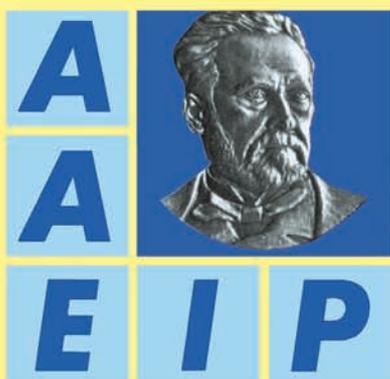


---

# ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

---



JUIN 2007  
Vol. 49 - N° 191  
INFLAMMATION

---

# SOMMAIRE

## ÉDITORIAL

- **MUTER POUR ASSURER LA CONTINUITÉ** p. 50  
*Michel DUBOS*

## INFLAMMATION

- **IMMUNITÉ INNÉE ET INFLAMMATION :  
DEUX FACETTES D'UNE MÊME  
RÉACTION ANTI-INFECTIEUSE** p. 53  
*Mustapha SI-TAHAR, Lhousseine TOUQUI  
et Michel CHIGNARD*
- **MÉDIATEURS DE L'INFLAMMATION** p. 58  
*Jean-Marc CAVAILLON*
- **INFLAMMATION : UN PROCESSUS DE  
«DÉFENSE NATURELLE» CONTRE  
L'AUTO-IMMUNITÉ ?** p. 67  
*Evie MELANITOU*
- **APPROCHES ACTUELLES DE  
L'INFLAMMATION RHUMATISMALE** p. 69  
*André-Paul PELTIER*

## HISTOIRE

- **ÉLIE METCHNIKOFF** p. 76  
*Comité de rédaction du bulletin*

## VIE DE L'AAEIP

- **MARGUERITE FAURE** p. 78  
*Madeleine SEBALD*

## NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

- \* Enseignement p. 80
- \* Thèses soutenues p. 87
- \* Recherche p. 87
- \* International p. 89

## INFORMATIONS

p. 93

## LIVRES

- Nos lectures p. 94
- Parutions récentes p. 94

## CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRETARIAT

p. 96

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

Cotisation annuelle (2007) .....	27 euros
Abonnement (2007) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association .....	41 euros
Abonnement d'un an : 2007 (4 numéros) pour les non membres .....	44 euros
Prix du numéro .....	13 euros

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

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

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

La revue comprend 48 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0 310 G 86175 - Dépôt légal 2<sup>ème</sup> trimestre 2007

Conception-Édition : 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

### Muter pour assurer la continuité

Votre fidélité à l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur (AAEIP) témoigne de la force du lien noué entre tous ceux qui ont été formés à la même discipline d'esprit et qui portent l'empreinte d'une culture commune. Ce lien répond aussi à votre volonté de défendre et de promouvoir ce que Louis PASTEUR appelait «la méthode». Il vous assure par ailleurs l'entretien d'un contact avec l'Institut Pasteur (IP) et le suivi dans l'accomplissement de ses missions de recherche, d'enseignement et de santé publique, réalisées dans une large ouverture sur le monde.

En dépit de circonstances parfois difficiles, notre Association s'est maintenue depuis plus d'un demi-siècle et s'est développée, en manifestant à plusieurs reprises sa capacité d'adaptation. Le climat de constantes réformes, qui aujourd'hui fait loi, impose à l'AAEIP de procéder à de nouveaux ajustements structurels et fonctionnels pour inverser l'évolution inquiétante qu'elle connaît depuis quelques années. Mais certains de ces changements ne pourront avoir lieu qu'après une modification des statuts de l'AAEIP, que nous soumettrons à votre approbation lors de notre Assemblée générale extraordinaire du 16 novembre prochain. Dans cette perspective, et compte tenu de l'enjeu, je souhaite ici vous sensibiliser aux raisons qui appellent cette nouvelle adaptation et vous présenter les propositions du groupe de travail «Devenir de l'AAEIP», en insistant plus particulièrement sur celles qui nécessitent un aménagement de nos statuts.

#### CONSTAT

Au cours de ces dix dernières années, on assiste à une diminution régulière du nombre des adhérents cotisant à l'AAEIP (chute de 30 %) et du nombre de nouvelles admissions (chute de 90 %).

#### CAUSES VRAISEMBLABLES DE CETTE SITUATION

- Une des raisons tient à l'évolution de la société et de certaines notions de valeurs ; toutes les associations en subissent les conséquences.

- La situation actuelle est également liée à l'évolution de l'enseignement à l'Institut Pasteur et au changement concomitant du profil des élèves.

L'AAEIP a été créée par et pour les anciens élèves du «Grand Cours». Ce «Grand Cours» s'est atomisé en une vingtaine d'enseignements organisés autour de thèmes choisis en fonction de leur importance en santé publique ou des avancées d'une discipline donnée ; leur contenu, leurs modalités, leurs domaines d'application sont souvent fort éloignés. Il en découle la perte d'un certain effet fédérateur de cet enseignement, la perte du sentiment d'avoir reçu une formation comparable, d'être condisciples.

Le profil des élèves a lui aussi beaucoup changé. Auparavant, la plupart d'entre eux, déjà diplômés et parfois entrés dans la vie active, venaient recevoir une formation approfondie et pratique que seul l'Institut Pasteur pouvait leur apporter. Aujourd'hui, il s'agit généralement d'étudiants recrutés et présélectionnés par l'université, qui viennent acquérir une équivalence de diplôme universitaire, avec le principal souci de compléter leur formation et de trouver un débouché, peu enclins à l'esprit associatif.

- Enfin, on ne peut exclure un certain manque d'attractivité de l'AAEIP, de ses activités et des services qu'elle offre aujourd'hui à la nouvelle génération et aux «moins jeunes».

#### ALTERNATIVE

Dans ce contexte, deux attitudes peuvent être adoptées :

- Soit refuser toute évolution des règles qui régissent actuellement l'AAEIP. Conséquences :
  - la diminution de nos effectifs va continuer à s'aggraver,
  - de sérieuses difficultés de fonctionnement vont apparaître,
  - la notoriété de l'AAEIP va en pâtir,
  - son attractivité pour de nouveaux membres s'en trouvera encore amoindrie et le cercle vicieux conduira, à échéance d'une dizaine d'années tout au plus, à sa disparition et, du même coup, à l'abandon de certaines valeurs dont la défense ne reste plus confinée que dans des lieux comme notre Association.

- Soit ajuster les principes de notre action au temps présent, tout en restant fidèles aux objectifs fixés par notre Président-fondateur. Il me paraît utile de rappeler ici ces objectifs :
  - «maintenir et développer les contacts entre l'Institut Pasteur et tous ceux, dispersés de par le monde, qui lui doivent leur formation<sup>1</sup>»,
  - «rester solidaires et unis par notre adhésion à la discipline d'esprit pastorienne [...] en nous appuyant sur une communauté intellectuelle et affective<sup>2</sup>»,
  - «se vouer à servir une culture<sup>3</sup>», la culture pastorienne.
  - «rassembler tous les pastoriens dans une même adhésion et dans une même fidélité à notre culture<sup>2</sup>».

Mais Pierre BRYGOO insistait sur le fait que «la culture apparaît, par rapport à une tradition permanente de valeurs essentielles [la tradition pastorienne], comme la forme évolutive et précaire sous laquelle se manifestent ces valeurs dans les limites d'horizon de notre existence individuelle et sociale<sup>3</sup>».

Et d'ajouter, parlant de notre Association : «son devoir, avant toutes choses, est d'assurer une continuité et pour cela ajuster les principes de son action aux circonstances du moment<sup>3</sup>».

### PROPOSITIONS DU GROUPE DE TRAVAIL «DEVENIR DE L'AAEIP»

Ces propositions, et notamment celles qui appellent une modification des statuts<sup>4</sup> (signalées dans le texte par le signe «\*»), ont reçu l'agrément quasi unanime du Conseil d'Administration. Le plan d'action se décompose en trois volets qui se superposent parfois.

#### ● Elargir le mode de recrutement des adhérents à l'AAEIP.

L'augmentation du nombre de nouvelles adhésions est une nécessité vitale qui doit être satisfaite à court terme. Plusieurs tentatives ont déjà eu lieu sans pouvoir corriger l'évolution actuelle du nombre d'adhérents. Il apparaît donc que la survie de l'Association passe par un élargissement de son mode de recrutement.

##### a/ Nouveaux critères d'admission pour les membres titulaires.

Pourraient être admis à titre de membres titulaires :

- tous les étudiants ayant satisfait à l'enseignement d'un cours donnant lieu à la délivrance d'un diplôme de l'IP (ou reconnu par l'IP)\*,
- les stagiaires ou anciens stagiaires ayant effectué un stage dans une ou plusieurs unités de l'IP durant une période d'au moins 4 mois ;
- les cadres scientifiques de l'IP et assimilés<sup>5</sup>, en activité ou retraités\*.

A ceux qui considéreraient iconoclaste la proposition d'ouvrir l'Association à des cadres scientifiques non formés à l'IP, il convient de rappeler que ce projet avait déjà été formulé il y a 30 ans. Ces nouveaux membres ne feraient que renforcer le caractère «authentique et restrictif» de notre Association<sup>6</sup>, voulu par ses fondateurs, et maintiendraient un niveau de qualité et d'autorité au moins égal à celui de notre formation. Cette proposition apparaît donc valable, tant sur le plan scientifique que sur le plan moral et ne trahit en rien les objectifs de l'Association. C'est en effet grâce aux personnels scientifiques de l'IP que les élèves et les stagiaires acquièrent la culture pastorienne que nous nous attachons à défendre. Par ailleurs, cela pourrait créer un certain effet d'entraînement vis-à-vis des nouveaux diplômés ou des stagiaires.

##### b/ Création d'une nouvelle catégorie d'adhérents\*.

La cible visée est un ensemble de personnes qui ne répondent pas aux critères de recrutement des membres titulaires, mais qui manifestent un intérêt pour les objectifs de l'Association, et notamment le désir de promouvoir la culture pastorienne et de contribuer au rayonnement des missions de l'Institut Pasteur : actuels «abonnés extérieurs» à notre Bulletin, conjoint(e)s d'adhérent(e)s, personnels scientifiques non pastoriens du Réseau international des Instituts Pasteur...

<sup>1</sup> BRYGOO Pierre R. Bulletin de liaison de l'Association des Anciens Elèves et Diplômés de l'Institut Pasteur à Paris, 1969, n° 39, p. 1-4.

<sup>2</sup> BRYGOO Pierre R. Bull AAEIP 1976, n° 69, p. 379-380.

<sup>3</sup> BRYGOO Pierre R. Bulletin de liaison de l'Association des Anciens Elèves et Diplômés de l'Institut Pasteur à Paris, 1965, n° 24, p. 99-102.

<sup>4</sup> Les statuts actuels de l'AAEIP sont publiés dans l'Annuaire 2003, p. 23-24.

<sup>5</sup> En référence au Règlement intérieur annexé aux Statuts de l'IP,

- «sont considérés comme appartenant aux cadres scientifiques, les professeurs, les chefs de laboratoire et les chargés de recherche ;  
- sont assimilés, les personnels scientifiques de grades équivalents, dépendant de l'enseignement supérieur ou d'un grand organisme de recherche, exerçant la totalité de leur activité de recherche dans un laboratoire de l'Institut Pasteur depuis 3 ans au moins».

<sup>6</sup> BRYGOO Pierre R. Bulletin de liaison de l'Association des Anciens Elèves et Diplômés de l'Institut Pasteur à Paris, 1959, n° 1, p. 2-6.

**c/ Changement du titre de notre Association\*.**

L'admission des cadres scientifiques de l'IP à titre de membres titulaires nécessitera d'adapter le titre de notre Association.

● **Améliorer l'attractivité de l'AAEIP, en se fixant un double objectif :**

- stimuler l'intérêt des adhérents potentiels pour les différentes activités de l'Association,
- améliorer, chaque fois que possible, les services actuellement offerts à nos adhérents, jeunes ou «moins jeunes», pour satisfaire leurs attentes et nous assurer de leur fidélité.

Diverses propositions concernant le rôle possible de chaque commission dans cette démarche ont été présentées au Conseil d'Administration : abaissement du montant de la «cotisation étudiant», enrichissement et valorisation de notre site web, renforcement de nos activités scientifiques et culturelles, élargissement de nos activités d'entraide, création de sections régionales (ou nationales si hors de France), enquête sur le niveau d'intérêt suscité par les diverses rubriques du Bulletin et sur les attentes de nos lecteurs, établissement de partenariats avec des sociétés savantes et certains groupes scientifiques émanés de l'IP..

● **Renforcer nos actions d'information et de communication.**

Sur le campus de l'IP, ces actions doivent être orientées vers les élèves et les stagiaires mais également vers tous les cadres scientifiques et enseignants sans la collaboration desquels rien d'efficace ne pourra être réalisé.

La participation à certains «Salons» ou Congrès méritera d'être renouvelée.

Il s'agit là d'un programme ambitieux et d'un vaste chantier dont la réalisation ne peut qu'être échelonnée dans le temps. Certaines mesures, approuvées par le Conseil d'Administration, sont déjà en application. D'autres ne seront suivies d'effet qu'après votre acceptation de nouveaux statuts. D'autres enfin, nombreuses, ne pourront être mises en pratique sans la mobilisation et sans l'implication effective d'un plus grand nombre d'entre vous et je renouvelle mon appel pressant aux bonnes volontés nouvelles et aux imaginations fertiles ; les meilleurs et les plus courageux de nos jeunes collègues seront les bienvenus.

Je ne doute pas de votre détermination à servir la culture pastoriennne. *«Se vouer à servir une culture, ce qui est bien l'objectif de notre mouvement, c'est se réclamer d'un héritage et nécessairement s'obliger à son entretien ; c'est aussi se reconnaître une part de responsabilité dans les altérations dont l'héritage pourrait être affecté à l'occasion des actes que l'on accomplit»*, mais également à l'occasion des décisions que l'on se refuse à prendre. Cela engage chacun d'entre nous.

Notre communauté est appelée aujourd'hui à agir sur son propre destin, en se donnant les moyens susceptibles de corriger une évolution de mauvais augure. C'est dans la fidélité à nos objectifs fondamentaux et dans l'adaptation au monde d'aujourd'hui que nous accomplirons, ensemble, le rebond nécessaire à la continuité de notre action.

**Michel DUBOS**

*Président de l'Association  
des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur*

Seuls participent aux décisions prises en Assemblée générale (ordinaire ou extraordinaire), les membres de l'Association à **jour de leur cotisation**, conformément à l'Article 6 du Règlement intérieur annexé aux statuts de l'AAEIP.

(En cas de problème particulier, veuillez en informer notre secrétariat).

## IMMUNITÉ INNÉE ET INFLAMMATION : DEUX FACETTES D'UNE MÊME RÉACTION ANTI-INFECTIEUSE

Mustapha SI-TAHAR, Lhousseine TOUQUI, Michel CHIGNARD<sup>1</sup>  
Institut Pasteur, Inserm U874, Paris

### RÉSUMÉ

Lors d'une infection, la première barrière de défense de l'hôte est constituée par l'immunité innée. A partir de trois exemples d'infection de la muqueuse pulmonaire (d'origine virale, fongique et bactérienne), nous montrons que cette défense innée vis-à-vis des infections est une arme à double tranchant. En effet, les cellules, les molécules et les mécanismes mis en jeu au cours de ce processus sont les mêmes que ceux impliqués dans l'inflammation. Un équilibre subtil doit donc exister pour lutter efficacement contre les agents pathogènes tout en limitant l'apparition d'une inflammation nocive pour l'hôte.

## I. INTRODUCTION

La vie sur terre est un processus biologique complexe, divers et très interactif. Ainsi, aucun écosystème impliquant une espèce unique n'a été décrit à ce jour. Les interactions entre les éléments constituant les multiples écosystèmes développent un réseau d'interdépendances permettant le maintien et le développement de cette vie [8]. Cependant, alors que l'essentiel de ces interactions est bénéfique, certaines ont au contraire une conséquence néfaste pour l'un ou l'autre des partenaires.

## II. LES INFECTIONS

### A. DÉFINITION

Du point de vue anthropocentrique, les maladies infectieuses peuvent ainsi être définies comme le résultat d'une interaction néfaste entre deux espèces : la nôtre et l'agent pathogène. Cette interaction biologique conduit à la rupture de l'homéostasie de notre organisme en réaction à la présence du micro-organisme pathogène. Ce dernier pourra alors persister ou se multiplier à la surface ou à l'intérieur de l'hôte. Il y aura maladie lorsque l'infection aboutit à des dommages significatifs pour cet hôte [22].

### B. LA PATHOGÉNICITÉ

Selon le nombre d'hôte(s) cible(s) qu'ils peuvent infecter ainsi que de leur pouvoir de virulence, les micro-organismes pathogènes peuvent être schématiquement groupés en trois catégories [25, 31] :

1) les pathogènes<sup>2</sup> **stricts** qui n'infectent qu'un nombre limité d'hôtes, mais qui peuvent être immunocompétents. Cette revue s'intéressant plus particulièrement aux agents responsables de pathologies respiratoires majeures (cf. la section «C» suivante), on citera, dans cette catégorie de pathogènes, le virus responsable de la grippe humaine, Influenza A ;

2) les pathogènes **facultatifs** infectent également un nombre limité d'hôtes mais à la différence de ceux figurant dans la catégorie précédente, ils peuvent, de surcroît, se multiplier dans diverses niches environnementales. Dans ce groupe, figure le bacille responsable de la «maladie du charbon», *Bacillus anthracis* ;

3) les pathogènes **opportunistes** qui ont généralement des hôtes multiples, mais un pouvoir de virulence modéré. Ils n'expriment, en fait, leur pouvoir pathogène et ne provoquent la maladie que lors d'un déséquilibre de la flore normale du territoire où ils résident ou lors d'un affaiblissement des défenses de l'hôte (immunodépression, âge, alcoolisme, etc.). Dans ce groupe, figure *Aspergillus fumigatus*, un champignon responsable d'une pneumonie invasive.

### C. LES INFECTIONS PULMONAIRES

Le poumon a pour rôle essentiel de filtrer l'air, source d'oxygène nécessaire pour l'organisme. Cependant, l'air inspiré contient également de nombreuses particules dont des micro-organismes (bactéries, virus et champignons) potentiellement pathogènes. De plus, le poumon est exposé à la flore commensale du nasopharynx [10].

