://www.sfm.asso.fr> (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 1, 2006).

#### Juillet 2007

□ 1<sup>er</sup> -6 juillet à Melbourne (Australie)

#### 23<sup>rd</sup> International conference on Yeast Genetics and Molecular Biology (ICYGMB).

→ AU-ICYGMB Congress Bureau, The Meetings Planners, Islington Street, 91-97, Collingwood, Victoria 3066, Australie. Tél. 61 3 9417 0888, téléc. 61 3 9417 0899. Site web : [www.yeast2007.org](http://www.yeast2007.org) (*Bull Soc Fr Microbiol*. 21, 1, 2006).

□ 8 -12 juillet à Glasgow (Grande-Bretagne)

#### Bioscience 2007

→ Site web : [www.bioscience2007.org](http://www.bioscience2007.org) (*Bull Soc Fr Microbiol*. 20, 4, 2005).

□ 14 -18 juillet à Corvallis (Oregon) (Etats-Unis)

#### 26<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting of the American Society for Virology.

→ S.E. GROSSBERG, Secretary-treasurer, American Society for Virology, Dpt of Microbiology & Molecular Genetics, Medical College of Wisconsin, 8701 Watertown Plank Road, Milwaukee, WI 53226-0509, Etats-Unis. Tél. 1 414 456 8104, téléc. 1 414 456 6566. Courriel : [ASV@mcw.edu](mailto:ASV@mcw.edu) (*Bull Soc Fr Microbiol*. 20, 3, 2005).

#### Août 2007

□ 12 - 17 août à Rio de Janeiro (Brésil)

#### 13<sup>ème</sup> Congrès International d'Immunologie.

→ Site web : [www.immunorio2007.org.br](http://www.immunorio2007.org.br)

#### Septembre 2007

□ 2 -5 septembre à Nuremberg (Allemagne)

#### 3<sup>rd</sup> European Congress of Virology.

→ O. HALLER, Institute for Medical Microbiology & Hygiene, Dpt of Virology, Universität Freiburg, Hermann Herder Strasse 11, Freiburg 79104, Allemagne. Tél. 49 761 203 6534, téléc. 49 761 6626, courriel : [haller.office@unilink-freiburg.de](mailto:haller.office@unilink-freiburg.de) (*Bull Soc Fr Microbiol*. 20, 4, 2005).

#### Octobre 2007

□ 10 -12 octobre à Bad Staffelstein (Allemagne)

#### Extra-Intestinal *Escherichia coli* -Facets of a Versatile Bacterium

→ J.H. HACKER, Institut für Infektionsbiologie, Universität Würzburg, Röntgenring 11, Würzburg, D-97070 Allemagne. Tél. 49 931 312 575, téléc. 49 931 312 578. Courriel : [j.hacker@mail.uni-wuerzburg.de](mailto:j.hacker@mail.uni-wuerzburg.de) (*Bull Soc Fr Microbiol*. 20, 4, 2005).

#### Septembre 2008

□ 30 septembre -3 octobre, île de Jeju (Corée)

#### 17<sup>ème</sup> Congrès International de Médecine tropicale

(*Médecine tropicale*, 2005, 65, 5, p. 406).

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



## II. CONFÉRENCES

### • INSTITUT PASTEUR

#### Conférences du Conseil scientifique

☐ 15 février 2007 : **Toll-like receptors et infections pulmonaires : du concept à la réalité**, par Michel CHIGNARD, Unité de Défense et Inflammation

☐ 1<sup>er</sup> mars 2007 : **L'espèce bactérienne existe, je l'ai rencontrée**, par Patrick GRIMONT, Unité Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes

☐ 5 avril 2007 : **La voie de signalisation NF-kappaB : ce que les pathologies humaines peuvent (ou ne peuvent pas) nous apprendre**, par Alain ISRAËL, Unité de Signalisation moléculaire et activation cellulaire

☐ 3 mai 2007 : **Intégrons: the full monty**, par Didier MAZEL, Unité postulante Plasticité du génome bactérien

☐ 7 juin 2007 : **Control of Pseudomonas aeruginosa virulence gene expression by transcriptional and pos-transcriptional regulatory networks**, par Stephen LORY  
Department of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School, Boston (Ma.) USA.

