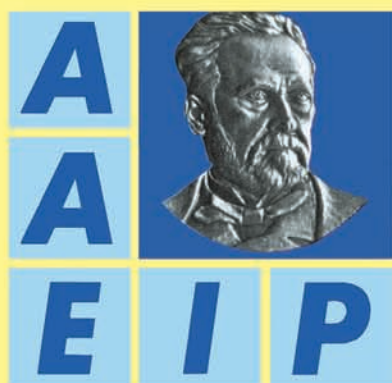

ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR



MARS 2007
Vol. 49 - N° 190
MYCOLOGIE

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

- **HOMMAGE À NOS MEMBRES
DONATEURS** p. 2
Jean-Paul SALEUN

LE MOT DU PRÉSIDENT

- **APPEL À BONNES VOLONTÉS...
POUR LA BONNE CAUSE !** p. 3

MYCOLOGIE

- **INFECTIONS FONGIQUES SYSTÉMIQUES
AU COURS DU SIDA** p. 4
Françoise DROMER et Olivier LORTHOLARY
- **NOUVEAUX ANTIFONGIQUES** p. 14
Claude VIGUIE et André PAUGAM
- **TESTS DE SENSIBILITÉ
AUX ANTIFONGIQUES** p. 18
Éric DANNAOUI
- **L'AVORTEMENT MYCOSIQUE
CHEZ LA «BÊTE BOVINE»** p. 23
Paul-Émile LAGNEAU

HISTOIRE

- **ÊTRE MICROBIOLOGISTE EN 1928,
UNE VOCATION À HAUT RISQUE** p. 24
*Martine PIERRE-MARIE-GRANIER,
avec la contribution d'Alain PIERRE-MARIE*
- **LE BOTULISME** p. 27
Michel-Robert POPOFF

VIE DE L'AAEIP

- **CONFÉRENCE RÉGIONALE
EN BRETAGNE ARMORICAINE** p. 28
- **JEAN, FRANÇOIS BRISOU** p. 30
Bernard BRISOU

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

- * Enseignement p. 33
- * Thèses soutenues p. 36
- * Recherche p. 36
- * International p. 37

INFORMATIONS

LIVRES

- Nos lectures p. 46
- Parutions récentes p. 47

CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRETARIAT

p. 48

COTISATION ET ABONNEMENT¹

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

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

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

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

La revue comprend 48 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0 310 G 86175 - Dépôt légal 1^{er} trimestre 2007

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 - Imprimeur : Artis / Edgar

ÉDITORIAL

Hommage à nos membres donateurs

A l'occasion de ce nouvel exercice, les membres de notre commission d'Entraide et moi-même, tenons à remercier tous les donateurs qui nous ont permis de mener à bien notre mission en apportant une aide, parfois insuffisante, à un certain nombre d'étudiants inscrits aux enseignements de l'Institut Pasteur. Nous avons souvent regretté de ne pouvoir être plus généreux mais nous avons considéré que notre rôle n'était pas de nous substituer ni aux devoirs parentaux ni à ceux de l'Etat, mais de donner une aide ponctuelle à des jeunes ayant des difficultés. D'autre part, il nous a toujours paru nécessaire de respecter vos dons en tentant, certes avec de très faibles moyens de contrôle, de n'attribuer ces aides qu'en fonction des situations matérielles et familiales des solliciteurs, mais aussi en fonction de leurs mérites et de leurs cursus universitaires.

Nous avons reçu 27 dossiers en 2006, tous les candidats ont été auditionnés sauf deux qui ne se sont pas présentés. Il s'agissait de 20 étrangers (8 issus d'Afrique sub-saharienne, 8 d'Afrique du Nord, 2 d'Amérique du Sud, 1 d'Europe de l'Est, 1 de Chine) et de 7 Français. Parmi eux, se trouvaient 4 médecins, 4 pharmaciens et 19 scientifiques. Presque tous les enseignements de l'Institut Pasteur étaient représentés ainsi qu'une unité de l'Institut Pasteur. Seize demandes d'allocation ont été acceptées, représentant un montant de 5.531 euros ; 1 prêt d'honneur de 500 euros a été accordé ; 10 dossiers n'ont pas reçu de suite favorable. Remarquons que sur les 17 demandes qui furent satisfaites, 12 l'ont été au bénéfice d'étrangers car, manifestement, ce sont eux qui ont le plus de difficultés matérielles du fait du coût de la vie en France et des salaires souvent très bas dans leur pays d'origine.

Cette année, nous avons eu le plaisir de recevoir trois lettres de remerciements dont nous citons un extrait de chacune :

- *“Permettez-moi de vous exprimer ma plus profonde gratitude pour m'avoir accordé cette allocation...”*,
- *“Je vous réédite mes remerciements et ma reconnaissance, et l'honneur de faire partie d'une Association comme la nôtre...”*,
- *“Je vous remercie vivement pour la gratification que vous m'avez accordée dans le cadre de mon stage à l'Institut Pasteur. Elle va me permettre de vivre pleinement l'essai pré-clinique de vaccination contre le sida que vient de lancer mon laboratoire d'accueil...”*.

Ainsi, tous les membres de notre Association peuvent être heureux de constater que leurs dons ont été utiles. Si, les années précédentes, nous avons eu scrupule à vous faire part de ces remerciements, sachez qu'à plusieurs reprises, ils vous ont été adressés.

En terminant, je vous annonce mon départ dans le courant du printemps prochain. Comme vous le savez (l'annonce vous a été faite dans un précédent numéro de notre Bulletin), mon épouse et moi-même avons la joie tardive d'être grands-parents ; aussi, l'instinct parlant, avons-nous décidé de nous rapprocher de notre petit-fils. L'éloignement ne me permettra plus d'être disponible pour les entretiens individuels indispensables à l'examen des dossiers de demande de soutien ; à regret je quitte donc ce poste mais, confiant dans l'avenir, car je sais que Catherine de SAINT-SARGET assure la relève avec toute la compétence nécessaire. Croyez que je penserai très souvent à l'ambiance amicale qui règne dans notre Association et que nous retrouverons lors de futurs voyages auxquels nous nous efforcerons de participer. Il est primordial que tous s'unissent pour recruter de nouveaux membres afin que nos actions puissent perdurer et notamment pour perpétuer cette entraide que nous devons aux générations futures.

Jean-Paul SALEUN,
Responsable de la Commission Entraide

LE MOT DU PRÉSIDENT

Appel à bonnes volontés... pour la bonne cause !

L'animation de nos "commissions" et donc la vie de notre Association reposent sur le dévouement d'un nombre restreint d'entre vous. En votre nom à tous, je tiens ici à les remercier bien vivement. Je tiens aussi à leur dire combien nous comptons sur eux, plus que jamais, pour continuer à s'investir dans les tâches qu'ils assument.

En effet, notre communauté subit les influences conjointes de l'évolution de l'enseignement à l'Institut Pasteur et du changement de certaines notions de valeurs. Notre devoir, avant toutes choses, est d'assurer une continuité et, pour cela, d'ajuster les principes de notre action aux circonstances du moment, solidaires et unis dans une même fidélité à la culture pastorienne.

La nécessité d'adaptation au monde actuel a donc conduit l'AAEIP à établir un plan d'actions destiné à **renforcer la vitalité de notre Association et à stimuler son attractivité pour la nouvelle génération**. Ce plan d'actions consiste, notamment, à développer certaines de nos activités actuelles et à offrir de nouveaux services à nos adhérents. Mais le lancement, la concrétisation et le succès de plusieurs projets nécessitent d'accroître le nombre des bénévoles qui, à ce jour, dynamisent les "commissions".

Je ne doute pas que vous serez nombreux à confirmer votre attachement à notre Association et à ses objectifs en lui consacrant un peu (ou un peu plus) de votre temps. L'enjeu en vaut la peine.

Les principaux domaines qui réclament une contribution accrue¹ sont :

- Le bulletin (prise de contact avec des auteurs potentiels, relecture de manuscrits d'articles scientifiques, contrôle des épreuves, recherche d'annonces d'informations diverses, rédaction de courtes notes biographiques ou d'analyses d'ouvrages...)
- L'entraide (entretiens avec les étudiants sollicitant une allocation financière, aide à de jeunes collègues à la recherche d'un emploi, préparation des buffets d'accueil offerts aux jeunes élèves...)
- La communication, le multimédia et l'informatique (actualisation et enrichissement du site internet de l'AAEIP, entretien du fichier "adhérents"...)
- Les activités culturelles (recherche et contacts pour visites de musées, expositions ou autres sites, contacts pour les voyages à proposer en France ou à l'étranger...)
- La recherche d'anciens élèves ou d'anciens stagiaires de l'IP susceptibles de s'inscrire à l'AAEIP...
- L'organisation de journées scientifiques régionales
- L'organisation de la participation de l'AAEIP aux "Salons" (MEDEC, JIB...).
- L'instauration et l'entretien de partenariats entre l'AAEIP et les Sociétés savantes émanées de l'Institut Pasteur (SFM, SFI, SFMM...).

L'utilité n'exclut pas le plaisir. Certains d'entre vous, pré-retraités, retraités ou simplement disposant d'un peu de temps, cherchent une occupation ou un nouveau centre d'intérêt. Vous ne manquerez pas de voir dans mon appel l'opportunité de garder (ou de reprendre) contact avec le monde scientifique en général et les disciplines pastoriennes en particulier, de réaliser un projet ou de découvrir certaines activités incompatibles avec les contraintes actuelles de la vie professionnelle. Et tout cela, dans une ambiance amicale et chaleureuse.

Merci d'avance à tous les collègues qui voudront bien venir nous rejoindre. Nous partagerons la joie de la réussite dans le service d'une cause qui nous est chère.

Michel DUBOS

¹ L'aide demandée peut être ponctuelle ou plus suivie ; certaines de ces activités ne nécessitent pas de résider en région parisienne.

INFECTIONS FONGIQUES SYSTÉMIQUES AU COURS DU SIDA

*Professeur Olivier LORTHOLARY¹ et Docteur Françoise DROMER²
Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques,
Institut Pasteur*

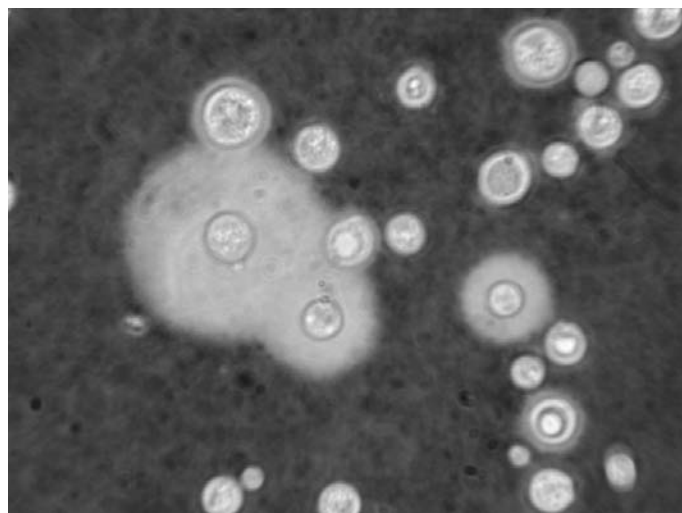
RÉSUMÉ

Les infections fongiques sont les plus fréquentes des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH, même si leur incidence a diminué dans les pays occidentaux depuis l'instauration des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART). Elles s'observent, le plus souvent, chez des patients naïfs de traitement, en échec thérapeutique ou non-observants. Les différents problèmes d'actualité sont la fréquence persistante de ces infections et, notamment, de la plus grave d'entre elles, la cryptococcose dans les pays du Sud ; le risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire au cours des mycoses systémiques dans les pays où les traitements antirétroviraux hautement actifs sont disponibles et enfin, la place des nouveaux antifongiques dans l'arsenal thérapeutique. Ces derniers n'ont pas encore été évalués dans toutes ces indications et pourraient améliorer le pronostic encore péjoratif des mycoses systémiques.

I. INTRODUCTION

Les infections fongiques sont les plus fréquentes des infections opportunistes au cours de l'infection par le VIH, même si leur incidence a diminué depuis l'instauration des traitements antirétroviraux hautement actifs (HAART) dans les pays occidentaux. Elles sont observées le plus souvent chez des patients naïfs de traitement, en échec thérapeutique ou non-observants ; les plus fréquentes sont la pneumocystose pulmonaire et la cryptococcose méningée. Antérieurement classé comme protozoaire, *Pneumocystis jirovecii*, champignon non cultivable de la famille des Ascomycetes et spécifique de l'homme, responsable de pneumopathies interstitielles graves au cours de l'infection par le VIH, ne sera pas abordé ici. La cryptococcose méningée reste une infection sévère entraînant une morbi-mortalité élevée. Avec le développement des voyages, l'histoplasmosse et les autres mycoses endémiques doivent être évoquées devant des signes aspécifiques (fièvre, asthénie, amaigrissement) chez des patients ayant un déficit immunitaire marqué ($CD4 < 100/mm^3$). Le Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques et l'Unité de Mycologie Moléculaire de l'Institut Pasteur de Paris mènent depuis plusieurs années un vaste programme de recherche épidémiologique, physiopathologique et clinique portant sur les mycoses invasives vues en France chez les sujets infectés par le VIH et, notamment, sur la cryptococcose³.

II. CRYPTOCOCCOSE



Cryptococcus neoformans : observation des levures capsulées dans une suspension d'encre de Chine.

1. Écologie

La cryptococcose est causée par *Cryptococcus neoformans*, une levure basidiomycète encapsulée de 5 à 7 μm de diamètre. La capsule polysaccharidique composée de glucuronoxylomannane, de galactoxylomannane et de mannoprotéines fait la

¹ Unité de Mycologie Moléculaire, CNRS URA3012, 25 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15 et Centre d'inféctiologie Necker-Pasteur, Service des Maladies Infectieuses et Tropicales, Hôpital Necker-Enfants malades, 149-161 rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15. Auteur correspondant : olortho@pasteur.fr

² Chef de l'Unité de Mycologie moléculaire, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15.

³ Ces études ont fait l'objet de multiples collaborations entre le Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques, l'Unité de Mycologie Moléculaire et le Groupe d'Etude de la Cryptococcose en France, sur le campus parisien de l'Institut Pasteur avec Jean Marc CAVAILLON, Arnaud FONTANET, Didier GUILLEMOT, Fernando ARENZANA, Karl BALABANIAN, Daniel SCOTT et dans le Réseau l'Institut Pasteur du Cambodge.

particularité de *C. neoformans* car elle est le facteur majeur de virulence et permet un diagnostic rapide lors de l'examen direct par coloration à l'encre de Chine. De récentes modifications taxonomiques ont abouti à créer deux variétés pour *C. neoformans* : *C. neoformans* var. *grubii* (sérototype A) et *C. neoformans* var. *neoformans* (sérototype D) et une nouvelle espèce *C. gattii* (sérotypes B et C). Les sérotypes A et D sont cosmopolites, retrouvés dans le sol et les déjections d'oiseaux (notamment les pigeons). Les sérotypes B et C sont présents en zone tropicale et sub-tropicale et sont exceptionnellement responsables d'infection en zones tempérées. Le sérototype B est associé aux eucalyptus et le sérototype C aux amandiers [19]. Le sérototype A est responsable de presque tous les cas de cryptococcose du sujet infecté par le VIH, sauf en Europe et, en particulier, en France où le sérototype D est isolé également.

2. Épidémiologie

La surveillance épidémiologique de la cryptococcose a été mise en place en France en 1985 par les Professeurs Edouard DROUHET et Bertrand DUPONT.

La prévalence de l'exposition à *C. neoformans* est élevée (80% des sujets adultes ont des anticorps anti-*C. neoformans* en l'absence de symptômes) ; néanmoins, la maladie est rare. L'infection par le VIH est le principal facteur de risque d'infection extra-pulmonaire par *C. neoformans* ; les autres facteurs de risque sont les hémopathies lymphoïdes, la corticothérapie prolongée, la sarcoïdose, les transplantations d'organes. La cryptococcose extra-pulmonaire est une infection opportuniste définissant le stade SIDA. Actuellement, elle est inaugurale de l'infection par le VIH chez environ 30% des patients et définit le stade SIDA chez environ 60% des patients. Ces chiffres sont en augmentation même si, depuis, les traitements anti-rétroviraux, l'incidence de la cryptococcose a chuté en France de 46% entre 1997 et 2002 [7]. Cette infection opportuniste reste d'actualité, particulièrement chez les sujets en situation de précarité. La cryptococcose est une infection très fréquente en Asie du Sud-Est et en Afrique sub-saharienne, puisqu'elle touche 18% des sujets porteurs du VIH sévèrement immunodéprimés au Cambodge⁴ et qu'elle est responsable de plus de 50% de l'ensemble des méningites dans certains pays africains. Elle atteint, au moins, deux fois plus d'hommes que de femmes. En revanche, les enfants, même infectés par le VIH, développent rarement l'infection.

3. Physiopathologie

La porte d'entrée est, le plus souvent, pulmonaire par inhalation de la levure contenue dans des poussières [16]. Il y a probablement une multiplication des levures et une dissémination avec fongémie à la faveur de l'immunodépression cellulaire profonde, (lymphopénie CD4 inférieure à 100/mm³) au cours de l'infection par le VIH. Une porte d'entrée cutanée a été rapportée après inoculation directe mais la symptomatologie reste circonscrite à la zone de traumatismes en l'absence d'immunodépression [21].

Les facteurs de virulence de *C. neoformans* sont multiples mais le principal est la capsule polysaccharidique.

Le polysaccharide soluble est sécrété au cours de la croissance dans les tissus et les liquides biologiques. Il a de nombreux effets immunomodulateurs et est responsable d'une hyperpression du liquide céphalo-rachidien (LCR), avec ou sans dilatation ventriculaire qu'il faudra systématiquement rechercher par l'examen clinique et l'imagerie cérébrale.

4. Manifestations cliniques

Seule, celle de la méningite sera abordée ici. La méningite est la manifestation la plus classique de la cryptococcose (environ 90% des cas au cours de l'infection par le VIH). A cette occasion, on découvre d'autres atteintes lors du bilan d'extension qui doit être systématique et comporter, au minimum, la réalisation d'une hémoculture et une culture d'urines. L'infection peut toucher tous les organes et des co-infections sont parfois présentes comme l'ont démontré les études autopsiques.

La symptomatologie de l'atteinte méningée est, le plus souvent, subaiguë. Les signes cliniques les plus fréquents sont une fièvre et des céphalées. Le syndrome méningé est inconstant, alors que des signes encéphalitiques peuvent se manifester avec vertiges, irritabilité, troubles de conscience allant de l'obnubilation au coma, atteinte d'un nerf crânien et/ou déficit moteur. La baisse de l'acuité visuelle est le plus souvent le reflet de l'hypertension intra-crânienne. Les caractéristiques de la cryptococcose méningée du patient infecté par le VIH sont l'installation brutale, la dissémination et la possibilité d'une autre maladie opportuniste concomitante.

5. Imagerie cérébrale

Devant une suspicion de cryptococcose méningée, une imagerie cérébrale (scanner ou plutôt IRM) doit être réalisée initialement. Avant l'ère des trithérapies antirétrovirales, on retrouvait au scanner, chez les patients infectés par le VIH, une atrophie corticale dans environ un tiers des cas, une hydrocéphalie dans environ 10% des cas, des nodules uniques ou multiples prenant, plus ou moins, le contraste dans environ 10% des cas [19]. Dans une étude récente menée à l'Institut Pasteur, la fréquence de l'atrophie était moindre et l'IRM se révélait plus sensible que le scanner pour la détection des lésions intra-cérébrales (masses, pseudo-kystes et dilatation des espaces de Virchow-Robin, notamment chez les patients ayant une charge fongique élevée⁵).

6. Examens complémentaires nécessaires au diagnostic de cryptococcose méningée

La prise de pression d'ouverture du LCR doit être systématique, car l'hyperpression du LCR, retrouvée dans 30 à 50% des cryptococcoses méningées des patients infectés par le VIH, est un élément majeur du pronostic et conditionne la prise en charge thérapeutique. Le LCR est clair, lymphocytaire ou à formule panachée, mais souvent pauci-cellulaire.

⁴ MICOL et coll. données non publiées.

⁵ CHARLIER et coll. Données non publiées.

Examen direct : L'examen à l'encre de Chine du culot de centrifugation du LCR permet de faire le diagnostic de cryptococcose méningée chez plus de 80% des patients atteints par le VIH, en montrant la levure entourée d'un halo clair (capsule). Les autres prélèvements (peau, urine, lavage bronchoalvéolaire) peuvent également permettre d'observer des levures capsulées.

Culture : L'isolement de *C. neoformans* en culture est toujours signe d'infection. *C. neoformans* croît à 37°C ou moins sur tous types de milieux, sauf ceux contenant de la cycloheximide. La culture peut se positiver en 2 à 7 jours mais elle doit être conservée au mieux 4 semaines. Le rendement des cultures est amélioré par le grand volume de prélèvement (il est recommandé de cultiver le culot obtenu à partir d'au moins 1 ml de LCR).

Antigène capsulaire polysaccharidique : La recherche de l'antigène capsulaire doit se faire dans le LCR, mais aussi dans le sérum. Les tests commercialisés sont sensibles (> 95%) et spécifiques (> 95%). Les faux positifs sont rares [présence de facteur rhumatoïde, perfusion d'hydroxyéthyl-amidon ou infection à un autre champignon ayant des antigènes croisés avec *C. neoformans* (autres espèces de *Cryptococcus*, *Trichosporon asahii*)]. Les faux négatifs peuvent être dus à un effet prozone (le prélèvement doit alors être dilué pour rechercher l'antigène) ou à l'absence de pré-traitement des échantillons par la pronase (tests à éviter). La recherche systématique de l'antigène cryptococcique en l'absence de symptômes n'est pas réalisée en France chez les patients infectés par le VIH, même sévèrement immuno-déprimés; cependant, la positivité du test témoigne d'une infection cryptococcique et nécessite également un bilan d'extension complet et la mise en route d'un traitement antifongique, en cas de déficit immunitaire profond. La forte positivité de l'antigène cryptococcique dans le sérum est un des facteurs associés à l'échec du traitement [8]. En revanche, sa décroissance n'est pas corrélée à l'évolution sous traitement. L'augmentation des titres d'antigène cryptococcique dans le LCR est prédictive de rechute.

7. Traitement

Les antifongiques actuellement utilisés dans le traitement de la cryptococcose sont l'amphotéricine B, la 5-fluorocytosine et le fluconazole. Dans le traitement d'attaque, l'association amphotéricine B / 5-fluorocytosine est supérieure à une monothérapie. L'association 5-fluorocytosine / fluconazole est également plus efficace que le fluconazole seul, mais elle est souvent mal tolérée. Dans une étude que nous venons de mener, l'utilisation de la 5-fluorocytosine en association était un facteur indépendant du contrôle mycologique précoce dans les formes sévères [8].

La prise en charge initiale de l'hypertension intra-crânienne conditionne la morbi-mortalité. Cette dernière reste de 17% à 3 mois, alors que la mortalité tardive a considérablement chuté depuis la mise en place des traitements antirétroviraux hautement actifs [17]. Le traitement recommandé est : amphotéricine B⁶ par voie intraveineuse

associée à la 5-fluorocytosine⁷ pendant une durée minimale de 14 jours [24]. Si l'évolution clinique est favorable et que le LCR est stérile à la ponction lombaire du quinzième jour, un traitement de consolidation par le fluconazole⁸ doit être entrepris pour une durée de 8 à 10 semaines. Ensuite, un traitement d'entretien par le fluconazole⁹ doit être poursuivi jusqu'à une restauration durable de l'immunité.

Si le patient est insuffisant rénal, l'amphotéricine B doit être remplacée par la forme liposomale Ambisome[®]¹⁰. Pour éviter la toxicité hématologique de la 5-fluorocytosine, il est recommandé de réaliser des dosages sanguins du médicament, la concentration au pic doit être inférieure à 100 µg/ml. S'il y a une intolérance au fluconazole, le traitement par itraconazole aux mêmes doses est possible.

Si la pression d'ouverture du LCR est supérieure à 25 cm H₂O, il faut réaliser des ponctions lombaires évacuatrices [24]. En cas d'échec, ou si l'hypertension est majeure (plus de 40 cmH₂O), il faut envisager une dérivation du LCR soit par dérivation ventriculo-péritonéale, soit par cathéter lombaire. Les traitements par mannitol ou acétazolamide n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans le traitement de l'hypertension intra-crânienne de la cryptococcose méningée. Les corticoïdes sont délétères dans cette indication [11].

Quand instituer un traitement antirétroviral hautement actif ? Le problème du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire regroupe l'ensemble des manifestations pathologiques qui sont attribuées à la reconstitution de la réponse immunitaire contre les agents infectieux après introduction d'un traitement antirétroviral actif [12]. Les critères diagnostiques du syndrome de reconstitution immunologique proposés sont : l'administration d'un traitement antirétroviral hautement actif avec une augmentation des CD4 et/ou une baisse de charge virale et des symptômes compatibles avec un processus inflammatoire, en excluant la récurrence de l'infection opportuniste traitée, une nouvelle infection opportuniste ou une toxicité médicamenteuse [26].

Dans la cryptococcose, l'incidence du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire varie : de 4 à 15 pour 100 patients/année. Les facteurs de risque retrouvés dans les études sont : un traitement anti-rétroviral commencé dans les 60 jours suivant le diagnostic de la cryptococcose, un taux d'antigène cryptococcique très élevé dans le LCR, une fongémie, un traitement anti-rétroviral concomitant au diagnostic de cryptococcose, une charge virale élevée, des lymphocytes T CD4+ bas [17, 25]. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire peut survenir après traitement

⁶ 0,7 mg/kg/jour à 1mg/kg/jour.

⁷ 100mg/kg/jour en 4 prises per os ou intra-veineuse.

⁸ 400 mg/jour per os.

⁹ 200 mg/jour.