Les maladies infectieuses sont responsables de 14 millions de décès chaque année dans le monde. A elles seules, les maladies infectieuses du tractus respiratoire entraînent 3 millions de décès par an [18]. Au sein de celles-ci, on distingue deux types majeurs : d'une part, les infections virales qui représentent 80 % des primo-infections respiratoires, d'autre part, les infections bactériennes qui ont souvent pour origine des surinfections [17]. Les dommages infligés par un pathogène à l'hôte peuvent être le résultat d'une action directe (liée à son pouvoir de colonisation et/ou toxigène) ou indirecte sous l'influence de la réponse

<sup>1</sup> Michel CHIGNARD, Unité de Défense innée et Inflammation, Inserm U874, Institut Pasteur, 25, rue du Dr Roux, F-75724 Paris Cedex 15. Tél. : 01 45 68 86 88 ; téléc. : 01 45 68 87 03 ; Courriel : chignard@pasteur.fr

<sup>2</sup> Pathogène est employé ici à la place d'agent pathogène pour alléger le texte.

immunitaire excessive ou inadaptée de l'hôte. Ainsi, une meilleure compréhension des mécanismes de défense de l'hôte contre les pathogènes en général, du déclenchement de réponses anti-infectieuses et de la réaction inflammatoire du poumon en particulier, est nécessaire pour développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

### III. LA DÉFENSE INNÉE ET L'INFLAMMATION

#### A. DÉFINITION

L'immunité innée est une réaction de défense de l'hôte pour lutter contre les pathogènes et pour lui permettre de conserver son intégrité. Contrairement à l'immunité acquise ou adaptative, elle est présente chez tous les organismes multicellulaires (uniquement les vertébrés pour l'immunité acquise) ; elle est immédiate, non spécifique d'antigènes, et dépend d'un nombre important de cellules capables de reconnaître le pathogène et ne nécessitant pas de mémoire [12].

Elie METCHNIKOFF (1845-1916) [20], le père de l'immunologie cellulaire, étudia la réponse immune des invertébrés. Il est maintenant évident que son travail sur les oursins concernait en fait la réponse immunitaire innée face à une infection. L'immunité innée est, de par les cellules et les molécules impliquées, une réponse inflammatoire physiologique, sans bruit, inaperçue. Par contre, lorsque la réponse de l'hôte est excessive, il y a alors expression manifeste d'une inflammation qui peut être considérée comme pathologique [4, 5, 26].

#### B. LES CELLULES ET LES MOLÉCULES

Le but, la raison d'être de la défense innée est l'élimination des pathogènes [19, 23]. Au niveau de la muqueuse respiratoire, cette dernière dépend en premier lieu de la toute première cellule capable de détecter, de migrer vers, de phagocyter et finalement de détruire les microbes : le macrophage alvéolaire. Dans d'autres tissus, cette réponse sera assurée par les cellules de Kupffer (foie), les cellules de Langerhans (peau), les ostéoclastes (os), les macrophages péritonéaux (intestins). Les principales fonctions de ces cellules immunitaires sont donc la phagocytose et l'élimination des micro-organismes, ainsi que la synthèse et la libération dans l'organisme des molécules biologiquement actives. Celles-ci incluent les cytokines, les chimiokines et les lipides chimiotactiques qui vont à leur tour inciter certaines cellules circulantes, à migrer vers le site d'infection et à participer à la destruction des pathogènes. C'est particulièrement le cas des polynucléaires neutrophiles mais également des monocytes, des cellules NK (*natural killer*) ou encore des éosinophiles (Fig. 1).

Parmi les cellules résidentes capables de soutenir l'action des macrophages, on peut citer les cellules dendritiques et également les cellules épithéliales lorsque l'infection concerne plus particulièrement des muqueuses comme l'intestin ou le poumon. L'importance des cellules dendritiques doit être particulièrement soulignée en tant que cellules

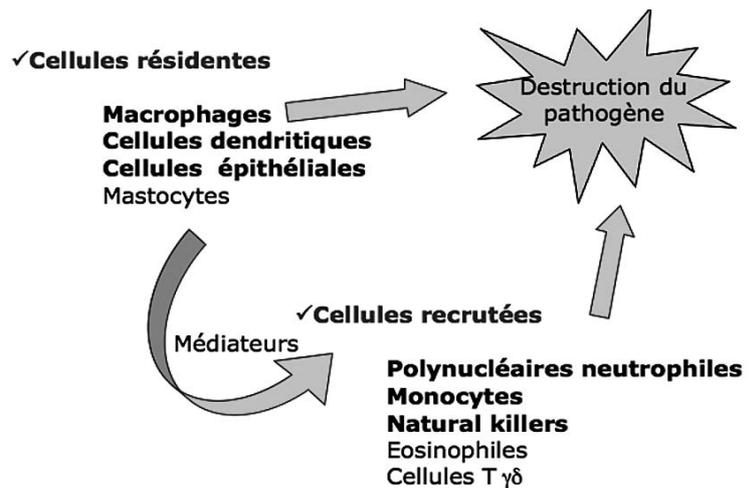


Figure 1. Cellules de l'immunité innée

communicant avec les lymphocytes et assurant par là même, le lien entre l'immunité innée et l'immunité adaptative [29].

Par ailleurs, une autre catégorie de molécules importantes et directement impliquées dans l'élimination de micro-organismes est la famille des molécules anti-microbiennes. Ces molécules sont des antibiotiques naturels qui peuvent être produits par les macrophages (par exemple des phospholipases), mais aussi les neutrophiles ou les cellules épithéliales (capables de sécréter respectivement les  $\alpha$ - et  $\beta$ -défensines).

#### C. LES PAMP ET LES PRR

Le *primum movens* de cette immunité innée/inflammation est la reconnaissance des pathogènes. En 1989, Charles JANEWAY [11] développe, le premier, l'idée que des structures exprimées par les pathogènes puissent être reconnues par des récepteurs de la défense de l'hôte : les *pathogen-associated molecular patterns* ou PAMP. Ce sont des motifs conservés, exprimés par des familles de micro-organismes et indispensables à leur survie. A titre d'exemple, on citera les lipopolysaccharides (LPS) des bactéries à Gram négatif, les lipopeptides des bactéries à Gram positif ou encore l'ARN double brin de certains virus. La détection de ces PAMPs par l'hôte constitue l'étape de reconnaissance des pathogènes et elle est une composante primordiale de la mise en œuvre de l'immunité anti-infectieuse. Cette reconnaissance est basée sur l'interaction des PAMP avec des récepteurs cellulaires appelés *pattern-recognition receptors* ou PRR. Les PRR les plus étudiés actuellement sont les *Toll-like receptors*<sup>3</sup> ou TLR qui constituent une famille d'au moins 10 membres chez l'homme [1, 13]. On aura ainsi une reconnaissance du LPS par TLR4, des lipopeptides par TLR2 et de l'ARN double brin par TLR3.

<sup>3</sup> Voir article LEULIER F. & LEMAITRE B. Les récepteurs de la famille Toll et l'activation de la réponse immunitaire innée. *Bull Ass Anc Elèves de l'Institut Pasteur*, 2002, n° 171, p. 178-184.

#### D. L'INFLAMMATION

Cet enchaînement de réactions de défense de l'hôte contre les infections fait appel à des cellules et à des molécules qui sont également des cellules et des molécules de l'inflammation. La cellule typique de ce rôle ambigu, à la fois bénéfique pour lutter contre les microbes et néfaste par lésion des tissus de l'hôte, est le neutrophile. Ainsi, les dérivés actifs de l'oxygène et les protéases nécessaires à la destruction des micro-organismes présents dans les vacuoles de phagocytose de ce leucocyte, peuvent être produits en excès, libérés dans le milieu extracellulaire et alors endommager les tissus environnants. Les conséquences peuvent aller jusqu'à une perte de fonction de l'organe qui ne sera pas directement due à l'infection mais à une réaction inflammatoire délétère de la réponse immunitaire.

### IV. EXEMPLES EXPÉRIMENTAUX D'INFECTIONS PULMONAIRES

#### A. EXEMPLE D'INFECTION PAR UN PATHOÈNE OBLIGATOIRE : L'INFECTION PAR LE VIRUS DE LA GRIPPE INFLUENZA A

La grippe est sans doute une des maladies infectieuses les plus courantes que l'on connaisse. Elle peut aussi être l'une des plus mortelle : la grippe espagnole (1918-1920) – avec au moins 20 millions de morts – a ainsi marqué l'histoire des grandes épidémies. Aujourd'hui, la grippe continue de tuer chaque année des milliers de personnes dans le monde. En France, les épidémies «saisonniers» provoquent chaque année un minimum de 1.500 à 2.000 décès. Le virus Influenza A, l'agent responsable de la grippe, est un virus respiratoire hautement contagieux qui échappe aux défenses immunitaires spécifiques de l'hôte grâce à son extrême variabilité génétique [6].

Le cycle réplicatif du virus Influenza A et d'autres virus à ARN simple brin, implique la synthèse d'un ARN double brin (ARNdb), une structure moléculaire considérée être un stimulus majeur de la cellule infectée [28], au travers d'une liaison avec le récepteur spécifique TLR3. En utilisant des approches expérimentales *in vitro*, nous avons démontré que TLR3 joue un rôle dans la réponse inflammatoire des cellules épithéliales respiratoires au virus grippal [16, 19]. Parmi les gènes exprimés par l'activation du TLR3, certains codent pour des cytokines inflammatoires sécrétées comme l'interleukine (IL)-8 et l'IL-6. L'utilisation de souris génétiquement invalidées pour le gène TLR3 nous a permis de confirmer les données obtenues *in vitro* en démontrant notamment que l'inflammation et l'hyperréactivité bronchique induites par le virus grippal dépendent largement de TLR3 [15]. En effet, il apparaît que les souris invalidées pour TLR3 survivent à une infection par le virus, contrairement aux souris témoins qui sont décimées 8 à 12 jours post-infection. Une vaste analyse de cytokines à l'aide de «puces à anticorps» nous a permis d'identifier plusieurs médiateurs inflammatoires majeurs dont la sécrétion chez les souris

TLR3-/- est significativement réduite, en comparaison avec les souris témoins infectées. De plus, nous avons observé une relation étroite entre la détresse respiratoire et le niveau inflammatoire chez les animaux témoins. En conclusion, ces travaux ont mis en évidence le rôle prépondérant de TLR3 dans l'inflammation excessive générée par l'infection grippale et ses complications.

#### B. EXEMPLE D'INFECTION PAR UN PATHOÈNE FACULTATIF : L'INFECTION BACTÉRIENNE PAR BACILLUS ANTHRACIS

Le bacille du charbon ou *Bacillus anthracis*, l'agent étiologique de l'anthrax, est une bactérie à Gram positif présente dans l'environnement. L'infection chez l'homme peut se produire par voie cutanée, gastro-intestinale et également par voie respiratoire. Cette dernière voie constitue la forme la plus grave du charbon avec une mortalité proche de 100%, en absence de traitement [21].

Parmi les agents bactéricides produits par les poumons, les phospholipases A2 sécrétées (sPLA2) [30] représentent des facteurs potentiellement anthracides qui pourraient jouer un rôle clef dans la défense innée contre l'infection des voies aériennes par *B. anthracis*. Ces enzymes provoquent une «perforation» des membranes bactériennes conduisant à une lyse. C'est cette propriété qui explique l'activité bactéricide des sPLA2.

Nous avons montré que la sPLA2 de type-IIA (sPLA2-IIA) exerce un effet bactéricide très puissant sur *B. anthracis* [7]. Nous avons établi que des souris surexprimant la sPLA2-IIA sont résistantes à l'infection par *B. anthracis*, contrairement aux souris n'exprimant pas cette enzyme (sPLA2-IIA -/-), qui meurent en quelques jours. Cette mortalité est en revanche diminuée lorsque les souris sPLA2-IIA -/- infectées sont traitées avec de la sPLA2-IIA recombinante humaine [24]. Ces données mettent en lumière un effet anti-bactérien de la sPLA2-IIA chez l'animal, ouvrant ainsi des perspectives «thérapeutiques» intéressantes pour le traitement de l'anthrax, et également d'autres infections bactériennes pulmonaires.

Les souches virulentes de *B. anthracis* codent pour la synthèse des facteurs de virulence, en particulier pour la synthèse de la toxine létale (LF<sup>4</sup>) et de la toxine œdémogène (EF<sup>5</sup>) [21]. Nous avons observé que la synthèse et la sécrétion de la sPLA2-IIA par les macrophages alvéolaires sont inhibées par LF [7]. Ainsi, en inhibant l'expression de la sPLA2-IIA par les macrophages alvéolaires, *B. anthracis* pourrait affaiblir la défense anti-bactérienne de l'hôte. *B. anthracis*, comme d'autres pathogènes (*Yersinia*, *Shigella*, ...), a ainsi la capacité de paralyser la défense innée de l'hôte afin de proliférer et de disséminer. C'est le concept de la « subversion » qui a émergé ces dernières années [27].

<sup>4</sup> Lethal factor.

<sup>5</sup> Edematogen factor.

**C. EXEMPLE D'INFECTION PAR UN PATHOGÈNE OPPORTUNISTE : L'INFECTION FONGIQUE PAR ASPERGILLUS FUMIGATUS**

*Aspergillus fumigatus* est un champignon aéroporté, pouvant facilement pénétrer dans les bronches et même atteindre les alvéoles. Il va alors rencontrer des conditions de vie favorables et pouvoir germer, se développer et se multiplier. Ceci va conduire à un envahissement du parenchyme respiratoire et à sa destruction : c'est l'aspergillose pulmonaire invasive (API). La conséquence est que très rapidement vont apparaître des déficiences respiratoires qui vont entraîner la mort. Ainsi, cette maladie est mortelle dans plus de 60% des cas [14]. Toutefois, il s'agit d'une pathologie opportuniste, n'apparaissant que chez les sujets immunodéprimés. Les sujets à risque sont toutes les personnes dont les défenses immunitaires sont diminuées, en particulier celles présentant des altérations quantitatives ou qualitatives de la fonction phagocytaire : neutropénie chimio-induite avant allogreffe de moelle osseuse, traitement par la cyclosporine de patients transplantés (greffes pulmonaires surtout), chimiothérapies anti-cancéreuses intenses, corticothérapies massives. On a assisté à une augmentation importante des API en 15 ans. L'augmentation de la fréquence résulte du nombre croissant de patients immunodéprimés et de la plus grande agressivité des traitements immunosuppresseurs.

Nous avons montré expérimentalement sur des modèles d'API chez la souris, le rôle important des macrophages alvéolaires et le rôle encore plus important des neutrophiles [2], deux des cellules primordiales de l'immunité innée. Il est apparu clairement que les réponses de l'immunité innée à l'invasion des voies aériennes par le champignon sont tout à fait adaptées et suffisantes. Chez l'hôte sain, immunocompétent, *A. fumigatus* est ainsi rapidement éliminé. Les macrophages phagocytent les spores et libèrent des molécules attirant les neutrophiles sur le lieu de l'infection. L'action conjuguée des macrophages et des neutrophiles permet l'éradication de la totalité des pathogènes. Par contre, lors d'une neutropénie chimio-induite, nous avons observé un développement rapide du champignon dans le parenchyme puis son évasion dans la circulation, avec mort des animaux en quelques jours. Dans ces conditions, nous avons pu mettre en évidence le rôle important et bénéfique d'un des récepteurs de la famille des TLR, le TLR2 [3].

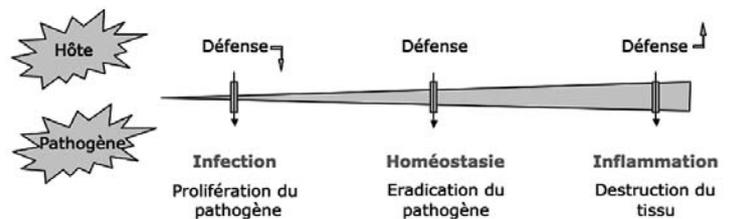
Dans un autre modèle d'infection pulmonaire réalisé sous corticothérapie cette fois, nous avons également observé la mort des animaux. Toutefois, et contrairement au modèle précédent, la mort s'accompagne d'un recrutement important des neutrophiles et d'une absence de développement du champignon. Il semble que paradoxalement, dans ce modèle d'API, les animaux meurent d'une réponse excessive de l'hôte [2].

**V. CONCLUSION**

Cette arme à double tranchant qu'est la défense de l'hôte vis-à-vis d'une infection est tout particulièrement manifeste dans l'infection grippale, mais un exemple encore plus marquant d'une réponse anti-infectieuse avec deux facettes

ambivalentes est très certainement le choc septique qui correspond très précisément à un dérèglement des défenses de l'organisme. Ainsi, lors d'une infection systémique, les monocytes circulants sont stimulés *via* leur TLR, par certains composants des micro-organismes (le plus généralement des PAMP de bactéries). Ils réagissent en libérant diverses cytokines, chimiokines, facteurs tissulaires qui vont être néfastes en perturbant l'homéostasie de l'hôte et conduire à des défaillances multiviscérales pouvant entraîner la mort.

Ces exemples illustrent donc toute l'ambiguïté de la réponse de l'hôte au cours d'une infection (Fig. 2). Ainsi, lors de la rencontre avec un pathogène, l'hôte réagit par une réponse défensive plus ou moins importante. Quand la réponse est proportionnelle à l'attaque par le pathogène, ce dernier est éliminé sans bruit, il n'y a pas de maladie et l'homéostasie est préservée. En revanche, lorsque la réponse de l'hôte est trop importante, la réaction inflammatoire est manifeste et conduit à une destruction du tissu. A l'inverse, lors d'une réponse trop faible, le pathogène prolifère, entraînant l'apparition d'une infection.



**Figure 2. La réponse de l'hôte aux pathogènes : une épée à double tranchant.**

**MOTS-CLÉS :** Immunité mucoale, grippe, aspergillose, anthrax, infection pulmonaire.

**KEYWORDS:** mucosal immunity, influenza, aspergillosis, anthrax, pulmonary infection.

**ABSTRACT**

**Innate immunity and inflammation: two faces of the anti-infectious process.** During the infectious process, the first defense barrier of the host is the innate immune system. Three examples of mucus pulmonary infection are here presented, from viral, fungal and bacterial origin. It is shown that this innate immune response against infection is a double-edged sword. Indeed, cells, molecules and mechanisms involved in this process are implicated in inflammation as well. Thus, a subtle equilibrium should be at play to efficiently combat pathogens without inducing a harmful inflammation in the host tissues.