#### Conférences scientifiques "Mystères de la science biomédicale"

☐ 6 février 2007

**Gènes, langage et autisme**, par Thomas BOURGERON, Groupe à 5 ans Génétique humaine et fonctions cognitives.

☐ 6 mars 2007

**Faut-il encore avoir peur des hépatites ?**, par Marie-Annick BUENDIA, Unité de Recherche Oncogénèse et virologie moléculaire.

☐ 3 avril 2007

**Lutter contre la méningite : la recherche au chevet de la médecine**, par Muhamed-Kheir TAHA, Unité des Neisseria.

☐ 29 mai 2007

**Nouveaux virus : les causes de l'émergence**, par Arnaud FONTANET, Unité de recherche et d'expertise Epidémiologie des maladies infectieuses.

☐ 26 juin 2007

**Infections nosocomiales et bactéries résistantes aux antibiotiques**, par Patrice COURVALIN, Unité des Agents antibactériens.

#### Conférences culturelles<sup>3</sup>

☐ 11 janvier 2007 à 15h00

**Rites et mérites du savoir-vivre au temps de PASTEUR**, par Agnès DESQUAND, conférencière du Musée Pasteur.

☐ 6 février 2007 à 15h00

**PASTEUR, pionnier de l'hygiène**, par Elisabeth LIBER, conférencière du Musée Pasteur.

☐ 27 février et 10 mai 2007 à 14h00

**Voyage dans le monde de l'infiniment petit<sup>4</sup>**, par Evelyne MALANCHÈRES-BRES, conférencière du Musée Pasteur.

☐ 8 mars 2007 à 15h00

**Les fastes néo-byzantins du Mausolée de PASTEUR**, par Annick PERROT, conservateur du Musée Pasteur.

☐ 13 mars 2007 à 14h00

**Histoire de vaccins<sup>4</sup>**, par Evelyne MALANCHÈRES-BRES, conférencière du Musée Pasteur.

☐ 28 mars 2007 à 15h00

**La mode au XIX<sup>ème</sup> siècle : la garde-robe de Monsieur et Madame PASTEUR**, par Agnès DESQUAND, conférencière du Musée Pasteur.

☐ 26 avril 2007 à 15h00

**PASTEUR en famille**, par Agnès DESQUAND, conférencière du Musée Pasteur.

☐ 24 mai 2007 à 15h00

**La révolution de la photographie au siècle de PASTEUR**, par Agnès DESQUAND, conférencière du Musée Pasteur.

☐ 7 juin 2007 à 15h00

**PASTEUR, du grand monde au vaste monde**, par Agnès DESQUAND, conférencière du Musée Pasteur.

### • WELLCOME TRUST CONFERENCE GC

☐ 11 -15 avril : **Microbial Genomes 2007**

☐ 11 -15 juillet : **Molecular Biology of Hearing and Deafness**  
→ Event takes place at the Wellcome Trust Genome Campus, Hinxton, Cambs, UK. Site web : [www.wellcome.ac.uk/conferences](http://www.wellcome.ac.uk/conferences)

## III. ENSEIGNEMENT ET FORMATION

### • CNRS FORMATION

**Management et qualité** (stage à la carte) **Assurance qualité dans les laboratoires d'analyses et d'essai.**

→ CNRS, Bâtiment 31, Avenue de la Terrasse, 91198 Gif sur Yvette Cedex. Tél. 01 69 82 44 55, téléc. 01 69 82 44 89. Site web : [www.cnrs-gif.fr/cnrsformation](http://www.cnrs-gif.fr/cnrsformation) (*Bull.Soc.Fr.Microbiol.*, 21, 2, 2006).

<sup>2</sup> Ces conférences ont lieu le mardi à 14h30, au CIS, Institut Pasteur, 28 rue du Dr Roux, 75015 Paris. Participation aux frais : 5 euros, sans réservation. Par mesure de sécurité, une carte d'identité est demandée à l'entrée.