¹⁰ 3mg/kg/jour.

efficace de la cryptococcose sous la forme d'une méningite aseptique avec, éventuellement, une hypertension intra-crânienne. La culture du LCR est alors habituellement stérile. L'évolution est, le plus souvent, favorable sans traitement ou avec un traitement anti-inflammatoire (corticoïdes, anti-inflammatoires non stéroïdiens, voire thalidomide). Les autres manifestations sont des adénopathies médiastinales nécrotiques, une pneumopathie nécrosante, des lésions inflammatoires intra-cérébrales ou intra-médullaires, des abcès sous-cutanés ou rétro-pharyngés. Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire peut aussi démasquer une infection cryptococcique latente. Dans ce cas, la culture peut être positive.

L'initiation du traitement anti-rétroviral hautement actif après le diagnostic de cryptococcose doit être précoce pour éviter la survenue d'autres infections opportunistes, mais elle doit tenir compte du risque de syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire. Il est donc licite d'attendre, au moins, la confirmation de la négativation des cultures de J15 avant de débiter le traitement anti-rétroviral.

Arrêt du traitement d'entretien

Avant l'ère des traitements antirétroviraux hautement actifs, l'arrêt du traitement d'entretien de la cryptococcose entraînait de 37% à 60% de rechutes, ce qui conduisait à prescrire le traitement d'entretien à vie. Actuellement, plusieurs études prospectives et rétrospectives montrent que, sous traitement anti-rétroviral, avec des CD4 supérieurs à 100/mm³ et une charge virale indétectable depuis, au moins, 3 mois, il n'y a pas plus de rechutes de cryptococcose qu'il y ait ou non un traitement d'entretien par le fluconazole [14, 18, 20, 31].

Les recommandations françaises proposent un arrêt du traitement d'entretien si :

- la durée de traitement anti-cryptococcique est supérieure à 6 mois,
- l'infection est contrôlée,
- les cultures sont négatives après le traitement d'attaque,
- l'antigène cryptococcique est négatif,
- et le nombre de CD4+ est supérieur à 200/mm³ depuis plus de 6 mois (rapport YENI 2006) [23].

8. Prévention primaire

La prophylaxie primaire par le fluconazole ou l'itraconazole entraîne une réduction des infections cryptococciques, mais est sans impact sur la mortalité. Il n'est donc pas recommandé, actuellement, de donner une telle prophylaxie dans les pays industrialisés. En revanche, en Thaïlande, pays où la prévalence de la cryptococcose chez les patients infectés par le VIH et hospitalisés est de 38%, une étude prospective randomisée a montré une tendance à la baisse de la mortalité dans le groupe traité par le fluconazole¹¹ [5]. La prophylaxie est proposée dans les pays de forte endémie (Afrique noire, Asie du Sud-Est) où les patients n'ont pas un accès large aux anti-rétroviraux.

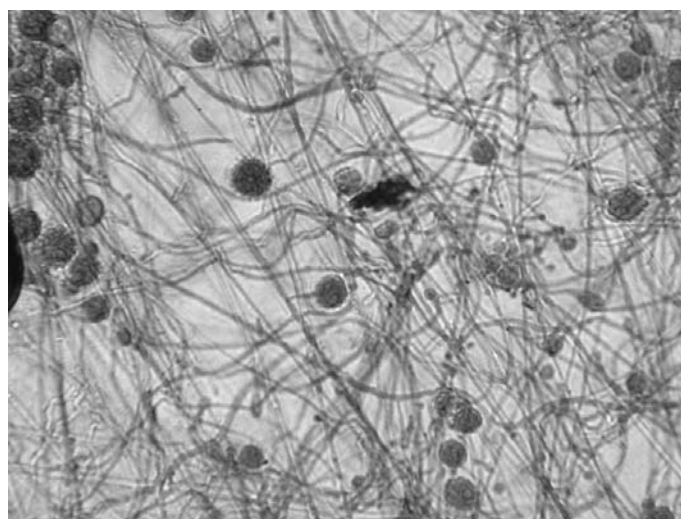
III. MYCOSES ENDÉMIQUES

A. HISTOPLASMOSE

1. Écologie

Histoplasma capsulatum var. *capsulatum* est un champignon dimorphique qui se trouve dans les sols humides enrichis par des déjections d'oiseaux (pigeons, étourneaux) ou de chauve-souris et riches en azote. Cette variété est la forme pathogène la plus fréquente et c'est celle qui est cosmopolite bien qu'endémique.

La variété *duboisii* se rencontre uniquement dans certains pays d'Afrique, mais est exceptionnelle chez les patients infectés par le VIH.



Histoplasma capsulatum : présence de quelques microconidies et surtout de "macroconidies" échinulées typiques de la forme filamenteuse.

2. Épidémiologie

L'histoplasmose dans sa forme disséminée (ou extrapulmonaire) est une infection opportuniste définissant le stade SIDA. Elle est fréquente aux Etats-Unis d'Amérique (bassins de l'Ohio et du Mississippi), aux Caraïbes (Haïti, les Antilles) et en Amérique latine. Il existe quelques foyers en Afrique équatoriale et australe ainsi qu'en Asie du Sud-Est. L'épidémie d'infection par le VIH a entraîné une augmentation des cas d'histoplasmose disséminée dans les zones d'endémie (2 à 5% des patients infectés par le VIH avant 1996) [32]. L'histoplasmose chez les patients infectés par le VIH est rare en Europe (prévalence inférieure à 1%) et résulte d'une contamination récente en zone d'endémie ou d'une réactivation parfois tardive de l'infection. Ainsi, dans une étude réalisée en France, nous avons pu l'observer jusqu'à 27 ans après le départ de la zone d'endémie¹².

¹¹ 400mg/semaine.

¹² LORTHOLARY et coll. données non publiées.

3. Pathogénie

Les microconidies (petites spores) d' *H. capsulatum* sont inhalées et présentes sous forme de levures dans le cytoplasme des phagocytes mononucléés. Elles peuvent rester à l'état quiescent asymptomatique ou entraîner des symptômes respiratoires et, éventuellement, des signes généraux 15 jours plus tard s'il y a une dissémination hématogène. Cependant, cette phase de primo-infection est, le plus souvent, asymptomatique avec le développement d'une immunité spécifique contre *H. capsulatum* chez l'immunocompétent. Le "réveil" de l'infection se fait lors de l'apparition d'un déficit immunitaire (le plus souvent, chez des patients ayant moins de 50 CD4/mm³ (médiane 20/mm³ en France).

4. Manifestations cliniques [33]

Chez le patient infecté par le VIH, l'histoplasmose est une maladie disséminée dans environ 95% des cas, et définissant alors le stade SIDA. Une atteinte pulmonaire limitée peut survenir chez des patients peu immunodéprimés (plus de 300 CD4/mm³). Cependant, une altération de l'état général sur un à trois mois, associant fièvre, asthénie et perte de poids, est caractéristique et une évolution très rapidement fatale est possible. Une atteinte respiratoire est présente chez 50% des patients, une hépatomégalie, une splénomégalie et/ou des adénomégalies dans 25% des cas, un syndrome septique, une atteinte méningée ou une atteinte digestive dans 10 à 20% des cas.

Les signes fonctionnels sont, en général, la toux et la dyspnée. A la radiographie du thorax, on peut retrouver une miliaire, un syndrome interstitiel réticulo-micronodulaire et, plus rarement, des macro-nodules, des infiltrats localisés, une caverne ou un épanchement pleural. Des adénopathies médiastinales sont possibles.

Les symptômes, ainsi que le syndrome interstitiel, sont aspécifiques chez un patient immunodéprimé et la documentation microbiologique par lavage broncho-alvéolaire s'impose car la co-infection par *P. jirovecii* est fréquente (25% des cas). Les lésions cutanées surviennent dans 10% à 40% des cas et sont polymorphes : papules érythémateuses ou hyperpigmentées, maculo-papules diffuses, pustules, folliculites, plaques ulcérées, lésions eczématiformes, pseudo-rosacée, érythème polymorphe. La biopsie cutanée est indispensable dans ce contexte d'immunodépression et peut montrer des petites levures évoquant *H. capsulatum* à l'examen direct. Les érosions et ulcérations buccales sont fréquentes et faciles à prélever.

5. Examens complémentaires

Biologie : On retrouve une anémie chez 50% des patients, une leuconéutropénie chez 33% et, moins fréquemment, une thrombopénie. L'augmentation des LDH et une hyperferritinémie sont habituelles. L'hypoxémie, l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatocellulaire sont des signes de gravité.

Examen direct : C'est le moyen le plus rapide de faire le diagnostic, mais la sensibilité de cet examen est variable :

de 50 à 70% au myélogramme à 25% sur d'autres sites. Un frottis médullaire ou de LBA¹³ coloré au MGG¹⁴ permet de mettre en évidence de petites levures ovalaires de 2 à 3 µm. Les levures sont visualisées par le PAS¹⁵ ou par la coloration argentique (Grocott-Gomori). On observe rarement un granulome inflammatoire patent, des amas lymphohistiocytaires ou des infiltrats macrophagiques.

Culture : Les cultures doivent être manipulées en laboratoire de confinement P3. La culture d'une leucoconcentration sanguine, de moelle osseuse, du culot de LBA, d'une biopsie ou d'un écouvillonnage de lésions cutanées ou buccales permet de faire le diagnostic d'histoplasmose dans plus de 85% des cas. La myéloculture est la culture la plus sensible. La culture du LBA peut être positive si le patient a des symptômes respiratoires, même avec une radiographie de thorax normale. L'isolement d'*H. capsulatum* en culture peut prendre plusieurs semaines.

Sérologie : Si la sérologie de l'histoplasmose est un des examens de choix pour le diagnostic des formes pulmonaires limitées de l'immunocompétent, elle est, le plus souvent, négative chez le patient infecté par le VIH.

Antigène *H. capsulatum* : La détection de l'antigène dans les urines ou le sang est la technique la plus sensible (proche de 100%) et très spécifique (98%), mais ce test n'est disponible que dans le centre de référence aux Etats-Unis.

6. Traitement

Le traitement d'attaque de l'histoplasmose disséminée du patient infecté par le VIH repose sur l'amphotéricine B ou son dérivé liposomal ou l'itraconazole. Dans les formes sévères, le traitement comporte une phase d'attaque de 12 semaines avec, initialement, de l'amphotéricine B¹⁶, puis de l'itraconazole¹⁷ institué dès l'amélioration notable clinique et la négativation des hémocultures [34]. En l'absence de signe de gravité, si un traitement ambulatoire est envisagé, il ne comporte que de l'itraconazole¹⁸. Après le traitement d'attaque, un traitement d'entretien par itraconazole¹⁹ doit être institué. Dans les formes sévères, malgré le traitement, la mortalité est proche de 50% mais, dans les autres formes, la réponse au traitement est quasi constante. Il faut surveiller les taux sériques d'itraconazole pour éviter un sous-dosage. La place des nouveaux antifongiques (voriconazole, posaconazole) est imprécise.

Quand instituer un traitement antirétroviral hautement actif ? Le problème du syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire

Le syndrome inflammatoire de reconstitution immunitaire est moins bien décrit dans l'histoplasmose que dans la

¹³ LBA : Lavage broncho-alvéolaire.

¹⁴ MGG : May Grünwald-Giemsa.

¹⁵ PAS : Acide Periodique de Schiff

¹⁶ 0,7 à 1 mg/kg/jour.

¹⁷ 200 mg deux fois/jour.

¹⁸ D'abord 200 mg trois fois/jour pendant trois jours puis 200 mg deux fois/jour.

¹⁹ 200 mg à 400 mg/jour.

cryptococcose. Quelques cas seulement sont rapportés dans la littérature avec des manifestations cliniques variées : uvéite, abcès hépatique, arthrite, adénopathies nécrotiques [3]. A l'examen anatomopathologique, on retrouve un granulome épithélioïde et géantocellulaire. Classiquement, il n'y a pas de levure à l'examen direct et les cultures sont négatives. Par analogie avec les autres infections opportunistes, il paraît raisonnable de n'instituer un traitement antirétroviral qu'une fois l'infection contrôlée, après au moins 4 semaines de traitement antifongique.

Arrêt du traitement d'entretien

Avant 1996, le taux de rechute, à l'arrêt du traitement, était de 35% à 80% selon les séries. Il était recommandé de poursuivre le traitement à vie. Une étude prospective sur 32 patients en 2004 a montré une absence de rechute avec un recul de 24 mois, en interrompant le traitement chez des patients ayant reçu, au moins, 12 mois de traitement d'entretien de l'histoplasmosse, en rémission, avec 2 valeurs de lymphocytes CD4 supérieures à 150/mm³ dans les 6 mois et sous traitement antirétroviral depuis, au moins, 24 semaines [9]. Il est recommandé de prescrire de nouveau le traitement d'entretien si le nombre de CD4 devient inférieur à 100/mm³.

B. COCCIDIOIDOMYCOSE

1. Écologie et épidémiologie

Coccidioides immitis est un champignon dimorphique. Il est présent dans le sol des régions semi-arides ou désertiques à plantes cactées du continent américain (Texas, Californie, Arizona, Amérique centrale et nord de l'Amérique du Sud). Ses spores sont disséminées par le vent, particulièrement à la fin de l'été et en automne. On estime que 50% des individus habitant la zone frontière entre les Etats-Unis et le Mexique ont été exposés au champignon. Avant 1996, la coccidioïdomycose pouvait représenter 25% des infections opportunistes chez les patients porteurs du VIH dans ces zones d'endémie. Le diagnostic peut être difficile, car la maladie peut être une réactivation ou survenir après un voyage court en zone d'endémie [28]. La coccidioïdomycose extrapulmonaire est une infection définissant le stade (ou bien spécifique du stade) SIDA.

2. Pathogénie

C. immitis est inhalé sous forme d'une arthroconidie qui va grossir dans l'organisme et former des sphérules qui développent des endospores. Après une période de maturation, la sphérule se rompt et relâche les endospores, ce qui provoque une extension locale et générale de la maladie. L'immunité cellulaire est déterminante dans le contrôle de la maladie. L'infection survient, le plus souvent, chez le patient atteint du VIH ayant moins de 150 CD4/mm³. Les facteurs de survenue de l'infection aux Etats-Unis, après exposition au champignon sont : l'origine ethnique noire, la candidose

oro-pharyngée et l'absence de traitement anti-rétroviral hautement actif [34].

3. Manifestations cliniques

C'est une infection sévère et, souvent, fatale. Près de 80% des patients VIH ont une atteinte pulmonaire ; les autres présentent une atteinte extra-pulmonaire pouvant toucher tous les organes. L'évolution est subaiguë sur quelques semaines à quelques mois. Les signes les plus fréquents sont une fatigue, une fièvre, une perte de poids, des sueurs nocturnes, une douleur thoracique, une toux ou une dyspnée. L'atteinte pulmonaire diffuse entraîne une insuffisance respiratoire associée à une mortalité proche de 70%. La coccidioïdomycose peut aussi se manifester par des arthrites ou ostéites, une méningo-encéphalite, souvent accompagnée de vascularite cérébrale, avec un LCR lymphocytaire hypoglycorachique. Les lésions cutanées, rarement présentes, aspécifiques, doivent être biopsiées. Les autres manifestations sont rares.

4. Diagnostic

Il est réalisé par examen direct et culture. La culture doit être réalisée dans un laboratoire avec un niveau de confinement P3, en raison du risque de contamination du personnel. La sérologie est utile, mais il y a des risques de faux négatif chez les patients porteurs du VIH. La "sérologie" dans le LCR peut permettre le diagnostic, particulièrement difficile, en cas de forme méningo-encéphalique.

5. Traitement

C'est la mycose systémique la plus difficile à contrôler. Dans les formes pulmonaires non compliquées ou les formes disséminées non méningées, le traitement repose sur un azolé (fluconazole ou itraconazole à 400mg/j, plus récemment, posaconazole 800mg/j [1, 13]) puis un traitement d'entretien [9]. Dans les atteintes pulmonaires diffuses, l'amphotéricine B à 0,5 à 0,7 mg/kg est utilisée, jusqu'à amélioration ; elle est suivie de l'utilisation d'un azolé. En cas d'atteinte méningée, le traitement comporte du fluconazole (≥ 400mg/j) auquel certains associent systématiquement de l'amphotéricine B intrathécale (à doses progressives) : le rythme des ponctions lombaires peut s'échelonner d'une fois par jour à une fois par semaine. Le traitement chirurgical est indispensable dans les localisations ostéo-articulaires.

C. PARACOCCIDIOIDOMYCOSE

1. Ecologie et épidémiologie

Paracoccidioides brasiliensis est un champignon dimorphique endémique en Amérique du Sud et centrale à l'exception de la Guyane, des Antilles et du Chili. La paracoccidioïdomycose, mycose endémique la plus importante en Amérique du sud, est rare au cours de l'infection par le VIH, puisque seulement 79 cas avaient été décrits jusqu'en 2000, en majorité au Brésil.

2. Pathogénie

P. brasiliensis est inhalé sous forme de conidies, puis dissémine par voie lymphatico-sanguine. Les manifestations cliniques peuvent suivre l'inhalation ou être le résultat d'une réactivation à la faveur de l'immunodépression. Chez les patients infectés par le VIH, l'infection survient à un taux de CD4 inférieur à 200/mm³.

3. Manifestations cliniques

Chez les patients infectés par le VIH, la paracoccidioïdomycose est disséminée dans 71% des cas. Il y a une atteinte respiratoire avec syndrome interstitiel radiologique (74%), des adénopathies cervicales (73%), une atteinte cutanée sous la forme de papules ulcérées à centre potentiellement nécrotique (61%), une hépatomégalie (43%), une splénomégalie (29%), des lésions buccales ulcérées ou granulomateuses (10-32%), une atteinte ostéo-articulaire (18%). L'âge moyen est d'environ 30 ans au diagnostic. 37% des patients avaient une autre infection opportuniste (candidose oesophagienne et tuberculose surtout). La coexistence des lésions buccales et de l'atteinte disséminée est caractéristique du sujet immunodéprimé [2].

4. Diagnostic

Il est fait par examen direct et mise en culture de prélèvements cutanéomuqueux ou de sécrétions bronchiques. Le champignon doit être manipulé en P3.

5. Traitement

Le traitement n'est pas consensuel. Il est proposé de traiter les formes sévères par amphotéricine B et de prendre le relais par l'itraconazole (≥ 200 mg/j). La prophylaxie de la pneumocystose par cotrimoxazole ou un traitement par fluconazole préviennent l'apparition de la paracoccidioïdomycose.

D. BLASTOMYCOSE

1. Écologie et épidémiologie

Blastomyces dermatitidis est un champignon dimorphique tellurique dont la croissance est favorisée par l'acidité du sol, les moisissures et la présence de matières organiques. Sa distribution géographique est, à peu près, superposable à celle d'*Histoplasma capsulatum*. Le Canada est aussi une importante zone d'endémie de la maladie. La blastomycose est très rare chez les patients infectés par le VIH.

2. Pathogénie

B. dermatitidis est inhalé sous forme de conidies et reste d'abord localisé au poumon. Puis il existe une dissémination hémotogène. L'immunité cellulaire est déterminante dans le contrôle de l'infection. La blastomycose survient chez les patients VIH ayant moins de 200 CD4/mm³.

3. Manifestations cliniques

La blastomycose est uniquement pulmonaire dans 50% des cas avec des signes non spécifiques : toux, dyspnée,

douleur thoracique, perte de poids, infiltrats localisés ou diffus à la radiographie de thorax. Des nodules, cavités ou épanchements pleuraux sont possibles. Les formes disséminées représentent les 50% restants, avec une atteinte méningée ou des lésions cérébrales focales dans 40% des cas. L'atteinte cutanée est plus rare que chez le patient immuno-compétent. Les sites potentiellement atteints sont multiples. La mortalité de la forme disséminée est de 75% [32].

4. Diagnostic

L'examen direct est, très souvent, positif. Les cultures du LBA, du LCR, du sang, de la peau ont une sensibilité supérieure à 90% et sont, généralement, positives dans les 7 jours (à manipuler en P3). La sérologie est rarement contributive au cours de l'infection par le VIH.

5. Traitement

Chez le patient infecté par le VIH, l'amphotéricine B²⁰ semble efficace [4]. Un relais est, ensuite, pris par l'itraconazole. Dans les formes non sévères, l'itraconazole est utilisé en première intention.

E. PÉNICILLIOSE À P. MARNEFFEI

1. Écologie et épidémiologie

Penicillium marneffe est un champignon dimorphique. Il est endémique dans toute l'Asie du Sud-Est, le Sud de la Chine et l'Est de l'Inde. La fréquence de la pénicilliose a augmenté avec l'épidémie d'infection par le VIH. Elle est devenue la troisième infection opportuniste, après la tuberculose et la cryptococcose, dans certaines régions où elle atteint jusqu'à 15 à 20% des patients infectés par le VIH [9]. Le mode de transmission n'est pas encore élucidé, mais il semble qu'un contact avec le sol, lors de la saison des pluies, soit un facteur de risque important. La pénicilliose peut se développer quelques semaines à quelques mois après un séjour en zone d'endémie. La pathogénie est incertaine, mais les patients atteints par *P. marneffe* sont très immunodéprimés (moins de 50 CD4/mm³).

2. Manifestations cliniques

L'infection à *P. marneffe* est disséminée et se manifeste, le plus souvent, par une fièvre, une anémie, une perte de poids et des lésions cutanées. La manifestation cutanée la plus typique est une éruption généralisée de papules ombiliquées dont le centre peut être nécrotique. Une hépatomégalie et des adénopathies peuvent être rencontrées chez 50% des patients. Le diagnostic différentiel avec une cryptococcose et une histoplasmosis peut se poser.

²⁰ 0,7 à 1mg/kg/jour jusqu'à une dose totale de 1,5 à 2g.

3. Diagnostic

Il peut être fait très rapidement par examen direct d'un myélogramme ou sur la biopsie cutanée. Le diagnostic est, le plus souvent, apporté par les cultures : la myéloculture a une sensibilité de 100%, la culture de peau de 90% et les hémocultures de 70% [27].

4. Traitement

Malgré une prise en charge adaptée, la mortalité de la pénicilliose reste de 20%. Le traitement recommandé chez le patient infecté par le VIH est l'amphotéricine B pendant 15 jours, puis l'itraconazole²¹ [29]. Un traitement d'entretien par l'itraconazole²² est ensuite institué, sinon, le risque de récurrence est de 50% dans les 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Le fluconazole et le kétoconazole sont moins efficaces que l'itraconazole dans le traitement de la pénicilliose. L'itraconazole s'est avérée efficace en prophylaxie primaire de l'infection à *P. marneffei* dans les zones d'endémie.

IV. MYCOSES RARES

A. ASPERGILLOSE



Aspergillus fumigatus.

1. Écologie et épidémiologie

Aspergillus sp. est un champignon filamenteux qui se développe sur des matières organiques en décomposition. Il est présent dans l'air, particulièrement s'il y a des travaux de terrassement. Il est également très présent dans les végétaux et le poivre. Les espèces habituellement rencontrées sont : *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger*, *A. terreus*. Des séries de patients porteurs du VIH atteints d'aspergillose invasive ont été décrites dans les années 1990. Dans l'une d'entre elles, portant sur 33 patients, 50% seulement des cas avaient les facteurs de risque habituels de l'aspergillose invasive (neutropénie prolongée ou corticothérapie) [15], ce qui conduit à

penser que l'aspergillose peut compliquer l'infection par le VIH par le biais de la lymphopénie CD4 profonde et/ou de la dysfonction des polynucléaires neutrophiles observée à ce stade du déficit immunitaire. Cette infection a toujours été très rare et a, actuellement, quasiment disparu depuis l'instauration des traitements anti-rétroviraux hautement actifs.

2. Pathogénie

Les mécanismes de défense contre l'aspergillose invasive font surtout intervenir les macrophages alvéolaires et les polynucléaires neutrophiles. Les lymphocytes T interviennent aussi dans la défense contre *Aspergillus sp.* L'aspergillose du sujet infecté par le VIH survient à un stade d'immunodépression avancée ($CD4 \leq 50/mm^3$) où les fonctions phagocytaires sont altérées.

3. Manifestations cliniques

75% des patients ont une atteinte pulmonaire et 25% une atteinte disséminée. Les symptômes les plus fréquents sont la fièvre et la toux. L'atteinte respiratoire peut comporter une douleur thoracique, une dyspnée ou une hémoptysie. Chez le patient infecté par le VIH, les aspergilloses trachéobronchiques nécrosantes sont observées dans 10 à 30% des cas [6]. Le scanner thoracique est indispensable pour pouvoir faire un diagnostic précoce. Il peut retrouver des lésions excavées des sommets, ainsi que d'autres lésions peu spécifiques : nodules, épaississements pleuraux, infiltrats diffus [36]. Tous les organes peuvent être atteints, particulièrement le cœur et le système nerveux central.

4. Diagnostic

La culture du LBA semble être un examen sensible et spécifique (bien corrélé avec les examens anatomopathologiques). La détection de l'antigène galactomannane dans le sérum et la PCR n'ont pas été spécifiquement évaluées au cours de l'infection par le VIH.

5. Traitement

Les patients décrits dans la littérature ont reçu de l'amphotéricine B et gardaient un pronostic péjoratif, puisqu'ils survivaient, en moyenne, moins de 2 mois après le diagnostic. Par analogie avec le patient neutropénique, il est important de traiter l'aspergillose du patient infecté par le VIH par du voriconazole en première intention et de vérifier l'absence d'interactions médicamenteuses avec les antirétroviraux hautement actifs (antiprotéases ou inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse).

²¹ 200 mg 2 fois/jour pendant 10 semaines.

²² 200 mg/jour.