## BIBLIOGRAPHIE

1. AKIRA S, UEMATSU S, TAKEUCHI O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006, 124, 783-801.
2. BALLOY V, HUERRE M, LATGE JP, CHIGNARD M. Differences in patterns of infection and inflammation for corticosteroid treatment and chemotherapy in experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Infect Immun*. 2005a, 73, 494-503.
3. BALLOY V, SI-TAHAR M, TAKEUCHI O, PHILIPPE B, NAHORI MA, TANGUY M, HUERRE M, AKIRA S, LATGE JP, CHIGNARD M. Involvement of toll-like receptor 2 in experimental invasive pulmonary aspergillosis. *Infect Immun*. 2005b, 73, 5420-5425.
4. CAZZOLA M, MATERA MG, PEZZUTO G. Inflammation-a new therapeutic target in pneumonia. *Respiration*. 2005, 72, 117-126.
5. CREAGH EM, O'NEILL LA. TLRs, NLRs and RLRs: a trinity of pathogen sensors that co-operate in innate immunity. *Trends Immunol*. 2006, 27, 352-357.
6. FERGUSON NM, ANDERSON RM. Predicting evolutionary change in the Influenza A virus. *Nat Med*. 2002, 8, 562-563
7. GIMENEZ AP, WU YZ, PAYA M, DELCLAUX C, TOUQUI L, GOOSSENS PL. High bactericidal efficiency of type, IIa phospholipase A2 against *Bacillus anthracis* and inhibition of its secretion by the lethal toxin. *J Immunol*. 2004, 173, 521-530.
8. GUERRERO R, BERLANGA M. Life's unity and flexibility: the ecological link. *Int. Microbiol*. 2006, 9, 225-935.
9. GUILLOT L, LE GOFFIC R, BLOCH S, ESCRIOU N, AKIRA S, CHIGNARD M, SI-TAHAR M. Involvement of toll-like receptor 3 in the immune response of lung epithelial cells to double-stranded RNA and Influenza A virus. *J Biol Chem*. 2005, 280, 5571-5580.
10. HAPPEL KI, BAGBY GJ, NELSON S. Host defense and bacterial pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med*. 2004, 25, 43-52
11. JANEWAY C. Approaching the asymptote? evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 1989, 54 (pt 1), 12-13.
12. KABELITZ D, MEDZHITOV R. Innate immunity-cross-talk with adaptive immunity through pattern recognition receptors and cytokines. *Curr Opin Immunol*. 2007, 19, 1-3.
13. KAISHO T, AKIRA S. Toll-like receptor function and signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2006, 117, 979-987
14. LATGÉ JP. *Aspergillus fumigatus* and aspergillosis. *Clin Microbiol Rev*. 1999, 12, 310-350.
15. LE GOFFIC R, BALLOY V, LAGRANDERIE M, ALEXOPOULOU L, ESCRIOU N, FLAVELL R, CHIGNARD M, SI-TAHAR M. Detrimental contribution of the Toll-like receptor (TLR)3 to Influenza A virus-induced acute pneumonia. *PLoS Pathog*. 2006, 2, e53.
16. LE GOFFIC R, POTHICHET J, VITOUR D, FUJITA T, MEURS E, CHIGNARD M, SI-TAHAR M. Cutting Edge: Influenza A Virus Activates TLR3-Dependent Inflammatory and RIG-I-Dependent Antiviral Responses in Human Lung Epithelial Cells. *J Immunol*. 2007, 178, 3368-3372.
17. LODDENKEMPER R, GIBSON GJ, SIBILLE Y. The burden of lung disease in Europe: why a European White Book on lung disease? *Eur Respir J*. 2003, 22, 869.
18. LUDWIG B, KRAUS FB, ALLWINN R, DOERR HW, PREISER W. Viral zoonoses - a threat under control? *Intervirology*. 2003, 46, 71-78.
19. MARTIN TR, FREVERT CW. Innate immunity in the lungs. *Proc Am Thorac Soc*. 2005, 2, 403-411.
20. METCHNIKOFF E. In: *Immunity and Infectious diseases*, MacMillan Press, New York, N.Y. 1905.
21. MOCK M, FOUET A. Anthrax. *Annu Rev Microbiol*. 2001, 55, 647-671.
22. MONACK DM, MUELLER A, FALKOW S. Persistent bacterial infections: the interface of the pathogen and the host immune system. *Nat Rev Microbiol*. 2004, 2, 747-765.
23. NOCHI T, KIYONO H. Innate immunity in the mucosal immune system. *Curr Pharm Des*. 2006, 12, 4203-4213
24. PIRIS-GIMENEZ A, PAYA M, LAMBEAU G, CHIGNARD M, MOCK M, GOOSSENS PL, TOUQUI L. In vivo protective role of human group IIa phospholipase A2 against experimental anthrax. *J Immunol*. 2005, 175, 6786-6791.
25. RASKIN DM, SESHADRI R, PUKATZKI SU, MEKALANOS JJ. Bacterial genomics and pathogen evolution. *Cell*. 2006, 124, 703-714.
26. SANSONETTI PJ. The innate signaling of dangers and the dangers of innate signaling. *Nat Immunol*. 2006, 7, 1237-1242.
27. SANSONETTI PJ, DI SANTO JP. Debugging how bacteria manipulate the immune response. *Immunity*. 2007, 26, 149-161.
28. SEN GC, SARKAR SN. Transcriptional signaling by double-stranded RNA: role of TLR3. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2005, 16, 1-14.
29. STEINMAN RM. Linking innate to adaptive immunity through dendritic cells. *Novartis Found Symp*. 2006, 279, 101-109.
30. TOUQUI L, ALAOU-EL-AZHER M. Mammalian secreted phospholipases A2 and their pathophysiological significance in inflammatory diseases. *Curr Mol Med*. 2001, 1, 739-754.
31. VAN BAARLEN P, VAN BELKUM A, SUMMERBELL RC, CROUS PW, THOMMA BP. Molecular mechanisms of pathogenicity: how do pathogenic microorganisms develop cross-kingdom host jumps? *FEMS Microbiol Rev*. 2007, sous presse.

## LES MÉDIATEURS DE L'INFLAMMATION

Jean-Marc CAVAILLON<sup>1</sup>  
Institut Pasteur, Paris

### RÉSUMÉ

L'introduction dans l'organisme de microorganismes pathogènes ou l'atteinte physique de l'intégrité tissulaire entraîne une réponse inflammatoire. Les signaux de dangers exogènes produits par les microorganismes, *pathogen associated molecular patterns (PAMPs)* ou les signaux de danger endogènes émis par l'organisme ("alarmines") aboutissent à l'activation des cellules, et à la production par celles-ci des médiateurs de l'inflammation. Ainsi, des molécules produites lors du stress cellulaire [*high mobility group box-1 (HMGB-1)*, *heat shock proteins (HSP...)*] contribuent à l'initiation, à l'entretien et au contrôle de l'inflammation. Les cytokines de l'inflammation et tout particulièrement l'interleukine-1 et le *tumor necrosis factor* orchestrent le processus amplifié par d'autres cytokines comme l'interféron- $\gamma$ . De nouvelles cytokines (IL-17, IL-23, IL-27, IL-32,...) ont été récemment identifiées comme des acteurs plus spécialisés dans des inflammations liées à l'auto-immunité ou à l'allergie. Les chémokines constituent une famille de cytokines qui contribuent au recrutement des leucocytes sur le foyer inflammatoire. Le processus inflammatoire implique la production et la participation de médiateurs lipidiques dérivés des acides gras membranaires (prostaglandines, leukotriènes...), et de radicaux libres (anion superoxyde, monoxyde d'azote). Les uns comme les autres sont générés à la suite de la néosynthèse des enzymes spécifiquement impliquées dans leur métabolisme. Le système nerveux périphérique émet des médiateurs qui amplifient (substance P...) ou répriment (acétylcholine...) le processus inflammatoire. Outre les neuromédiateurs, de nombreux autres médiateurs régulent négativement l'inflammation de façon concomitante ; c'est en particulier le cas des cytokines anti-inflammatoires (IL-10, *transforming growth factor- $\beta$* ...), des protéines de la phase aiguë de l'inflammation et des glucocorticoïdes qui agissent pour un retour à l'homéostasie.

L'inflammation est une réponse physiologique normale, immédiate et transitoire à toute agression compromettant l'intégrité de l'organisme. Les quatre signes cardinaux ont été mentionnés voici plus de 2000 ans par Cornelius Celsus : *Notae vero inflammationis sunt quatuor : rubor et tumor cum calore et dolore*. La réponse inflammatoire est induite par toute agression affectant l'intégrité tissulaire. Cette agression engendre des signaux de danger. Lorsque ces signaux proviennent d'un processus infectieux (signaux microbiens exogènes ou *pathogen associated molecular patterns*), l'immunité innée se confond alors avec la réponse inflammatoire<sup>2</sup>. Il existe également des signaux de danger endogènes, ou "alarmines", terme récemment proposé par OPPENHEIM *et al.* [38]. Il correspond parfaitement au concept de danger émis par MATZINGER [32] qui suggérait que l'organisme réagissait à l'agression en élaborant ses propres signaux d'alarme produits par les cellules ou les tissus soumis à un stress. Il est assez fascinant de s'apercevoir qu'effectivement ce sont souvent les mêmes "capteurs" ou récepteurs qui transmettent l'information de danger, que ces signaux soient exogènes (microbiens) ou endogènes (Fig. 1).

Les signaux de danger interagissent avec les constituants de l'hôte, que ceux-ci soient des facteurs solubles (système du complément), des récepteurs membranaires (*Toll-like receptors*), ou des récepteurs intracellulaires (*Nod-like receptors*). Dans ces deux derniers cas, la signalisation intracellulaire qui fait suite à l'interaction entre le récepteur et son ligand aboutit à la production de nombreux médiateurs solu-

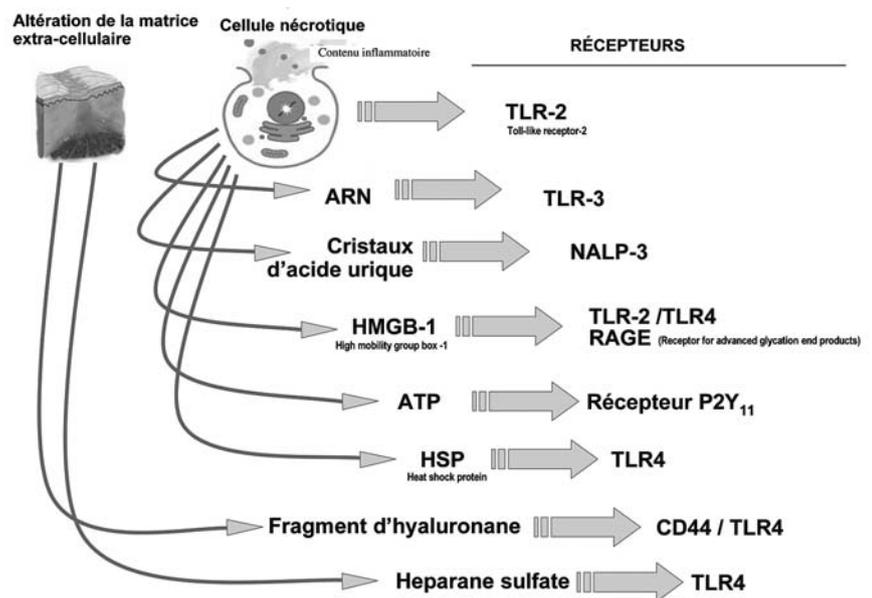


Figure 1. Les molécules endogènes de danger et leurs récepteurs. Les signaux de dangers internes (alarmines) libérés au cours de processus agressifs vont activer les leucocytes pour initier la réponse inflammatoire en agissant sur des récepteurs souvent impliqués dans la réponse immunitaire innée.

<sup>1</sup> Unité Cytokines & Inflammation, 28 rue du Dr. ROUX, 75724 Paris Cedex 15. Tél. 331 45 68 82 38 ; courriel : jmcavail@pasteur.fr

<sup>2</sup> Voir article Mustapha SI-TAHAR, Lhousseine TOUQUI et Michel CHIGNARD, «Immunité innée et inflammation : deux facettes d'une même réaction anti-infectieuse», paragraphe III.

bles. Parmi ceux-ci, les cytokines pro-inflammatoires, et tout particulièrement l'interleukine (IL)-1 et le *tumor necrosis factor* (TNF), orchestrent une cascade de médiateurs qui contribuent directement au processus inflammatoire. Parallèlement, et de façon relativement concomitante, un processus anti-inflammatoire se met en place.

## I. LE SYSTÈME DU COMPLÈMENT

Ce système peut être activé par des complexes immuns (voie classique), par des oligosaccharides microbiens (voie des lectines) ou par divers composants de surface des microorganismes pathogènes (voie alterne). La voie des lectines a pour point de départ la liaison des oligosaccharides microbiens avec la *mannane binding lectin* (MBL). Produite par le foie, cette protéine est essentielle à l'immunité innée comme en témoigne la susceptibilité aux infections des enfants déficients en MBL.

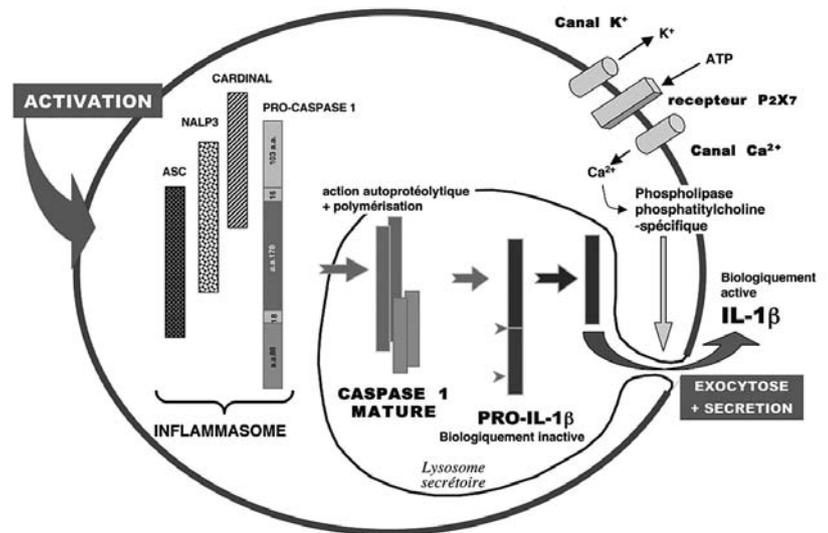
L'activation du complément aboutit à la formation de composants comme le C3b, le C3d et le C3bi qui permettent l'opsonisation *via* les récepteurs CR1 (CD35), CR2 (CD21) et CR3 (CD11/CD18) à la surface des phagocytes. Bien entendu, une des finalités de l'activation du complément est la formation du complexe d'attaque C5b6789, létal pour de nombreuses bactéries. En conséquence, les déficits héréditaires des protéines du complément sont caractérisés le plus souvent par des infections à répétition. Par ailleurs, la génération des anaphylatoxines C3a et C5a au cours de l'activation du système du complément entretient ou favorise le processus inflammatoire. Ainsi, les anaphylatoxines accroissent la perméabilité vasculaire, favorisent la contraction des muscles lisses, présentent des propriétés chimiotactiques à l'égard des leucocytes, et induisent la libération d'histamine par les mastocytes et les basophiles. Par ailleurs, l'anaphylatoxine C5a amplifie la production des cytokines de l'inflammation par les monocytes activés par l'endotoxine bactérienne (lipopolysaccharide, LPS) [8].

## II. LES CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES

### A. INTERLEUKINE-1 ET TUMOR NECROSIS FACTOR

Parmi les différentes cytokines de l'inflammation, l'IL-1 et le TNF jouent un rôle essentiel dans l'orchestration de l'inflammation. L'IL-1 $\beta$  est libérée à la suite de l'action de la caspase-1, enzyme de maturation qui agit sur la forme pro-IL-1 $\beta$ , biologiquement inactive. La caspase-1 est elle-même activée à la suite de l'association de plusieurs molécules intracellulaires qui forment l'**inflammasome** (Fig. 2).

L'IL-18 et l'IL-33, deux membres de la super-famille de l'IL-1, sont produites de la même façon. Par contre, l'IL-1 $\alpha$  demeure essentiellement intracellulaire et ses propriétés semblent refléter sa capacité à agir au niveau nucléaire. Le TNF est libéré de la surface des cellules suite à l'action de la *TNF-alpha converting enzyme* (TACE). Une fois appa-



**Figure 2. Mécanismes moléculaires aboutissant à la production d'interleukine-1 $\beta$ .** L'interleukine-1 $\beta$  est une des principales cytokines qui orchestrent l'inflammation. Sa production est consécutive à l'activation de plusieurs molécules intracellulaires qui forment l'inflammasome et qui aboutit à l'activation de la caspase-1. Cette enzyme de maturation clive la forme précurseur de l'IL-1 $\beta$ . L'IL-1 $\beta$  mature est alors libérée à la suite de l'activation du récepteur P2X7 par son ligand (l'ATP), la sortie de potassium et l'entrée de calcium. Ce dernier active une phospholipase phosphatidylcholine spécifique qui facilite la libération de l'IL-1 $\beta$  contenue dans les lysosomes d'exocytose. Le processus est sans doute très similaire pour l'IL-18 et l'IL-33 (autres membres de la superfamille de l'IL-1), mais pas par l'IL-1 $\alpha$  qui demeure essentiellement intra-cellulaire.

l'IL-1 et le TNF contribuent à entretenir leur propre production et sont à l'origine de la genèse d'un grand nombre d'autres médiateurs. Sous leur action, les différents types cellulaires produisent des médiateurs lipidiques, des enzymes protéolytiques, des radicaux libres, des chémokines, autant de facteurs directement impliqués dans l'entretien du processus inflammatoire. L'IL-1 et le TNF sont responsables de nombreux effets systémiques : hypotension, hypoglycémie, dépression du fer et du zinc plasmatique. L'IL-1 et/ou le TNF possèdent des activités cytotoxiques vis-à-vis de l'endothélium vasculaire, le cartilage, l'os et le muscle. Au niveau des cellules endothéliales, ils favorisent l'expression du facteur tissulaire et accroissent l'expression des molécules d'adhérence. Agissant au niveau du système nerveux central, ils sont responsables de la fièvre, de l'activation de l'axe neuro-endocrinien et de la production du *corticotropin releasing factor* (CRF), de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) et des glucocorticoïdes. La démonstration la plus convaincante de l'implication du TNF dans les pathologies inflammatoires est le succès du traitement de la maladie de Crohn, de la polyarthrite rhumatoïde, du psoriasis ou de la sarcoïdose par des inhibiteurs de cette cytokine. D'autres approches ciblant l'IL-12 se sont révélées également prometteuses dans ces pathologies, tandis que l'inhibition de l'IL-1 a présenté un potentiel thérapeutique dans d'autres pathologies comme l'arthrite idiopathique juvénile.