<sup>3</sup> Musée Pasteur. 25 rue du Dr Roux 75015 Paris. Téléphone : 01 45 68 82 83. Métro Pasteur ou Volontaires -Bus 95. Participation aux frais : 5 euros, sans réservation. Par mesure de sécurité, une carte d'identité est demandée à l'entrée.  
Les responsables de groupe peuvent convenir d'une date de conférence hors programme. Téléphone : 01 45 68 82 83 -Courriel : [musee@pasteur.fr](mailto:musee@pasteur.fr)

<sup>4</sup> Musée des Applications de la Recherche, 3, Bd Raymond Poincaré 92430 Marnes-la-Coquette. Téléphone : 01 47 01 15 97. Bus : 360 -460 -026 - SNCF : Garches-Marnes.



## LIVRES

### NOS LECTURES

#### ❑ L'ANIMAL MÉDECIN

Charles PILET\* avec la collaboration de Nicole PRIOLLAUD ; Ed. Actes Sud (2005) 285 pages 20 €.

Professeur honoraire et ancien directeur de l'Ecole vétérinaire d'Alfort, membre de l'Académie des sciences, Charles PILET a présidé l'Académie vétérinaire et l'Académie de médecine. Membre actif et influant de la Société de Biopathologie comparée, il a, tout au long de sa carrière, montré un vif intérêt pour les deux médecines, celle qui s'adresse à l'animal et celle qui s'adresse à l'homme.

Cet ouvrage très didactique brosse un tableau, depuis l'Antiquité jusqu'à nos jours, de la contribution de l'animal à la connaissance du vivant : anatomie, grandes fonctions physiologiques et leurs dérèglements, origine des maladies infectieuses et moyens de s'en prémunir. Plus récemment, les animaux transgéniques devenant modèles de maladies humaines suscitent de nouveaux espoirs dans la compréhension de certains désordres génétiques en vue d'une thérapie.

Le vétérinaire, souligne néanmoins les différences qui subsistent entre l'animal et l'homme. Abordant les problèmes éthiques et les polémiques que soulève l'expérimentation animale, il se fait le tenant de la règle des trois R (Réduction autant que faire se peut du nombre d'animaux sacrifiés, Raffinement dans l'expérimentation en vue d'éviter la souffrance, Remplacement par les méthodes alternatives chaque fois que cela est possible) et même d'un quatrième R, le Respect.

Le rôle de l'animal réservoir de bactéries, de virus, de parasites, qui, lorsque la barrière des espèces est franchie, représente un danger pour l'homme n'est pas occulté. L'OMS classe cent quatre-vingt maladies infectieuses parmi les zoonoses, maladies animales transmissibles à l'homme. A notre époque, l'ESB (encéphalopathie spongiforme bovine), le SRAS (Syndrome aigu respiratoire sévère), la peste aviaire sont apparus comme une réelle menace pour l'homme. La surveillance de telles maladies qui peuvent être à l'origine de pandémies confère alors à l'animal un rôle de sentinelle. Seules des mesures sanitaires appropriées, qu'il est impératif de mettre rapidement en oeuvre, peuvent alors permettre d'en contrôler la propagation. Cependant, l'auteur souligne les insuffisances dans la communication entre les réseaux de santé animale et ceux concernant les données épidémiologiques humaines. Il regrette aussi que les facultés de médecine ne s'attachent plus à l'enseignement des zoonoses dont font partie la tuberculose, la brucellose, la leptospirose, la rage...

Face à de telles constatations, soucieux de rapprocher ces deux sœurs jumelles que sont la médecine animale et la médecine humaine, qui souvent s'ignorent, Charles PILET prêche pour un rapprochement des études médicales et vétérinaires au niveau des disciplines de base : physiologie, microbiologie, immunologie, biochimie, génétique toxicologie, histologie, etc... Un tel rapprochement des deux médecines devrait largement bénéficier à la Santé publique.

Yvonne LE GARREC

### PARUTIONS RÉCENTES

#### ❑ LA MAÎTRISE DES MALADIES INFECTIEUSES -

Un défi de santé publique, une ambition médico-scientifique  
Sous la direction de Gérard ORTH\* et de Philippe SANSONETTI. Edp Sciences. ISBN : 2-86883-888-X. 59 € TTC.

#### ❑ LA MICROBIOLOGIE, DES ORIGINES AUX MALADIES EMERGENTES

Jean-Pierre DEDET\*. Ed. Dunod.