B. AUTRES MYCOSES PROFONDES RARES

Des observations ont été rapportées, de façon sporadique, de mycoses invasives à diverses espèces de zygomycètes : *Alternaria alternata*, *Aureobasidium pullulans*, *Chrysosporium parvum* var. *parvum*, *Cryptococcus curvatus*, *Exophiala jeanselmei*, *Fusarium* spp., *Geotrichum candidum*, *Hanseniaspora guilliermondii*, *Penicillium decumbens*, *Rhinocladiella atrovirens*, *Rhodotorula rubra*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Scedosporium apiospermum* ou *prolificans*, *Schizophyllum commune*, *Sporobolomyces salmonicolor*, *Sporothrix schenckii*, *Trichosporon* spp.

V. CONCLUSION

Les mycoses systémiques au cours de l'infection par le VIH restent un problème d'actualité à cause de leur morbi-mortalité. Le risque de syndrome inflammatoire de restauration immunitaire rend nécessaire la vérification de la négativation des cultures fongiques avant de débiter un traitement antirétroviral hautement actif. Chez les patients infectés par le VIH à un stade avancé d'immunodépression consultant pour une fièvre, la cryptococcose doit être recherchée et il faut savoir évoquer l'histoplasmosse, qui peut survenir plusieurs années après un voyage en zone d'endémie, car le retard diagnostique peut aggraver le pronostic déjà sévère de ces infections. Un bilan d'extension de ces infections et de la cryptococcose doit être systématiquement réalisé.

Les traitements de ces infections par les nouveaux antifongiques n'ont pas encore été évalués, mais pourraient permettre d'améliorer l'évolution de ces maladies.

Dans les pays en développement où l'endémie de VIH est importante, les mycoses systémiques sont un problème de santé publique majeur : la cryptococcose est ainsi la première cause de méningite en Afrique ; la pénicilliose à *P. marneffei* est la troisième infection opportuniste en Thaïlande. La surveillance de ces mycoses fait partie des missions du Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques.

Abstract

INVASIVE FUNGAL INFECTIONS IN AIDS

Fungal infections are the most common opportunistic infections during the course of HIV infection. Their incidence was significantly reduced following the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART) in Western countries. Most cases thus now occur in

antiretroviral naive patients, non-compliant patients or those whose in whom multiple antiretroviral regimens have failed. Several issues are raised such as the high incidence of cryptococcosis in the Southern hemisphere, the risk of immune reconstitution inflammatory

syndrome during systemic fungal infections in countries where HAART are available and the potential contribution of new antifungal treatments/strategies which have not been evaluated yet in all the invasive fungal infections and might improve the poor prognosis of these deadly infections.

MOTS-CLÉS : Sida, VIH, cryptococcose, candidose, mycoses endémiques, champignons dimorphiques, aspergillose, antifongiques, amphotéricine B, azoles, syndrome de restauration immunitaire.

KEYWORDS: AIDS, cryptococcosis, candidiasis, endemic mycoses, dimorphic fungi, aspergillosis, antifungals, amphotericin B, azoles, immune reconstitution inflammatory syndrome.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES⁵

1. ANSTEAD GM, CORCORAN G, LEWIS J *et al.* *Clin Infect Dis.* 2005, **40**, 1770-6.
2. BENARD G, DUARTE AJ. *Clin Infect Dis.* 2000, **31**, 1032-9.
3. BRETON G, ADLE-BIASSETTE H, THERBY A *et al.* *AIDS.* 2006, **20**, 119-21.
4. CHAPMAN SW, BRADSHAW RW Jr, CAMPBELL GD Jr *et al.* *Clin Infect Dis.* 2000, **30**, 679-83.
5. CHETCHOTISAKD P, SUNGKANUPARPH S, THINKHAMROP B *et al.* *HIV Med.* 2004, **5**, 140-3.
6. DENNING DW, FOLLANSBEE SE, SCOLARO M *et al.* *N Engl J Med.* 1991, **324**, 654-62.
7. DROMER F, MATHOULIN-PELISSIER S, FONTANET A *et al.* *AIDS.* 2004, **18**, 555-62.
8. DROMER F, MATHOULIN-PÉLISSIER S, LAUNAY O *et al.* *PLoS Med.* 2007, Feb 6: e21.
9. GALGIANI JN, AMPEL NM, CATANZARO A, *et al.* *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000, **30**, 658-61.
10. GOLDMAN M, ZACKIN R, FICHTENBAUM CJ *et al.* *Clin Infect Dis.* 2004, **38**, 1485-9.
11. GRAYBILL JR, SOBEL J, SAAG M, *et al.* *Clin Infect Dis.* 2000, **30**, 47-54.
12. JENNY-AVITAL ER, ABADI M. *Clin Infect Dis.* 2002, **35**, e128-33.
13. KEATING GM. *Drugs.* 2005, **65**, 1553-67.
14. KIRK O, REISS P, UBERTI-FOPPA C *et al.* *Ann Intern Med.* 2002, **137**, 239-50.
15. LORTHOLARY O, MEYOHAS MC, DUPONT B *et al.* *Am J Med.* 1993, **95**, 177-87.
16. LORTHOLARY O, NUNEZ H, BRAUNER MW *et al.* *Semin Respir Crit Care Med.* 2004 Apr, **25**, 145-57.
17. LORTHOLARY O, FONTANET A, MEMAIN N *et al.* *AIDS.* 2005, **19**, 1043-9.
18. LORTHOLARY O, POIZAT G, ZELLER V *et al.* *AIDS.* 2006, **20**, 2183-91.
19. MITCHELL TG, PERFECT JR. *Clin Microbiol Rev.* 1995 Oct, **8**, 515-48.
20. MUSSINI C, PEZZOTTI P, MIRO JM *et al.* *Clin Infect Dis.* 2004, **38**, 565-71.
21. NEUVILLE S, DROMER F, MORIN O *et al.* *Clin Infect Dis.* 2003, **36**, 337-47.
22. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH, rapport 2006. Recommandations du groupe d'experts sous la direction du Professeur Patrick YENI. Médecine-Sciences Flammarion.
23. SAAG MS, GRAYBILL RJ, LARSEN RA *et al.* *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000, **30**, 710-8.
24. SHELBURNE SA, VISNEGARWALA F, DAR COURT J *et al.* *AIDS.* 2005, **19**, 399-406.
25. SHELBURNE SA, MONTES M, HAMILL RJ. *J Antimicrob Chemother.* 2006, **57**, 167-70.
26. SIRISANTHANA T, SUPPARATPINOY K. *Int J Infect Dis.* 1998, **3**, 48-53.
27. STEVENS DA. *N Engl J Med.* 1995, **332**, 1077-82.
28. SUPPARATPINOY K, PERRIENS J, NELSON KE *et al.* *N Engl J Med.* 1998, **339**, 1739-43.
29. VANITTANAKOM N, COOPER CR Jr, FISHER MC *et al.* *Clin Microbiol Rev.* 2006, **19**, 95-110.
30. VIBHAGOL A, SUNGKANUPARPH S, MOOTSIPUN P *et al.* *Clin Infect Dis.* 2003, **36**, 1329-31.
31. WHEAT J. *Clin Microbiol Rev.* 1995, **8**, 146-59.
32. WHEAT J. *Medicine (Baltimore).* 1997, **76**, 339-54.
33. WHEAT J, SAROSI G, MCKINSEY D *et al.* *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis.* 2000, **30**, 688-95.
34. WOODS CW, MCRILL C, PLIKAYTIS BD *et al.* *J Infect Dis.* 2000, **181**, 1428-34.
35. ZASPEL U, DENNING DW, LEMKE AJ *et al.* *Eur Radiol.* 2004, **14**, 2030-7.

Pour plus d'informations sur le diagnostic des mycoses en général,
se reporter à l'article " Les mycoses ", Les mycoses,
Annales de l'Institut Pasteur / Actualités".
F. DROMER & O. LORTHOLARY. Masson. Paris 2003.

⁵ La bibliothèque complète de cet article est disponible sur demande au secrétariat de l'AAEIP.

NOUVEAUX ANTIFONGIQUES

Claude VIGUIE, André PAUGAM¹
CHU Cochin, Paris

I. INTRODUCTION

Il est classique de séparer les infections fongiques en deux catégories : les mycoses superficielles et les mycoses profondes ou invasives. Les traitements employés sont différents selon la localisation de la mycose et le champignon responsable de l'infection. La plupart des mycoses profondes sont dues à des agents mycosiques opportunistes qui, chez les sujets non immunocompétents, peuvent être responsables d'atteintes gravissimes. Depuis quelques années, les innovations thérapeu-

tiques en mycologie concernent essentiellement les antifongiques diffusibles utilisés en milieu hospitalier pour traiter les candidoses et les aspergilloses invasives [9].

Ces nouveaux antifongiques appartiennent à deux classes thérapeutiques bien distinctes : les triazolés et les échinocandines. Par rapport aux antifongiques conventionnels, ils bénéficient, notamment, d'un spectre d'action plus large (Tab. I) [11] et d'une toxicité limitée [4].

Tableau I : Spectre d'action des antifongiques systémiques anciens et nouveaux

	Anciens			Nouveaux		
	Ampho. B	Fluco.	Itra.	Vorico.	Caspo.	Posa
<i>Aspergillus spp</i>	S	R	S	S	S	S
<i>Candida albicans</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. tropicalis</i>	S	S	S	S	S	S
<i>C. parapsilosis</i>	S	S	S	S	S-I	S
<i>C. dubliniensis</i>	S	S-SDD	S	S	S	S
<i>C. glabrata</i>	S-I	SDD-R	SDD-R	S-I	S	S-I
<i>C. krusei</i>	S-I	R	SDD-R	S-I	S	S-I
<i>C. lusitaniae</i>	S-R	S	S	S	S	S
<i>Cryptococcus spp</i>	S	S	S	S	R	S
<i>Coccidioides spp</i>	S	S	S	S	S	S
<i>Blastomyces</i>	S	S	S	S	R	S
<i>Fusarium spp</i>	I	R	R	R	R	I
<i>Scedosporium spp</i>	S	R	I	I	R	I
<i>Zygomycetes</i>	S	R	R	R	R	S
<i>Histoplasma spp</i>	S	I	S	I	R	S

Légende :

- Ampho. B : amphotéricine B
- Fluco. : fluconazole
- Itra. : itraconazole
- Vorico. : voriconazole
- Caspo. : caspofungine
- Posa. : posaconazole
- R : résistant
- S : sensible
- I : intermédiaire
- SDD : sensible dose-dépendant

II. TRIAZOLÉS

Les triazolés agissent en inhibant la biosynthèse de l'ergostérol, constituant de la membrane fongique [1]. Cette action résulte de l'inhibition de l'enzyme lanostérol-14- α -déméthylase qui catalyse une étape essentielle de la biosynthèse de l'ergostérol. Ces médicaments inhibent des enzymes du système du cytochrome P450. L'utilisation concomitante de substrats du CYP3A4, comme la terfénaïne, l'astémizole, le cisapride, la pimozide, l'halofantrine et la quinidine, est suscep-

¹ Laboratoire de Parasitologie-Mycologie, CHU Cochin, 27 rue du Faubourg Saint-Jacques, 75014 Paris.

tible d'induire une élévation des concentrations plasmatiques de ces médicaments et d'entraîner une toxicité cardiaque (torsades de pointes).

A. VORICONAZOLE (VFEND®)

Le voriconazole est un dérivé du fluconazole (Triflucan®) [6]. A la différence du Triflucan, le voriconazole est actif sur *Aspergillus* spp. Pour les levures, le voriconazole a un spectre élargi aux *Candida* résistant au fluconazole (*C. krusei*) ou à la sensibilité diminuée (*C. glabrata*). Il est également actif sur *Scedosporium* ou *Fusarium* (50% environ) et les champignons dimorphiques. Il est par contre inactif sur les mucorales (*Mucor*, *Rhizopus*, *Absidia*).

Il est indiqué pour traiter les aspergilloses pulmonaires invasives (traitement de première intention), les candidémies du sujet non neutropénique et les infections invasives à *Candida* spp. Il peut être utilisé pour traiter les infections fongiques graves à *Scedosporium* spp et *Fusarium* spp. Le voriconazole est disponible pour administration intraveineuse ou orale.

Les interactions médicamenteuses à prendre en compte sont supérieures à celles du fluconazole. Le voriconazole est bien toléré en dehors de troubles visuels (30%) transitoires et totalement réversibles [8].

B. POSACONAZOLE (NOXAFIL®)

Le posaconazole est un dérivé de l'itraconazole (Sporanox®) [10]. Il a un spectre d'action étendu, étant actif *in vitro* aussi bien sur les levures (*Candida* spp, *Cryptococcus* spp) que sur les champignons filamenteux (*Aspergillus* spp, *Fusarium* spp), les champignons dimorphiques (*Histoplasma*) et les mucorales.

Le posaconazole est indiqué pour traiter différentes infections fongiques invasives, mais en seconde intention. On utilise donc le posaconazole, soit lorsque le patient est intolérant à l'antifongique de première intention, soit lorsque l'infection fongique est jugée réfractaire. Le caractère réfractaire est défini par la progression de l'infection ou l'absence d'amélioration après un minimum de 7 jours de traitement par un antifongique efficace aux doses thérapeutiques. Le posaconazole est indiqué pour traiter les aspergilloses invasives, les fusarioses et des **mycoses exotiques** comme les mycétomes, la chromoblastomycose et la coccidioïdomycose.

C'est actuellement, en France, le seul antifongique ayant reçu comme indication la prophylaxie des infections fongiques invasives en hématologie. Cette prophylaxie concerne, d'une part, les patients recevant une chimiothérapie d'induction et de consolidation pour une leucémie myéloïde aiguë ou un syndrome myélodysplasique, connue pour entraîner une neutropénie prolongée [3] et, d'autre part, les patients receveurs de greffes de cellules souches hématopoïétiques sous traitement immunosuppresseur à haute dose pour la maladie du greffon contre l'hôte [12].

Le posaconazole n'est disponible que sous forme de solution buvable.

III. LES ECHINOCANDINES

Les échinocandines sont les seules molécules antifongiques à agir sur la paroi cellulaire de nombreuses levures ou champignons filamenteux. Elles inhibent la synthèse du bêta-(1-3)-D-glucane, composant essentiel de la paroi cellulaire de nombreuses levures et champignons filamenteux. Cette action entraîne une instabilité osmotique conduisant à la lyse de la cellule fongique [1].

A. CASPOFUNGINE (CANCIDAS®)

La caspofungine [5] est le chef de file de cette nouvelle classe d'antifongiques. Du fait de son mécanisme d'action, spécifiquement antifongique, les interactions médicamenteuses sont très limitées (pas d'interaction avec les enzymes du cytochrome P450).

Elle est indiquée pour le traitement empirique des infections fongiques présumées des patients neutropéniques fébriles. Elle est également utilisée pour le traitement des candidoses profondes ou invasives. Il faut signaler que la caspofungine est inactive sur *Cryptococcus*, *Fusarium* et les mucorales.

La caspofungine n'est disponible que pour administration par voie veineuse ; en cas d'insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie.

B. AUTRES ÉCHINOCANDINES (NON COMMERCIALISÉES EN FRANCE)

Il existe deux échinocandines qui devraient bientôt être disponibles : la micafungine (Micamine®) [2] et l'anidulafungine (Eraxis®) [13].

Les données actuelles les concernant montrent qu'elles auraient un spectre d'activité, une pharmacocinétique et une efficacité tout à fait comparables à celles de la caspofungine [7], tout en sachant que, pour ces nouvelles molécules, nous ne disposons que de données cliniques et expérimentales limitées.

IV. CONCLUSION

L'incidence des infections fongiques profondes augmente du fait de l'accroissement du nombre de sujets immunodéprimés mais l'arsenal thérapeutique s'est dernièrement complété par de nouvelles molécules, issues d'une nouvelle classe thérapeutique, comme les échinocandines ou dérivées de plus anciennes (azolés), comme le voriconazole ou le posaconazole. Ces nouveaux antifongiques ont une efficacité au moins égale à celles des traitements conventionnels et une tolérance bien supérieure à celle de l'amphotéricine B désoxycholate qui a été longtemps le seul traitement disponible pour les mycoses graves.

Bien que certains de ces nouveaux antifongiques puissent appartenir à la même classe thérapeutique, le clinicien doit être averti qu'ils peuvent avoir des différences de spectre d'action, de tolérance et de mode d'administration (Tab. II et III).

Tableau II : Traitement des candidémies (durée d'au moins 14 jours après la dernière culture positive ; si hémoculture sur KT, enlever si possible le KT).

Traitement AVANT identification de la levure		Traitement APRES identification de la levure et absence de résistance <i>in vitro</i>)		Echec thérapeutique (après 7 jours de traitement)
Situation clinique	Produit Posologie	Résultats du Laboratoire	Produit Posologie	Produit Posologie
① - Pas de signe de gravité ou de localisation particulière - Pas de traitement antérieur par fluconazole	Fluconazole* J1 : 800 mg / jour Puis : 400 mg / jour	- Si <i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> - Si <i>Candida glabrata</i> - Si <i>Candida krusei</i>	Fluconazole* 400 mg / jour - Fluconazole* 800 mg / jour ou Ampho B IV 1 mg/kg/jour - Voriconazole* J1 : 12 mg/kg/jour Puis : 8 mg/kg/jour	Voriconazole* J1 : 12 mg/kg/jour Puis : 8 mg/kg/jour ou Caspofungine IV J1 : 70 mg /jour Puis 50 mg/j Les associations seront discutées avec l'aide du Laboratoire de Mycologie
② idem ① + traitement antérieur par fluconazole ou - critères de gravité (choc) - Localisation profonde - Terrain débilité	Amphotéricine B IV 1 mg /kg/ jour	- Si <i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> - si <i>C. glabrata</i> ou levure non sensible au fluconazole	- Fluconazole* 800 mg /jour - Amphotéricine B 1 mg /kg/ jour	Idem ①
③ idem ② + médicaments néphrotoxiques associés	Ambisome IV 3 mg/kg/jour ou Caspofungine IV J1 : 70 mg /jour Puis 50 mg/j	- Si <i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> - si <i>C. glabrata</i> ou levure non sensible au fluconazole	- Fluconazole* 800 mg /jour - Ambisome IV 3 mg/kg/jour	Idem ①
④ idem ③ + Insuffisance rénale	Caspofungine IV J1 : 70 mg /jour Puis 50 mg/j ou Voriconazole PO J1 : 12 mg/kg/jour Puis : 8 mg/kg/jour	- Si <i>Candida albicans</i> , <i>C. tropicalis</i> , <i>C. parapsilosis</i> - si <i>C. glabrata</i> ou levure non sensible au fluconazole	- Fluconazole* 800 mg /jour - Caspofungine IV J1 : 70 mg /jour Puis 50 mg/j ou Voriconazole PO J1 : 12 mg/kg/jour Puis : 8 mg/kg/jour	Idem ①

* Compte tenu de l'excellente biodisponibilité du voriconazole et du fluconazole, de la différence de coût entre la forme IV et PO préférer la forme PO chaque fois que cela est possible (intégrité du tube digestif). De plus, pour le voriconazole, à la différence de la forme IV sa pharmacocinétique PO n'est pas modifiée en cas d'insuffisance rénale.

KT : Cathéter

Tableau III : Toxicité de différents antifongiques systémiques [4]

	Toxicité				
	Hépatique	Rénale	Hématologique	Intolérance perfusions	Anomalies électrolytiques
Amb	++	++++	+	+++	+++
ABL	++	++	+	++	++
Fluconazole	+	-	NR	-	NR
Itraconazole	+	-	NR	-	+
Voriconazole	+	-	NR	-	+
Posaconazole	+	-	NR	NA	NR
Anidulafungine	+	-	NR	+	+
Caspofungine	+	-	+	+	+
Micafungine	+	-	+	+	NR
Flucytosine	++	-	+++	NA	+

Légende :

- AmB : Amphotericine B déoxycholate
- LAB: Amphotéricine B.liposomale
- NA (non apprécié)
- NR (non rapporté).

BIBLIOGRAPHIE

1. CARRILLO-MUNOZ AJ, GIUSIANO G, EZKURRA PA, QUINDOS G. Antifungal agents: mode of action in yeast cells. *Rev Esp Quimioter* 2006, 19, 2,130-9.
2. CHANDRASEKAR PH, SOBEL JD. Micafungin: a new echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006, 42, 8, 1171-8.
3. CORNELLY O et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *New Engl J Med* 2007, 356, 348-59).
4. DODDS ES, DREW RH, PERFECT JR. Antifungal pharmacodynamics: review of the literature and clinical applications. *Pharmacotherapy* 2000, 20, 11,1335-55.
5. FALAGAS ME, NTZIORA F, BETSI GI, SAMONIS G. Caspofungin for the treatment of fungal infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Antimicrob Agents* 2007, 29, 2,136-43.
6. HERBRECHT R. Voriconazole: therapeutic review of a new azole antifungal. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2004, 2, 4, 485-97.
7. KAUFFMAN CA. Clinical efficacy of new antifungal agents. *Curr Opin Microbiol* 2006, 9, 5, 483-8.
8. LEVEQUE D, NIVOIX Y, JEHL F, HERBRECHT R. Clinical pharmacokinetics of voriconazole. *Int J Antimicrob Agents* 2006, 27, 4, 274-84.
9. PATTERSON TF. Advances and challenges in management of invasive mycoses. *Lancet* 2005, 366, 9490,1013-25.
10. PAUGAM A. [The latest data on posaconazole.]. *Med Mal Infect* 2007, 37, 271-276.
11. SPANAKIS EK, APERIS G, MYLONAKIS E. New agents for the treatment of fungal infections: clinical efficacy and gaps in coverage. *Clin Infect Dis* 2006, 43, 8,1060-8.
12. ULLMANN A et al. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *New Engl J Med* 2007, 356, 348-59.
13. VAZQUEZ JA, SOBEL JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* 2006, 43, 2, 215-22.

TESTS DE SENSIBILITÉ AUX ANTIFONGIQUES

Eric DANNAOUI

Centre National de Référence des Mycoses et des Antifongiques,
Institut Pasteur, Paris.¹

RÉSUMÉ

Au cours de ces dernières années, de nombreux travaux ont permis de standardiser et d'évaluer les tests de sensibilité *in vitro* aux antifongiques. Des techniques de référence sont actuellement disponibles pour les levures et pour les champignons filamenteux. Dans quelques cas particuliers, ces techniques restent peu performantes et sont donc à améliorer. D'autres techniques, commercialisées et mieux adaptées pour les tests de routine au laboratoire de microbiologie clinique, sont également disponibles. Parmi ces techniques, le Etest® représente une alternative de choix. Des études de corrélations *in vitro* – *in vivo* ont permis de définir des seuils de sensibilité des *Candida* spp. au fluconazole, à l'itraconazole, au voriconazole et à la 5-fluorocytosine. L'intérêt des tests de sensibilité pour les champignons filamenteux reste discuté.

I. INTRODUCTION

Tester la sensibilité des champignons aux antifongiques a plusieurs intérêts. Sur le plan de la recherche, ces tests représentent une des premières étapes du développement de nouvelles molécules à activité antifongique. Ils permettent le criblage d'un grand nombre de molécules et, lorsqu'une molécule candidate est retenue, ces tests permettent de déterminer son spectre antifongique. Sur le plan épidémiologique, les tests de sensibilité aux antifongiques sont utiles pour la surveillance de l'éventuelle émergence de résistances. Enfin, sur le plan clinique, la détermination de la sensibilité aux antifongiques d'une souche responsable d'infection chez un patient doit permettre de prédire l'efficacité thérapeutique et donc, de choisir l'antifongique le plus adapté.

Pendant longtemps, le manque de standardisation des tests de sensibilité en mycologie ont limité leur intérêt pour un usage en routine dans les laboratoires de microbiologie clinique. Les principales caractéristiques d'une technique doivent être la reproductibilité intra et/ou inter-laboratoires, la capacité à détecter les souches résistantes et la pertinence clinique des résultats *in vitro* (i.e. la détection d'une résistance doit prédire l'échec thérapeutique). De nombreux travaux multicentriques tant aux Etats-Unis qu'en Europe, ont permis de mettre au point des techniques de référence qui répondent à ces différents critères. A partir de ces techniques de référence, d'autres techniques, dont certaines sont commercialisées, ont pu également être standardisées et validées.

II. LES TECHNIQUES DISPONIBLES

Il existe donc, actuellement, différentes techniques pour tester la sensibilité *in vitro* des champignons aux antifongiques,

et chacune présente des avantages et des inconvénients. Du fait des caractéristiques mycologiques très différentes entre les levures et les champignons filamenteux, il n'est pas toujours possible d'utiliser la même technique pour ces deux types de champignons.

A. TECHNIQUES POUR LES LEVURES

1. Techniques de référence

Au cours des 20 dernières années, aux Etats-Unis, le CLSI (*Clinical and Laboratory Standards Institute*), anciennement NCCLS (*National Committee for Clinical Laboratory Standards*), a piloté une série de travaux collaboratifs pour mettre au point une technique de référence pour les levures. Il s'agit d'une méthode de dilution en milieu liquide. Le principe général est de faire pousser la levure à tester en présence d'une série de concentrations croissantes de l'antifongique (selon une progression géométrique de raison 2) et de déterminer la plus petite concentration de l'antifongique capable d'inhiber la pousse (concentration minimale inhibitrice [CMI]). Le plus souvent, cette technique est réalisée en microméthode dans des plaques de microtitration de 96 puits. Les travaux du CLSI ont permis de standardiser tous les paramètres techniques (milieu de culture, densité de l'inoculum, temps d'incubation, méthode de lecture, etc.) qui pouvaient avoir une influence sur le résultat final. La technique actuelle est validée pour les tests de sensibilité des *Candida* spp. et de *Cryptococcus neoformans* uniquement. Bien que la technique soit adaptée pour tester la sensibilité des souches vis-à-vis de nombreux antifongiques, y compris les antifongiques récemment mis sur le marché, ou même encore en développement, des seuils de sensibilité ne sont disponibles que pour quatre antifongiques (fluconazole, itraconazole, voriconazole et 5-fluorocytosine).