L'endotoxine (lipopolysaccharide, LPS) des bactéries à Gram négatif est l'un des plus puissants (si ce n'est le plus puissant) inducteur d'IL-1 et de TNF. Aussi de nombreux modèles expérimentaux utilisent-ils l'injection de LPS pour provoquer une inflammation souvent systémique, mimant un certain nombre de paramètres retrouvés au cours du choc septique. De nombreux co-sigaux délivrés par d'autres produits microbiens ou par des molécules induites au cours de la réponse à l'agression agissent en synergie avec le LPS pour induire IL-1 et TNF. Parmi celles-ci, les cytokines comme l'IL-3 ou la *granulocyte-macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF) amplifient la réponse inflammatoire en augmentant les productions d'IL-1 et de TNF par les macrophages activés par des produits microbiens. Il en est de même pour l'interféron (IFN)- $\gamma$  dont la production est induite et/ou accrue par l'IL-12 et l'IL-18.

## B. LES NOUVELLES CYTOKINES DE L'INFLAMMATION

- Parmi les cytokines nouvellement décrites, l'**IL-17** est principalement produite par les lymphocytes T et définit une nouvelle sous-population de lymphocytes T, dits Th17. Ces derniers contribuent aux processus inflammatoires au cours des maladies auto-immunes. L'IL-17 présente des activités pro-inflammatoires proches de celles de l'IL-1 et du TNF qu'elle peut induire et avec lesquels elle peut agir en synergie. L'IL-17 est impliquée dans des processus inflammatoires rencontrés lors de pathologies articulaires ou de maladies pulmonaires.

- La survie et l'expansion des lymphocytes Th17 sont sous le contrôle de l'**IL-23**. L'IL-23 est donc aussi impliquée dans les processus inflammatoires chroniques, comme cela a été montré pour la maladie de Crohn ou le psoriasis. Cette cytokine est un hétérodimère qui partage la chaîne p40 avec l'IL-12. Il a été montré que le traitement du psoriasis par un anticorps monoclonal anti-p40 présentait un bénéfice certain [26].

- Tout comme l'IL-12 et l'IL-23, l'**IL-27** est une cytokine hétérodimérique. Elle favorise la différenciation des cellules Th1 et s'oppose à la différenciation des Th17 et des T régulateurs (Treg). La plus grande résistance au choc septique des souris invalidées pour l'une des chaînes de l'IL-27 et l'effet protecteur de molécules neutralisant l'IL-27 dans ces mêmes modèles laissent à penser que cette cytokine contribue au processus inflammatoire [58].

- L'**IL-32** est une cytokine aux propriétés pro-inflammatoires produite principalement par les lymphocytes T, les cellules NK et les cellules épithéliales. Elle a, en particulier, la capacité d'induire la production d'interféron- $\gamma$  de TNF et de prostaglandines [25]. Son injection entraîne un syndrome de fuite capillaire, un syndrome de défaillance respiratoire aiguë ou une inflammation articulaire.

- L'**IL-33** est un membre de la famille de l'IL-1. Son injection chez la souris induit une inflammation de type Th2 (recrutement d'éosinophiles, taux accru d'IgE) et des pathologies mucoales [44].

- De la même façon, la *thymic stromal lymphopoietin* (TSLP), un homologue de l'IL-7, favorise une inflammation de type Th2, en particulier en agissant en synergie avec l'IL-1 et le TNF au niveau des mastocytes [1].

## C. LES CHÉMOKINES

Les chémokines sont des cytokines impliquées dans le chimiotactisme et, donc, dans le recrutement des leucocytes sur le foyer inflammatoire. L'IL-1 et le TNF ont la capacité d'induire la production de chémokines par un grand nombre de cellules différentes. Les bactéries elles-mêmes et leurs produits dérivés, les virus, les champignons et les parasites, sont capables d'interagir directement avec diverses cellules productrices et d'induire la production de chémokines. D'autres événements associés aux processus inflammatoires peuvent entraîner la production de chémokines. C'est le cas de l'hypoxie, de l'ischémie-reperfusion, de la coagulation et des radiations ; il en est de même de nombreux médiateurs directement impliqués dans l'inflammation comme le monoxyde d'azote, la thrombine, la tryptase, l'élastase, l'anaphylatoxine C5a, les leucotriènes B4, ou l'histamine, générant ainsi une boucle d'entretien du processus inflammatoire.

Il existe près d'une cinquantaine de cytokines de faible poids moléculaires (8 - 12 kDa) présentant des homologies de séquences (20 à 88 % d'homologie) et qui, toutes, possèdent des propriétés chimiotactiques. On distingue, en fonction du nombre et de la position des cystéines proches de l'extrémité N terminale : les chémokines CC (28 molécules identifiées à ce jour : CCL2 [MCP-1], CCL3 [MIP-1 $\alpha$ ], CCL5 [RANTES],...), les chémokines CXC (16 molécules identifiées à ce jour : CXCL1 [GRO $\alpha$ ], CXCL8 [IL-8]), les chémokines XC (XCL1 [lymphotactine]), et la chémokine CX<sub>3</sub>CL [fractalkine].

Les activités des chémokines ne se limitent pas au chimiotactisme. Ainsi, l'IL-8 (CXCL8) active l'ensemble des fonctions des neutrophiles. Certaines modulent l'angiogénèse et l'hématopoïèse tandis que d'autres sont pyrogènes.

À l'instar de nombreux autres facteurs chimiotactiques (fMLP, C5a, PAF)<sup>3</sup>, les chémokines se lient à la surface des cellules sur des récepteurs à sept domaines transmembranaires associés à des protéines G. La complexité des différents mécanismes contrôlés par les chémokines réside, au moins, en partie dans le fait que plusieurs chémokines peuvent s'associer à un même récepteur et qu'une chémokine donnée s'associe à différents récepteurs. La nature des récepteurs présents à la surface des cellules circulant dans le compartiment sanguin gouverne leur recrutement. Ainsi, il existe deux sous-populations de monocytes :

- ceux exprimant le récepteur CCR2 (récepteurs des *Monocyte-Chemoattractant Proteins*) sont prédestinés à migrer sur le site de l'inflammation [20],
- les monocytes équipés des récepteurs CX3CR1 et CCR5 migrent, à l'homéostasie, en réponse à leurs ligands respectifs pour devenir des macrophages résidents au sein des tissus.

## D. MACROPHAGE MIGRATION INHIBITORY FACTOR (MIF)

Première cytokine décrite en 1966 pour son implication dans les phénomènes d'hypersensibilité retardée, identifiée

<sup>3</sup> fMLP : formylméthionine Leucine Phénylalanine ; C5a : anaphylatoxine ; PAF : Platelet activating factor.

comme un produit des lymphocytes T puis comme étant également produite par les lymphocytes B, les fibroblastes et de très nombreuses cellules, elle fut la première cytokine plasmatique à être décrite en 1974 chez l'homme au cours de situations pathologiques (syndromes lymphoprolifératifs). Ce sont les connaissances acquises sur le MIF qui amenèrent Stanley COHEN à créer le mot "cytokine" en 1974. Le MIF fut redécouvert en 1993 comme étant aussi un produit de l'hypophyse favorisant le processus inflammatoire [4]. Le **CD74**, la chaîne invariante du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II, est impliqué dans l'activation initiée par le MIF. L'injection de MIF accentue la létalité due aux endotoxines ; en revanche, des anticorps anti-MIF protègent contre des doses létales de LPS et dans un modèle de péritonite expérimentale [7]. Dans les modèles animaux, il a été montré que les corticoïdes induisent la production de MIF, tandis que le MIF s'oppose aux effets inhibiteurs des corticoïdes sur la production de cytokines de l'inflammation par des macrophages activés par le LPS. De plus, le MIF joue un rôle positif dans l'expression du *Toll-Like Receptor-4* (TLR4, la molécule de signalisation du récepteur du LPS) [41]. Présent à l'homéostasie dans le plasma humain, ses taux sont accrus au cours du sepsis et, plus encore, au cours du choc septique [7].

### III. LES MÉDIATEURS LIPIDIQUES

#### A. EICOSANOÏDES

Les leucotriènes, les prostaglandines et les thromboxanes font partie du groupe des eicosanoïdes. En réponse à l'IL-1 ou au TNF, de très nombreuses cellules synthétisent *de novo* la phospholipase A2, une enzyme qui transforme les acides gras membranaires en acide arachidonique.

1°) La transformation de ce dernier en prostaglandines (PGE2) et en thromboxanes (TXA2) est assurée à la suite de la néosynthèse de la cyclooxygénase inductible de type 2 (COX2).

- Les **PGE2** sont responsables de la vasodilatation et de l'augmentation du flux sanguin. Face au rôle pro-inflammatoire des PGE2, il faut noter des propriétés anti-inflammatoires, comme leur capacité de limiter la production de TNF.

- Le **TXA2** est vasoconstricteur, responsable de l'agrégation plaquettaire et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire.

2°) La transformation de l'acide arachidonique par la 5'-lipoxygénase aboutit à la génération des **leucotriènes** (LTC4 vasoconstricteur, LTB4 chimiotactique, ou LTD4 amplificateur de la perméabilité vasculaire) et à une augmentation de la production par les cellules endothéliales des **prostacyclines** (PGI2) (vasodilatatrices et désagrégantes plaquettaires). Il faut noter que la durée de vie de ces médiateurs lipidiques est très courte (demi-vie inférieure à 30 secondes pour le thromboxane A2 à un pH physiologique).

#### B. PLATELET-ACTIVATING FACTOR (PAF)

La phospholipase A2 transforme les phospholipides membranaires en acide arachidonique ainsi qu'en lyso-PAF. Ce dernier est transformé en *platelet-activating factor* (PAF)

sous l'action d'une acétyltransférase. Le PAF favorise l'agrégation plaquettaire et est à l'origine de l'hypotension, de l'hyperactivité bronchique et de l'hypertension pulmonaire. Le PAF n'est pas présent dans les cellules endothéliales au repos. Il se forme dans les minutes qui suivent une stimulation des cellules par la thrombine, l'histamine ou les leucotriènes C4. Il reste présent à la surface des cellules endothéliales et sert de costimulateur des neutrophiles qui adhèrent à la paroi endothéliale. Le PAF est également produit par les monocytes et les cellules endothéliales activés par l'IL-1 et le TNF.

### IV. LES RADICAUX LIBRES

#### A. ANION SUPEROXYDE

L'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) est produit à partir de l'oxygène sous l'action d'une enzyme, la NADPH oxydase, un complexe moléculaire qui associe des composants membranaires (gp91<sup>phox</sup>, p22<sup>phox</sup>) et cytoplasmiques (Rac2, p47<sup>phox</sup>, p67<sup>phox</sup>). La production de radicaux libres toxiques ( $O_2^-$ ), au cours du stress oxydatif, par les polynucléaires, les monocytes/macrophages, les cellules endothéliales et les fibroblastes stimulés par les cytokines contribue à l'activité microbicide des cellules. Ainsi, les souris, rendues déficientes pour l'un des composants de la NADPH oxydase, présentent une capacité amoindrie pour contrôler le processus infectieux. La production d'anion superoxyde exerce aussi un environnement toxique pour les tissus environnants. L'anion superoxyde peut oxyder les acides aminés entraînant une altération des protéines. Il peut également oxyder les acides gras insaturés des phospholipides de membranes, provoquant une altération de la fluidité de la membrane ; l'augmentation de la perméabilité membranaire s'accompagne d'une libération des constituants cytoplasmiques. L' $O_2^-$  a une demi-vie très courte, et l'IL-1, l'IL-6 et le TNF activent la manganèse-superoxyde dismutase qui convertit l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène (H2O2).

#### B. MONOXYDE D'AZOTE

La production de monoxyde d'azote (NO) est le reflet de l'induction de la NO synthase inductible (iNOS ou NOS2) en réponse aux cytokines inflammatoires comme l'IFN $\gamma$ , l'IL-1, le TNF et le MIF ou en réponse aux endotoxines. Cette enzyme transforme la L-arginine en NO et citrulline. Le NO, gaz instable, est ensuite rapidement oxydé en nitrite ( $NO_2^-$ ) en présence d'H2O, ou en nitrate ( $NO_3^-$ ) en présence d'oxyhémoglobine. La cytotoxicité du NO est la conséquence de sa capacité d'inhiber la glycolyse, le cycle de Krebs, la respiration mitochondriale et la synthèse d'ADN. Le NO contribue à l'hyporéactivité vasculaire et il est responsable de l'atteinte de l'intégrité de la microvasculature. En présence d'anion superoxyde, le monoxyde d'azote forme du peroxyde d'azote ( $ONOO^-$ ), un puissant agent oxydant qui peut contribuer aux dommages tissulaires. Les souris déficientes en iNOS présentent une hypotension réduite en réponse au LPS. Après l'injection d'endotoxine, la NO synthase induite intervient dans l'altération des barrières épithéliales, en diminuant l'expression des protéines impliquées dans les jonctions serrées des épithéliums

pulmonaire, intestinal et hépatique [23]. Dans les modèles d'ischémie/reperfusion, ces souris présentent des dommages tissulaires moindres.

## V. LES PROTÉASES

Élastase, plasmine, kallikréine, activateur du plasminogène, collagénase, hydrolases acides, cathepsine G sont autant d'enzymes produites par les leucocytes activés dont la finalité est d'être nocives pour les agents pathogènes, mais qui se révèlent aussi être toxiques pour la matrice extracellulaire. Une fois encore, les mêmes acteurs sont indispensables pour la réponse anti-infectieuse, comme cela a été montré chez les souris déficientes en élastase [3]. Par contre, ces facteurs contribuent aux défaillances organiques au cours du sepsis comme cela a été montré à l'aide d'un inhibiteur d'élastase dans un modèle animal de péritonite [35] et par d'autres expériences [30, 36].

## VI. LES FACTEURS DU STRESS CELLULAIRE

### A. HIGH MOBILITY GROUP BOX 1 (HMGB-1)

HMGB-1 est une protéine nucléaire extrêmement conservée qui, à l'homéostasie, est fixée à l'ADN. Lors de la nécrose, voire de l'apoptose, elle est libérée et peut être retrouvée dans le plasma au cours de situations inflammatoires sévères (choc septique, traumatologie) [56, 62]. HMGB-1 altère la perméabilité épithéliale intestinale selon un mécanisme dépendant de la formation de monoxyde d'azote [42]. C'est un élément essentiel de l'altération tissulaire dans les situations d'ischémie-reperfusion en agissant *via* le récepteur des endotoxines (TLR4), déjà mentionné [52]. La neutralisation d'HMGB-1 améliore la fonction de la barrière digestive après un choc hémorragique [62] et protège l'animal de laboratoire après une péritonite expérimentale [61].

### B. LES PROTÉINES DU CHOC THERMIQUE

L'induction des *Heat shock proteins* (HSP) n'est pas spécifique au choc thermique, et toute condition de stress aboutit à l'augmentation de la production de ces protéines, le LPS lui-même induisant une néosynthèse d'HSP. Essentiellement intracellulaires, ayant un rôle de molécules chaperonnes, les HSP contribuent, sans doute, à réprimer les productions des médiateurs de l'inflammation sous le contrôle du facteur nucléaire NF- $\kappa$ B [12]. Au cours du sepsis, la présence intra-cellulaire accrue de certaines HSP a été observée dans les cellules mononucléées. La contamination des HSP purifiées ou recombinantes par des endotoxines est responsable de nombreuses erreurs d'interprétation [19].

### C. LES PROTÉINES S100

Les protéines S100 sont des protéines de petit poids moléculaire liant le calcium. Parmi les 20 membres décrits, trois de ces protéines (S100A8, S100A9, et S100A12) sont spécifiquement liées aux fonctions immunitaires. Exprimées dans le

cytoplasme des phagocytes, elles sont libérées en réponse au stress cellulaire.

Certaines fonctions extracellulaires des protéines S100 sont associées aux **mécanismes anti-infectieux**, mais les caractéristiques principales des protéines S100 sont liées à leurs **propriétés pro-inflammatoires**. S100A8, et S100A9 induisent une réponse thrombogénique et inflammatoire en agissant au niveau des cellules endothéliales. En outre, elles induisent un certain nombre de chémokines, ainsi que des molécules d'adhérence comme VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) et ICAM-1 (*intracellular adhesion molecule-1*). Elles sont surexprimées sur les sites inflammatoires.

### D. LES CRISTAUX D'ACIDE URIQUE MONOSODIQUE

Les cristaux d'urate monosodique ont été récemment identifiés comme «signal de danger» libéré par les cellules nécrotiques. Ils interagissent avec Nalp-3, molécule de la famille des *Nod-like receptors* (Fig. 1), et contribuent à la formation de l'inflammasome (Fig. 2), ayant pour résultat la production d'IL-1 $\beta$  et d'IL-18 actifs.

## VII. LES FACTEURS DE LA COAGULATION

Il existe une forte interrelation entre la réponse inflammatoire et la coagulation. Celle-ci est la résultante de l'induction du facteur tissulaire (TF) à la surface des cellules endothéliales et des monocytes en réponse à l'IL-1 et au TNF d'une part, et de celle de l'inhibiteur de l'activateur du plasminogène d'autre part. Le TF est également induit par d'autres médiateurs comme l'IFN $\gamma$ , le MCP-1, le ligand du CD40, ou l'endotoxine, qu'elle agisse seule, ou en synergie avec d'autres signaux (LDL oxydées, hypoxie...) Le dernier exemple a été confirmé *in vivo* chez des volontaires sains recevant un bolus de LPS [16]. Le TF interagit directement avec le facteur VII, favorisant en cascade l'activation des facteurs IX et X.

La coagulation peut, à son tour, favoriser le processus inflammatoire.

- En particulier, le **facteur tissulaire** est à l'origine d'une activation de signaux intracellulaires pouvant favoriser l'expression de gènes, codant pour des cytokines de l'inflammation ainsi que pour des facteurs davantage impliqués dans le processus de cicatrisation.

- La **thrombine** favorise l'œdème, à la suite de la dégranulation des mastocytes et de l'augmentation de la perméabilité vasculaire, active les plaquettes, et favorise la production de NO et de cytokines de l'inflammation par les cellules endothéliales, ainsi que l'expression des molécules d'adhérence.

- Le **facteur Xa** est aussi à l'origine de la formation d'œdème et de l'activation des cellules endothéliales. La limitation du processus de coagulation par des anticorps anti-C5a dans un modèle de péritonite, illustre l'intrication de ces différentes cascades moléculaires induites au cours de la réponse inflammatoire [27]. Notons à ce propos que l'inhibition de la coagulation s'est révélée être fortement délétère dans le modèle de péritonite expérimentale [13].