#### ❑ LES EAUX CONTINENTALES

sous la direction de Ghislain de MARSILY. ISBN : 2-86883-863-4. 330 pages, 59 €. EDP Sciences (Coll. Académie des Sciences), 17 avenue du Hoggar, Parc d'activités de Courta-boeuf, BP 112, 91944 Les Ulis Cedex A. Tél. 01 69 18 69 87.

#### ❑ PARASITIC DISEASES IN BRAZIL : THE CONSTRUCTION OF PARASITOLOGY, IXXth-XXth Centuries.

Proceedings of the Conference held at the Institut Pasteur, Paris France, 3-5 February 2005. Guest Editors: Annick OPINEL and Gabriel GACHELIN. Published by Lombardo Editore, Divisione Periodici - Via Centrale 87-89 (Lama), I-06013 San Giustino PG, Italy. Tél. ++39 075 8583860, fax. ++ 39 075 8610415. Email : infolombardo@lombardoeditore.it

#### ❑ LES SENTINELLES DE LA VIE - LE MONDE DES VACCINS

Jean-Jacques BERTRAND - Pierre SALIOU\*. Avec la collaboration de Bernard SEYTRE. Ed. Albin Michel, ISBN 2-226-17263-7 (16 €).

#### ❑ SCIENCE EXPÉRIMENTALE ET CONNAISSANCE DU VIVANT - LA MÉTHODE ET LES CONCEPTS

Pierre VIGNAIS† avec la collaboration de Paulette VIGNAIS. Livre broché de 430 pages, paru en mai 2006 aux éditions EDP Sciences - Collection Grenoble Sciences - ISBN 2-86883-897-9.

#### ❑ UN PASTEURIEN SOUS LES TROPIQUES

Jean-Paul MOREAU\*. Ed. L'Harmattan, 2006 (20,50 €).

#### ❑ LOUIS PASTEUR ET OSWALDO CRUZ

Innovation et tradition en santé

Sous la direction de Nisia Trindade LIMA & Marie-Hélène MARCHAND (2005).

Cet ouvrage est en vente au Musée Pasteur au prix de 50 €.

#### ❑ TROIS ENJAMBÉES (Tunisie 1951-1972)

Maurice VALENTIN\*. Ed. L'Harmattan

\* Membre de notre Association



## ENCART RÉDACTIONNEL

### JIB 2006 : VERS UNE EXTENSION INTERNATIONALE AVEC LA PRÉSENCE DE LA TUNISIE

*Les Journées Internationales de Biologie (JIB) 2006 ont accueilli près de 9.000 visiteurs dont 22% d'étrangers et plus de 1.600 congressistes. Plus de 215 biologistes tunisiens ont participé à ces journées. Parmi les autres participants étrangers les plus représentatifs : les biologistes belges (322) et algériens (65).*

*Placée sous le Haut Patronage du Ministère de la Santé et des Solidarités et de la CNAM, la 51<sup>ème</sup> édition des JIB s'est déroulée du 7 au 10 novembre au CNIT-Paris-La Défense. Conjuguant salon et congrès scientifique, cette grande réunion annuelle de la biologie clinique européenne a enregistré une progression de 16% du nombre de visiteurs et des congressistes par rapport à l'édition précédente : biologistes privés et hospitaliers, ingénieurs biomédicaux, pharmaciens hospitaliers, techniciens et secrétaires de laboratoire. Les Journées Internationales de Biologie, à l'initiative du Syndicat des Biologistes, sont organisées par Reed Expositions France.*

#### • La Tunisie à l'honneur...

Succédant à la Belgique, à la péninsule ibérique et à l'Italie, la Tunisie a été l'invitée d'honneur des JIB 2006. L'inauguration du salon a eu lieu le jeudi 9 novembre, en présence du Dr Mohamed Ridha KECHRID, Ministre de la Santé Publique de Tunisie, de Monsieur Tijani HADDAD, Ministre du Tourisme Tunisien, et de Monsieur Mohamed Raouf NAJAR, Ambassadeur de Tunisie à Paris. Une allocution a été prononcée par le Dr Mohamed Ridha KECHRID dans l'espace tunisien "La Médina Ibn Khaldoun", rappelant les liens très forts unissant la France et la Tunisie, en citant comme exemple la collaboration réussie de Bio Qualité Tunisie.