¹ Unité de Mycologie Moléculaire, CNRS URA 3012, 25, rue du Dr. Roux, 75724 Paris Cedex 15, France. Tél : 01 40 61 32 50, téléc.: 01 45 68 84 20. Courriel : dannauui@pasteur.fr

Plus récemment, une technique de référence [29²] a également été développée en Europe par le comité des tests de sensibilité aux antifongiques de l'EUCAST (*European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing*). Plusieurs différences notables existent entre la méthode du CLSI et la technique EUCAST. Dans cette dernière, le milieu de culture est supplémenté en glucose et l'inoculum utilisé est 100 fois plus abondant, ce qui permet une pousse plus rapide des levures et une lecture plus précoce, après 24h d'incubation au lieu de 48h. De plus, les résultats de CMI sont obtenus par lecture spectrophotométrique des microplaques, et non visuellement, ce qui permet une automatisation et une meilleure objectivité. De même que pour la technique du CLSI, une bonne reproductibilité inter-laboratoires a été démontrée pour la technique EUCAST [10], ainsi qu'une bonne corrélation entre les deux techniques [4, 9, 17], bien que les CMI obtenues soient généralement plus basses avec la technique EUCAST [17].

Les techniques de référence sont, certes, reproductibles et standardisées. Il existe néanmoins des difficultés dans certaines situations. D'une part, ces techniques sont peu performantes pour détecter la résistance à l'amphotéricine B. D'autre part, les levures présentent un «phénomène de traîne» avec les antifongiques azolés (Fig. 1). Ce phénomène correspond à une pousse résiduelle aux fortes concentrations d'antifongique et entraîne des difficultés de lecture et donc, de détermination des CMI [28].

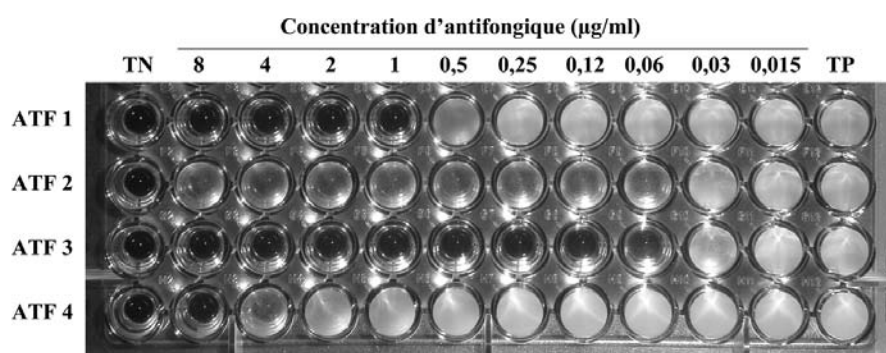


Figure 1 : Exemple de détermination de la sensibilité in vitro d'une souche de *Candida albicans* par la technique de référence de l'EUCAST (microdilution en milieu liquide). Sur chaque ligne d'une microplaque, une série de concentrations d'antifongique (ATF) est testée. La CMI est la plus petite concentration entraînant une inhibition de la pousse du champignon. Pour les antifongiques fongicides, comme les echinocandines ou l'amphotéricine B (ATF 1, ATF 3 et ATF 4), l'inhibition est complète. En revanche, pour les antifongiques fongistatiques, comme les azolés (ATF 2), l'inhibition est partielle avec présence d'un phénomène de traîne. Dans cet exemple, les CMI sont de 1 µg/ml pour l'ATF 1, de 0,06 µg/ml pour l'ATF 2, de 0,12 µg/ml pour l'ATF 3 et de 8 µg/ml pour l'ATF 4. TP : Témoin Positif (Témoin de pousse sans antifongique). TN : Témoin négatif (Témoin de stérilité sans antifongique et sans inoculum).

Enfin, ces techniques de référence présentent d'autres inconvénients. Elles ne sont pas commercialisées, nécessitent d'avoir à disposition de la poudre-base des antifongiques à tester, et demandent de longues manipulations. De ce fait, elles sont, surtout, adaptées aux laboratoires qui réalisent de nombreux tests de détermination de sensibilité aux antifongiques ou aux laboratoires spécialisés en mycologie.

2. Techniques colorimétriques

Avec les techniques de microdilution en milieu liquide, la détermination de la CMI est parfois difficile, en particulier du fait du phénomène de traîne observé avec les azolés. L'incorporation dans le test d'un indicateur coloré peut permettre de faciliter la lecture, la pousse ou l'activité métabolique du champignon entraînant un virage de cet indicateur. Ainsi, dans une technique récemment commercialisée (*Sensititre yeast One*®), basée sur le principe de la technique de référence du CLSI, il a été incorporé de l'*Alamar Blue*, un indicateur d'oxydo-réduction. Les puits dans lesquels le champignon pousse virent du bleu au rouge, alors qu'ils restent bleus aux concentrations qui inhibent la pousse. Cette technique a été largement évaluée et donne des résultats bien corrélés avec la technique de référence pour la plupart des antifongiques. Une autre technique, basée sur le même principe, mais utilisant un sel de tétrazolium (XTT), a également été développée et évaluée, mais n'est pas disponible commercialement.

3. Techniques de diffusion en gélose

Des tests dont la technique est basée sur un principe très différent des méthodes de référence de microdilution en milieu liquide sont également disponibles. Le processus consiste à ensemencer le champignon étudié sur un milieu gélosé solide et à appliquer l'antifongique présent sur une bandelette ou sur un disque à la surface de la gélose. Après diffusion de l'antifongique, une zone d'inhibition de pousse sera visible.

Parmi ces tests, le plus largement évalué jusqu'à présent est le Etest®. Un gradient exponentiel d'antifongique présent sur une bandelette de plastique graduée permet simultanément la visualisation d'une zone d'inhibition de pousse et la détermination d'une CMI (Fig. 2).

Le Etest® est actuellement disponible pour tester la plupart des antifongiques systémiques, y compris ceux récemment mis sur le marché, comme la caspofungine et le posaconazole. L'intérêt majeur du Etest® est sa simplicité d'utilisation, ce qui le rend particulièrement adapté aux laboratoires de microbiologie clinique de routine [12]. Il existe une bonne corrélation entre les résultats obtenus par Etest® et ceux obtenus par les techniques de

² Subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing (AFST) of the ESCMID European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Method for the determination of minimum inhibitory concentration (MIC) by broth dilution of fermentative yeasts. EUCAST Discussion Document E.Dis 7.1.

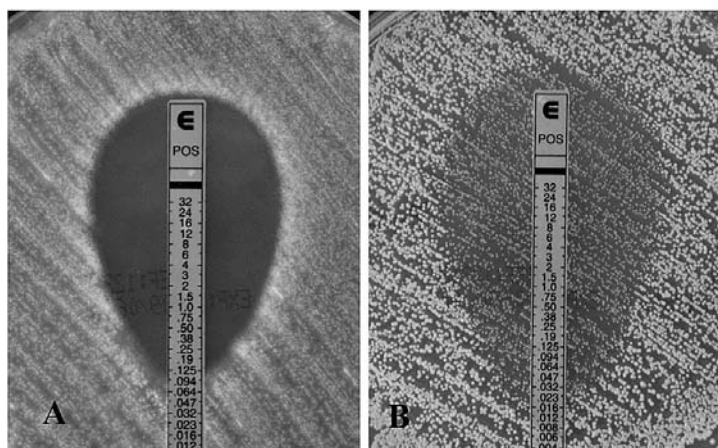


Figure 2 : Exemple de détermination de la sensibilité *in vitro* d'une souche d'*Aspergillus fumigatus* (A) et de *Candida albicans* (B) par la technique de Etest® (diffusion en milieu gélosé) pour un antifongique azolé (posaconazole). Le caractère fongistatique sur les *Candida* spp. se traduit par une inhibition partielle avec présence de microcolonies à l'intérieur de la zone d'inhibition (B). En revanche, l'inhibition est complète sur les *Aspergillus* (A). Dans cet exemple, les CMI du posaconazole sont de 0,125 µg/ml pour l'*Aspergillus* et de 0,016 µg/ml pour le *Candida*.

référence du CLSI [23] et de l'EUCAST [8]. Le phénomène de traîne avec les azolés s'observe également avec le Etest® et se traduit par la présence de microcolonies à l'intérieur de la zone d'inhibition (Fig. 2). Si ce phénomène est important, ce qui est particulièrement le cas avec *C. albicans* et *C. tropicalis*, il peut entraîner des difficultés de lecture des CMI.

En revanche, le Etest® est bien adapté et plus performant que les techniques de référence pour la détection des résistances à l'amphotéricine B chez *Candida* spp. [21, 30].

Une autre méthode de référence, beaucoup plus simple d'utilisation, a été validée pour les *Candida* spp., en particulier pour tester le fluconazole et le voriconazole. Il s'agit d'une technique de diffusion sur milieu de Mueller-Hinton qui utilise des disques chargés en antifongiques [7].

B. TECHNIQUES POUR LES CHAMPIGNONS FILAMENTEUX

1. Techniques de référence

Du fait des caractéristiques mycologiques particulières des champignons filamenteux, il n'est pas possible d'utiliser la même technique que pour les levures. Une technique de référence, mise au point par le CLSI [6], a été validée pour la détermination de la sensibilité aux antifongiques des *Aspergillus* spp. et de quelques autres champignons filamenteux (*Fusarium* spp., *Rhizopus* spp., *Scedosporium apiospermum*, *Sporothrix schenckii*). La technique n'est pas encore standardisée pour la détermination de la sensibilité à la caspofungine. En effet, la sensibilité *in vitro* à la caspofungine est difficile à déterminer pour les champignons filamenteux. A la notion classique de CMI a été substituée celle de Concentration

Minimale Effective (CME) qui est un meilleur marqueur de la sensibilité *in vitro* pour cet antifongique [1, 16]. Une technique de référence destinée aux tests des *Aspergillus* spp. est également en cours d'évaluation en Europe par l'EUCAST.

2. Autres techniques

La technique colorimétrique *Sensititre Yeast one*® a été évaluée pour tester les champignons filamenteux et plusieurs études ont montré une bonne corrélation avec les résultats obtenus par la technique de référence du CLSI [2, 3]. La technique Etest® est également utilisable pour tester leur sensibilité [22]. La lecture est généralement aisée, en particulier pour les antifongiques azolés. En effet, contrairement à ce que l'on observe avec les levures, il n'y a pas de phénomène de traîne pour les champignons filamenteux, notamment pour les *Aspergillus* spp. (Fig. 2). Ceci est probablement lié au fait que certains azolés, qui sont fongistatiques sur *Candida* spp., sont fongicides sur les *Aspergillus* spp. En revanche, dans le cas de la caspofungine, seule une inhibition partielle est obtenue pour les *Aspergillus* spp. et la présence de colonies dans l'ellipse d'inhibition ne doit pas être prise en compte.

III. LES CORRELATIONS IN VITRO - IN VIVO

Un des buts principaux des tests *in vitro* de sensibilité aux antifongiques est de prédire l'efficacité clinique d'un traitement, afin de choisir la thérapeutique antifongique la mieux adaptée. Pour cela, il faut, bien sûr, qu'une bonne corrélation existe entre les résultats *in vitro* et l'efficacité *in vivo*. L'étude de ces corrélations *in vitro*- *in vivo* est difficile à réaliser en mycologie du fait de la rareté relative des pathologies fongiques, de leur difficulté diagnostique (une infection fongique est souvent possible ou probable, mais plus rarement prouvée) et de la faible fréquence des souches résistantes. De plus, l'analyse des études est limitée du fait de l'influence de nombreux paramètres, tels que le statut immunitaire de l'hôte, le site de l'infection, la présence de matériel étranger, etc., sur l'évolution clinique. La résistance microbiologique n'est donc qu'un facteur, parmi d'autres, qui participe à l'échec thérapeutique. De ce fait, en complément des études cliniques chez l'homme, l'apport des modèles animaux de mycoses systémiques pour l'étude de ces corrélations n'est pas négligeable [11].

A. LES CANDIDOSES

Les principales études cliniques concernent les infections à *Candida* spp., essentiellement chez des patients atteints de candidoses superficielles et, à un moindre degré, de candidoses profondes [5, 24, 26, 27]. A partir de certaines de ces études et de données historiques et pharmacocinétiques, des seuils de sensibilité ont été établis pour la technique du CLSI à l'égard de quatre antifongiques : le fluconazole, l'itraconazole, le voriconazole, et la 5-fluorocytosine (Tab. I). Les données les plus solides, car confortées par des études récentes, concernent le fluconazole [25].

Tableau I : Seuil de sensibilité en µg/ml pour les *Candida* spp. vis-à-vis des différents antifongiques pour la technique du CLSI.

Antifongique	Sensible	SDD	Intermédiaire	Résistant
Fluconazole	≤ 8	16 - 32		≥ 64
Itraconazole	≤ 0,125	0,25 - 0,5		≥ 1
Voriconazole	≤ 1	2		≥ 4
Fluorocytosine	≤ 4		8 - 16	≥ 32

Légende : • SDD : sensible dose-dépendant

Il n'existe pas de seuil pour l'amphotéricine B, pour le posaconazole et pour la caspofungine. Dans plusieurs études, des auteurs se sont intéressés aux corrélations *in vitro* – *in vivo* pour l'amphotéricine B et certains d'entre eux ont suggéré que des modifications de la technique de référence (changement de milieu de culture, mesure de la fongicidie à la place des CMI, etc.) pouvaient améliorer la pertinence clinique des résultats *in vitro*. Néanmoins, ces données n'ont pas été confirmées lors d'études récentes [20]. L'importance de la détermination de la sensibilité *in vitro* à l'amphotéricine B reste donc encore discutée.

B. LA CRYPTOCOCCOSE

Les principaux antifongiques utilisés pour le traitement des cryptococcoses sont l'amphotéricine B, le fluconazole, et la 5-fluorocytosine (toujours prescrite en association). Il a été montré récemment que les principales techniques actuellement disponibles pour la détermination de la sensibilité *in vitro* ne permettent pas de prédire l'évolution clinique précoce chez les patients [13]. De ce fait, il ne semble pas utile de pratiquer ces tests de façon systématique lors d'un premier épisode de cryptococcose.

C. LES ASPERGILLOSES

Les données concernant les corrélations *in vitro* – *in vivo* pour les cas d'aspergilloses traités par amphotéricine B restent limitées. Dans une étude, il a été montré qu'une CMI élevée était un facteur d'échec thérapeutique [18]. Néanmoins, les études chez l'animal et une étude clinique plus récente n'ont pas confirmé ces résultats [19].

De la même façon, des souches d'*Aspergillus fumigatus* présentant des CMI élevées à l'itraconazole ont été également détectées, mais ceci, chez des patients porteurs de pathologies, sous-jacentes complexes. Dans ces conditions, il était difficile de savoir si l'échec clinique était dû à la résistance du champignon ou à d'autres facteurs liés à l'hôte. En revanche, dans ce cas, l'expérimentation animale a permis de confirmer les résistances détectées *in vitro* en montrant que des souris infectées par des souches à CMI élevée ne répondaient pas au traitement par itraconazole [14, 15]. La démonstration de la pertinence clinique de la détermination des sensibilités *in vitro* à l'itraconazole pour *A. fumigatus* souligne l'intérêt de la surveillance des CMI pour ces champignons, en particulier lors de traitements antifongiques au long cours.

En l'absence de données suffisantes concernant les champignons filamenteux, aucun seuil n'est disponible actuellement pour catégoriser les souches, quel que soit l'antifongique [6].

IV. CONCLUSION

Des progrès considérables ont été faits ces dernières années concernant les tests de sensibilité *in vitro* aux antifongiques, tant pour les levures que pour les champignons filamenteux. Bien qu'il persiste encore quelques difficultés techniques dans certains cas particuliers, des protocoles standardisés permettent actuellement d'obtenir des résultats reproductibles d'un laboratoire à l'autre. Il est probable que la définition de seuils de sensibilité pour les nouveaux antifongiques permettra une meilleure interprétation des résultats *in vitro* et fera des tests de sensibilité un apport précieux pour la prise en charge des patients atteints de mycoses systémiques.

ABSTRACT

ANTIFUNGAL SUSCEPTIBILITY TESTING

During the last years, a large amount of work has been completed to standardize and improve the methods used for *in vitro* antifungal susceptibility testing. Reference techniques are currently available, both for yeasts and filamentous fungi but in some instances, technical improvements are still needed. Other commercialized techniques that can be used as an alternative on a routine basis in the clinical microbiology laboratory are also available. Among these techniques Etest® is a well standardized and easy-to-use method. Studies of *in vitro-in vivo* correlations have led to the definition of susceptibility breakpoints for *Candida* spp. for fluconazole, itraconazole, voriconazole and flucytosine. The clinical relevance of antifungal susceptibility testing for filamentous fungi remains unclear.

MOTS-CLÉS : antifongiques, sensibilité *in vitro*, techniques de référence, levures, champignons filamenteux.

KEYWORDS: antifungals, *in vitro* susceptibility, reference methods, yeasts, filamentous fungi.

BIBLIOGRAPHIE³

1. ARIKAN S, LOZANO-CHIU M, PAETZNICK V, *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2001, **45**, 327-330.
2. CARRILLO-MUNOZ AJ, QUINDOS G, DEL VALLE O, *et al.* *J Chemother* 2004, **16**, 468-473.
3. CARRILLO-MUNOZ AJ, QUINDOS G, RUESGA M, *et al.* *Mycoses* 2006, **49**, 293-297.
4. CHRYSSANTHOU E and CUENCA-ESTRELLA M. *J Clin Microbiol* 2002, **40**, 3841-3844.
5. CLANCY CJ, YU VL, MORRIS AJ, *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2005, **49**, 3171-3177.
6. CLSI (2002). Document M-38A, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.
7. CLSI (2004). Document M-44A, Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, Pa.
8. CUENCA-ESTRELLA M, GOMEZ-LOPEZ A, MELLADO E, *et al.* *Clin Microbiol Infect* 2005, **11**, 486-492.
9. CUENCA-ESTRELLA M, LEE-YANG W, CIBLAK MA, *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2002, **46**, 3644-3647.
10. CUENCA-ESTRELLA M, MOORE CB, BARCHIESI F, *et al.* *Clin Microbiol Infect* 2003, **9**, 467-474.
11. DANNAOUI E. In "Les mycoses, Annales de l'Institut Pasteur / Actualités". F. DROMER AND O. LORTHOLARY. Masson. Paris 2003, pp.33-44.
12. DANNAOUI E. In "Conférence de consensus commune SFAR, SPILF, SRLF. Prise en charge des candidoses et aspergilloses de l'adulte". Elsevier 2004, pp.52-59.
13. DANNAOUI E, ABDUL M, ARPIN M, *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2006, **50**, 2464-2470.
14. DANNAOUI E, BOREL E, MONIER MF, *et al.* *J Antimicrob Chemother* 2001, **47**, 333-340.
15. DENNING DW, VENKATESWARLU K, OAKLEY KL, *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 1997, **41**, 1364-1368.
16. ESPINEL-INGROFF A. *J Clin Microbiol* 2003, **41**, 403-409.
17. ESPINEL-INGROFF A, BARCHIESI F, CUENCA-ESTRELLA M, *et al.* *J Clin Microbiol* 2005, **43**, 3884-3889.
18. LASS-FLORL C, KOFLER G, KROPSHOFER G, *et al.* *J Antimicrob Chemother* 1998, **42**, 497-502.
19. LIONAKIS MS, LEWIS RE, CHAMILOS G, *et al.* *Pharmacotherapy* 2005, **25**, 1174-1180.
20. PARK BJ, ARTHINGTON-SKAGGS BA, HAJJEH RA, *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2006, **50**, 1287-1292.
21. PEYRON F, FAVEL A, MICHEL-NGUYEN A, *et al.* *J Clin Microbiol* 2001, **39**, 339-342.
22. PFALLER JB, MESSER SA, HOLLIS RJ, *et al.* *J Clin Microbiol* 2003, **41**, 1126-1129.
23. PFALLER MA, DIEKEMA DJ, MESSER SA, *et al.* *J Clin Microbiol* 2003, **41**, 1440-1446.
24. PFALLER MA, DIEKEMA DJ, REX JH, *et al.* *J Clin Microbiol* 2006, **44**, 819-826.
25. PFALLER MA, DIEKEMA DJ and SHEEHAN DJ. *Clin Microbiol Rev* 2006, **19**, 435-447.
26. REX JH and PFALLER MA. *Clin Infect Dis* 2002, **35**, 982-989.
27. REX JH, PFALLER MA, GALGIANI JN, *et al.* *Clin Infect Dis* 1997, **24**, 235-247.
28. REX JH, PFALLER MA, WALSH TJ, *et al.* *Clin Microbiol Rev* 2001, **14**, 643-658.
29. RODRÍGUEZ-TUDELA JL, BARCHIESI F, *et al.* *Clinical Microbiology and Infections* 2003, **9**, i-viii.
30. WANGER A, MILLS K, NELSON PW, *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 1995, **39**, 2520-2522.

³ La bibliothèque complète de cet article est disponible sur demande au secrétariat de l'AAEIP.

L'AVORTEMENT MYCOSIQUE CHEZ LA «BÊTE BOVINE»¹Paul-Émile LAGNEAU²,Association régionale de santé et d'identification animales, Cellule Mycologie,
Ciney, Belgique

L'épisode d'un avortement au sein d'une exploitation reste l'une des principales causes de pertes économiques chez les éleveurs de bovins : c'est la perte d'un veau, c'est celle d'une production laitière, ce sont les coûts d'entretien de ces animaux non productifs et, de plus, la cause possible de séquelles ultérieures sur la fertilité.

Parmi les différentes causes de l'avortement, il ne faut pas négliger celles d'origine mycosique. Décrite pour la première fois en 1920 (SMITH), cette pathologie présente une grande différence de fréquence selon les pays et selon les auteurs.

Pour déclencher un avortement, les champignons microscopiques peuvent opérer de deux manières différentes :

- **Mycotoxico**se ou ingestion d'aliments contenant des mycotoxines issues du métabolisme secondaire d'un certain nombre de moisissures appartenant aux genres *Penicillium*, *Aspergillus* et *Fusarium*. Dans ce cas, la preuve formelle est difficile à établir et l'investigation reste onéreuse pour l'éleveur.

- **Mycose** ou prolifération du champignon dans le tractus génital des femelles gestantes et les tissus placentaires avec parfois envahissement du fœtus. *Aspergillus fumigatus* est le principal responsable des avortements mycosiques et, beaucoup plus rarement, *A. terreus*, *nidulans* et *niger*. D'autres espèces peuvent être rencontrées, comme certaines mucorales : *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Mortierella*, des levures du genre *Candida* ou encore des champignons filamenteux comme *Geotrichum*, *Cladosporium*, *allescheria boydii*.

L'ingestion d'aliments moisissus libère une masse énorme de spores dans l'appareil digestif. De même, dans les étables humides et mal ventilées, la vache inhale continuellement une importante quantité de conidies. À partir de microlésions pulmonaires ou digestives, les spores sont ensuite disséminées par voie sanguine et vont se fixer préférentiellement au niveau placentaire. Il faut savoir que certains micromycètes ont une

forte affinité pour les vaisseaux sanguins. Le champignon va alors se multiplier au niveau du cotylédon et ce dernier va produire un plan de clivage entre les surfaces placentaires. Le fœtus est alors expulsé, avec ou sans ses enveloppes, sans qu'aucun signe clinique ne soit décelable.

Pour le praticien, le diagnostic reste difficile à établir mais, cependant, certains éléments épidémiologiques et cliniques permettent de l'orienter. Le fœtus peut présenter des lésions typiques de dermatomycose (50% des cas). On peut observer un aspect rugueux et des lésions gris-jaune de certains cotylédons. L'avortement mycosique se produit en général entre le quatrième et le septième mois de la gestation, il peut survenir toute l'année mais avec une prédominance pour les mois d'hiver doux et pluvieux. À l'autopsie du fœtus, on peut constater la présence de quelques pétéchies à la surface des séreuses abdominales ou péricardiques ; rarement, on trouve des lésions sur le foie, les poumons et la rate.

Au laboratoire, à partir du fœtus et/ou du placenta, on réalise des colorations et des cultures pour la mise en évidence de l'espèce fongique incriminée, mais l'étude de biopsies tissulaires fraîchement prélevées reste la méthode de choix pour visualiser les filaments mycéliens et signer ainsi un avortement mycosique. Comme les bovins sont en contact permanent avec un environnement fongique riche et varié, la détection éventuelle d'anticorps spécifiques *via* la sérologie ne permet qu'une approche réservée vis-à-vis des résultats.

La prophylaxie consiste en une surveillance constante des aliments, c'est-à-dire l'élimination des denrées moisies et le souci d'une bonne conservation des fourrages dans des locaux bien aérés, désinfectés et exempts d'humidité. Il est prouvé que des conditions climatiques favorables lors de la récolte des foin réduisent fortement le nombre de cas d'avortements mycosiques. C'est la raison pour laquelle leur fréquence varie d'une année à l'autre.

¹ NDLR : La «bête bovine» : expression volontairement conservée pour respecter la syntaxe en usage chez nos collègues Belges et Québécois.

² Cours IP 1969.



André PIERRE-MARIE à l'âge de 30 ans, en 1921.

ÊTRE MICROBIOLOGISTE EN 1928

- une vocation à haut risque -

*Docteur Martine PIERRE-MARIE GRANIER
avec la contribution d'Alain PIERRE-MARIE, son père*

I. ANDRÉ PIERRE-MARIE INTIME : SES ORIGINES, SA VIE PRIVÉE

André, Henri, Pierre MARIE est né à Paris (8^{ème}), le 28 mars 1891. Ses parents, Pierre MARIE et Blanche-Marie SAVARD, ont très vite été confrontés à la douleur de la perte en 1900 de leur enfant, la petite Juliette, des suites d'une crise d'appendicite fulgurante, à une époque où les antibiotiques n'existaient pas ou peu. André avait 9 ans, elle n'en avait que 10. Il fut très affecté par le décès de sa soeur qui fit de lui un fils unique, sur lequel ses parents reportèrent tout leur amour, mais aussi toutes leurs angoisses et leurs ambitions. André, pour se protéger, se façonna une carapace, "une écorce rude" dira Pierre BEHAGUE, son ami, externe des hôpitaux comme lui.