## VIII. LES NEUROMÉDIATEURS

### A. SUBSTANCE P

En raison de l'innervation des tissus, de nombreux neuromédiateurs participent au processus inflammatoire. Si la plupart des neuropeptides sont impliqués dans la régulation négative de la réponse inflammatoire, il en est un, la substance P, qui amplifie celle-ci. Le rôle pro-inflammatoire de la substance P reflète sa capacité de favoriser la production des cytokines de l'inflammation, à accroître le chimiotactisme, la libération d'histamine et la dégranulation des mastocytes et des éosinophiles, à augmenter la perméabilité vasculaire et l'adhérence leucocytaire et à induire la libération des métalloprotéinases matricielles.

### B. CATÉCHOLAMINES

Les catécholamines, indépendamment de leurs propriétés sur la pression sanguine, le rythme cardiaque, la dilatation broncho-pulmonaire ou l'activité gastro-intestinale, interfèrent avec la production des cytokines de l'inflammation. Mais leur possibilité d'interagir avec des récepteurs différents aboutit à des propriétés opposées : ainsi, la production de TNF est augmentée par la noradrénaline, *via* un récepteur  $\alpha$ -adrénergique [47] et diminuée par l'adrénaline *via* un récepteur  $\beta$ -adrénergique [45]. Ainsi, l'adrénaline, endogène ou administrée, présente globalement un effet anti-inflammatoire : en effet, lors d'une endotoxémie induite chez des volontaires humains, l'administration d'adrénaline inhibe la production de TNF et potentialise celle d'IL-10 [54]. Les effets anti-inflammatoires des  $\beta$ -agonistes résident dans leur capacité d'accroître les concentrations cytoplasmiques du facteur I $\kappa$ B $\alpha$ , sans doute en limitant sa dégradation [14], mais aussi d'augmenter les taux intracellulaires d'AMPc. Il n'en demeure pas moins que certaines propriétés de l'adrénaline apparaissent régir l'inflammation de façon opposée comme, d'une part, l'augmentation de la production d'IL-8 et, d'autre part, la réduction de celle du NO.

### C. VASOACTIVE INTESTINAL PEPTIDE (VIP) ET PITUITARY ADENYLATE CYCLASE ACTIVATING PEPTIDE (PACAP)

Le *vasoactive intestinal peptide* (VIP) et le *pituitary adenylate cyclase activating peptide* (PACAP) sont deux neuropeptides présents dans le micro-environnement qui présentent des propriétés anti-inflammatoires. VIP et PACAP peuvent protéger la souris d'une injection létale de LPS en limitant la production de nombreuses cytokines inflammatoires produites par les macrophages activés par le LPS [11]. La capacité de ces neuropeptides d'atténuer les conséquences délétères du choc endotoxinique a été confirmée chez des souris rendues déficientes pour le récepteur du PACAP [31].

### D. ACÉTYLCHOLINE

L'implication du système nerveux périphérique a été illustrée par les travaux de K. TRACEY qui démontrèrent que la stimulation électrique du nerf vague empêche la chute de la pression artérielle à la suite de l'injection de LPS chez le rat

[5]. Cette même stimulation est associée à une baisse des taux circulants et hépatiques de TNF, sans altérer les taux sériques d'IL-10 et de corticostérone. L'acétylcholine fut identifiée comme étant le médiateur responsable de cette observation, capable d'inhiber les productions d'IL-1 $\beta$ , d'IL-18 et d'IL-6 par les macrophages activés par le LPS, mais sans effet sur la production d'IL-10. La sous-unité  $\alpha$ 7 du récepteur nicotinique fut identifiée comme l'élément important de transmission de la signalisation [57].

### E. ALPHA-MELANOCYTE STIMULATING HORMONE

L'*alpha-melanocyte stimulating hormone* limite la production des cytokines inflammatoires et immunorégulatrices. Son action au niveau central inhibe un grand nombre des processus inflammatoires et la production de certains des médiateurs de l'inflammation [10].

## IX. LES MÉDIATEURS DE LA RÉPONSE ANTI-INFLAMMATOIRE

### A. LES CYTOKINES ANTI-INFLAMMATOIRES

L'IL-4, l'IL-10, l'IL-13, le *transforming growth factor* bêta (TGF $\beta$ ) et l'IFN $\alpha$  constituent le "quintette" des cytokines anti-inflammatoires. Elles doivent leur classification à leur capacité d'inhiber la production d'IL-1, de TNF, d'IL-6, d'IL-8 et des autres chémokines par les monocytes / macrophages activés. De plus, elles favorisent la production de l'antagoniste naturel du récepteur de l'IL-1 (IL-1ra) qui vient occuper le récepteur spécifique de l'IL-1. De même, elles augmentent la libération de la surface des cellules, des deux formes solubles du récepteur du TNF (sTNF R). Enfin, ces cytokines peuvent s'opposer à l'induction de certaines des activités pro-inflammatoires générées par l'IL-1 et le TNF.

• **IL-10.** Les souris rendues déficientes dans l'expression du gène de l'IL-10, développent des foyers inflammatoires importants au niveau du tube digestif. Des souris traitées, dès le plus jeune âge par des anticorps anti-IL-10, ont une sensibilité accrue au choc endotoxinique. Chez la souris adulte, ce même traitement augmente les taux circulants de TNF et d'IFN $\gamma$  après injection de LPS, illustrant le contrôle par l'IL-10 des productions de ces cytokines au cours de l'endotoxémie.

En ciblant au niveau thymique des adénovirus produisant de l'IL-10, il fut possible de limiter l'apoptose thymique, la bactériémie et la mortalité dans un modèle de péritonite [37]. L'IL-10, non seulement bloque la production des cytokines pro-inflammatoires dont le TNF mais réduit aussi l'expression des récepteurs du TNF à la surface des monocytes et accroît le relargage des formes solubles de ces récepteurs. Il a été montré que l'hème oxygénase-1 (HO-1) contribuait aux propriétés anti-inflammatoires de l'IL-10 [28]. HO-1 est produite en réponse aux différents inducteurs du stress oxydatif (hyperoxie, hypoxie, choc thermique, endotoxine, cytokines...). Cette enzyme catabolise l'hème pour générer du fer, du monoxyde de carbone et de la bilirubine et joue un rôle important pour protéger les cellules contre l'agression oxydative. De plus, elle a des propriétés anti-inflammatoires, anti-prolifératives, et anti-

apoptotiques. Dans des modèles de choc hémorragique ou de sepsis, HO-1 contribue à la protection du tissu intestinal [17, 50].

- La contribution anti-inflammatoire du **TGFβ<sub>1</sub>** a été démontrée par les souris déficientes en TGFβ<sub>1</sub> qui meurent en 3 semaines avec une inflammation tissulaire généralisée [46]. En plus de son action inhibitrice sur la production de cytokines de l'inflammation, le TGFβ diminue la production d'anion superoxyde et de monoxyde d'azote. L'activité anti-inflammatoire du TGFβ peut également refléter sa capacité à diminuer le nombre de récepteurs pour l'IL-1. L'injection conjointe de TGFβ et de LPS aboutit à une réduction des ARNm de la NO synthase inductible, empêche l'hypotension et accroît la survie dans un modèle de choc endotoxinique chez le rat [40]. De la même façon que pour l'IL-10, certains patients présentent des taux plasmatiques accrus de TGFβ au cours de l'infection. Le TGFβ est produit par de nombreuses cellules, en particulier par les monocytes en présence de neutrophiles apoptotiques [6]. Son relargage par des lymphocytes T apoptotiques contribue à générer un environnement immunosuppresseur [9].

- **IL-4** : Outre ses propriétés inhibitrices sur la production *in vitro* de cytokines de l'inflammation, l'IL-4 peut contrecarrer certaines de leurs activités, comme l'induction des molécules ELAM-1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule-1*) à la surface des cellules endothéliales ou la résorption osseuse. Cependant, au contraire de l'IL-10, l'injection d'IL-4 chez l'homme ne semble pas modifier la capacité des monocytes de produire de l'IL-1 et du TNF après activation *in vitro*. L'IL-4 peut prévenir la mortalité dans un modèle de péritonites aiguës chez la souris [43].

- **L'IL-13** partage de nombreuses propriétés avec l'IL-4. Ainsi l'IL-13 peut protéger la souris d'une endotoxémie létale [34].

- **IFNα** : Au cours du processus inflammatoire, l'IFNα inhibe la production des cytokines de l'inflammation et accroît *in vivo* les taux de formes solubles du récepteur du TNF. L'IFNα protège la souris dans un modèle de choc endotoxinique, même injecté tardivement après le LPS [53].

## B. RÉCEPTEURS SOLUBLES DE CYTOKINES ET ANTAGONISTES

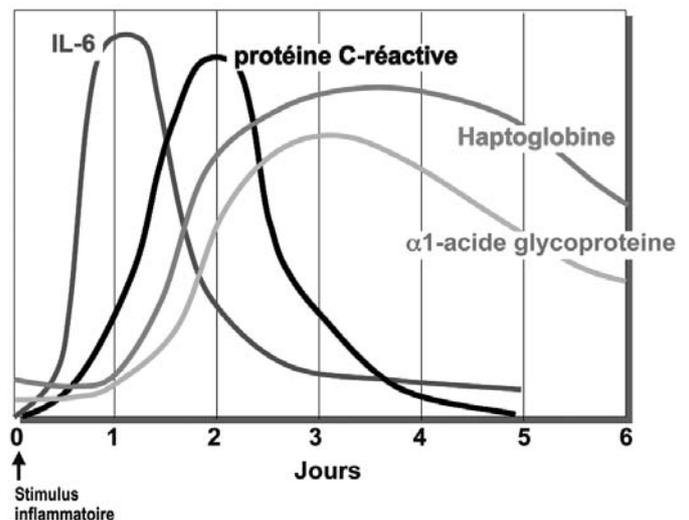
- Les **deux formes du récepteur du TNF** (p50 et p75) peuvent être libérées de la surface des cellules (sTNFR I & II) et se combiner alors au TNF, inhibant ses activités. Un rôle plus ambigu de transport et de protection leur a été aussi attribué. Des taux plasmatiques plus élevés sont retrouvés chez les patients qui décèdent au cours des méningococcémies [21] et au cours du sepsis, chez les patients qui développent un choc [22]. Localement, ils sont également présents dans les lavages broncho-alvéolaires et augmentent tout particulièrement si un syndrome de détresse respiratoire chez l'adulte ou aigu (SDRA) se développe [49]. Néanmoins, on peut se demander si la quantité disponible d'inhibiteurs solubles du TNF est suffisante pour contrecarrer les effets du TNF. En effet, les taux sériques de TNF chez des sujets qui décèdent suite à une méningite sont 3 fois plus élevés que ceux mesurés chez les sujets survivants, alors que les taux des récepteurs solubles ne sont supérieurs que

d'un facteur 1,4 [21]. De même, le TNF mesuré dans le lavage broncho-alvéolaire est augmenté d'un facteur 92,5 après le développement d'un SDRA alors que le taux de sTNFR I n'est accru que d'un facteur 6,6 [49].

- Les **chaînes réceptrices de l'IL-1** existent également sous forme soluble (sIL-1R) et peuvent neutraliser l'IL-1. Leur cinétique d'apparition est tardive par rapport à l'apparition de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1ra) [55]. L'IL-1 est la seule cytokine décrite à ce jour pour laquelle il existe un antagoniste naturel qui vient occuper le récepteur spécifique. Produit en excès molaire par rapport à l'IL-1, l'IL-1ra empêche la fixation de l'IL-1 et donc sa signalisation. L'IL-1ra est produit en réponse au LPS : chez le volontaire sain, les taux plasmatiques présents à l'homéostasie sont augmentés d'un facteur 32 après injection d'endotoxine [15]. L'IL-1ra est également produit par les hépatocytes et peut donc également être considéré comme une protéine de la phase aiguë de l'inflammation [18].

## C. INTERLEUKINE-6 ET PROTÉINES DE LA PHASE AIGUË DE L'INFLAMMATION

- Par bien des aspects, **l'IL-6** pourrait apparaître comme une cytokine pro-inflammatoire. En effet, l'IL-6 est impliquée dans la résorption osseuse, l'atrophie musculaire, l'anémie, l'induction de la coagulation, la production de PAF par les neutrophiles, et l'activation des cellules endothéliales. Plus récemment, elle a aussi été impliquée dans l'altération myocardique au cours des méningococcémies [39]. Néanmoins, une de ses propriétés principales est sa capacité d'induire la production par les hépatocytes des protéines de la phase aiguë de l'inflammation dont les propriétés sont essentiellement anti-inflammatoires (Fig. 3).



**Figure 3. Cinétique de l'IL-6 et de trois protéines de la phase aiguë de l'inflammation.** A la suite d'un stress inflammatoire, l'interleukine-6 est produite et agit au niveau hépatique pour initier la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation. Les cinétiques différentes de ces marqueurs permettent de différencier les diverses phases d'un processus inflammatoire (précoce, aiguë ou phase résolutive).

Leur production est également accrue par de nombreuses cytokines (TNF, IL-1, IL-11 et TGFβ). Il semble que, seule, l'IL-6 puisse provoquer la stimulation du spectre complet de ces protéines chez l'homme. Parallèlement, les hépatocytes réduisent leur production d'albumine et de transferrine, permettant ainsi le maintien de la pression oncotique du plasma.

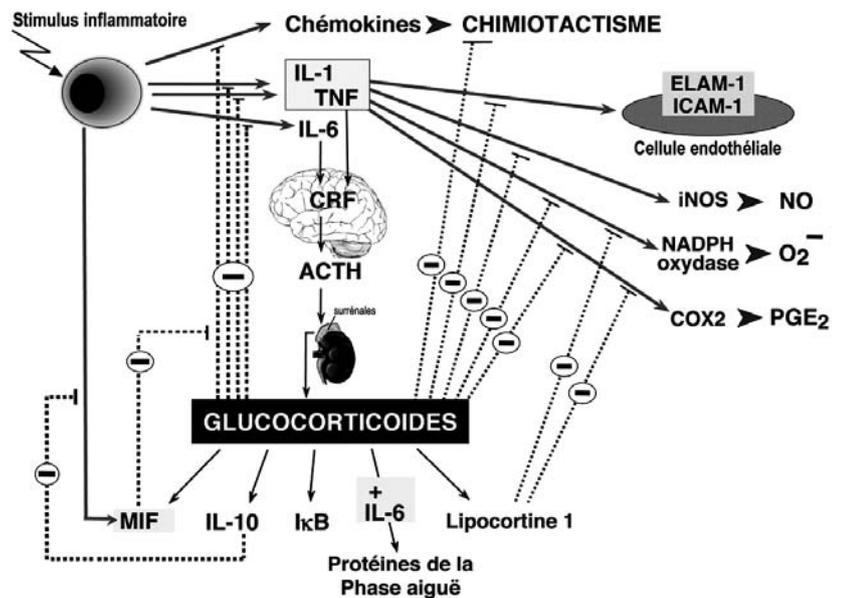
L'IL-6 est aussi considérée comme une cytokine anti-inflammatoire. Chez les souris génétiquement invalidées pour l'IL-6, l'administration de LPS aboutit à une réponse inflammatoire accrue et à des taux de cytokines inflammatoires supérieurs à ceux trouvés chez les souris normales [60]. De plus, *in vivo*, l'IL-6 favorise la production de l'IL-1ra, d'IL-10, la libération du récepteur soluble du TNF et accroît le taux de cortisol plasmatique [48, 51]. Enfin, l'IL-6 a été montrée protectrice contre le choc endotoxinique [63].

Parmi les propriétés de l'IL-6, il faut également mentionner son rôle dans la commutation du recrutement leucocytaire favorisant celui des monocytes après que les neutrophiles aient été recrutés dans un premier temps [24]. Ce rôle requiert la présence du récepteur soluble (gp80) de l'IL-6 afin de permettre la réactivité des cellules normalement dépourvues de cette chaîne de capture de l'IL-6, mais pourvues de la chaîne de signalisation (gp130) commune à de nombreuses cytokines.

Les **protéines de la phase aiguë de l'inflammation** limitent le processus inflammatoire en inhibant les enzymes protéolytiques et en favorisant l'opsonisation de débris membranaires, nucléaires et de l'hémoglobine. Ainsi, les propriétés protectrices de l'α1-glycoprotéine acide ou de la **protéine C-reative (CRP)** ont été démontrées dans différents modèles d'inflammation majeure (choc endotoxinique, létalité induite par le TNF ou le PAF) [29, 59]. La CRP s'oppose, par ailleurs, à différentes propriétés inflammatoires des neutrophiles (chimiotactisme, explosion oxydative). Le pouvoir protecteur de la CRP est consécutif à son interaction avec le récepteur Fc des immunoglobulines [33].

#### D. L'AXE NEURO-ENDOCRINIEN

Les principales cytokines de l'inflammation (l'IL-1, le TNF, l'IL-6 et l'IL-8) sont pyrogènes. Cette propriété est consécutif à la capacité de chacune d'entre elles, sauf l'IL-8, d'induire la production de **PGE2** au niveau central. En raison de l'existence de la barrière hémato-encéphalique, il est proposé que l'action de ces cytokines périphériques se fasse soit *via l'organum vasculosum de la lamina terminalis*, soit par le système nerveux périphérique. D'autres modifications sont consécutives à l'action de cytokines au niveau central : l'IL-1 en particulier favorise le sommeil à ondes lentes et l'anorexie. Cette dernière est partiellement sous le contrôle de la leptine dont les taux sont augmentés au cours d'une inflammation majeure comme le sepsis. Enfin, l'action centrale de ces cytokines aboutit à la production de *corticotropin releasing factor* (CRF) par l'hypothalamus qui induit, au niveau de l'hypophyse, la



**Figure 4. Le contrôle de l'inflammation par les glucocorticoïdes.** Les cytokines de l'inflammation telles que l'IL-1, le TNF ou l'IL-6 induisent le corticotropin releasing factor (CRF) au niveau de l'hypothalamus qui induit au niveau de l'hypophyse la synthèse de l'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Celle-ci induit la production des glucocorticoïdes au niveau des surrénales. Les glucocorticoïdes inhibent la production et les effets des cytokines et des chémokines. Ils induisent la production de lipocortine (un facteur anti-inflammatoire), l'expression du facteur intracellulaire IκB (qui limite l'activation cellulaire), et la production d'IL-10 (une cytokine anti-inflammatoire) et du macrophage migration inhibitory factor (MIF), qui contrôle négativement la production des glucocorticoïdes. En synergie avec l'IL-6, les glucocorticoïdes amplifient la production des protéines de la phase aiguë de l'inflammation.

synthèse d'hormone adrénocorticotrope (ACTH). Cette dernière, dans une boucle neuro-endocrinienne de régulation négative entraîne la production de glucocorticoïdes au niveau des surrénales (Fig. 4).