Ce même jour, la Journée Scientifique de la Tunisie était consacrée à l'histoire de la médecine et de la biologie tunisienne, ainsi qu'aux spécificités médicales du pays, telles que le système qualité au Centre National de Transfusion sanguine, les pathologies gastriques à *Helicobacter pylori* et les hémoglobinopathies en Tunisie...

#### • Des conférences scientifiques connectées à l'actualité scientifique et aux réalités du laboratoire

Comme tous les deux ans, les JIPPIF (Journées de l'Internat des Hôpitaux de Paris) et, pour la première fois, la SFVB (Société Francophone Vitamines et Biofacteurs) et la SFERETE (Société Francophone d'Etude et de Recherche sur les Eléments Toxiques et Essentiels), avaient rejoint les Journées Biologiques de Lariboisière, la SFBC (Société Française de Biochimie Clinique) et l'INSERM pour organiser leurs Journées Scientifiques dans le cadre des JIB.

**Le Congrès des JIB 2006** s'est articulé autour de 12 sessions, d'une centaine d'intervenants de haut niveau et de 130 posters. Il offrait cette année encore, grâce à un comité d'organisation multidisciplinaire, un lieu unique de synthèse où ont été abordés à la fois les maladies rares (maladies mitochondriales et lysosomiales), des aspects génétiques et physiopathologiques récents (notion de diabésité), des thématiques innovantes avec futures retombées au niveau de l'exploration biologique (imagerie moléculaire, apoptose) et les thèmes plus classiques mais actualisés de la biologie quotidienne (lymphopathies chroniques d'expression sanguine, pré-analyse, techniques rapides de diagnostic en microbiologie).

• Le **Café Scientifique** a connu un grand succès avec un taux de participation jamais encore atteint (1.400 participants). Ce concept original de forums, de discussions libres et de débats entre intervenants et visiteurs professionnels, a permis de proposer 13 thèmes d'actualité. Parmi les sujets qui ont remporté le plus de succès, celui sur "l'automatisation du pré-analytique et la consolidation globale des activités dans un plateau technique de biologie clinique" a accueilli plus de 260 participants.

• **Un salon dynamique.** Les JIB ont réuni, sur 5.300 m<sup>2</sup> d'exposition, plus de 160 sociétés- fournisseurs de matériel et réactifs pour les laboratoires, associations, prestataires en informatique...- présentant leurs automates, produits et services.

• Parmi les **animations proposées** dans le cadre de ces journées, on citera : les spécialités culinaires tunisiennes généreusement offertes dans l'espace tunisien "La Médina Ibn Khaldoun", "Le Cyber JIB" ou espace Internet en libre accès (très prisé par les visiteurs), le Pavillon Européen des Techniciens, l'Action Humanitaire des Biologistes [qui met à l'honneur les actions des biologistes français (pharmaciens, industriels du diagnostic *in vitro*, médecins)] qui participent à l'évolution de la biologie dans les pays en voie de développement.

**Contact Presse :** Comevent International - Annemarie Deshayes / Sylvie Foncke. Tél. : +33 1 39 81 04 56 – Fax : + 33 1 39 80 52 16. Courriel : jibpresse@comevent.com

Les prochaines Journées Internationales de Biologie se tiendront du 7 au 9 novembre 2007  
au CNIT Paris-La Défense. L'Algérie sera le pays à l'honneur.

Communiqué de presse de REED Expositions France





## Association des Anciens Élèves de l'Institut Pasteur

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

### CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

##### A) MEMBRES DU BUREAU

- Président : **Michel DUBOS**, Docteur en médecine
- Vice-présidents : **Jean-Luc GUESDON**, Docteur ès sciences  
Pr. **Pierre SALIOU**, Docteur en médecine
- Trésoriers : **Jean-Paul PENON**, Docteur en pharmacie  
**Catherine de SAINT-SARGET**, Scientifique
- 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 : Responsable à désigner
- 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 : **Alain CHIPPAUX**

##### 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
- Philippe DESPRES**, Docteur ès sciences
- Andrée DEVILLECHABROLLE**, Docteur en médecine
- Robert DUMAS**, Docteur en pharmacie
- Valérie GUEZ-ZIMMER**, Docteur ès sciences
- Maurice HUET**, Docteur en médecine
- 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
- 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**, Secrétaire général honoraire  
de l'Institut Pasteur

**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"  
La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

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