André PIERRE-MARIE¹ était un homme droit, loyal, courageux. Son intelligence d'une surprenante rapidité, avait été décelée très jeune par ses maîtres d'école. Elève brillant, il fit une scolarité sans faute.

Au lycée Louis le Grand, où il a passé ses années de 2^{nde}, 1^{ère} et Classe de Philosophie, les appréciations de ses professeurs n'en laissent pas douter. Il était curieux, très travailleur, s'intéressait à toutes les matières. Le chef d'établissement écrit, le 31 juillet 1906 : "élève remarquablement doué, qui a donné pleine satisfaction à tous ses maîtres et qui réussira brillamment". Il le prouva pendant sa carrière médicale, où ses Maîtres reconnurent et apprécièrent ses talents.

En 1922, il épouse Flavie REVILLON, dont il a trois enfants, deux jumeaux, Juliette et Alain (1923) et une fille, Françoise (1924). Ils se séparent très rapidement et leurs enfants souffrent indéniablement de cette situation. Ses deux filles s'installent avec leur mère chez les grands-parents maternels, alors que son fils Alain vit avec lui jusqu'à son décès en 1929. André PIERRE-MARIE se consacre alors davantage à la science et se jette à corps perdu dans ses recherches à l'Institut Pasteur.

Ses seuls moments d'évasion sont les week-ends de chasse au gibier d'eau, qu'il passe à Sallenelles, près de Caen, où il a acheté une maison. Passionné pour la chasse comme son père (qui avait loué pendant plusieurs années le château d'Ormesson et ses terres), il excelle dans la chasse à la sauvagine. Dans son petit village du Calvados, où il offrait chaque année le feu

d'artifice du 14 juillet, le souvenir d'André est resté gravé. La rue principale porte son nom, *rue André MARIE*. A Sallenelles, il retrouvait son ami "le Père GREFFIN", vieux marin-pêcheur, grand siffleur d'oiseaux, qui malgré sa jambe de bois, l'emmenait traquer les oiseaux de mer et de marais dans sa barque en bois. André PIERRE-MARIE aimait la précision, il avait le goût des armes. Le tir au pistolet n'avait pas de secret pour lui.

II. MÉDECIN ET CHERCHEUR : UN PARCOURS SANS FAUTE

A. SON EXTERNAT

Comme son père, André PIERRE-MARIE choisit la carrière médicale. Il s'oriente très vite vers la Recherche. "La carrière médicale s'était présentée à lui toute auréolée de gloire et d'honneur. Il s'y était engagé avec la fougue qui caractérisait jusqu'à ses moindres actes" dit P. BEHAGUE [2]. Nommé au concours d'externat des hôpitaux de Paris de 1910, il exerce ses fonctions d'externe, à Cochin chez le Professeur A. CHAUFFARD qui lui donnera l'appréciation suivante "très bon externe, qui a fait son service avec zèle et dévouement" [1], puis chez le Professeur E. VIDAL. C'est alors qu'ils étaient bénévoles dans le service de A. CHAUFFARD, que se noua une amitié indéfectible entre André PIERRE-MARIE et Pierre BEHAGUE.

B. DÉCOUVERTE DE LA BACTÉRIOLOGIE

Le 1^{er} août 1912, André PIERRE-MARIE commence son service militaire. Il est mobilisé dans la foulée, il n'a que 21 ans. Avec un régiment d'artillerie, il fait la pénible retraite de 1914 et la dure stabilisation dans les tranchées. Le 4 août 1915, il reprend son externat chez le Pr. DEMOULIN à l'hôpital Bichat, où il reste un an, puis chez LEGUEN à l'hôpital Necker. Il fait son dernier stage à l'hôpital Beaujon chez le Professeur C.E. ACHARD.

Il est affecté ensuite dans un laboratoire de l'armée, où René LEGROUX lui enseigne, ainsi qu'à ses confrères médecins militaires, les techniques bactériologiques. René LEGROUX a été nommé directeur du Centre d'organisation des laboratoires de l'armée en 1914 et a fait mettre à disposition du Service de Santé

¹ Au fil des ans, le prénom PIERRE (du père) sera intégré au nom patronymique par la famille.

plusieurs dizaines de Laboratoires d'armée, fixes ou automobiles [3]. En particulier, un laboratoire était installé dans les jardins et les corridors de l'Institut Pasteur. Dans les armoires, étaient entreposés boîtes et ustensiles transportables, qui étaient utilisés par les bactériologistes militaires du front pour pratiquer les ensemencements et examens microscopiques. Pendant cette période, André PIERRE-MARIE concilie pratiquement science et activité physique, avec une ardeur toute patriotique. "Son dévouement était légendaire" écrira P. BEHAGUE ; ses ruées à motocyclette permirent l'utilisation rapide des examens sérologiques et contribuèrent à ce que son armée [sic] fût une de celle qui dénombrâ le moins de décès par méningites aiguës ou infections typhiques. On voit déjà apparaître ici son goût pour les engins à moteur et sa passion pour la vitesse. Ces penchants "sportifs" lui valurent de nombreux accidents, sans gravité heureusement.

Curieux et tenace, il analyse avec méthode et ne recule devant aucun effort. Il applique déjà sur le terrain la rigoureuse technique pasteurienne. La grande fréquence des infections intestinales chez les soldats éveille son attention. Il se lance dans l'étude bactériologique des bières des Flandres consommées et ses études font l'objet d'une communication à l'Académie de médecine [8]. Ainsi, certaines bières du Nord, les plus légères, les moins alcoolisées, celles issues de brasseries "mal dirigées" peuvent contenir des quantités de colibacilles allant jusqu'au million par litre et parfois d'autres germes (para-colibacilles et germes paratyphiques). Les causes de contamination sont multiples, nettoyage des glacières et des brasseries avec des eaux souillées, utilisation de levures impures, fermentations trop courtes. Il obtient gain de cause, le commandement interdit la vente de ces bières souillées aux soldats. Ses recherches auront permis également de "signaler aux brasseurs flamands le danger couru par leur industrie et de leur permettre ainsi de le conjurer" même, si en temps de guerre, il était difficile de se procurer un bon moût !

Pendant cette période, André PIERRE-MARIE s'est aussi interrogé sur les relations entre **la consommation de conserves de viande**, de fabrication artisanale voire familiale et le décès de nombreux soldats, chez lesquels il avait observé l'association de signes digestifs à des troubles neurologiques bilatéraux et à une paralysie descendante avec atteinte des muscles respiratoires. Ce fut un sujet de recherche pour ses années, trop courtes, à l'Institut Pasteur. C'est pendant la 1^{ère} guerre mondiale que la confrontation avec les germes anaérobies, fait naître en lui une passion pour la bactériologie. Elle lui sera fatale.

C. INTERNAT ET THÈSE DANS LE SERVICE DU PROFESSEUR PIERRE MARIE

André PIERRE-MARIE est nommé à son 1^{er} concours d'internat en 1920. Les stages d'interne se succèdent, à l'hôpital Saint Louis chez le Professeur J-G THIBIERGE (1920-1921), qui dira de lui qu'il était un "interne parfait, attentif, chercheur, connaissant admirablement ses malades" [1], puis, pendant 4 ans, à La Salpêtrière, dans le service de son père et maître, le Professeur Pierre MARIE, qui a succédé à Jean-Martin CHARCOT en 1911 comme chef de service.

Pour le Professeur Pierre MARIE², la médecine ne pouvait être que scientifique et basée sur des faits précis, rigoureusement validés, une parfaite école de la rigueur et de la précision, un avant-goût de la médecine fondée sur les preuves (*Evidence Based Medicine* des Anglo-Saxons). Pendant cette période, André recueille par écrit les conférences que son père prononce à la Faculté de Médecine de Paris. La vingtième et dernière du cycle "Questions neurologiques d'actualité" intitulée "Existe-t-il, chez l'homme, des centres préformés ou innés du langage ?" est éditée chez Masson [6].

C'est à l'hospice de la Salpêtrière aussi, sous la direction de Professeur H. BOUTTIER et avec son collègue d'internat L. GIROT, qu'il collige les données nécessaires à la mise sur pied d'observations parfois difficiles à reconstituer. Il profite donc de son stage à la Salpêtrière, pour observer avec précision de nombreux malades qu'il suit suffisamment longtemps pour acquérir une connaissance assez complète des troubles qu'il décrira dans sa thèse. Cette "remarquable thèse" dira P. BEHAGUE, intitulée "Étude comparée des troubles sensitifs d'origine cérébrale. Lésions corticales et thalamiques, hémiagnosie douloureuse", sera éditée en 1924 chez Masson [4]. Chaque jour, la clinique lui montre des faits en opposition avec les cadres nosologiques classiques.

Certaines observations déjà publiées, notamment par Pierre MARIE et H. BOUTTIER, dans leur mémoire de 1922, sont reprises dans la thèse d'André PIERRE-MARIE. En retour, Pierre MARIE reproduit dans le second tome de ses travaux et mémoires [5], la description méthodique faite par son fils André des "troubles sensitifs dans les ictus par lésion cérébrale en foyer". Ces troubles sensitifs ont été décrits avec les techniques fines et rigoureuses de l'examen objectif de la sensibilité, sans qu'il ait été nécessaire au préalable d'avoir acquis au moins une idée directrice par un interrogatoire minutieux.

Le travail d'André PIERRE-MARIE porte sur 27 cas cliniques, dont 15 cas anatomo-cliniques. On voit ici l'influence de son père, qui, avant de prendre la direction d'un service de l'hospice de la Salpêtrière, avait travaillé à l'asile de vieillards de Bicêtre, où il développa l'anatomo-pathologie. Les pièces d'autopsie prélevées sur les nombreux vieillards abandonnés qui décédaient dans cet asile, lui permettaient d'analyser des coupes de cerveau et d'en faire la comparaison avec la symptomatologie clinique.

III. LES ANNÉES DE RECHERCHE À L'INSTITUT PASTEUR : UNE PASSION ET UNE ISSUE FATALE

En 1926, il est admis à l'Institut Pasteur. Il a la joie et le privilège de suivre pendant 4 mois (janvier-avril 1926), le cours de microbiologie (microbie technique) de René LEGROUX, le "grand cours", unique en France³. André MARIE obtient ensuite l'autorisation de travailler dans son laboratoire. Il y exerce sa passion pour la recherche pendant quatre ans, dans cet

² Professeur à la Faculté de Médecine de Paris, titulaire de la chaîne de Clinique Neurologique de la Salpêtrière, Membre de l'Académie de Médecine.

³ Ce cours avait été créé en 1889 par Émile ROUX. Il s'interrompt pour cause de guerre de 1914 à 1922, date à laquelle il fut confié à R. LEGROUX.

idéal de vérité et de fraternité que chaque "pasteurien" porte en lui. Pionnier puis victime, il y étudie les anaérobies et est nommé chargé de cours sur le **botulisme**. Cette virulente toxine botulique lui sera fatale, comme le sera le **bacille morveux** pour un de ses collègues Kemal DJEMIL en 1934 et pour leur Maître René LEGROUX en 1951.

En 1928, André PIERRE-MARIE procure à R. LEGROUX une toxine botulique en poudre à haut pouvoir pathogène, qui donnera naissance à une toxine soluble et à une anatoxine. Le 25 juin 1929, alors qu'il pile cette toxine sèche qu'il a su obtenir très concentrée, il en reçoit une projection dans l'œil gauche. Une légère conjonctivite se manifeste dès le surlendemain. Il a dès cet instant une terrible intuition. Atteint dans son physique, il reste lucide jusqu'à la syncope finale qui le terrasse et demande à son ami BEHAGUE de l'accompagner et de suivre l'évolution de la maladie. Voici ce qu'il relate. "Le vendredi 28 juin, constatant une légère diplopie, il nous confia ses craintes. Et ce fut l'apparition successive des paralysies : ptosis gauche, puis double, impotence des membres supérieurs, trouble de la voix et enfin difficultés de la déglutition qui obligèrent dès le 4 juillet de recourir à la sonde pour le nourrir. L'intelligence absolument intacte, lui permit de suivre heure par heure les progrès de l'affection. Le 11 juillet 1929 au matin, il demanda qu'on lui relavât les paupières. Constatant la cyanose des mains, il indiqua lui-même toute la gravité de son état après avoir pris soin que son pauvre père ne put l'entendre. Le jour même à cinq heures, sa respiration s'arrêtait"[2].

Il n'avait que 38 ans. Il avait ouvert la voie à la découverte de la sérothérapie antibotulique.

IV. FIERTÉ ET RECONNAISSANCE

De sa famille

Son père, Pierre MARIE, arrivé au faîte d'une carrière qui ne connut que des satisfactions, fut encore accablé par la fatalité. Après avoir perdu sa petite fille Juliette, son épouse, Blanche-Marie, il perdait son deuxième et dernier enfant, André, qu'il conduisit au caveau familial, au cimetière du Père Lachaise. Il dira "d'eux tous, j'aurais dû entrer le premier". Lui-même, y fut inhumé en 1940. Les enfants⁴ d'André PIERRE-MARIE : Juliette, son frère jumeau Alain et Françoise, sont fiers d'un père trop tôt disparu, comme le sont également ses cinq petits-enfants, fils et filles d'Alain, et les 16 arrière-petits-enfants. Tous sont également très admiratifs de leur aïeul, le Professeur Pierre MARIE.

De ses collègues et amis

Les collègues d'André PIERRE-MARIE gardent de lui l'image d'un homme loyal, travailleur, au discours émaillé d'aphorismes qui, derrière un caractère parfois un peu rude, cachait un jugement très sûr. Ses amis pastoriens diront qu'il avait "le noble souci de ne rien publier qui ne fut achevé". Il avait su gagner leur estime et leur affection. Il est écrit dans les *Annales* de

1929 : "Sa mémoire sera pieusement conservée à l'Institut Pasteur" [7]. Très fidèle en amitié, "il offrait un attachement inébranlable à ceux qu'il aimait et à ceux qu'il admirait. Son dévouement était tel qu'il lui faisait reculer les bornes du réalisable" dira Pierre BEHAGUE⁵.

NDLR⁶

En 1928, les connaissances sur le danger de la manipulation des toxines étaient très parcellaires et les risques encourus étaient méconnus. Le botulisme se présentait généralement comme une toxi-infection alimentaire due à l'ingestion de toxine botulique préformée dans un aliment contaminé.

Bien que *Clostridium botulinum* soit sensible à de nombreux antibiotiques, il n'existe pas actuellement de traitement spécifique du botulisme et, seule, la réanimation permet de lutter contre l'insuffisance respiratoire de **l'intoxication botulique**. Les anticorps sont capables de neutraliser la toxine botulique, mais ils ne pénètrent pas dans les neurones et sont donc inefficaces lorsque la maladie est déclarée. La toxine botulique reste la toxine la plus dangereuse et les risques de son utilisation dans le bioterrorisme sont malheureusement à la pointe de l'actualité.

André PIERRE-MARIE a été un pionnier dans les recherches sur le botulisme et, malheureusement, en fut une victime. L'Institut Pasteur gardera pieusement la mémoire de sa contribution à la science.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Archives de l'AP-HP*, 774 FOSS 24 liasse N°5.
2. BEHAGUE P. André PIERRE-MARIE (1891-1929). *Presse Médicale*, 3 août 1929, N° 62, p1017, Masson.
3. LÉPINE P. LEGROUX R. (1877-1951). *Annales de l'Institut Pasteur*, 1951, vol 80, p332-6).
4. MARIE A-P. Etude comparée des troubles sensitifs d'origine cérébrale. Lésions corticales et thalamiques. Hémagnosie douloureuse. *Thèse de Doctorat en Médecine* (Masson, 1924).
5. MARIE P. In: *Travaux et mémoires de Pierre MARIE*, tome 2^{ème}, Masson Ed, 1928.
6. MARIE P. Existe-t-il, chez l'homme, des centre préformés ou innés du langage ? Conférence recueillie par André-PIERRE MARIE (interne des hôpitaux). Questions neurologiques d'actualité, conférences du Professeur Pierre MARIE, In: *Travaux et mémoires de Pierre MARIE*, tome 2^{ème}, Masson Ed, 1928.
7. Notice nécrologique : André-PIERRE MARIE (1891-1929). *Annales de l'Institut Pasteur*, 1929, vol 43, p 959.
8. ROUSSEL L, BRULÉ L, BARAT L. et MARIE A-P. Recherches bactériologiques sur les bières des Flandres. *Extraits du Bulletin de l'Académie de Médecine*, séances de 1915 et 1916.

⁴ Juliette est missionnaire en Inde ; son frère jumeau Alain, qui s'était lancé sur les traces de son père, fut détourné des études de médecine par la guerre d'Indochine ; Françoise MARIE est décédée en 1991 sans descendance.

⁵ **NDLR**. C'est la fille du Docteur BEHAGUE, Mme Antoinette PERREAU, qui nous a mis en relation avec l'auteur. Nous la remercions vivement.

⁶ La rédaction du Bulletin remercie vivement le Docteur Michel-Robert POPOFF pour sa contribution à la rédaction de cette note.

BOTULISME

Michel Robert POPOFF²

Institut Pasteur, Paris



Le botulisme est une maladie commune à l'homme et aux animaux. C'est une maladie rare mais très grave, due à de puissantes neurotoxines sécrétées par des bactéries anaérobies et sporulées de l'environnement, appartenant à l'espèce *Clostridium botulinum*.

On distingue 7 types de neurotoxines botuliques (A à G) sur la base de leurs propriétés immunologiques. Les souches de *C. botulinum* sont hétérogènes et sont classées en différents groupes (Tab.1). Certaines souches atypiques de *C. butyricum* et *C. baratii* sont neurotoxigènes.

comme l'une des 5 armes biologiques les plus dangereuses.

Les symptômes se déclarent après une incubation de quelques heures à 7 jours, et débutent par une atteinte oculaire (diplopie, paralysie de l'accommodation, mydriase). Puis, surviennent une sécheresse buccale, de la dysphagie et une paralysie des muscles squelettiques entraînant : asthénie, faiblesse musculaire des membres et insuffisance respiratoire qui provoque la mort.

La forme la plus classique de botulisme est l'intoxication botulique due à l'ingestion de neurotoxine botulique préformée dans un aliment contaminé. Il s'agit toujours de produits alimentaires conservés et jamais de produits frais. Le botulisme infantile résulte d'une toxi-infection à *C. botulinum*. Du fait d'un développement incomplet de la flore digestive ou d'une flore non complètement fonctionnelle chez les nouveau-nés et jeunes enfants, *C. botulinum* peut se multiplier dans leur intestin grêle et

<i>Clostridium</i>	groupe I	groupe II	groupe III	<i>C. argentinense</i>	<i>C. butyricum</i>	<i>C. baratii</i>
Toxine	A, B, E	B, E, F	C, D	G	E	F
Protéolyse	+	-		+	-	
Lipase		+			-	
Principales propriétés	spores très thermo-résistantes	croissance à basse température	croissance optimale vers 40° C			
botulisme	humain		animal		humain, animal ?	

Les neurotoxines botuliques ont les mêmes propriétés pharmacologiques. Elles agissent aux extrémités des fibres nerveuses cholinergiques, motoneurones et neurones du système autonome (parasymphatique), en bloquant la libération d'acétylcholine par protéolyse de protéines (SNARE) impliquées dans la neuroexocytose. Il s'ensuit une paralysie flasque, ainsi que des dysfonctionnements du système nerveux autonome (diminution des sécrétions, mydriase, constipation, troubles du rythme cardiaque). La toxine botulique A est la plus puissante de toutes les toxines connues. La dose létale minimale chez l'homme par voie orale est estimée à 1 ng/kg. De ce fait, elle est considérée

produire *in situ* de la toxine botulique. Cette forme de toxi-infection est aussi rencontrée chez certains adultes, notamment chez ceux ayant subi une chirurgie digestive ou souffrant d'un déséquilibre de flore digestive. Une troisième forme de botulisme concerne le botulisme par blessure, à l'instar du tétanos, qui sévit actuellement chez les personnes s'injectant des drogues¹.

La toxine botulique est aussi un médicament très utilisé pour traiter des dystonies, myoclonies (blépharospasme, torticolis rebelle, paralysie hémifaciale...) et des troubles dysautonomiques. Elle a également des applications en cosmétologie.

¹ L'incidence du botulisme par voie oculaire est très faible. En plus de 20 ans d'expérience sur le botulisme, l'auteur n'a eu connaissance que d'un cas de botulisme par voie oculaire. Il s'agissait d'une personne qui avait ouvert une conserve de soupe de poisson industrielle en emballage «tetrapack». Du fait que la boîte était gonflée, cette personne, en l'ouvrant, avait reçu des projections sur le visage et notamment aux yeux. Elle n'avait pas consommé le produit et avait développé une forme bénigne de botulisme.

² Unité de recherches et d'expertises Bactéries anaérobies et toxines, Institut Pasteur.

VIE DE L'ASSOCIATION

I. REPORT DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2007

Plusieurs dispositions adoptées par le Conseil d'Administration lors de sa séance du 27 février 2007 nécessitent une modification des statuts de notre Association et leur acceptation en Assemblée générale extraordinaire.

Les délais de préparation des nouveaux statuts et leur soumission à la Direction de l'Institut Pasteur, empêchent que l'Assemblée générale se déroule, comme prévu, le vendredi

27 avril prochain. Elle se tiendra donc au **2^{ème} semestre 2007**, à une date qui vous sera précisée dès que possible.

Nous vous prions de bien vouloir excuser ce contre temps, en souhaitant qu'il n'entraîne pas pour vous de conséquences fâcheuses et nous espérons avoir le plaisir de nous rencontrer dans quelques mois à Paris à notre prochaine réunion annuelle.

II. CONFÉRENCE RÉGIONALE EN BRETAGNE ARMORICAINE (RAPPEL)

VANNES : VENDREDI 12 OCTOBRE 2007

- Hôtel Mercure, Parc du Golfe -

(Accès à partir de la voie express : Vannes Sud – Parc des Expositions)

ACTUALITÉS MICROBIOLOGIQUES

PROGRAMME

- **10:00 - 10:25** : Accueil, Salle de séminaire de l'hôtel Mercure Vannes Aquarium
- **10:25 - 10:30** : Mot du Président
- **10:30 - 11:15** : Les *Campylobacter* : de la fourche à la fourchette
Docteur **Philippe FRAVALO** (AFSSA PLOUFRAGAN, SAINT-BRIEUC) Responsable de l'équipe Hygiène et qualité des produits avicoles et porcins, Laboratoire National de Référence pour les *Campylobacter*
- **11:30 - 12:15** : *Quoi de neuf chez les Salmonella ?*
Docteur **François-Xavier WEILL** (INSTITUT PASTEUR) Corresponsable du Centre National de Référence des *Salmonella*
- **12:30 - 13:45** : Déjeuner, restaurant Le Dauphin, hôtel Mercure
- **14:00 - 14:45** : Toxi-infections alimentaires à *Escherichia coli* (titre à préciser)

Docteur **Yves GERMANI** (INSTITUT PASTEUR)
Chargé de Recherche, Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire

- **15:00 - 15:45** : Gastro-entérites virales : pathogénèse et impact environnemental
Docteur **Soizik LE GUYADER** (IFREMER, NANTES)
Chargée de Recherche, Laboratoire National de Référence pour la Microbiologie des Coquillages
- **16:00** : Pause-café
- **16:15 - 17:00** : Arbovirus tropicaux : risque de transmission en zone tempérée
Professeur **Claude CHASTEL** (UNIVERSITÉ de BREST)
Département de Microbiologie de la Faculté de Médecine
- **17:15 - 18:00** : La résistance aux antibiotiques : une maladie émergente
Professeur **Patrice COURVALIN** (INSTITUT PASTEUR)
Responsable du Centre National de Référence des Antibiotiques

PROGRAMME COMPLÉMENTAIRE :

———— Samedi 13 et dimanche 14 octobre 2007 ————

- **10h30** : mini croisière sur le Golfe du Morbihan
- **12h30** : déjeuner restaurant Locmariaquer
- **14h30** : visite guidée du site mégalithique de la Table des Marchands
- **16h00** : circuit touristique car (La Trinité/mer, Carnac), base 20 personnes

- **18h00** : retour aux hôtels à Vannes
Dîner libre

———— Dimanche 14 octobre 2007 ————

- **10h00 - 11h30** : visite guidée de la ville médiévale de Vannes
Déjeuner libre.

Bulletins d'inscription et de réservation hôtelière disponibles au secrétariat de l'AAEIP
(inscriptions avant le 30/04/2007)

III. DÉLÉGATION DE L'AAEIP AU BRÉSIL

Vous avez reçu, au printemps 2006, un questionnaire concernant l'intérêt de mettre en place des délégué(e)s (régionaux ou nationaux) pour dynamiser notre Association. Nos collègues brésiliens nous ont fait savoir qu'ils y étaient favorables et qu'ils avaient choisi

Sylvio Celso GONÇALVES DA COSTA
Chef du Département de Protozoologie
Institut Oswaldo Cruz (Rio de Janeiro)⁽¹⁾
comme délégué national.

Nous sommes très heureux de le féliciter de cette désignation qui témoigne d'une grande marque de confiance de la part de ses collègues et nous le remercions d'avoir accepté.

Sa mission consistera à stimuler la vitalité de notre Association sur le territoire brésilien et notamment :

- maintenir et développer les contacts entre tous les anciens pastoriens,

- initialiser et organiser des journées scientifiques ou des rencontres conviviales entre Anciens Élèves et Stagiaires de l'Institut Pasteur,
- attirer vers notre Association les Anciens Élèves et Stagiaires non encore membres de l'AAEIP,
- contribuer à promouvoir la culture pastorienne.

Il s'agit là d'une lourde charge qui impliquera la contribution de nombreuses bonnes volontés et nous apporterons à **Sylvio Celso GONÇALVES DA COSTA** tout le soutien possible malgré la distance.