Les **glucocorticoïdes** sont de puissants anti-inflammatoires qui s'opposent à la production des cytokines de l'inflammation en agissant au niveau de la transcription de leurs gènes. Notons que les corticoïdes possèdent la capacité d'augmenter l'expression à la surface de divers types cellulaires des récepteurs pour certaines cytokines comme l'IL-6 et l'IL-1. En outre, les glucocorticoïdes inhibent l'expression de la NO synthase inducible, de la cyclooxygénase, de la NADPH oxydase, l'expression des molécules d'adhérence, ou encore le chimiotactisme [2] (Fig. 4).

**MOTS-CLÉS :** système du complément, cytokines, chémokines, eicosanoïdes, monoxyde d'azote, "alarmines", protéases, coagulation, neuromédiateurs.

**KEYWORDS:** complement system, cytokines, chemokines, eicosanoids, nitric oxide, alarmins, proteases, coagulation, neuromediators

ABSTRACT

**Infection and physical alteration of tissue integrity initiate an inflammatory response.** Exogenous signals of danger delivered by micro-organisms and their derived products ("pathogen associated molecular patterns", PAMPs) or endogenous signals of danger released by stressed cells of the host ("alarmins") result in the activation of the cells, and the production of numerous inflammatory mediators. PAMPs and alarmins (e.g. high mobility group box-1, HMGB-1; heat shock proteins, HSP...) contribute to the initiation, the maintenance and the control of inflammation. The main inflammatory cytokines are interleukin-1 (IL-1) and "tumor necrosis factor" (TNF). They orchestrate the inflammatory process that is amplified by others cytokines, like interferon- $\gamma$ . New recently identified cytokines (e.g. IL-17, IL-23, IL-27, IL-32...) are associated with inflammatory processes linked with autoimmunity or allergy. Chemokines constitute a family of cytokines, which contributes to the recruitment of the leukocytes to the inflammatory foci. Inflammation also implies lipidic mediators derived from the fatty acids of the cellular membranes (e.g. prostaglandins, leukotrienes...), and of free radicals (e.g. anion superoxide, nitric oxide). These mediators are made following the neosynthesis of enzymes specifically involved in their metabolism. The peripheral nervous system releases mediators, which amplify (e.g. substance P) or repress (e.g. acetylcholine) the inflammatory process. Other mediators also negatively control inflammation in a concomitant fashion. This is the case of anti-inflammatory cytokines (e.g. IL-10, transforming growth Factor- $\beta$ ...), acute phase proteins and glucocorticoids, which act for a return to homeostasis.

BIBLIOGRAPHIE<sup>4</sup>

1. ALLAKHVERDI Z, COMEAU MR, JESSUP HK. 2007. *J Exp Med* **204**, 253-8.
2. ANNANE D & CAVAILLON JM. 2003. *Shock* **20**, 197-207.
3. BELAAOUAJ A, MCCARTHY R, BAUMANN M *et al.* 1998. *Nat Med* **4**, 615-618.
4. BERNHAGEN J, CALANDRA T, MITCHELL RA *et al.* 1993. *Nature* **365**, 756-9.
5. BOROVIKOVA LV, IVANOVA S, ZHANG M *et al.* 2000. *Nature* **405**, 458-462.
6. BYRNE A & REEN DJ. 2002. *J Immunol* **168**, 1968-1977.
7. CALANDRA T, ECHTENACHER B, LE ROY D *et al.* 2000. *Nature Med.* **6**, 164-170.
8. CAVAILLON JM, FITTING C & HAEFFNER-CAVAILLON N. 1990. *Eur J Immunol*, **20**, 253-7.
9. CHEN W, FRANK M, JIN W *et al.* 2001. *Immunity* **14**, 715-725.
10. DELGADO HERNANDEZ R, DEMITRI MT, CARLIN A *et al.* 1999. *Neuroimmunomodulation* **6**, 187-192.
11. DELGADO M, POZO D, MARTINEZ C *et al.* 1999. *J Immunol* **162**, 2358-2367.
12. DING X, FERNANDEZ-PRADA C, BHATTACHARJEE A. *et al.* 2001. *Cytokine* **16**, 210-219.
13. ECHTENACHER B, WEIGL K, LEHN N & MÄNNEL DL. 2001. *Infect Immun* **69**, 3550-3555.
14. FARMER P & PUGIN J. 2000. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, **279**, L675-L682.
15. FISCHER E, VAN ZEE KJ, MARANO MA *et al.* 1992. *Blood* **79**, 2196-2200.
16. FRANCO R, DE JONGE E, DEKKERS PE *et al.* 2000. *Blood* **96**, 554-559.
17. FUJII H, TAKAHASHI T, NAKAHIRA K *et al.* 2003. *Crit Care Med* **31**, 893-902.
18. GABAY C, SMITH MF, EIDLIN D *et al.* 1997. *J Clin Invest* **99**, 2930-2940.
19. GAO B & TSAN MF. 2003. *J Biol Chem* **278**, 174-179.
20. GEISSMANN F, JUNG S & LITTMAN DR. 2003. *Immunity* **19**, 71-82.
21. GIRARDIN E, ROUX-LOMBARD P, GRAU GE *et al.* 1992. *Immunology* **76**, 20-3.
22. GOLDIE AS, FEARON KC, ROSS JA *et al.* 1995. *The Sepsis Intervention Group. Jama* **274**, 172-7.
23. HAN X, FINK MP, UCHIYAMA T *et al.* 2004. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* **286**, L259-L267.
24. HURST SM, WILKINSON TS, MCLOUGHLIN RM *et al.* 2001. *Immunity* **14**, 705-714.
25. KIM SH, HAN SY, AZAM T *et al.* 2005. *Immunity* **22**, 131-42.
26. KRUEGER GG, LANGLEY RG, LEONARDI C *et al.* 2007. *N Engl J Med* **356**, 580-92.
27. LAUDES JJ, CHU JC, SIKRANTH S *et al.* 2002. *Am J Pathol* **160**, 1867-1875.
28. LEE T & CHAU L. 2002. *Nat Med*, **8**, 240-246.
29. LIBERT C, VANMOLLE W, BROUCKAERT P *et al.* 1996. *J Immunol*. **157**, 5126-5129.
30. MALLEN-ST CLAIR J, PHAM CT, VILLALTA SA *et al.* 2004. *J Clin Invest* **113**, 628-634.
31. MARTINEZ C, ABAD C, DELGADO M *et al.* 2002. *Proc Natl Acad Sci USA* **99**, 1053-1058.
32. MATZINGER P. 1994. *Annu. Rev. Immunol.* **12**, 991-1045.
33. MOLD C, RODRIGUEZ W, RODIC-POLIC B *et al.* 2002. *J Immunol* **169**, 7019-7025.
34. MUCHAMUEL T, MENON S, PISACANE P *et al.* 1997. *J Immunol* **158**, 2898-2903.
35. MURATA A, TODA H, UDA K *et al.* 1994. *Inflammation* **18**, 337-347.
36. NAKAMURA A, MORI Y, HAGIWARA K *et al.* 2003. *J Exp Med* **197**, 669-674.
37. OBERHOLZER C, OBERHOLZER A, BAHJAT FR *et al.* 2001. *Proc Natl Acad Sci USA* **98**, 11503-11508.
38. OPPENHEIM JJ & YANG D. 2005. *Curr Opin Immunol* **17**, 359-65.
39. PATHAN N, HEMINGWAY CA, ALIZADEH AA *et al.* 2004. *Lancet* **363**, 203-209.
40. PERRILLA MA, HSIEH CM, LEE WS *et al.* 1996. *Proc Natl Acad Sci USA* **93**, 2054-2059.
41. ROGER T, DAVID J, GLAUSER MP *et al.* 2001. *Nature* **414**, 920-924.
42. SAPPINGTON P, YANG R, YANG H *et al.* 2002. *Gastroenterology* **123**, 790-802.
43. SAWYER RG, ROSENLOF LK & PRUETT TL. 1996. *Eur Surg Res* **28**, 119-123.
44. SCHMITZ J, OWYANG A, OLDHAM E *et al.* 2005. *Immunity* **23**, 479-90.
45. SEVERN A, RAPSON NT, HUNTER CA *et al.* 1992. *J Immunol* **148**, 3441-3445.
46. SHULL MM, ORMSBY I, KIER AB *et al.* 1992. *Nature* **359**, 693-9.
47. SPENGLER RN, ALLEN RM, REMICK DG *et al.* 1990. *J Immunol* **145**, 1430-1434.
48. STEENBERG A, FISCHER CP, KELLER C *et al.* 2003. *Am J Physiol Endocrinol Metab* **285**, E433-E437.
49. SUTER PM, SUTER S, GIRARDIN E *et al.* 1992. *Am Rev Respir Dis* **145**, 1016-22.
50. TAMION F, RICHARD V, LACOUME Y *et al.* 2002. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **283**, G408-G414.
51. TILG H, TREHU E, ATKINS MB *et al.* 1994. *Blood* **83**, 113-8.
52. TSUNG A, SAHAI R, TANAKA H *et al.* 2005. *J Exp Med* **201**, 1135-43.
53. TZUNG SP, MAHL TC, LANCE P *et al.* 1992. *Eur J Immunol* **22**, 3097-3101.
54. VAN DER POLL T, COYLE SM, BARBOSA K *et al.* 1996. *J Clin Invest* **97**, 713-719.
55. VAN DEUREN M, VAN DER VEN-JONGEKRIIG H, VANNIER E *et al.* 1997. *Blood* **90**, 1101-1108.
56. WANG H, BLOOM O, ZHANG M *et al.* 1999. *Science* **285**, 248-251.
57. WANG H, YU M, OCHANI M *et al.* 2003. *Nature* **421**, 384-388.
58. WIRTZ S, TUBBE I, GALLE PR *et al.* 2006. *J Exp Med* **203**, 1875-81.
59. XIA D & SAMOLS D. 1997. *Proc Natl Acad Sci USA* **94**, 2575-2580.
60. XING Z, GAULDIE J, COX G *et al.* 1998. *J. Clin. Invest.* **101**, 311-320.
61. YANG H, OCHANI M, LI J *et al.* 2004. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 296-301.
62. YANG R, HARADA T, MOLLEN KP *et al.* 2006. *Mol Med* **12**, 105-14.
63. YOSHIZAWA K, NARUTO M & IDA N. 1996. *J Interferon Cytokine Res* **16**, 995-1000.

<sup>4</sup> La bibliographie complète de cet article est disponible sur demande au secrétariat de l'AAEIP.

## INFLAMMATION : UN PROCESSUS DE «DÉFENSE NATURELLE» CONTRE L'AUTO-IMMUNITÉ ?

Evie MELANITOU<sup>1</sup>  
Institut Pasteur, Paris

### I. PRÉAMBULE

Les maladies auto-immunes sont parmi les affections les plus répandues dans les pays industrialisés. Elles restent souvent incurables, puisqu'il est impossible d'éliminer la cible d'attaque du système immunitaire qui en est la cause : **les antigènes du soi.**

Les acteurs du système immunitaire impliqués dans les maladies auto-immunes sont nombreux et l'étiologie de ce dérèglement reste largement inconnue. La présence d'auto-anticorps, de cellules T auto-réactives ainsi que l'implication de diverses cytokines entre autres, jouent un rôle majeur dans le processus de leur apparition. Une inflammation chronique ou aiguë fait souvent partie des caractéristiques cliniques. Dans quelle mesure ces processus inflammatoires sont-ils à l'origine de ces maladies ou de leur aggravation ? Ces mêmes processus, manipulés «convenablement», peuvent-ils contribuer à leur rémission ? Des réponses à ces questions peuvent non seulement éclairer notre compréhension du processus auto-réactif mais également permettre la découverte de nouvelles molécules influant sur leur apparition ou d'envisager de nouvelles thérapies.

### II. AUTO-RÉACTIVITÉ VERSUS AUTO-IMMUNITÉ

L'immunité spécifique s'engage dans le maintien de l'intégrité de l'organisme en éliminant toute substance reconnue étrangère : le «non-soi». Elle doit également épargner les tissus sains, en préservant leur intégrité, donc tolérer les structures propres à l'organisme : le «soi». La mise en place de la tolérance du soi apparaît durant la vie fœtale selon un double processus de sélection positive et négative des lymphocytes B et T. Le système immunitaire apprend ainsi à éliminer les lymphocytes auto-réactifs dirigés contre le soi. Le déclenchement d'une maladie auto-immune implique un déséquilibre du fonctionnement du système immunitaire quant à la distinction du «soi» et du «non soi».

Il serait sensé de faire la distinction entre **l'auto-réactivité** et **l'auto-immunité**.

**L'auto-réactivité** est un processus physiologique essentiel qui permet à l'organisme la reconnaissance de ses propres tissus et la préservation de leur intégrité. Dans certains cas, une auto-réactivité faible se met en place contre des antigènes du

soi avec l'apparition d'auto-anticorps. Un tel exemple serait la présence d'auto-anticorps mis en évidence lors d'une attaque cardiaque (infarctus du myocarde), qui participent à l'élimination du tissu endommagé. Dans cette situation, les auto-anticorps agissent en régulateurs physiologiques du système immunitaire, se trouvent à des taux physiologiques et permettent le retour à l'homéostasie. Ce processus est minutieusement contrôlé.

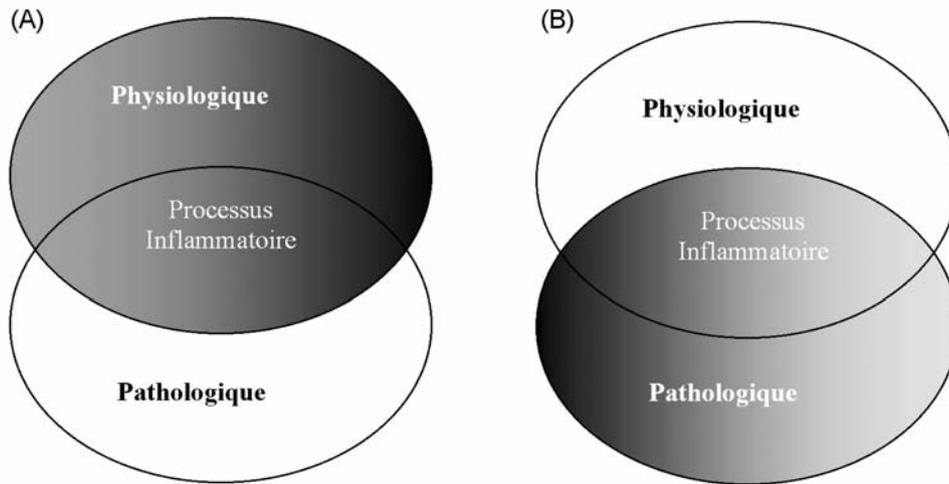
**L'auto-immunité**, nommée également **auto-réactivité tissu-destructrice**, au contraire, est un processus pathologique caractéristique des maladies auto-immunes. En effet, dans ce cas, la tolérance immune n'est pas maintenue et un réseau de lymphocytes auto-réactifs, ainsi que des molécules régulatrices se trouvent en quantités non physiologiques et attaquent les tissus propres à l'organisme. Cette dérégulation engendre une rupture de tolérance du soi, souvent une réaction inflammatoire et l'apparition d'une maladie auto-immune.

### III. INFLAMMATION ET AUTO-IMMUNITÉ

Habituellement, le processus inflammatoire résulte de la défense de l'organisme contre une agression. Il y a inflammation quand il y a attaque de l'organisme, qu'elle soit infectieuse, chimique ou physique. Elle consiste en la mobilisation de la machinerie immunitaire innée et/ou adaptative, concourant à l'élimination de l'envahisseur ou même du tissu lésé, précédant une phase de reconstruction. Cependant, des réactions inflammatoires persistantes empêchent le retour à l'homéostasie et conduisent à la destruction du tissu enflammé. Cette forme de réaction chronique caractérise souvent les maladies auto-immunes.

Il serait cependant tentant de considérer le processus inflammatoire *stricto sensu* comme une étape de défense naturelle du système immunitaire lors d'une attaque du soi (auto-réactivité tissu-destructrice). Dans ce cas, une inflammation chronique, précédant une maladie auto-immune, bien que pathologique, met en place une activité de défense de

<sup>1</sup> Département «Infection et Epidémiologie». Institut Pasteur, Paris.  
Tél. : 01 40 61 32 99, téléc. : 01 45 68 89 41. Courriel : eviemel@pasteur.fr



*Processus inflammatoire : «défense naturelle» contre l'auto-réactivité tissu-destructrice ?*

**Figure 1. Illustration schématique du processus inflammatoire comme «défense naturelle» lors de l'équilibre immunologique (physiologique et pathologique) dans les maladies auto-immunes.** La simulation du diagramme de Venn représente la partie «réponse inflammatoire» du système immunitaire:

- A. L'inflammation peut se résoudre chez l'individu non génétiquement prédisposé à l'auto-réactivité tissu-destructrice.
- B. Dans le cas contraire d'une prédisposition génétique, l'inflammation persistante peut retarder l'apparition clinique de la maladie auto-immune mais n'arrivant pas à se résoudre, in fine, détruit le tissu cible.

l'organisme contre l'agression (Fig. 1). Ceci permettrait de retarder la destruction du tissu cible et ainsi l'apparition finale de la maladie. Un exemple serait l'inflammation chronique observée dans le cas de diabète auto-immun, qui perdure pendant de nombreuses années chez l'homme avant la destruction complète des cellules  $\beta$  des îlots de Langerhans du pancréas. Dans la majorité des cas d'auto-réactivité tissu destructrice, le système immunitaire, chez les individus

génétiquement prédisposés, n'arrive pas à résoudre ce processus inflammatoire qui persiste et entraîne la destruction du tissu cible.

Avec un argument de cette nature comme moteur, des voies de recherche qui mènent vers la compréhension, la prévention ou la maîtrise du processus inflammatoire peuvent paraître prometteuses pour contrôler ces maladies qui concernent un grand nombre d'individus dans le monde.

## BIBLIOGRAPHIE SUGGÉRÉE

1. BAXTER AG, HODGKIN PD. Activation rules: the two-signal theories of immune activation. *Nat Rev Immunol.* 2002, **2**, 439-46.
2. BOUMA G, NIKOLIC T, COPPENS JM, VAN HELDEN-MEEUWSEN CG, LEENEN PJ, DREXHAGE HA, SOZZANI S, VERSNEL MA. NOD mice have a severely impaired ability to recruit leukocytes into sites of inflammation. *Eur J Immunol.* 2005, **35**, 225-35.
3. CHRISTEN U, VON HERRATH MG. Initiation of autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2004, **16**, 759-67.
4. MEDZHITOV R., JANEWAY CA JR. Decoding the patterns of self and nonself by the innate immune system. *Science.* 2002, **296**, 298-300.

## APPROCHES ACTUELLES DE L'INFLAMMATION RHUMATISMALE

André P. PELTIER<sup>1</sup>  
Paris

### RÉSUMÉ

L'un des plus communs des processus réactionnels de l'organisme, l'inflammation intervient non seulement dans les affections, à proprement parler inflammatoires, qu'elles soient ou non de cause connue, mais aussi dans nombre d'autres pathologies (cancer, athérome, arthroses, affections traumatiques, etc.). Les rhumatismes inflammatoires (et en particulier, le plus fréquent d'entre eux, la polyarthrite rhumatoïde) offrent un exemple très complet d'inflammation avec toutes ses manifestations cliniques, paracliniques, biologiques sous-tendues par la mise en jeu de la plupart des mécanismes intermédiaires cellulaires et humoraux du processus. Nous avons tenté ici de montrer l'avancée remarquable apportée par les biothérapies anti-TNF- $\alpha$  dans l'approche thérapeutique et dans la connaissance des mécanismes intermédiaires de ces affections. Pour un grand nombre de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, ces thérapeutiques permettent des rémissions durables, une qualité de vie et une réinsertion sociale jusqu'ici inconnues. Par la prévention des lésions destructrices ostéoarticulaires, elles évitent souvent le recours à la chirurgie et la survenue de complications systémiques, graves. Des voies particulièrement prometteuses et efficaces devraient se dégager de la multiplicité des cibles sur lesquelles les biothérapies seront susceptibles d'agir.

### I. INTRODUCTION ET HISTORIQUE

Reconnue depuis la fin du 18<sup>ème</sup> siècle, d'abord appelée «goutte asthénique», puis polyarthrite chronique évolutive (PCE), la polyarthrite rhumatoïde (PR) a été considérée pendant longtemps comme le parent pauvre de la thérapeutique anti-rhumatismale. Certes, les sels d'or développés en France par J. FORESTIER, et la cortisone, découverte aux Etats-Unis par PS. HENCH, E. KENDALL et T. REICHSTEIN avaient, dans les années 1950, constitué un apport thérapeutique intéressant mais limité et, de plus, grevé d'effets indésirables fréquents et parfois graves. En fait, c'est l'introduction du méthotrexate, utilisé depuis de nombreuses années en hématocancérologie et dans le traitement du psoriasis cutané grave, qui a été le premier progrès décisif dans le traitement de la PR. Cet apport a été suivi de peu par l'utilisation des biothérapies anti-TNF $\alpha$ .

L'utilisation de ces biothérapies dans le traitement de la PR et la preuve de leur remarquable efficacité clinique ont suscité un regain d'intérêt majeur, non seulement pour l'étude de la maladie elle-même, mais encore pour celle des autres rhumatismes inflammatoires et celle de la pathologie inflammatoire en général. Pour saisir toute l'importance de cette véritable révolution thérapeutique, nous reviendrons d'abord sur ce que représente la PR en pratique médicale, puis nous envisagerons quelles biothérapies lui sont maintenant opposées, quels bénéfices ces mêmes biothérapies apportent dans les autres rhumatismes inflammatoires et quelles sont les perspectives d'avenir envisageables dans ce domaine.

### II. LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE, PARADIGME DES MALADIES INFLAMMATOIRES

La PR est l'une des plus fréquentes des maladies inflammatoires et, en tous cas, le plus fréquent des rhumatismes inflammatoires. Elle touche de 0,3 à 0,6 % de la population, avec des variations de ce chiffre suivant les pays, les ethnies et aussi, il faut bien le reconnaître, suivant la méthodologie des études de population et leur ancienneté. Trois à quatre fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme, elle débute le plus souvent entre 40 et 50 ans, c'est-à-dire chez la femme, en période préménopausique. Son étiologie demeure mystérieuse. Sa pathogénie fait intervenir, outre tous les éléments d'un processus inflammatoire majeur, des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux [10].

Le syndrome inflammatoire est ici au complet avec ses **paramètres biologiques non spécifiques** (élévation de la vitesse de sédimentation, augmentation des taux de fibrinogène, de la protéine réactive C (CRP ou *C-Reactive-Protein*), des alpha-2-globulines (haptoglobine, orosomucoïde, ferritine, etc.) ainsi qu'un ensemble de modifications caractéristiques du liquide articulaire et de la membrane synoviale.

**Le liquide articulaire** recueilli par ponction est riche en polynucléaires neutrophiles chargés d'inclusions phagocytaires (*RA-cells* ou *ragocytes*) et en cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine (IL)-1, le *tumor necrosis factor* (TNF)- $\alpha$ , les IL-6, -12, -15, -17, -18 produites localement. En outre, le

<sup>1</sup> Ancien directeur de recherches à l'INSERM - Ancien directeur scientifique du centre André Lichwitz, Unité INSERM U-18, Hôpital Lariboisière, Paris.  
Adresse : 109 rue de Longchamp, 92200, Neuilly sur Seine. Courriel : andre-paul.peltier@wanadoo.fr

taux du complément total et celui de nombre de ses composants y sont diminués, ce qui traduit une hypocomplémentémie due à une consommation locale par les complexes immuns et/ou gammaglobuliniques formés ou déposés localement.

**La biopsie synoviale** montre une membrane épaissie, aux villosités hypertrophiques et hyperplasiques, une couche bordante à plusieurs assises de cellules (pluristratifiée) recouverte de dépôts de fibrine et siège, en profondeur, d'un infiltrat mixte contenant des lymphocytes T et B, des macrophages, des cellules dendritiques et des plasmocytes. Cet infiltrat prend, par endroits, une disposition pseudo-folliculaire avec centre germinatif analogue à ceux des follicules lymphoïdes des ganglions. **La PR peut ainsi être considérée comme une maladie par formation de tissu lymphoïde ectopique (*disease of ectopic lymphoid tissue generation*).**

Cet aspect très évocateur est retrouvé dans les atteintes tissulaires d'autres maladies inflammatoires chroniques auto-immunes : - syndrome de Sjögren (glandes salivaires), - thyroïdites auto-immunes (thyroïde), et myasthénie (thymus). On a même pu le signaler, bien que plus rarement, dans les atteintes synoviales inflammatoires de la spondylarthrite, voire dans certaines formes très inflammatoires d'arthrose.

Le poids des **facteurs génétiques** dans la pathogénie de la PR serait de l'ordre de 30%, comme l'indiquent les études sur les paires de jumeaux homo et dizygotes dont l'un ou les deux sont atteints de la maladie. Parmi les facteurs génétiques, le plus connu est la présence, chez la majorité des malades, d'antigènes HLA-DR4 et/ou DRB1, tous porteurs sur leur chaîne bêta-1 ( $\beta 1$ ) d'un même épitope, dit épitope partagé, codé par les allèles \*0101, \*0102, \*0404, \*0405, \*0408 ou \*0101. Ces allèles peuvent être considérés comme des gènes de prédisposition à la maladie, mais, bien entendu, il s'agit de gènes normaux présents, d'ailleurs, dans 20% de la population normale, ce qui fait que leur présence chez un individu ne peut, en aucune façon, être considérée comme un argument diagnostique. La recherche n'a pas, à ce jour, permis d'identifier d'autres gènes de prédisposition à la maladie.

Le **tableau biologique** de la PR comprend également un grand nombre de perturbations immunologiques concernant l'immunité innée, l'immunité acquise et les immunités cellulaire et humorale. Parmi les perturbations de l'immunité humorale, la plus intéressante sur le plan diagnostique est la présence, dans le sérum des malades, de deux types d'auto-anticorps : le facteur rhumatoïde (FR) et les anticorps anti-protéines citrullinées<sup>2</sup> cycliques (anti-CCP ou *anti-Cyclic Citrullinated Protein antibodies*) [1].

- Le **FR** a une bonne sensibilité mais une spécificité seulement relative, liée à sa présence possible dans certains cas d'autres affections (comme des infections chroniques parasitaires et bactériennes, telle la maladie d'Osler, certains lymphomes, d'autres connectivites), et chez les sujets âgés.

- Les **anti-CCP** ont été décrits d'abord comme des anticorps anti-kératine, puis comme des anti-fillagrine, avant que soit connu leur véritable antigène, à savoir des protéines desimminées (fibrine desiminée, par exemple), la désimination aboutissant au remplacement de résidus arginine par des résidus citrulline. Ces anticorps sont hautement spécifiques de

la PR. En effet, avec les réactifs de seconde génération (anti-CCP2), on les détecte dans 95 % des cas de la maladie et on ne les trouve quasiment jamais en dehors d'elle et chez les sujets sains. De plus, ils sont généralement présents dès le début de la maladie, voire avant son apparition clinique, c'est-à-dire chez des sujets apparemment normaux où ils peuvent constituer un test prédictif d'une PR à venir. Le facteur FR et les anti-CCP ont, sans doute, un rôle pathogène par leur capacité à former des complexes immuns FR-IgG et anti-CCP-protéines citrullinées susceptibles de fixer le complément et de l'activer puis de se déposer dans les tissus et de participer ainsi au processus inflammatoire.

### III. APPROCHE CLINIQUE DE LA POLY-ARTHRITE RHUMATOÏDE

- Autant il est facile de porter le diagnostic de PR à la période d'état devant des atteintes articulaires déformantes caractéristiques et quand FR et anticorps anti-CCP sont présents dans le sérum, autant le diagnostic peut être difficile à la **phase initiale de la maladie** devant des atteintes purement synoviales, intermittentes (en ce sens que la ou les poussées initiales de la maladie peuvent être séparées de rémissions plus ou moins complètes et plus ou moins longues), que les radiographies standard sont normales et que la sérologie peut être négative.

Et pourtant, c'est à ce stade qu'il faut absolument faire le diagnostic pour commencer, le plus tôt possible, un traitement efficace susceptible de prévenir l'apparition de lésions érosives ostéo-articulaires ou de stabiliser des lésions débutantes mais encore limitées. C'est là qu'il faut savoir utiliser au mieux les outils diagnostiques susceptibles d'apporter des éléments concluants (imagerie en particulier).

Les radiographies standard doivent rechercher les tout premiers signes d'une atteinte érosive, particulièrement dans les zones d'alarme comme la tête du 5<sup>ème</sup> métatarsien et ceci, même si cette atteinte est asymptomatique. Elles doivent aussi rechercher une hypertrophie des parties molles juxta-articulaires, une déminéralisation épiphysaire et la présence de petites géodes sous-cartilagineuses. C'est ici tout l'intérêt de l'imagerie moderne (échographie articulaire de haute fréquence et imagerie par résonance magnétique (IRM)) qui permet de déceler ces lésions érosives débutantes, là où la radiographie standard est encore négative ou d'interprétation délicate.

- Plus tard, à la **période d'état**, généralement après une ou plusieurs poussées initiales et, disons, un à deux ans d'évolution ou parfois plus, le diagnostic est généralement facile. Les atteintes articulaires ont, aux membres, une prédominance distale. Elles sont bilatérales et symétriques, souvent déformantes et destructrices, prédominant sur les petites et moyennes articulations (mains et poignets...). Elles touchent souvent les genoux et, parfois, les articulations de la charnière cervico-occipitale. Un traitement bien conduit permet encore, à ce stade, d'espérer une stabilisation des lésions, voire une rémission.

<sup>2</sup> La citrulline est un acide aminé non essentiel créé par désimination des résidus arginines de nombreuses protéines.



### Modes d'action du méthotrexate

#### 1- Pathologie tumorale :

- Action anti-proliférative par inhibition de la DHFR (di-hydro-folate-réductase) qui assure la transformation de l'acide tétrahydrofolique en acide folique, lequel est nécessaire pour la biosynthèse de la thymidine et des purines, et donc celle des acides nucléiques.

#### 2 - Inflammation :

- Augmentation de la production par certaines cellules (fibroblastes synoviaux, cellules endothéliales, plaquettes, érythrocytes,...) d'adénosine à partir des molécules d'adénine-nucléotide, l'adénosine inhibant nombre d'activités des polynucléaires intervenant dans la réponse inflammatoire :
  - réponse oxydative, libération d'ions superoxydes et d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,
  - adhérence aux cellules endothéliales
  - phagocytose
  - réponse chimiotactique et donc afflux de ces cellules vers le foyer inflammatoire, comme ceci a été démontré dans le psoriasis cutané
- Inhibition des réactions de méthylation
- Diminution de la production d'ICAM nécessaire à l'adhésion des lymphocytes T
- Stimulation de l'apoptose des lymphocytes T
- Modulation de l'activité collagénasique.

Il est, le plus souvent, administré par voie orale, mais peut aussi être administré par voie parentérale (sous-cutanée, intra-musculaire ou intra-veineuse), à raison d'une prise hebdomadaire, à des doses allant de 10 à 25mg par semaine, sans que l'augmentation des doses ne semble diminuer le taux de maintenance thérapeutique et augmenter la fréquence des effets indésirables.

#### 2° - Biothérapies anti-TNF- $\alpha$

C'est quelques années seulement après l'introduction du MTX dans le traitement de la PR que sont apparues les biothérapies anti-TNF- $\alpha$ , second progrès décisif dans ce traitement [13]. Le choix du TNF- $\alpha$  comme cible thérapeutique était justifié au départ par la place centrale qu'il occupe dans la cascade des cytokines intervenant dans l'inflammation. On sait qu'il est présent en concentration élevée dans le milieu synovial rhumatoïde, qu'il induit la production cellulaire de nombreuses autres cytokines pro-inflammatoires et que les anti-TNF- $\alpha$  ont une action suppressive sur les modèles animaux expérimentaux les plus proches de la PR.

Trois anti-TNF- $\alpha$  sont actuellement disponibles pour le traitement de la PR. L'infliximad (Rémicade®) est un anticorps monoclonal anti-TNF- $\alpha$ , chimérique IgG-1 administrable en perfusion intraveineuse lente. L'etanercept (Enbrel®) est une protéine de fusion faite du domaine de liaison extracellulaire du second récepteur cellulaire du TNF- $\alpha$ , le TNF-R2.p75, et du Fc d'une IgG-1 humaine ; il est administrable par voie sous-cutanée. L'adalimumab (Humira®) est un anticorps mono-

clonal recombinant humain doué d'une forte affinité pour TNF- $\alpha$  et administrable par voie sous-cutanée.

En clinique, les anti-TNF- $\alpha$  sont **indiqués dans** les PR actives, cliniquement et biologiquement évolutives sur le plan structural, c'est-à-dire dans lesquelles existent des signes, même minimes, d'atteinte osseuse juxta-articulaire (démérialisation simple ou érosion débutante). L'indication d'un traitement par anti-TNF- $\alpha$  ne peut être envisagé qu'après échec d'un traitement bien conduit de 3 à 6 mois par DMARD, y compris, bien entendu le MTX. La plupart du temps, l'administration de MTX reste associée à celle d'un anti-TNF- $\alpha$ , les études cliniques ayant montré que la combinaison MTX-anti-TNF- $\alpha$  était plus efficace que l'administration de l'un ou l'autre seul. Actuellement, on ne dispose pas de données comparant ces trois anti-TNF- $\alpha$  entre eux. Le choix du clinicien peut être guidé par des considérations telles que la facilité d'administration, l'etanercept et l'adalimumab ayant, par exemple, l'avantage d'une possible auto-administration, du fait de la voie d'administration sous-cutanée.

**L'effet de ces médicaments** sur la maladie est progressif, s'installant en quelques semaines et étant optimal en 2 à 3 mois, débouchant sur une amélioration significative, voire une rémission plus ou moins complète et durable, ce qui ne veut pas dire guérison, un traitement d'entretien devant donc être maintenu.

Parmi les **effets indésirables** possibles, le plus sérieux est la **tuberculose** pulmonaire dont le risque est de l'ordre de 0,05 à 0,07 pour 100 années/patient. Ce risque doit être écarté par un bilan préthérapeutique comprenant radiographie pulmonaire et intradermoréaction à la tuberculine, ce qui permet le dépistage d'une tuberculose latente (intradermoréaction positive et radiographie normale) ou patente (radiographie positive) [9].

Le TNF- $\alpha$  intervenant dans la défense anti-tumorale, on est en droit de se demander si les anti-TNF- $\alpha$  n'exposent pas à un risque accru de **lymphomes** ou de néoplasies solides [5]. Les données à ce sujet demeurent controversées, conduisant à la prudence dans leur administration dans les PR très inflammatoires exposant déjà par elles-mêmes au risque de lymphome, et en cas d'antécédents de cancer ou d'état précancéreux.

Tout ceci n'enlève rien à l'intérêt majeur des anti-TNF- $\alpha$  qui, en association avec le MTX, permettent, répétons-le, d'obtenir souvent une rémission de la maladie et empêchent les lésions destructrices d'apparaître ou de progresser.

#### 3° - Autres biothérapies

##### a) Thérapie anti-IL-1

IL-1 est aussi l'une des cytokines centrales de l'inflammation et on aurait pu penser qu'elle serait une des cibles d'élection de la biothérapie dans les maladies inflammatoires et la PR.

Rappelons que l'IL-1 est le composant majeur d'un système complexe qui comprend :

- a) les deux formes biochimiques de l'IL-1, à savoir l'IL-1 $\alpha$ , forme exclusivement cellulaire qui agit comme médiateur intra-cellulaire et constitue également la forme membranaire de cette cytokine et l'IL-1 $\beta$ , forme majoritairement sécrétée ;

- b) l'ICE, enzyme de conversion de la pro-IL-1 en IL-1 mature ;

- c) deux récepteurs cellulaires pour l'IL-1, à savoir l'IL-1-RI (dont l'affinité pour IL-1 $\beta$  est considérablement augmentée par l'IL-1-RI *accessory protein* ou IL-1-RI AcP) et l'IL-1RII qui est un récepteur leurre car, seule la liaison IL-1- $\beta$ /IL-1-RI déclenche l'activation cellulaire et

- d) l'IL-1-receptor antagonist ou IL-1-Ra qui, réagissant avec l'IL-1, empêche l'activation cellulaire normalement entraînée par la liaison IL-1 $\beta$ /IL-1R.