Nous suivrons avec beaucoup d'intérêt les actions conduites par cette première délégation mise en place par notre Association et nous lui souhaitons un franc succès.

Bonne chance, Sylvio Celso !

¹ Tél./Fax : 55 21 2560 6572 - E-mail : sycosta@ioc.fiocruz.br

IV. VIE DES AUTRES COMMISSIONS

A. STAGES « REGAIN » 2006-2007 (*Rappel*)

- Diagnostic prénatal des infections virales et des infections virales néonatales. 1/2 journée, sur rendez-vous. *Pr. Pierre LEBON Service de Virologie, Hôpital Cochin-Saint Vincent de Paul*
- 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 11 janvier 2007, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveau membre de l'Association :

- Greta CABURLOTTO, scientifique de nationalité italienne, cours «Circulation des agents pathogènes et maîtrise du risque» (2005),
- Florian GEORGESCAULD, scientifique, cours «Biochimie des protéines» (2005),
- Ruddy MONTANDON, scientifique, cours «Immunologie approfondie» (2006)
- Bin SU, scientifique de nationalité chinoise, cours «Virologie fondamentale» (2006).

C. BULLETIN

Le thème des articles scientifiques du prochain numéro sera «**Inflammation**».

D. ACTIVITES CULTURELLES

- **Voyage au Brésil** en 2008 : l'AAEIP a reçu plus de 50 manifestations d'intérêt pour cette destination. Un programme détaillé vous sera proposé en temps voulu.

E. ENTRAIDE

1. Parts de laboratoire

- Médecin biologiste-anapathologiste (AAEIP) cède, pour juillet 2007, 33 % des parts SEL (2 sites, 4 directeurs). Ecrire à l'AAEIP qui transmettra.
- TOULOUSE, cause retraite, BIOLOGISTE vend ses parts (20 %) dans 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 bain,) - (7 personnes) à Montchavin - La Plagne, au pied des pistes, près des commerces (tv couleur, lave-vaisselle, four électrique). Prix agence moins 20 % Tél. 03 83 27 20 56.
- Loue studio : salle de séjour avec kitchenette + cabine + couloir + salle de bain + 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%. Tél. 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.

V. ILS NOUS ONT QUITTÉS

Nous avons la tristesse de faire part du décès de :

- Madame **Françoise-Edmée MAURIN**, née **DUVAL-ARNOULD**, survenu le février 2007 ; Madame MAURIN était l'épouse du Professeur Jacques MAURIN, ancien Conseiller et Trésorier de l'AAEIP,

- Docteur **Gabriel MICHEL** (cours IP 1976-77) survenu le 17 août 2006.

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

VI. NOTICE NÉCROLOGIQUE

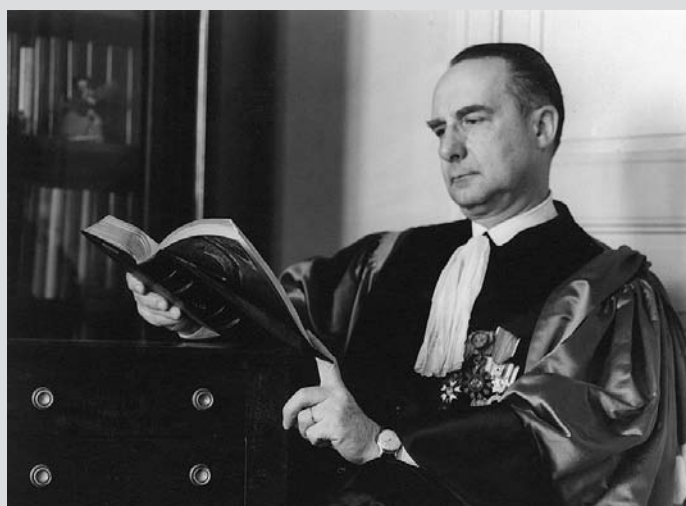
Jean, François BRISOU (1909-2006)

Le professeur Jean BRISOU a quitté ce monde le 7 novembre 2006, à l'Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne à Toulon. Après une longue vie consacrée à la science et à la culture, ce bactériologiste de renom s'endormait comme il le souhaitait, dans l'établissement témoin de son début de carrière et théâtre de ses derniers travaux sur l'adhérence des bactéries.

Descendant de maîtres de forges, il voit le jour le 6 octobre 1909, dans le hameau de Sérigné, sur la commune de La Bouexière, en Ille-et-Vilaine. Après des études à Rennes, il commence son cursus médical à Paris et se présente au concours d'entrée à l'Ecole principale du Service de Santé de la Marine, à Bordeaux, qu'il intègre en octobre 1929.

En décembre 1933, il soutient successivement sa thèse universitaire de sciences traitant de l'*Action des dérivés monohalogénés de l'acide acétique sur la fermentation des tissus normaux et cancéreux* et sa thèse de médecine intitulée *Recherches sur l'état de contamination des huîtres livrées à la consommation bordelaise*. Ce double doctorat est une réussite peu commune et sa carrière de biologiste est déjà ébauchée. Il complète sa formation à l'Ecole d'Application de l'hôpital maritime Sainte-Anne à Toulon pendant le premier semestre de 1934, avant de rejoindre sa première affectation à Brest. En 1935, il reçoit le prix Foullioy de médecine navale pour ses travaux sur la fièvre typhoïde dans le Finistère et fait un premier séjour en Tunisie qu'il met à profit pour étudier les *Salmonella* du lac de Bizerte.

De 1937 à 1939 à Saigon, Jean BRISOU consacre ses après-midi à la bactériologie, dans le laboratoire fondé par



Professeur Jean BRISOU, un biologiste passionné des Sciences, Arts et Belles-Lettres (1970).

Albert CALMETTE en 1891. Dans cet Institut Pasteur dirigé par Jean MESNARD, il travaille sous la direction de DELBOVE. Celui-ci est en relation avec Arthur FELIX, chercheur autrichien établi à Londres à cette époque. Les chercheurs de l'Institut Pasteur de Saigon sont ainsi parmi les premiers à étudier le sérodiagnostic des affections typhoïdiques et envoient les souches locales, particulièrement virulentes, à FELIX lui-même. Jean BRISOU y rencontre madame Camille LATASSE¹ et devait confier plus tard à son agrégé François DENIS «*je me*

souviens encore du jour où j'ai eu l'honneur d'être présenté à M. YERSIN qui me tendit la main».

Après quelques «aventures» entre Toulon et Alger où se replie provisoirement le Centre d'études de la marine, il est nommé à Oran en avril 1941. Il y dirige le laboratoire de bactériologie de l'hôpital de l'armée de terre Baudens où il met au point une technique de fixation du complément pour le diagnostic du typhus. Responsable départemental de l'hygiène, il participe aux grandes campagnes de vaccination, en particulier contre le typhus qui fait des ravages, jusque dans le Sud algérien. Les troupes alliées ayant reconquis la Tunisie, il devient, en mars 1944, l'adjoint d'Emile MAGROU au laboratoire, ainsi qu'au service des contagieux, de l'hôpital maritime de Sidi-Abdallah. Les Américains nous ont apporté deux molécules miracles, la pénicilline et le D.D.T., que Jean BRISOU va avoir l'occasion d'expérimenter. La première se montre très efficace sur la fièvre récurrente à poux qui sévit en bouffées épidémiques, mais reste sans effet sur la peste qui vient de parcourir l'Afrique du Nord et fait son apparition sur

¹ Qui épousera le Docteur Pierre DOROLLE en 1946.

les bords du lac de Bizerte. Heureusement, les sulfamides règlent une partie du problème². Le second composé, utilisé en pulvérisations intra-domiciliaires et en épandages par aéronef, prouve son efficacité dans la lutte contre le paludisme. Le 2 avril 1945, il est promu au grade de médecin principal et, cette même année, il est décoré du *Nicham Iftikar* et reçoit la Médaille des épidémies.

La guerre vient de se terminer et Jean BRISOU est autorisé à suivre le «grand cours» de l'Institut Pasteur pendant le premier semestre 1946. Il rassemble ses nombreuses études en un ouvrage de synthèse, intitulé *Entérobactéries pathogènes*³, le premier du genre au monde, aux dires même du professeur F. KAUFFMANN du *Statens Serum Institut* de Copenhague⁴. Cette monographie reçoit le prix Clarens de l'Académie de médecine.

Il effectue un troisième séjour en Tunisie, avant un retour définitif en métropole en 1948. Nommé capitaine de compagnie à l'école de Santé navale à Bordeaux, il prépare l'agrégation du service de santé de la marine et donne un nouvel élan au laboratoire de biologie de l'établissement où il poursuit ses travaux sur les *Pseudomonas* et sur les formes L des bactéries. Professeur de bactériologie et d'hygiène navale en 1951 à Toulon, médecin en chef de 2^e classe le 1^{er} avril 1952, il quitte le service actif en avril 1953. Il assurera quelques périodes de réserve, comme membre de jurys d'agrégation militaire, ce qui lui vaudra d'être promu médecin en chef de 1^{re} classe le 1^{er} octobre 1964.

Après quelques intermèdes dans le secteur privé, Jean BRISOU poursuit une carrière universitaire à Poitiers. Le 18 juin 1957, il soutient, en Sorbonne et sous la direction du professeur A.R. PREVOT, une thèse de sciences d'état intitulée *Contribution à l'étude de la famille des Pseudomonadaceae*. Il définit le genre *Acinetobacter* qui est retenu par la nomenclature internationale. Il devient maître de conférence, agrégé de bactériologie à l'école de médecine de Poitiers. Celle-ci s'élevant au rang de plein exercice, Jean BRISOU est nommé hospitalo-universitaire et titulaire de chaire en 1963. En souvenir de ses séjours en Tunisie, il donne le patronyme de Charles NICOLLE à son laboratoire. C'est en 1965 qu'il met au point et publie une microméthode de diagnostic des bactéries par les «instantanés enzymatiques», concept utilisé par d'autres sous forme de «plaques API».

Parallèlement, il crée un laboratoire de bactériologie marine au Centre de recherches et d'études océanographiques de La Rochelle, pour y étudier la circulation des bactéries en mer, l'halophilie grâce aux prélèvements envoyés du lac Assal, près de Djibouti, et la biosynthèse du benzopyrène par les anaérobies. A cette époque, il est membre de la Commission spécialisée dans l'étude de la pollution des milieux marins et effectue plusieurs missions pour le compte de l'OMS. Plus tard, il dirigera la section de microbiologie de la Commission internationale d'études scientifiques de la Méditerranée, (CIESM), dont le siège est à Monaco. Le 11 mars 1988, S.A.S. le Prince Héréditaire Albert de Monaco lui remet, à Paris, les insignes d'officier de l'Ordre Culturel de la Principauté.

Ses nombreux travaux sont à la source de plusieurs ouvrages parmi lesquels : *La microbiologie du milieu marin* (1955), *Techniques d'enzymologie bactérienne* (1971), *Hygiène de l'environnement maritime* et *Techniques de surveillance de l'environnement maritime* en collaboration avec François DENIS (1978 et 1980). Ayant démissionné de ses fonctions à l'université de Poitiers en 1975, Jean BRISOU se retire à Toulon où il continue, au laboratoire de l'hôpital Sainte-Anne, ses recherches sur l'adhérence des bactéries. Sollicité par des collègues américains, il concrétise son concept de *débusquement* des bactéries dans *Biofilms. Methods for enzymatic release of microorganisms*⁵ ; c'est en 1995, il a quatre-vingt-six ans.

Chevalier de la Légion d'Honneur en 1948, il est promu officier de l'Ordre National du Mérite en 1968 et officier des Palmes Académiques. En 1965, il est lauréat de l'Académie vétérinaire et l'Institut de France lui décerne le prix Claude Berthault. Elu, en 1972, membre correspondant de l'Académie de médecine dans la quatrième division, il est admis à l'honorariat en 1997. En 1978, l'Académie du Var lui «confie un fauteuil» avant de le recevoir comme membre émérite en 2002.

Bactériologiste, Jean BRISOU s'est montré, depuis son enfance, un passionné de la nature. Spécialiste du monde microbien, il reste, par nombre de ses travaux, un pionnier en matière de protection de l'environnement marin. Il a su tracer la route à son fils aîné Bernard et à son petit-fils aîné Patrick qui tous deux, issus de l'école de Santé navale, ont bénéficié à leur tour de l'enseignement de l'Institut Pasteur.

Bernard BRISOU

² BRISOU Jean, F. La peste à Ferryville-Sidi Abdallah (Tunisie) en 1944-1945. *Bull. AAEIP*, 1995, n°145, 16-19.

³ BRISOU Jean, F. Entérobactéries pathogènes. Coliformes - Proteus - Salmonella - Shigella. Etude générale - Applications à la clinique et au laboratoire. Monographie de la Revue de Médecine navale. Masson Ed., Paris, 1946, 167 p.

⁴ BRISOU Bernard. Pasteur, le début de son institut et le Service de Santé des Armées. *Bull. AAEIP*, 1996, n°147, 41-49.

⁵ BRISOU Jean, F. *Biofilms. Methods for enzymatic release of microorganisms*. CRC Press, Boca-Raton Ed., New York, 1995, 204 p.

VII. 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 ainsi que les numéros qui font suite à cet index. 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.

VIII. AVANTAGES POUR NOS ADHÉRENTS

• CARTES DE REDUCTION 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 rapporter aussi rapidement que possible afin qu'un autre membre puisse en bénéficier, l'AAEIP ne disposant que d'une carte pour chaque grand magasin.

• ACCES GRATUIT A LA MEDIATHEQUE

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.

IX. MONTANT DES COTISATIONS

La cotisation et l'abonnement au Bulletin sont **indissociables**. Leur montant pour **2007** (*inchangé par rapport à 2006*) a été arrêté lors de l'Assemblée générale du 24 juin 2006 :

Cotisation : Membre actif : 68 € ; Retraité : 56 € ; Couple non retraité : 82 € ; Couple retraité : 66 € ; Tarif **étudiant non titulaire d'un emploi rémunéré et sur présentation de la carte d'étudiant** : cotisation libre à partir de 5 €.

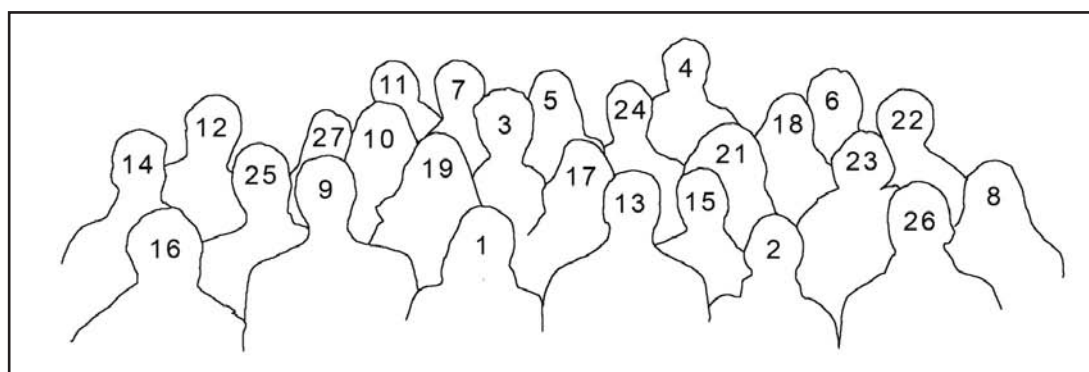
JE RÈGLE MA COTISATION RAPIDEMENT POUR AGIR EN ADHÉRENT RESPONSABLE. ET VOUS ?

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

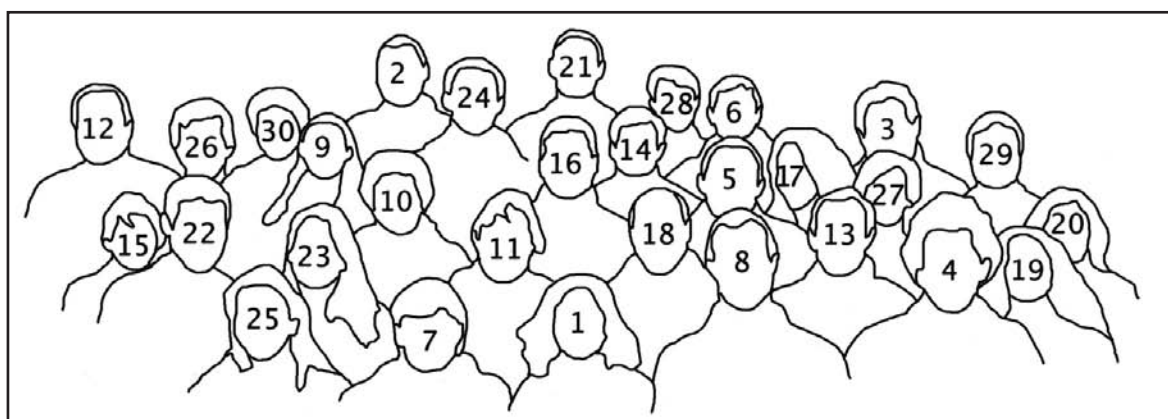
■ LES ÉLÈVES DU COURS «BIOLOGIE MOLÉCULAIRE DE LA CELLULE» ET LEURS ENSEIGNANTS - 9 JANVIER - 3 FÉVRIER 2006 -



- | | | |
|--------------------------|----------------------------------|------------------------------|
| 1. ALMONACID Maria | 10. CHADRIN Anne | 19. LLARRULL Maria Soledad |
| 2. AUGUSTE Aurélie | 11. CHAVRIER Philippe [Curie] | 20. LOUVARD Daniel (absent) |
| 3. BAFFET Alexandre | 12. ENNINGA Jost [IP] | 21. MOUBARAK Rana [IP] |
| 4. BAQUIE Mathurin | 13. GAUDINEAU Benoît | 22. POPOFF Vincent [Curie] |
| 5. BARRIERE Charlotte | 14. HAVAS Istvan | 23. ROCANCOURT Murielle [IP] |
| 6. BEN ABDELJELIL Nawel | 15. HEINIS Mylène | 24. ROMDHANE Monia |
| 7. BOUZAFFOUR Mohamed | 16. KARSENTI Eric ^(*) | 25. SCHALPER Kurt |
| 8. BRAS Marlène [IP] | 17. LATRECHE Lynda | 26. TRAN VAN NHIEU Guy [IP] |
| 9. BRUZZONE Roberto [IP] | 18. LEBUHOTEL Céline | 27. ZURZOLO Chiara [IP] |

^(*) Enseignants

**■ LES ÉLÈVES DU COURS «INFORMATIQUE EN BIOLOGIE»
ET LEURS ENSEIGNANTS**
- 9 JANVIER - 28 AVRIL 2006 -

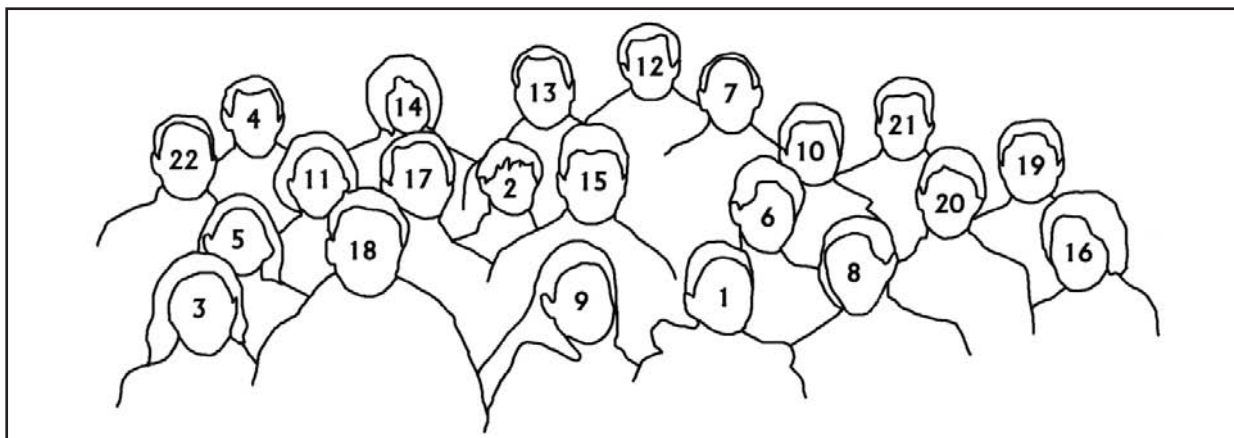


1. Simona ANDRESCU
2. Ibrahima BABER
3. Marc BAUDOIN
4. Pascal BOCHET
5. Philippe BOUIGE
6. Bernard CAUDRON
7. Laurence DESPONS
8. Éric DEVEAUD
9. Dorothee DIOGO
10. Cécile FAIRHEAD

11. Laurence FRAGNER
12. Lionel FRANGEUL
13. Serge GARBAY
14. Joëlle GELLIN
15. Florence HANTRAYE
16. Issam HMILA
17. Catherine JORGE
18. David LAGORCE
19. Catherine LETONDAL
20. Corinne MAUFRAIS

21. Bertrand NÉRON
22. José OSORIO Y FORTERA
23. Céline PIERLOT
24. François PIUMI
25. Blandine ROBIN
26. Thierry ROSE
27. Katja SCHUERER
28. Antoine TALY
29. Jean-Philippe TAMBY
30. Maria TCHOUMAKOV

**■ LES ÉLÈVES DU COURS «MYCOLOGIE MÉDICALE»
ET LEURS ENSEIGNANTS
- 27 FÉVRIER - 7 AVRIL 2006 -**



1. **AGUIR** Nawel (*Tunisie*)
2. **ALMOUSSA** Murielle [IP]
3. **AOUFI** Sarra (*Maroc*)
4. **DANNAOUI** Eric [IP]
5. **DESNOS** Marie
6. **DROMER** Françoise [IP]
7. **GANTIER** Jean-Charles [IP]
8. **GARCIA HERMOSO** Dea [IP]
9. **HOANG** Tuong Glao (*Vietnam*)
10. **HOINARD** Damien [IP]
11. **IBISCH** Catherine

12. **LORTHOLARY** Olivier [IP & Hôp. Necker/Paris]
13. **MARES** Mihai (*Roumanie*)
14. **MOR** Melrav (*Israël*)
15. **MOUTAJ** Redouane (*Maroc*)
16. **NUGUES** Viviane [IP]
17. **PFAFF** Alexander (*Allemagne*)
18. **PIHET** Marc
19. **PUIME** Carlos Andrés (*Uruguay*)
20. **RAOULX** Dorothée [IP]
21. **SILVA** Victor (*Chili*)
22. **TLIGUI** Houssain (*Maroc*)

II. THÈSES PRÉPARÉES ET SOUTENUES A L'INSTITUT PASTEUR

- du 18 décembre 2006 au 26 février 2007 -

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité, laboratoire ou groupe dans lequel la thèse a été préparée	Département
BAJARD Lola	Des séquences régulatrices du gène Myf5 aux facteurs en amont de la détermination myogénique chez l'embryon de souris (12/01/2007)	Biologie moléculaire du développement	Biologie du développement
BESSON Morgane	Rôle des récepteurs nicotiniques neuronaux de l'acétylcholine dans la dépendance à la nicotine (18/12/2006)	Récepteurs et cognition	Neurosciences
MOUBARAK Rana	Caractérisation de la voie de mort cellulaire programmée induite par le dommage à l'ADN. Rôles de PARP-1, calpaine, Bax et AIF (24/01/2007)	Apoptose et système immunitaire	Immunologie

III. RECHERCHE

A. MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN : LES LEÇONS DE SHIGELLA

La bactérie *Shigella flexneri*, responsable de la shigellose ou dysenterie bacillaire, agit par invasion des cellules intestinales. Des chercheurs de l'Institut Pasteur¹ associés à l'Inserm viennent de montrer comment cette bactérie module la réponse inflammatoire au niveau de ces cellules pour assurer sa survie. En décryptant les mécanismes en jeu, ils pointent des cibles thérapeutiques nouvelles, ouvrant la voie à la recherche de nouvelles générations d'anti-inflammatoires et d'immunomodulateurs. Ainsi, l'étude d'une maladie bactérienne pourrait servir à terme au traitement de maladies telles que la recto-colite hémorragique ou la maladie de Crohn. Site web :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/06shigella.htm> (BIP 15/12/2006).

B. IDENTIFICATION D'UN NOUVEAU GÈNE ASSOCIÉ À L'AUTISME

Une équipe de l'Institut Pasteur² vient d'identifier un nouveau gène impliqué dans l'autisme. Le rôle clé de ce gène dans l'organisation des connections neuronales apporte de nouvelles informations sur ce trouble du développement atteignant les jeunes enfants, et dont l'origine demeure encore mystérieuse. Ces travaux sont publiés en avant-première sur le site de la revue *Nature Genetics*. Site web :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/06SHANK.htm> (BIP 22/12/2006).

C. TUBERCULOSE : LE BACILLE SE REFUGIE DANS LES CELLULES ADIPEUSES

Une équipe de l'Institut Pasteur³ vient de montrer comment le bacille de la tuberculose est capable de se réfugier à l'abri de toute attaque dans les cellules graisseuses de l'organisme. Protégé dans ces cellules, même des antibiotiques les plus puissants, le redoutable pathogène est susceptible de rester en dormance, gardant le potentiel de se réveiller, même de nombreuses années plus tard. Cette découverte, publiée dans *PLoS ONE*, jette un nouveau regard sur les stratégies de lutte contre la tuberculose. Une éradication complète du bacille de l'organisme infecté devrait donc prendre en compte l'existence de ces cellules réservoir. Site web :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/06Adipeuses.htm> (BIP 22/12/2006).

D. SUR LA PISTE D'UN VACCIN CONTRE LE STREPTOCOQUE B

Les streptocoques B sont une des toutes premières causes d'infections chez le nouveau-né, provoquant pneumonies, septicémies ou méningites. Des chercheurs portugais et une équipe de l'Institut Pasteur⁴ associée au CNRS viennent d'identifier une protéine de la bactérie qui lui permet de coloniser son hôte en modulant le système immunitaire. Pour les chercheurs, qui publient cette étude dans *Journal of Immunology*, la protéine identifiée est un candidat possible pour la mise au point d'un vaccin contre le streptocoque B. Site web :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07streptoB.htm> (BIP 02/02/2007).

¹ Unité de Pathogénie microbienne moléculaire, dirigée par Philippe SANSONETTI.

² Groupe Génétique humaine et fonctions cognitives, dirigé par Thomas BOURGERON.

³ Unité de Génétique mycobactérienne, dirigée par Brigitte GICQUEL.

⁴ Unité de Biologie des bactéries pathogènes à Gram-positif, dirigée par Patrick TRIEU-CUOT.

E. NOUVELLES RECOMMANDATIONS CONTRE UNE INFECTION OPPORTUNISTE MAJEURE : LA CRYPTOCOCCOSE

La cryptococcose occupe le deuxième rang des infections opportunistes fatales chez les patients infectés par le virus du sida (VIH) et profondément immunodéprimés. Une étude prospective multicentrique, publiée dans PLoS Medicine, a été menée en France par des chercheurs de l'Institut Pasteur⁵ et du CNRS chez des patients atteints par cette infection. Elle met en évidence un certain nombre de facteurs de sévérité de la maladie, comme le sexe du patient ou le sérotype infectant. Au vu des résultats, les auteurs proposent une modification dans la prise en charge thérapeutique des personnes souffrant de cryptococcose. Site web :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07crypto.htm> (BIP 09/02/2007).

F. VIRULENCE DU BACILLE DE LA PESTE : UN "VIRUS" EN CAUSE...

Au Moyen-Âge, la peste a décimé en moins de trois ans près d'un tiers de la population européenne. Pourquoi le bacille de la peste est-il si pathogène ? Des chercheurs de l'Institut Pasteur⁶ viennent de découvrir un des éléments à l'origine de cette extrême virulence : l'infection d'une forme ancestrale du bacille

par un virus bactérien (phage). Pour les spécialistes de la peste, maladie actuellement réémergente dans plusieurs régions du monde, cette découverte est une étape-clé dans la compréhension des mécanismes de pathogénicité spécifiques au bacille pesteux et, à terme, dans la mise au point de méthodes de lutte efficaces. Site web :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07peste.htm>

G. HISTOIRE EVOLUTIVE DE SALMONELLA TYPHI

Une vaste étude de génétique des populations de *Salmonella typhi* a été lancée par des chercheurs du Max Planck Institute de Berlin et par François Xavier WEILL et Sylvain BRISE de l'unité de biodiversité des bactéries pathogènes émergentes⁷ (également Centre National de Référence des Salmonella et Centre collaborateur de l'OMS) en collaboration avec le Wellcome Trust Sanger Institute et plusieurs centres en Asie, notamment l'Institut National d'Hygiène et d'Epidémiologie à Hanoï, membre du Réseau International des Instituts Pasteur. Les chercheurs ont identifié une souche ancestrale apparue entre -10.000 et -43.000 ans, à l'époque des chasseurs-cueilleurs dont les représentants existent encore de nos jours sur plusieurs continents. Ceci suggère que la bactérie se serait maintenue au départ au sein de petites populations malgré sa virulence (Campus 2007).

IV. INTERNATIONAL

A. 38^{ème} CONSEIL DES DIRECTEURS DU RIIP

Le 38^{ème} Conseil des directeurs du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) organisé par l'Institut National d'Hygiène et d'Epidémiologie (Hanoi) a eu lieu au Vietnam les 25 et 26 novembre 2006. Il a réuni les 30 directeurs des Instituts Pasteur du RIIP ainsi qu'un représentant de la Fiocruz (Brésil), institution correspondante du Réseau.

Jean-Louis SARTHOU, directeur de l'Institut Pasteur du Cambodge, a été élu Vice-président du Conseil des directeurs et Président du bureau exécutif.

Pour chaque région du RIIP, un directeur représentant et son suppléant ont été élus au bureau exécutif :

- Afrique : Mireille DOSSO, IP Côte d'Ivoire ; suppléant Philippe MAUCLERE, IP Dakar
- Amériques : Ronald PERRAUT, IP Guadeloupe ; suppléant Jacques MORVAN, IP Guyane
- Asie-Pacifique : Paul MARTIN, IP Nouvelle-Calédonie ; suppléante Mme NGUYEN THI KIM TIEN, IP Ho-Chi-Minh-Ville
- Europe : Anatoly ZHEBRUN, IP Saint-Petersbourg ; suppléant Ernesto DI MAURO, IP - Fondation Cenci Bolognetti
- Maghreb-Iran : Abdolhossein ROUHOLAMINI NAJAFABADI, IP Iran ; suppléant Abdeladhim BEN ABDELADHIM, IP Tunis (BIP 8/12/2006).

B. INAUGURATION DE L'INSTITUT PASTEUR DE MONTEVIDEO

L'Institut Pasteur de Montevideo a été inauguré le 8 décembre 2006, par S. E. Monsieur Tabaré VASQUEZ, président de la République orientale d'Uruguay, accompagné de plusieurs membres du gouvernement, ainsi que par Mme Brigitte GIRARDIN, ministre déléguée à la Coopération, au développement et à la francophonie. Michèle BOCCOZ, directrice des Affaires internationales, a représenté l'Institut Pasteur. Site web : http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/06inauguration_IPMontevideo.htm (BIP 8/12/2006).

C. SIGNATURE D'UN ACCORD RELATIF A LA CREATION DE L'INSTITUT PASTEUR DU LAOS

Un accord de coopération générale relatif à la création de l'Institut Pasteur du Laos a été signé le 30 novembre 2006 à Vientiane (Laos) entre le Ministère de la Santé de la République Démocratique Populaire du Laos, représenté par Monsieur le Docteur Pommek DALALOY, Ministre de la Santé, et l'Institut Pasteur, représenté par Monsieur François AILLERET et Madame Michèle BOCCOZ, en présence de l'Ambassadeur de France et du Directeur de l'Agence Française pour le Développement (AFD). Site web : <http://www.pasteur-international.org/Actualite/riip-info/archives/msg00240.html> (BIP 15/12/2006).

⁵Unité de Mycologie moléculaire, Centre National de Référence Mycologie et Antifongiques, dirigée par Françoise DROMER.

⁶Unité des Yersinia, dirigée par Elisabeth CARNIEL.

⁷Dirigée par Patrick GRIMONT.

D. FONDS DU MINISTÈRE DE LA SANTÉ POUR LA RÉGION AFRIQUE

Le Ministère de la santé français a annoncé qu'il engagerait prochainement des fonds à hauteur de 2,7 millions d'euros pour le renforcement des Instituts Pasteur de la région Afrique. Ce budget sera dédié au développement des actions de surveillance des souches virales circulantes, et financera en particulier des travaux de recherche sur la grippe aviaire et la construction d'un laboratoire de biosécurité de niveau P3 à Bangui (République Centrafricaine). Il se répartira entre le centre Pasteur du Cameroun, le Centre de recherches médicales et sanitaires (CERMES, Niger), et les Instituts Pasteur de Bangui, de Dakar (Sénégal), de la Côte d'Ivoire et de Madagascar.

E. UN PROGRAMME POUR LUTTER CONTRE LES MÉNINGITES EN AFRIQUE

Le Ministère des affaires étrangères vient d'allouer une subvention de 955.000 euros pour un Fonds de Solidarité Prioritaire Méningites, visant à fournir un appui à la recherche sur les méningites bactériennes aiguës en Afrique sahélienne. Ce programme rassemble des équipes de recherche du Burkina-Faso, du Centre de recherches médicales et sanitaires (CERMES, Niger) et de l'Institut National de Recherche en Santé publique du Mali. Il sera mené en collaboration avec l'Institut Pasteur à Paris et l'Agence de médecine préventive (AMP), et impliquera également le Centre Pasteur du Cameroun, le CNR Méningites de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire et le laboratoire de bactériologie de l'Institut Pasteur de Bangui.

V. DÉCISIONS ET NOMINATIONS

A. DÉCISIONS DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Lors de sa séance du 12 décembre 2006, le Conseil d'Administration, sur proposition de la Directrice générale, et après avis du Conseil Scientifique, a prononcé :

1) la **transformation en Unités des unités postulantes** suivantes à compter du 1^{er} janvier 2007 :

- Analyse d'images quantitative, dirigée par **Jean-Christophe OLIVO-MARIN**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, dans le département de Biologie cellulaire et infection.
- Biochimie des interactions macromoléculaires, dirigée par **Daniel LADANT**, Directeur de recherche au CNRS, dans le département de Biologie structurale et chimie.
- Biologie et génétique du paludisme, dirigée par **Robert MENARD**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, dans le département de Parasitologie et mycologie.
- Biologie et pathogénicité fongiques, dirigée par **Christophe d'ENFERT**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, dans le département de Génomes et génétique.
- Génétique moléculaire des Bunyavirus, dirigée par **Michèle BOULOY**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, dans le département de Virologie.
- Interactions moléculaires flavivirus-hôte, dirigée par **Philippe DESPRES**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, dans le département de Virologie.
- Signalisation des cytokines, dirigée par **Sandra PELLEGRINI**, Directeur de recherche à l'Inserm, dans le département d'Immunologie.

Le premier mandat de ces unités viendra à échéance le 31 décembre 2010.

2) la transformation de l'**unité postulante** de recherche et d'expertise Bactéries anaérobies et toxines en **unité de recherche et d'expertise** à compter du 1^{er} janvier 2007, dont le premier mandat viendra à échéance le 31 décembre 2010.

Cette unité est dirigée par **Michel-Robert POPOFF**, Chef de

laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Microbiologie.

3) la **création des unités postulantes** suivantes à compter du 1^{er} janvier 2007 :

- Biologie des Spirochètes, dirigée par **Mathieu PICARDEAU**, Chargé de recherche à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Microbiologie.
- Biologie des virus entériques, dirigée par **Florence COLBERE-GARAPIN**, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Virologie.
- Génétique évolutive humaine, dirigée par **Lluís QUINTANA-MURCI**, Chargé de recherche au CNRS, et rattachée au département de Génomes et génétique.
- Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques, dirigée par **Uwe MASKOS**, Chargé de recherche à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Neurosciences.

Le premier mandat de ces unités viendra à échéance le 31 décembre 2010 (BIP 22/12/2006).

B. JACQUES LOUIS RESPONSABLE PAR INTERIM DE L'UNITÉ DE BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE DES INSECTES

Charles ROTH faisant valoir ses droits à la retraite, la responsabilité par intérim de l'unité de Biochimie et biologie moléculaire des insectes est confiée, à compter du 1^{er} avril 2007, à **Jacques LOUIS**, Professeur à l'Institut Pasteur et directeur du département de Parasitologie et mycologie.

C. L'INSTITUT PASTEUR ET SERONO INAUGURENT UNE CHAIRE PROFESSORALE EN VIROLOGIE

L'Institut Pasteur et Serono ont inauguré le 13 décembre 2006 la Chaire professorale Serono attribuée à **Felix REY**, directeur du département de Virologie et chef de l'unité de Virologie structurale de l'Institut Pasteur. Cette chaire, financée par Serono pendant cinq ans, permettra de financer les travaux de recherche de l'unité dirigée par Felix REY.

VI. DISTINCTIONS

A. GRANDS PRIX DE L'ACADEMIE DES SCIENCES

Les grands prix de l'Académie des sciences ont été remis le 28 novembre 2006.

Le **prix de la Fondation AGF - Institut de France**, qui récompense les travaux d'une équipe médicale ou biomédicale pouvant conduire à des applications susceptibles d'accroître l'espérance de vie par des actions préventives ou curatives, a été attribué à **Simon WAIN-HOBSON** (unité de Rétrovirologie moléculaire).

Le **prix Jean-Pierre Lecocq**, qui salue des travaux de recherches importants dans le domaine de la biologie moléculaire et de ses applications, dans le thème des maladies génétiques et thérapie génique, a été attribué à **Didier MAZEL** (unité Plasticité du génome bactérien).

Le prix du **Commissariat à l'énergie atomique (CEA)**, qui récompense des chercheurs français pour une découverte scientifique ou technique importante, alternativement dans les deux grands domaines de la physique, des sciences mécaniques et de l'univers d'une part, et de la chimie, la biologie et les sciences médicales d'autre part a été attribué à **Antoine DANCHIN** (département Génomes et génétique).

Le prix de cancérologie de la Fondation Simone et Cino Del Duca de l'Institut de France, qui récompense un chercheur de moins de 45 ans pour la qualité de ses travaux dans le domaine des mécanismes cellulaires conduisant à la transformation tumorale, a été attribué à **Fatima MECHTA-GRIGORIOU** (unité Expression génétique et maladies) Site web : <http://www.academie-sciences.fr/prix/generalites.htm> (BIP 01/12/2006).

B. PRIX MEDICAUX DE LA FONDATION DE FRANCE

Trois pasteuriens ont été mis à honneur lors de la remise des prix médicaux de la Fondation de France, le 30 novembre 2006.

- le **prix Thérèse Lebrasseur**, qui récompense un chercheur de l'Institut Pasteur n'ayant jamais eu recours à la vivisection a été attribué à **Alain JACQUIER** (unité Génétique des interactions macromoléculaires)
- le **prix Jacques Monod**, qui prime des chercheurs ayant entrepris dans les laboratoires français des travaux portant sur les aspects moléculaires des régulations cellulaires a été attribué à trois lauréats, dont **Ian J. GLOMSKI** (unité Toxines et pathogénie bactérienne)
- le **prix Georges Zermati**, remis à un chercheur de l'Institut Pasteur quelle que soit sa discipline, a été attribué à **Sylvie van der WERF** (unité Génétique moléculaires des virus respiratoires) (BIP 01/12/2006).

C. UNE CHAIRE BLAISE PASCAL ATTRIBUEE AU PR. PAUL LAZAROW

Paul LAZAROW, est biologiste cellulaire, professeur associé à l'Université Rockefeller à New York, spécialiste de la biogenèse des peroxisomes et des maladies dues à des défauts de fonctionnement des peroxisomes.

Les chaires internationales de recherche Blaise Pascal créées par l'État et la Région d'Île-de-France permettent à un scientifique étranger de très haut niveau de poursuivre ses travaux dans un établissement de cette région. Leur gestion est confiée à la Fondation de l'École Normale Supérieure.

Le Professeur LAZAROW poursuivra ses études sur l'implication des peroxisomes dans des infections, dans l'unité de Biologie des interactions cellulaires et organisera un enseignement de biologie cellulaire pour des étudiants en thèse (BIP 8/12/2006).

D. JEAN-PIERRE CHANGEUX REÇOIT LE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES AWARD EN NEUROSCIENCE

Jean-Pierre CHANGEUX est honoré cette année au titre de lauréat 2007 du *National Academy of Sciences (NAS) Award* en Neuroscience.

La NAS distingue, en 2007, 18 personnalités scientifiques dans les domaines de l'astronomie, la biologie, la médecine, la chimie, la géologie, l'océanographie, la physique et la psychologie. Le Pr CHANGEUX se voit ainsi récompensé pour ses découvertes pionnières concernant la régulation allostérique de l'action des neurotransmetteurs (BIP 26/01/2007).

E. PIERRE TIOLLAIS REÇOIT LE LIFETIME ACHIEVEMENT AWARD

Pierre TIOLLAIS (unité Organisation nucléaire et oncogénèse) a reçu le *Lifetime Achievement Award*, au cours du *Miami 2007 Winter Symposium* sur "Innate Immunity and Novel Vaccines", organisé du 27 au 31 janvier par *Nature Publishing Group, the University of Miami et Scripps Florida*. Le Pr TIOLLAIS, qui partagera ce prix avec **Ken MURRAY**, de l'*University of Edinburgh* (UK), est ainsi récompensé pour ses travaux sur le virus de l'hépatite B, du clonage au vaccin (BIP 02/02/2007).

F. SANDRINE ETIENNE-MANNEVILLE LAUREATE DU 2^{ème} PRIX DE LA FONDATION SCHLUMBERGER POUR L'ENSEIGNEMENT ET LA RECHERCHE

Sandrine ETIENNE-MANNEVILLE (groupe à 5 ans Polarité et migration cellulaires) a reçu le 15 janvier dernier le deuxième prix de la Fondation Schlumberger pour l'Enseignement et la Recherche (BIP 09/02/2007).

VII. DIVERS

A. 2008 : CELEBRATION DES 120 ANS DE L'INSTITUT PASTEUR

L'Institut Pasteur a été inauguré le 14 novembre 1888. La célébration de son 120^{ème} anniversaire en 2008, a pour objectif de collecter des fonds, de façon à aider l'Institut Pasteur à poursuivre ses missions de recherche, santé publique, et formation. Plusieurs actions sont envisagées :

- l'organisation d'un grand colloque scientifique en novembre 2008,
- une campagne de communication grand public et une campagne de collecte à l'international,
- des journées portes ouvertes et
- la mobilisation d'entreprises et de collectivités locales.

Alice DAUTRY a désigné Marc MORTUREUX pour coordonner l'ensemble des actions à engager, assisté de Myriam L'HARIDON d'un comité d'organisation générale (Pascale COSSART, James DI SANTO, Robert MENARD, Moshe YANIV, Marie-Hélène MARCHAND, Michèle BOCCOZ, Sylvain COUDON) (BIP 8/12/2006).

B. PARTENARIAT INSTITUT PASTEUR / INSTITUT CURIE

Ces deux Instituts ont décidé de renforcer leurs collaborations. Un premier programme en partenariat est en cours d'élaboration sur la thématique "Immunothérapie et Cancer". Il s'inscrit dans le cadre des Programmes Transversaux de Recherche (PTR) de l'Institut Pasteur et des Programmes Incitatifs et Coopératifs (PIC) de l'Institut Curie :

http://www.curie.fr/recherche/activites/pics.cfm/lang/_fr.htm

Il est prévu qu'il soit financé sur trois ans, et coordonné par Sebastian AMIGORENA à l'Institut Curie (BIP 19/01/2007).

C. REUNION DU PASTEUR SCIENTIFIC ADVISORY BOARD (PSAB)

Un comité, le *Pasteur Scientific Advisory Board (PSAB)*, conseille la Direction sur les orientations générales scientifiques de l'Institut Pasteur. Il s'est réuni à l'Institut Pasteur du 10 au 12 février 2007. Il est composé de :

- Prof. Paul NURSE, *The Rockefeller University, USA*, Président du PSAB
- Prof. Richard AXEL, *Columbia University, USA*
- Prof. Suzanne CORY, *Institute of Medical Research, Australie*
- Prof. Stanley FALKOW, *Stanford University School of Medicine, USA*
- Prof. Gunnar VON HEIJNE, *Stockholm University, Suède*
- Prof. Staffan NORMARK, *Karolinska Institutet, Suède*
- Prof. John SKEHEL, *National Institute for Medical Research, Grande Bretagne* (BIP 02/02/2007).

D. CONVENTION DE MISE A DISPOSITION DES DOCTORANTS

La direction de l'Institut Pasteur vient de finaliser avec les universités Paris VI et Paris VII, ses principaux partenaires

universitaires, les conventions de mise à disposition des étudiants doctorants bénéficiant d'un contrat de travail auprès de ces universités. Auparavant considérés comme stagiaires, ces derniers auront désormais le statut d'OREX (Organismes de Recherche EXtérieurs). Leurs dossiers seront néanmoins toujours suivis par le service des stages. Cette mesure s'appliquera à tout doctorant possédant un contrat de travail avec son établissement. Elle concerne actuellement une centaine d'étudiants sur le campus (BIP 02/02/2007).

E. APPEL D'OFFRES AP-HP/INSTITUT PASTEUR

Ces deux Directions ont décidé de lancer un appel d'offres conjoint qui a pour but de soutenir des projets de recherche assurant le continuum de la recherche fondamentale issue des équipes pasteurienne (et des équipes de l'Institut Pasteur du Réseau) jusqu'à la recherche translationnelle et clinique de l'AP-HP. La date limite de dépôt des dossiers de candidature à l'AP-HP est le 15 avril 2007. Site web :

http://web91.ap-hop-paris.fr/appe_doffres/specifique/aphp_pasteur.php (BIP 09/02/2007).

F. RENOUVELLEMENT DE LA CONVENTION DE MARQUE AVEC SANOFI-PASTEUR

L'Institut Pasteur vient de renouveler pour 15 ans la convention réglementant notamment l'utilisation de la marque Pasteur par Sanofi-Pasteur, partenaire historique de l'Institut Pasteur, et l'accès sous forme d'un droit de première information sur les résultats issus de la recherche menée au sein de l'Institut Pasteur. Cette convention fixe toutes les modalités de collaboration sur les aspects relatifs à la propriété intellectuelle et au financement (BIP 23/02/2007).

G. L'IMAGE DE L'INSTITUT PASTEUR ?

La direction déléguée à la communication a demandé à la Sofres de mener une étude d'image auprès d'un échantillon de la population de plus de 18 ans. Les principaux résultats sont les suivants :

- 93 % des sondés connaissent de nom l'Institut Pasteur ; seuls les 18-34 ans sont moins familiers,.
- l'indice de réputation «corporate» est excellent, avec 74 points contre 42 de moyenne pour les entreprises et institutions françaises.
- seuls 15% des sondés savent que l'Institut Pasteur est une organisation non gouvernementale sans but lucratif ; pour 32%, nous sommes un organisme public et pour 15%, un laboratoire pharmaceutique.

L'ensemble des résultats est actuellement analysé pour concevoir et mettre en place la stratégie de communication externe de l'Institut Pasteur. Site web :

<http://www.pasteur.fr/social/asip/index.html> (BIP 15/09/2006).

H. PARTENARIAT INSTITUT PASTEUR / INRA

A la suite de la rencontre entre la directrice générale de l'Institut Pasteur et la présidente directrice générale de l'INRA, il a été décidé de renforcer les partenariats entre les deux instituts. Un PTR en partenariat vient ainsi de démarrer. Il associe les unités de Défense innée et inflammation de l'Institut Pasteur et de Virologie et immunologie moléculaire de l'INRA. Ce PTR a pour titre "Influenza A virus infection: potential modulation by host proteinases and antiproteinases".

Un appel d'offres pour deux à trois nouveaux PTR a été lancé au début de l'année 2007. Pour préparer cet appel d'offres, une journée scientifique associant l'Institut Pasteur et l'INRA a été organisée à l'Institut Pasteur le 14 décembre 2006.

Pour toute information : ptr@pasteur.fr (BIP 22/09/2006).

I. ARRIVÉE ET DÉPART À PASTEUR BIOTOP

Pasteur BioTop, l'incubateur de jeunes entreprises de l'Institut Pasteur, accueillera très prochainement **TheraVectys**, nouvelle start-up ayant pour objet la mise en place d'une plateforme vaccinale fondée sur les vecteurs lentiviraux ADN Flap.

Deux des start up de cet incubateur l'ont quitté :

- en décembre 2006 **Biocortech** ; créée en 2001, elle est spécialisée dans l'identification et la validation de molécules nouvelles capables de moduler l'expression et l'activité de protéines-clés du fonctionnement neuronal),
- en janvier 2007, **Theraptoxis** ; créée en 2001, elle travaille sur le développement de molécules liées au contrôle de l'apoptose.

A saluer également, l'entrée en bourse réussie de **Collectis**, début février. La demande des investisseurs institutionnels a été plus de six fois supérieure à l'offre. En incluant la clause d'extension, la société a pu lever 21,2 millions d'euros.

VIII. VISITE A L'INSTITUT PASTEUR

Le 10 janvier 2007, l'Institut Pasteur a accueilli le **Professeur YONGYUTH YUTHAVONG**, Ministre thaïlandais des Sciences et Technologies. En présence d'Alice DAUTRY et de Michèle BOCCOZ, la délégation a visité le Musée, et s'est entretenue au sujet des coopérations scientifiques entre l'Institut Pasteur et la

Thaïlande. Les échanges ont également porté sur les activités médicales de l'Institut, en présence de Xavier NASSIF, et sur les recherches menées à l'Institut par des chercheurs et étudiants thaï ptr@pasteur.fr (BIP 12/01/2007).



CNRS Formation Entreprises

du 10 au 14 septembre 2007 à PARIS (75)	RMN hétéronucléaire de macromolécules biologiques
du 24 au 28 septembre 2007 à TOULOUSE (31)	Techniques chromatographiques HPLC
du 2 au 5 octobre 2007 à ORSAY (91)	Ultramicrotomie : initiation théorique et pratique
du 4 octobre au 29 novembre 2007 à GIF-SUR-YVETTE (91)	RMN des macromolécules biologiques
du 8 au 12 octobre 2007 à GIF SUR YVETTE (91)	Atelier de microscopie confocale
du 15 au 17 octobre 2007 à GIF SUR YVETTE (91)	L'ARN : cible et outil pour la régulation des gènes
du 19 au 23 novembre 2007 à ORSAY (91)	PCR quantitative en temps réel et PCR classique
du 19 au 20 novembre 2007 à GIF SUR YVETTE (91)	Les abeilles, partenaires essentiels de la gestion durable de la biodiversité
du 19 au 23 novembre 2007 à GIF SUR YVETTE (91)	Immunoprécipitation de la chromatine (ChIP)
du 4 au 6 décembre 2007 à ORSAY (91)	Application de la microcalorimétrie à l'étude des molécules biologiques

Centre de ressources en formation

Un problème de formation particulier ? N'hésitez pas à nous consulter :
- par mail à ressources@cf.cnrs-gif.fr
- par téléphone au 01.69.82.44.96

Catalogue, programmes et inscriptions :

CNRS Formation Entreprises Avenue de la Terrasse Bât. 31 91198 Gif-sur-Yvette Cedex
Tél. : 01 69 82 44 55 - Fax : 01 69 82 44 89

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

INFORMATIONS

I. CONGRES ET COLLOQUES¹

Avril 2007

□ 12-16 avril à Gafsa (Tunisie)

Congrès international de Biochimie macromoléculaire et de Génétique.

→ Site web : www.ifr122.cnrs.fr / CIBMGI / pages / accueil.htm (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 4, 2006).

□ 19-20 avril à Ferrare (Italie)

International Conference on Chlamydia and Mycoplasma Human Infections.

→ C. CONTINI, Section of Infectious Diseases, University of Ferrara, Via Fossato di Mortara 23, Ferrara, 44100 Italie. Tél. 39 532 291 310, téléc. 39 532 291 391. Courriel : cnc@unife.it (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 22-25 avril à Amsterdam (Pays-Bas)

3rd Pharmaceutical Sciences World Congress: Optimising Drug Therapy, an Imperative for World Health.

→ Site web : www.pswc2007.org (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 4, 2006).

□ 25-27 avril à Lisbonne (Portugal)

Vaccines for enteric Diseases.

→ Tél. 44 148 342 77 70, téléc. 44 148 342 85 16. Courriel : jherriot@meetingsmgmt.u-net.com. Site web : meetingsmanagement.com / ved_2007 (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 26-27 avril à Paris

9^{èmes} Journées francophones de Virologie (JFV).

→ Site web : www.b-c-a.fr / JFV2007 (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 4, 2006).

□ 30 avril à Paris (Hôtel de Ville)

From Interferon Discovery to Clinical Application.

→ Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/interferon 5.pdf>

Mai 2007

□ 1^{er}-5 mai à Londres (Grande-Bretagne)

European Stem Cells Regenerative Medicine Congress 2007.

→ Site web : lifescienceworld.com / 2007 / sntemcells / (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 4, 2006).

□ 3-6 mai à Heildelberg (Allemagne)

EMBO Conference on Chromatin and Epigenetics.

→ Site web : www.embl.de (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 4, 2006).

□ 7-12 mai à Capo Caccia, Sardaigne (Italie)

EMBO Conference, co-sponsored by ENII.

→ Site web : <http://www.enii.org> et <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/interferon 5.pdf>

□ 13-16 mai 2007 à Antalya (Turquie)

1st Congress of the Society of Innate Immunity (SI).

→ Site web : www.society-innateimmunity.org (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 23-25 mai à Malaga (Espagne)

DNA Vaccines 2007.

→ Tél. 44 148 342 77 70, téléc. 44 148 342 85 16. Courriel : jherriot@meetingsmgmt.u-net.com. Site web : meetingsmanagement.com / dna_2007 (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 24-26 mai à Jerba (Tunisie)

TIWATMED 2007 : Conférence internationale sur les technologies de traitement et réutilisation des eaux résiduaires industrielles dans les pays du Bassin méditerranéen.

→ S. SAYADI, Labo. des Bioprocédés, Centre de Biotechnologie de Sfax. Tél/téléc. : 216 74 440 452. Courriel : tiwatmed@cbs.rnrt.tn. Site web : www.cbs.mrt.tn (parrainé par la SFM) (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 4, 2006).

□ 31 mai-1^{er} juin à l'Institut Pasteur

Paris Anti Avian Influenza 2007 – Second International Conference on Avian Influenza in Humans: Recent Developments and Perspectives.

→ Site web : <http://isanh.com> et http://www.pasteur.fr/infosci/conf/index_congres.html

Juin 2007

□ 14-15 juin à l'Institut Pasteur

Paris Anti-Obesity 2007 – Second World Congress on Prevention and Therapies against Obesity: Innovations and Perspectives.

→ Site web : <http://isanh.com>

□ 14-16 juin à Helsinki (Finlande)

PYFF3: Physiology of Yeasts and Filamentous Fungi.

→ M. SALOHEIMO, VTT Technical Research Centre of Finland, PO Box 1000 (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 20-22 juin 2007 à l'Institut Pasteur

2^{ème} Congrès National d'Asthme et d'Allergie (CNAA), de l'enfant à l'adulte.

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

→ Editions de Condé Philippe Sol, 23 rue Marie Debons, 92120 Montrouge. Tél. 01 49 12 11 36, téléc. 01 46 54 29 83. Courriel : emilie.hoff@editions-de-conde.fr - Inscriptions : site web www.cnaa-asthme-allergie.org Comité scientifique : Bernard DAVID. Courriel : bdavid@pasteur.fr

□ 21-24 juin à Domzale (Slovénie)

5th International Symposium on Anaerobic Microbiology (ISAM 5).

→ G. AVGUSTIN, Biotechnical Faculty, Zootechnical Dpt, Univ. Ljubljana, Groblje 3, SI-1230 Domzale, Slovénie. Tél. 38 61 721 7827, téléc. 38 61 724 1005. Courriel : gorazd.avgustin@bfro.uni-lj.si (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 23-27 juin à Wernigerode (Allemagne)

9th Symposium on Bacterial Genetics and Ecology (BAGECO 9).

→ Courriel : konstanti.schwarze@conventus.de Site web : www.conventus.de / DGNKN2006 (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

Juillet 2007

□ 7-12 juillet à Vienne (Autriche)

32^{ème} Congrès de la FEBS sur Molecular Machines and their Dynamics in Fundamental Cellular Functions.

→ Site web : www.febs2007.org (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 4, 2006).

□ 15-19 juillet à Viterbo (Italie)

3rd International Conference on Activity, Ecology and applications.

→ S. GREGO, Dpt of Agrobiology and Agrochemistry, Univ. of Tuscia, via S. Camillo de Lellis snc, 01100 Viterbo, Italie. Tél. 39 761 357 246/900, téléc. 39 761 357 242. Courriel : organization@3ic-enzymes.com Site web : www.3ic-enzymes.com (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

Août 2007

□ 26-30 août à Praha (République Tchèque)

4th International Symposium of Biosorption and Bioremediation.

→ K. DEMNEROVA, Dpt of Biochemistry and Microbiology, Inst. of Chemical Technology Prague, Technicka 5, Prague, 6 166 28 Rép. Tchèque. Tél. 420 220 44 35 51 72, téléc. 420 220 44 35 30 75. Courriel : demnerok@vscht.cz (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 30 août-2 septembre à Berlin (Allemagne)

5th European Congress of Reproductive Immunology.

→ Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/ECRI.pdf>

Septembre 2007

□ 2-5 septembre à Rotterdam (Pays-Bas)

International Workshop on Campylobacter, Helicobacter and Related Organisms (CHRO 2007).

→ J.A. WAGENAAR, Dpt Infectious Diseases and Immunology, PO Box 80.165, Utrecht 3508 TD, Pays-Bas. Tél. 31 30 25 31 242, téléc. 31 30 25 33 199. Courriel : j.a.wagenaar@vet.uu.nl /info@congresscare.com Site web : www.chro2007.nl (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 2-6 septembre à Colchester (Grande-Bretagne)

Halophiles 2007.

→ T.J. MCGENITY, Dpt of Biological Sciences, University of Essex, Central Campus, Wivenhoe Park, Colchester CO4 3SQ, Grande-Bretagne. Tél. 44 1206 87 25 35, téléc. 44 1206 87 25 92. Courriel : jtmcgen@essex.ac.uk (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 6-8 septembre à Marseille

XIII^e Actualités du Pharo : Vaccinologie tropicale.

→ Site web : www.actu-pharo.com

□ 26-29 septembre à Porec (Croatie)

Power of Microbes in Industry and Environment 2007.

→ V. MRSA, Lab. of Biochemistry, Fac. of Food Technology and Biotechnology, Univ. of Zagreb, Pierottijeva 6, Zagreb 10000, Croatie. Tél. 385 1 460 50 40, téléc. 385 1 483 60 83. Courriel : vmrsa@pbf.hr (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

Octobre 2007

□ 3-4 octobre à Göttingen (Allemagne)

International Symposium on Life inside Cells.

→ I.B. AUTENRIETH, Inst. Für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene, Univ. Tübingen, Elfriede-Aulhorn Str 6, Tübingen D-72076, Allemagne. Tél. 49 70 71 29 82 351, téléc. 49 7071 29 54 40. Courriel : ingo.autenrieth@med.unituebingen.de (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 25-26 octobre à l'Institut Pasteur

Paris Nutrigenomics 2007 – First International Conference on Genomically Inspired Approaches to Personalize Nutrition, Cosmetics and Pharmaceutical Drugs.

→ Site web : <http://isanh.com>

² Les Journées Parisiennes d'Allergie (JPA), se sont jointes aux Journées Nationales de l'Asthme et de l'Allergie de l'Enfant (JAAE) pour former le Congrès National d'Asthme et d'Allergie (CNAA) tenu en juin 2006 à l'Institut Pasteur.

Le second congrès sera parrainé par la Société française de microbiologie (SFM) et la Société française d'Immunologie (SFI) et organisé par le Syndicat national des allergologues français (SNAF) et le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE).

Seront traités les aspects suivants : recherche fondamentale (immuno-régulation, adjuvants de l'immunité, auto-immunité et allergie) et des cas cliniques. Des conférences et des ateliers seront destinés aux praticiens allergologues, pneumologues, dermatologues, pédiatres, biologistes et médecins généralistes.

II. CONFÉRENCES

A. CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES DE L'INSTITUT PASTEUR

❑ 3 mai (12h) : **Structural Biology of Pilus Biogenesis and Bacterial Attachment**, par Gabriel WAKSMAN, Institute of Structural Molecular Biology, Londres, Royaume-Uni.

❑ 3 mai (17h) : **Integrans: the full monty**, par Didier MAZEL, unité postulante Plasticité du génome bactérien, Institut Pasteur.

❑ 7 juin (17h) : **Control of *Pseudomonas aeruginosa* virulence gene expression by transcriptional and post-transcriptional regulatory networks**, par Stephen LORY, Department of Microbiology and Molecular Genetics, Harvard Medical School, Boston, Ma., Etats-Unis.

❑ 18 juin (12h) : **Microscopy-based genome-wide RNAi screening to identify mitotic human genes and define their fonction**, par Jan ELLENBERG, Gene Expression Unit, European Molecular Biology Laboratory (EMBL), D-69117, Heidelberg, Allemagne.

❑ 25 juin (12h) : **Coated vesicle adaptors**, par Margaret ROBINSON, Cambridge Institute for Medical Research Wellcome Trust/MRC Building Addenbrooke's Hospital, Cambridge (Royaume-Uni).

B. CONFÉRENCES DU CENTRE DE RECHERCHES HISTORIQUES : «LES OUTILS DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE»

❑ 26 avril (11h30) : **La dimension socio-culturelle en épidémiologie des maladies infectieuses**, par Christophe PERREY, Getps, Collège de France.

❑ 10 mai (11h30) : **La géographie médicale et l'utilisation des statistiques**, par Sandra CAPONI, Université fédérale de Santa Catarina, Brésil.

❑ 24 mai (11h30) : **Peut-on être épidémiologiste des maladies non-infectieuses ? L'étude des facteurs de risques et sa contestation**, par Luc BERLIVET, Cermes-Cnrs.

❑ 31 mai (11h30) : **Les déterminants macro du contrôle des maladies infectieuses en Afrique**, par Michel GARENNE, Institut Pasteur.

❑ 13 septembre (11h30) : **L'épidémiologie de la rage, 1850-1890**, par Gérard JORLAND, Ehess.

❑ 27 septembre (11h30) : **Enjeux des mesures de qualité de vie en cancérologie**, par Alain LEPLEGE, Université Paris 7-Denis Diderot.

❑ 4 octobre (11h30) : **Epidémiologie et étiologie du goitre, 1820-1920**, par Gabriel GACHELIN, Rehseis, Paris-7-Denis Diderot.

❑ 25 octobre (11h30) : **Thérapeutique et contagion : quels paradoxes ? L'exemple des maladies vénériennes au début du XX^e siècle**, par Christine DEBUE-BARAZER, Ehess/Institut Pasteur.

❑ 8 novembre (11h30) : **La théorie de Manson**, par François DELAPORTE, Université de Picardie-Jules Verne.

❑ 22 novembre (11h30) : **La «peur bleue» du choléra au Turkestan colonial : entre stigmatisation et incompréhension**, par Sophie HOHMANN, Ehess-Cercec.

C. CONFÉRENCES DE LA FONDATION MERIEUX, LES PENSIERES, ANNECY

❑ 9-11 juillet : **Cancer Immunotherapy**

❑ 25-26 septembre : **Host Pathogen Cross Talk**

❑ 10-12 décembre : **Advances in modelisation for infectious diseases**

→ Amal DARGHOUTH,
courriel : amal.darghouth@fondation-merieux.org

D. CONFÉRENCES DU WELLCOME TRUST CONFERENCE GENOME CAMPUS

❑ 1^{er}-4 may 2007 : **Humanising Model Organisms to Understand the Pathogenesis of Human Disease**

❑ 14-16 June 2007 : **Animal Biotechnology and its Application to Animal and Human Health**

❑ 4-6 July 2007 : **Vaccine Development Technologies**

❑ 11-14 July 2007 : **Molecular Biology of Hearing and Deafness**

→ Hinxton, Cambs, Grande-Bretagne.
Site web : www.wellcome.ac.uk/conferences

III. ENSEIGNEMENT ET FORMATION

A. WELLCOME TRUST

❑ 8-14 May 2007 : **Molecular Basis of Bacterial Infection: Basic and applied research approaches**

❑ 20-29 June 2007 : **Functional Genomics and Systems Biology**

❑ 18-24 June 2007 : **Human Genome Analysis: Genetic analysis of multifactorial diseases**

❑ 6-19 August 2007 : **Drosophila Genetics and Genomics**

❑ 17-21 September 2007 : **Design and Analysis of Genetic-based Association Studies**

❑ 1-7 October 2007 : **Genome-wide Approaches with Fission Yeast**

→ The Wellcome Trust Genome Campus at Hinxton,
near Cambridge.
www.wellcome.ac-uk/advancedcourses

B. UNIVERSITE LOUIS PASTEUR, STRASBOURG

• **Biologie et Biotechnologies**

❑ 1^{er}-5 octobre 2007 : **Expression hétérologue des protéines : systèmes procaryotes et eucaryotes**

❑ 12-16 novembre 2007 : **Notions indispensables de biologie**

❑ 19-22 novembre : **Microfluorimétrie et imagerie des activités ioniques intracellulaires**

❑ 10-14 décembre 2007 : **Optimisation de la qualité des protéines recombinantes et analyse rapide de leurs interactions**

• **Immunologie**

❑ 13-16 novembre 2007 : **PCR et Western Blot : applications à l'immunogénétique**

• **Microbiologie**

❑ 28-30 novembre 2007 : **Traitement des effluents chargés en graisses dans l'industrie agroalimentaire**

• **Bio-informatique et informatique**

❑ 21-25 mai : **Bio-informatique et analyse de séquences de protéines**

❑ 25-29 juin 2007 : **Nouvelles approches d'identification des gènes d'intérêt thérapeutique en post-génomique**

❑ 10-13 décembre : **Biologie moléculaire des génomes et introduction à la bio-informatique**

→ Département d'éducation permanente, 21 rue du Maréchal Lefebvre, 67100 Strasbourg. Tél. /téléc. 03 90 24 49 20
(*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 4, 2006).

IV. APPELS D'OFFRES ET BOURSES

• **Projets de coopération scientifique inter-universitaires (PCSI)**

L'Agence universitaire de la Francophonie lance un appel d'offre pour des projets multilatéraux de coopération en matière de formation et de recherche dont l'objectif principal est le développement du Sud, le renforcement de la recherche scientifique au Sud, le développement de la coopération entre les établissements d'enseignement supérieur du Nord et du Sud. Date limite : 31 mai 2007.

→ Site web : [http://webcampus.pasteur.fr / display.jsp?id=c_10979](http://webcampus.pasteur.fr/display.jsp?id=c_10979)

• **RIIP-Info** : la direction des Affaires internationales lance l'appel à candidatures 2007 pour les **Bourses de stages du Réseau international des Instituts Pasteur**. Date limite : 15 juin 2007. Courriel : boursesRIIP@pasteur.fr

→ Site web : [http://webcampus.pasteur.fr / display.jsp?id=c_10979](http://webcampus.pasteur.fr/display.jsp?id=c_10979)

• **Bourses de doctorantes scientifiques**. L'Oréal France propose 10 bourses d'un montant de 10.000 euros chacune avec le soutien de la Commission nationale française pour l'UNESCO et de l'Académie des Sciences pour aider les étudiantes françaises dans les disciplines universitaires de la physique et de la chimie, des sciences de l'ingénieur, de la médecine et de la biologie à poursuivre des doctorats. Date limite : 15 mai 2007.

→ Site web : [http://webcampus.pasteur.fr / display.jsp?id=c_10979](http://webcampus.pasteur.fr/display.jsp?id=c_10979)

• La **Société de Pathologie exotique (SPE)** attribue une bourse de 5.000 euros par an pendant 3 ans pour aider un jeune scientifique (âgé au plus de 35 ans) à réaliser des travaux personnels dans le domaine des maladies tropicales de l'homme et des animaux, de l'hygiène et des mesures sanitaires, destinés à empêcher l'extension des épidémies et des épizooties d'origine exotique, de tout problème de médecine, biologie et santé tropicales, ainsi que de ceux posés par les expatriations et voyages. Parmi les critères de sélection, seront aussi considérés :

- l'appartenance à un laboratoire impliqué dans les thématiques tropicales,
- l'inscription dans un protocole de recherche partagée Nord-Sud,
- l'exécution d'un travail de terrain complémentaire au travail de laboratoire.

Pour 2007, les candidatures (titres et travaux, projets) doivent être adressées au Président et déposées avant le 1^{er} juin 2007.

→ SPE, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15.

Tél. 01 45 66 88 69, téléc. 01 45 66 44 85.

Courriel : socpatex@pasteur.fr

Site web : <http://www.pathexo.fr>

LIVRES

NOS LECTURES

❑ LES EAUX CONTINENTALES (2006)

Institut de France - Académie des sciences, sous la direction de Ghislain de MARSILLY.

Ed. EDP sciences ; ISBN 2-868836863-4 ; 59 € ; 328 pages.

Un rapport sur les eaux continentales a été réalisé, à la demande du ministère, par plusieurs équipes de spécialistes qui ont mis en commun l'ensemble de leurs compétences dans des domaines variés.

Après une introduction mettant en lumière les difficultés pouvant aboutir à une situation de crise mondiale dans le domaine de l'eau, on est amené à considérer les changements démographiques, technologiques et socio-économiques, ainsi que les changements climatiques, dont dépendent plus ou moins tous les autres.

L'ouvrage comporte quatre chapitres, les aménagements et l'usage de l'eau, les écosystèmes aquatiques, les rapports entre l'eau et la santé et ceux entre l'eau et le climat.

1 - Aménagements et usage de l'eau

a) Pour élaborer des programmes scientifiques de prospective, il est indispensable de disposer de bases de données concernant les pluies, la température de l'air, de l'eau et des débits.

b) Les auteurs abordent les problèmes des besoins pour la gestion de l'eau à l'échelle mondiale, les problèmes des grands bassins, et enfin ceux attachés aux grandes mégapoles.

c) L'agriculture représente la consommation d'eau la plus importante dans le monde. Les ressources sont globalement suffisantes mais une coopération politique internationale doit pouvoir se mettre en oeuvre pour la répartition de l'eau.

d) Des aménagements ponctuels ont été réalisés : barrages, transport d'eau du sud au nord de la Chine, grande rivière artificielle en Libye, travaux d'installation de casiers pour lutter contre l'invasion saline des deltas.

2 - Écosystèmes aquatiques

Un écosystème en bonne santé est capable de s'autorégénérer (notion de résilience). La résilience doit s'appuyer sur la

biodiversité : l'intégrité de l'écosystème dépend du respect de la vie aquatique.

3 - Eau et santé

L'accès à l'eau et à la santé sont des déterminants essentiels fortement liés entre eux. Le flux des migrations et les changements climatiques ainsi que le tourisme international conduisent à la mondialisation de certains risques sanitaires.

Le problème essentiel est la contamination des eaux de boisson. Par ailleurs, la notion de risque émergent est associée principalement à l'arrivée de «maladies émergentes» dues à l'apparition de nouveaux agents pathogènes ou à des micro-organismes devenus pathogènes.

4 - Eau et climat

Le cycle atmosphérique global de l'eau est caractérisé par une évaporation excédentaire par rapport aux précipitations au-dessus des océans, le surplus étant exporté par l'atmosphère au-dessus des continents. A ce niveau, les précipitations sont alors plus abondantes que l'évaporation et la différence alimente l'océan en eau douce.

L'eau atmosphérique permet d'atteindre un équilibre vital. L'effet de serre est un facteur primordial pour l'existence de la vie sur terre : sans effet de serre (nuages) naturel, la température de la planète serait de -15 degrés, empêchant la présence d'eau liquide sur terre.

En conclusion : «La résolution des problèmes de l'eau passe pour beaucoup par les sciences de l'homme et de la société, et les sciences de la vie et de la terre permettent de poser des problèmes et d'imaginer des solutions mais ne sont pas, à elles seules, capables de concevoir comment ces solutions pourraient être mises en oeuvre et couronnées de succès».

Cet ouvrage, passionnant, apporte à tous ceux qui se préoccupent de la vie et de l'avenir de la planète, une foule d'informations et de sujets de réflexion sur le rôle que chacun de nous peut jouer pour participer à l'aventure de la vie sur terre.

Monique THIBON

PARUTIONS RÉCENTES

❑ **LA MICROBIOLOGIE, DE SES ORIGINES AUX MALADIES ÉMERGENTES –**

Jean-Pierre DEDET*. Préface de Luc MONTAGNIER.
Ed. Dunod, ISBN 978-2-10-050806-8. Janvier 2007.

❑ **VIRUS ÉMERGENTS – Vers de nouvelles pandémies ?**

Claude CHASTEL*. Préface du Professeur François DENIS* de l'Académie de médecine. Ed. Vuibert-ADAPT-SNES, 2006. 316 pages.

❑ **MINIMUM COMPETENCE IN MEDICAL ENGLISH**

P.E. Colle, A. DEPIERRE, J. HAY, J. HIBBERT et J. UPJOHN. Coll. EDP – ISBN 2-86883-935-5, 35 €.

❑ **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.

❑ **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

❑ **LE RABAT DE GRAND PAPA**

Par Pierre GANTES*, Ed. Mémoire de notre temps ; 2^{ème} tr. 2004. Dépôt légal ISSN 1264-5354.

❑ **LE VIVANT DÉCODÉ**

Jean Nicolas TOURNIER* – 1 vol. 212 pages (2004). Editions EDP Sciences. Les Ulis

❑ **GRIPPE AVIAIRE – SOMMES-NOUS PRÊTS ?**

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

❑ **LE SILENCE APPRIVOISÉ.**

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

❑ **PALUDISME.**

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

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

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

❑ **PRATIQUE DES ESSAIS CLINIQUES EN AFRIQUE.**

Docteur Jean-Philippe CHIPPAUX* - IRD Editions, coll. Didactiques (2004). 213 rue La Fayette, 75480 Paris Cedex 10.

❑ **LA VARIOLE.**

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

❑ **SAINT PASTEUR MARGINAL ET RÉVOLUTIONNAIRE.**

Corinne MAÏER (2004) – Ed. Le Bord de l'Eau, BP 61. 33360 LATRESNE. Site web : www.editionsbdl.com Courriel : borddeleau@wanadoo.fr

❑ **LE SYNDROME DE RETT – UNE MALADIE GÉNÉTIQUE**

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

❑ **DU JARDIN AU MUSEUM EN 516 BIOGRAPHIES.**

Philippe JAUSSAUD et Edouard-Raoul BRYGOO*

Muséum d'Histoire Naturelle - Publications scientifiques. Case postale 39, 57 rue Cuvier, 75231 Paris Cedex 05. (2004) 39 € TTC + frais de port.

❑ **DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE EN MYCOLOGIE MÉDICALE.**

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

* Membre de notre Association

PRÉSIDENT FONDATEUR : Pierre BRYGOO, Docteur en Médecine †

PRÉSIDENT D'HONNEUR : Professeur Alice DAUTRY, Directrice générale de l'Institut Pasteur

CONSEIL D'ADMINISTRATION

----- CONSEILLERS ELUS 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 : **Catherine DE SAINT-SARGET**, Scientifique
- 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 : Pr. **Philippe CRUAUD**,
Docteur en pharmacie
- Activités culturelles : Responsable à désigner
- Régionalisation : Pr. **Pierre SALIOU**, Docteur en médecine
- Bulletin : **Paulette DUC-GOIRAN**, Docteur en médecine
Pr. **Edith BAR-GUILLOUX**, Docteur ès sciences

- 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. **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 DESIGNES PAR LA DIRECTION DE L'INSTITUT PASTEUR-----

Marie-Hélène MARCHAND, Secrétaire général honoraire
de l'Institut Pasteur

Isabelle SAINT GIRON, Directeur de l'Enseignement

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

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

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

BIENFAITEURS

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

ADRESSE ET SECRÉTARIAT

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

Tél. et télécopie : 01.43.27.72.37 - Tél. 01.45.68.81.65. Site Web : <http://www.pasteur.fr> > rubrique "Enseignement"
> rubrique Association des Anciens Elèves - La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

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

sanofi pasteur

La division vaccins du Groupe sanofi-aventis.



Créer des vaccins, c'est protéger la vie.

DANS LE MONDE, NOS VACCINS PROTÈGENT CONTRE : CHOLÉRA • COQUELUCHE • DIPHTÉRIE • ENCÉPHALITE

JAPONAISE • FIÈVRE JAUNE • FIÈVRE TYPHOÏDE • GRIPPE • HÉPATITE A • HÉPATITE B • INFECTIONS À *HAEMOPHILUS*

INFLUENZAE type b • INFECTIONS À PNEUMOCOQUES • MÉNINGITES À MÉNINGOCOQUES (sérogroupes A, C, Y

et W-135) • OREILLONS • POLIOMYÉLITE • RAGE • ROUGEOLE • RUBÉOLE • TÉTANOS • TUBERCULOSE • VARICELLE