Aucune publication dans le passé n'a mentionné l'utilisation d'anticorps anti-IL-1 en biothérapie, ce qui laisse supposer que ces anticorps, s'ils ont été étudiés, n'ont donné aucun résultat probant. Un essai clinique récent, fait avec un anticorps anti-IL-1 $\beta$ , a d'ailleurs apporté des résultats décevants.

Les essais cliniques dans la PR avec de l'IL-1-Ra recombinant [2] n'ont démontré qu'une efficacité limitée et modeste, comparativement aux anti-TNF- $\alpha$ , cette efficacité limitée se doublant d'un taux non négligeable de complications infectieuses. Par contre, l'IL-1-Ra a une efficacité remarquable dans la maladie de Still de l'enfant et de l'adulte, ainsi que dans certaines maladies auto-inflammatoires de l'enfant [11], telles que le syndrome de Muckle et Wells et la maladie inflammatoire multisystémique à début néonatal (*neonatal onset multisystemic inflammatory disease*) observée en cas de mutation dans le gène WALP3 (CIAS1) PYPAF1.

L'IL-1-TRAP est une protéine de fusion faite de IL-1-RI + IL-1-RII + Fc d'une IgG1. Cette protéine a une forte affinité pour IL-1, dont elle inhibe la plupart des activités biologiques. Si elle s'est révélée décevante dans la PR, elle est très efficace dans la maladie de Still de l'enfant et dans deux maladies auto-inflammatoires de l'enfant, le syndrome de Muckle et Wells et le syndrome familial auto-inflammatoire au froid.

#### b) Biothérapie anti-IL-6

L'activité de l'IL-6, autre cytokine clé dans l'inflammation rhumatoïde, peut être bloquée, directement, avec des anticorps anti-IL-6 ou, indirectement, par utilisation d'anticorps spécifiques de son récepteur, c'est-à-dire des anticorps anti-IL-6-R.

La seconde approche, utilisant un anticorps monoclonal humanisé, le tocilizumab, s'est avérée très intéressante dans la PR de l'adulte résistant au MTX, avec des effets cliniques très nets sur les manifestations inflammatoires et sur la progression des lésions radiographiques érosives. La thérapie anti-IL-6 est également intéressante dans l'arthrite juvénile et la maladie de Castelman (hyperplasie lymphoïde angio-folliculaire) [6].

#### c) Thérapie anti-lymphocytes-B

La mise en jeu des lymphocytes B dans la pathogénie de la PR était déjà suggérée par des travaux anciens. La remarquable efficacité du rituximab (Mabthéra®) dans le traitement de la PR a largement confirmé ce rôle [14]. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, molécule exprimée à la surface des cellules de la lignée B du stade pré-B au stade mature, mais absente des cellules souches B et des plasmocytes. Utilisé avec succès dans le traitement des lymphomes folliculaires B non-hodgkiniens, il s'est avéré très efficace dans les PR séropo-

sitives pour le facteur rhumatoïde et les anticorps anti-CCP, résistantes au MTX, associé ou non, à une biothérapie anti-TNF- $\alpha$ . Administré par voie intraveineuse sous protection de méthylprednisolone, il est remarquablement bien toléré. Après deux perfusions initiales à j1 et j15, le bénéfice qui porte sur les manifestations inflammatoires et les lésions érosives ostéo-articulaires se maintient au-delà de la 24<sup>ème</sup> semaine. Fait intéressant, son utilisation ne donne pas lieu, comme on pouvait le craindre, à la survenue de complications infectieuses.

#### d) Thérapie anti-lymphocytes T

Comme les lymphocytes B, les lymphocytes T jouent certainement un rôle majeur dans la pathogénie de la PR. Les thérapeutiques dirigées directement sur les T (anti-CD4, anti-CD52 comme le Campath-1H) ont été abandonnées en raison des infections opportunistes et des syndromes lymphoprolifératifs à EBV (Epstein-Barr virus) qu'elles sont susceptibles de déclencher. Par contre, l'abatacept (Rancia®), molécule de fusion entre le Fc d'une IgG-1 et CTLA-4, inhibiteur spécifique d'une voie de co-activation des T, s'est révélé très actif dans plus de la moitié des PR résistantes au MTX ou en association MTX/anti-TNF- $\alpha$ , avec, ici encore une efficacité portant sur les manifestations inflammatoires et sur la progression des lésions radiologiques destructrices. La facilité d'administration par voie intraveineuse à j1, j15 et j30, puis une fois par mois pendant 12 mois et l'absence d'effets indésirables, infectieux en particulier, indiquent tout l'intérêt de ce médicament pour lequel une AMM<sup>4</sup> est prévue en juin 2007.

## V. BIOTHÉRAPIES DES MALADIES INFLAMMATOIRES EN DEHORS DE LA PR

Si la PR a été le point de départ de l'utilisation des biothérapies dans les maladies inflammatoires, leurs indications n'ont fait que s'étendre, depuis lors, à d'autres maladies inflammatoires rhumatismales et non rhumatismales.

L'infliximab est ainsi indiqué dans la **spondylarthrite ankylosante**, en cas d'atteinte axiale (c'est-à-dire touchant rachis et articulations sacro-iliaques), quand cette atteinte est sévère, très inflammatoire, résistante aux AINS, et ceci, d'autant plus, que ces formes ne répondent pas, au départ, ni au MTX ni à la Salazopyrine®.

Les anti-TNF- $\alpha$  sont également indiqués dans les formes agressives de **rhumatisme psoriasique** où leur efficacité porte à la fois sur les manifestations inflammatoires et sur les lésions lytiques, particulièrement celles des interphalangiennes distales.

Dans les **maladies inflammatoires chroniques de l'intestin** ou MICI (maladie de Crohn, recto-colite hémorragique et colites inclassées), l'infliximab, mais non l'etanercept, peut être indiqué comme c'est le cas dans les formes réfractaires aux traitements par dérivés salicylés et corticoïdes administrés par voie locale et/ou générale, voire par immunosuppresseurs (6-mercaptopurine, azathioprine). L'infliximab est également

<sup>4</sup> Autorisation de mise sur le marché.

efficace dans les atteintes articulaires des MICI, particulièrement en cas d'atteinte axiale résistante aux AINS ou d'atteinte périphérique résistante à la sulfasalazine (Salazopyrine®) ou à une corticothérapie à faible dose.

Dans le lupus érythémateux disséminé (LED), la plus remarquable des maladies systémiques, et son proche parent, le syndrome des anti-phospholipides, la plupart des biothérapies efficaces agissent en diminuant la production d'auto-anticorps, par leur action déplétive directe sur les lymphocytes B (anti-CD20 comme le rituximab ou anti-CD22 comme l'epratuzumab). D'autres biothérapies visent des facteurs de survie des lymphocytes B de la famille du TNF produits par les polynucléaires neutrophiles, à savoir BAFF (encore appelé BLyS pour *B lymphocyte stimulator*) et April ; le belizumab et TACI-Ig, qui neutralisent respectivement BAFF et April, ont un effet relativement favorable sur l'état clinique des malades, le taux des anti-DNA et de complément.

## VI. PERSPECTIVES

Les si nombreux médiateurs (cytokines, enzymes,...) intervenant dans l'inflammation en font autant de cibles potentielles pour de nouvelles biothérapies, ce qui se reflète bien dans le nombre impressionnant de travaux et de publications dans ce domaine [12].

### A - CYTOKINES CIBLES

Quatre cytokines, IL-17, IL-12/23, IL-15 et IL-18, sont parmi les cibles les plus étudiées.

• **IL-17**, que beaucoup de propriétés rapprochent de IL-1 et TNF- $\alpha$ , interviendrait de manière déterminante dans la pathogénie de la PR et, surtout, dans la genèse de ses lésions osseuses destructrices. Les agents qui la bloquent (anticorps monoclonaux ou récepteurs solubles) ont une action très favorable sur plusieurs modèles expérimentaux de PR.

• Il en est de même pour l'**IL-15**, qui stimule la production de TNF- $\alpha$  et le développement des cellules tueuses T et NK et des cellules T mémoires CD8<sup>+</sup> ; un anticorps humain anti-IL-

15 (HuMax-IL-15/AMG174 F(ab')<sub>2</sub>), essayé en phase I/II dans la PR, apparaît intéressant sur les plans de la tolérance et de l'efficacité.

• Dans une importante étude portant sur 230 malades atteints de psoriasis cutané en plaques, un anticorps monoclonal spécifique de la sous-unité p40 (commune à **IL-12** et **IL-23**, deux cytokines intervenant dans la réponse Th1), s'est montré efficace et bien toléré cliniquement, ce qui n'est pas sans intérêt pour ce qui concerne la physiopathologie, jusqu'ici mal connue, de cette maladie.

• L'inhibition de l'**IL-18**, autre cytokine Th1 inductrice de la production de plusieurs chemokines et cytokines pro-inflammatoires, pourrait se faire soit avec des anticorps anti-IL-18, soit avec une *IL-18-binding protein* exogène, soit avec un inhibiteur de l'*IL-1 $\beta$ -converting enzyme* (ICE) qui est commune à IL-1 et IL-18. Les premiers travaux avec un inhibiteur de l'ICE n'ont, jusqu'ici, pas dépassé le stade de la toxicologie animale.

### B - AUTRES VOIES

La place manque ici pour envisager toutes les voies nouvelles que les biothérapies semblent susceptibles d'ouvrir pour le traitement des maladies inflammatoires, rhumatismes en particulier. Ainsi en est-il de l'utilisation dans le traitement de la PR de la Chaperonine 10 (*heat shock protein 10*, XToll™) [16], molécule agissant sur le processus inflammatoire par sa capacité à inhiber les voies de signalisation des TLRs, en particulier TLR-4 ; de l'inhibition de la migration leucocytaire à l'aide de molécules bloquant certaines chemokines (CCR-1, MCP-1/CCL-2) ; du blocage de la résorption ostéoclastique par inhibition du système RANK/RANKL à l'aide d'anticorps anti-RANKL, comme l'anticorps monoclonal AMG162, ou, plus à distance, de l'utilisation de la Clusterine, protéine endogène normale ayant de multiples activités anti-inflammatoires [3], voire de la suppression de l'activité TNF- $\alpha$  par vaccination anti-TNF- $\alpha$  qui, expérimentalement chez la souris transgénique pour TNF- $\alpha$  hu, inhibe la polyarthrite induite par TNF- $\alpha$  [8].

#### A - Inhibition de la migration et de l'adhésion cellulaire, leucocytaire en particulier

- antagoniste de CCR-1 (Récepteur pour les chimiokines CCL-3 et CCL-5)
- anticorps monoclonal anti-MCP-1 (*Monocyte chemoattractant protein-1*)
- anticorps monoclonal anti-intégrine  $\alpha 4\beta 1$  (molécule d'adhérence) (natalizumab)
- anticorps anti-cadhérine-11, anti-ICAM-1, anti-LFA-1
- glycomimétiques inhibiteurs des sélectines-P et -L

#### B - Inhibition/déplétion lymphocytaire B

- anticorps anti-BLys (lymphostat-B)
- TACI-Ig (protéine de fusion neutralisant BLys)
- anticorps anti-CD-22 (epratuzumab)

#### C - Inhibition de :

- certaines voies de transduction (par ex. : PI3K $\gamma$  (phosphatidylinositol-3'-kinase)
- angiogenèse (anticorps anti-VEGF)
- ostéoclastes : bisphosphonates, anticorps anti-rank-ligand (AMG-162)
- métalloprotéases
- enzymes de conversion de TNF- $\alpha$  et IL-1- $\beta$  (TACE et cystéine-protéase-caspase-1)

#### D - Autres actions de petites molécules

- inhibiteurs de la *p38-mitogen-activated-protein-kinase* (p38-MAP-kinase) qui régule la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$  (VX-702, BIRB-796, SCIOS-469)
- HMGCoA-inhibiteurs (statines), inhibant la prolifération des lymphocytes-T et leur production d'interféron- $\gamma$ .

Tableau III. Traitement de l'inflammation rhumatismale

## CONCLUSION

L'introduction, dans le traitement de la PR, des biothérapies anti-TNF $\alpha$  le plus souvent en association avec le Methotrexate lui-même, a constitué un progrès majeur permettant d'obtenir, spécialement dans les formes résistant à toutes les autres thérapeutiques, des rémissions fréquentes, souvent complètes et durables, un arrêt de la progression des lésions destructrices ostéo-articulaires et un effet bénéfique sur les atteintes systémiques de la maladie, le tout avec un minimum d'effets indésirables qu'un bilan préthérapeutique soigneux et un suivi rigoureux permettent généralement d'éviter. Mais les avancées ne semblent pas s'arrêter là. De nouvelles biothérapies (déplétion en lymphocytes B, inhibition de la co-activation des lymphocytes T, nouvelles thérapies anti-cytokines (Anti-IL-6-R par exemple) sont en cours d'évaluation avec des résultats très prometteurs. Et ce qui a été obtenu avec la PR bénéficiée déjà à nombre d'autres maladies inflammatoires (psoriasis cutané, rhumatisme psoriasique, maladies inflammatoires chroniques intestinales telles que la maladie de Crohn, spondylarthropathies).

## ABSTRACT

Introduction of Methotrexate and Anti-TNF $\alpha$  therapies can be considered as the most significant and recent progress in the treatment of Rheumatoid Arthritis and in the understanding of its pathogenesis. For many patients anti-TNF $\alpha$  therapies result in more or less complete and longstanding remission of the disease, end of the progression of osteo-articular destructive lesions, improvement of the quality of life and reinsertion into a subnormal social life. We shall also see the interest of these new biotherapies in some other inflammatory diseases (spondylarthropathies, psoriatic arthritis, juvenile polyarthritis, inflammatory chronic intestinal diseases, etc.) as well as the emerging prospects in this field.

**MOTS-CLÉS :** Biothérapies, Polyarthrite rhumatoïde, Syndrome inflammatoire, Facteurs génétiques, Perturbations immunologiques, Méthotrexate, Anti-TNF $\alpha$ , Anti-IL1

**KEYWORDS:** Biotherapies, Rheumatoid arthritis, Inflammatory syndrom, Genetic factors, Immunological disorders, Méthotrexate, Anti-TNF $\alpha$ , Anti-IL1.

## BIBLIOGRAPHIE

1. AVOUAC J, GOSSEC L, DOUGADOS M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann.Rheum.Dis*, 2006, **65**, 845-51.
2. DAYER JM. Rôle de l'interleukine-1 dans la polyarthrite rhumatoïde. *Rev.Rhum*. 2002, **69**, S.194-205.
3. DEVAUCHELLE V, ESSABANI A, DE PINIEUX G et coll. Characterization and functional consequences of underexpression of clusterin in rheumatoid arthritis. *J.Immunol*. 2006, **177**, 6471-6479.
4. FIRESTEIN GS. Inhibiting inflammation in rheumatoid arthritis. *N.Engl.J.Med*, 2006, **354**, 80-82.
5. GEBOREK P, BLADSTROM A, TURESSON C et coll. Tumor necrosis factor blockers do not increase overall tumor risk in patients with rheumatoid arthritis but may be associated with an increased risk of lymphomas. *Ann. Rheum.Dis*, 2005, **64**, 699-703.
6. HAMIDOU M, GAILLARD F et BATAILLE G. Maladie de Castelman  
Dans : Maladies et syndromes systémiques, MF. KAHN, AP. PELTIER, O. MEYER et JC. PIETTE. Chapitre 41. Médecine-Science Flammarion, Edition 2000
7. KRUEGER GG, LANGLEY RG, LEONARDI C et coll. A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*. 2007, **356**, 580-590
8. LEBUANTEC H, DALAVALLÉE L, BESSIS N. TNF-alpha kinoid vaccination induced neutralizing antibodies to TNF-alpha protect mice from autologous TNF-alpha-driven chronic and acute inflammation. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*. 2006, **103** (51),10442-10447
9. LISTING NG, STRANGFELD A, KARY S et coll. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum*. 2005, **52**, 3403-3412
10. NYHALL-WAHLIN BM, JACOBSSON LT et coll. group. Smoking is a strong risk factor for rheumatoid nodules in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006, **65**, 601-6.
11. SAMUES J, OZEN S. Familial Mediterranean fever and the other autoinflammatory syndromes: evaluation of the patient with recurrent fever. *Curr Opin Rheumatol*.2006, **18**,108-117.
12. SAVAGE C, WILLIAM ST-CLAIR E. New therapeutics in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin N Am*. 2006, **32**, 57-74.
13. SCOTT DL, KINGSLEY G. Tumor necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*., 2006, **355**, 704-711.
14. SILVERMAN GJ. Therapeutic B cell depletion and regeneration in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006, **54**,2356-2367.
15. TIMSIT MA et DRYLL A. Mode d'action du méthotrexate. L'actualité rhumatologique 1994. *L'Expansion Scientifique Française*, Paris, 1994, page 293-303.
16. VANAGS D, BRONWYN W, JOHNSON B et coll. Therapeutic efficacy and safety of chaperonin 10 in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised trial. *The Lancet*, 2006, **368**, 855-863.

## ÉLIE METCHNIKOFF :

*Odessa (Ukraine), 1845 - Paris, 1916*

### Inflammation, phagocytes et immunité cellulaire

Zoologiste russe et microbiologiste, Elie METCHNIKOFF<sup>1</sup> a travaillé à l'Institut de Biologie d'Odessa (1886-1887) puis à l'Institut Pasteur (1888-1916). Il fut un pionnier de la théorie cellulaire de l'inflammation qui lui vaudra un Prix Nobel en 1908.

METCHNIKOFF a contribué à de nombreuses découvertes concernant la réponse immunitaire. En 1882, au cours d'un séjour à Messine (Italie), il observe des larves transparentes d'étoile de mer. Il introduit dans le corps d'une larve une épine de rosier et constate que celle-ci est très vite entourée de cellules mobiles, comme on l'observe chez l'homme ayant une écharde au doigt. Il pressent alors l'analogie du phénomène qu'il vient de voir avec celui qui se produit lors de la formation de pus et que l'on nomme «diapédèse inflammatoire». Il apparaît donc à METCHNIKOFF que l'essence de l'inflammation réside dans cette réaction de cellules mobiles.

Lors d'un séjour à Vienne (Autriche) en 1883, après discussion avec un de ses collègues, il donne le nom de «phagocytes<sup>2</sup>» à ces cellules et nomme "phagocytose" le phénomène de défense cellulaire contre un agent extérieur.

En 1888, Louis PASTEUR lui offre un laboratoire dans son institut dont la construction vient d'être achevée. En 1892, METCHNIKOFF publie un ouvrage appelé à devenir un



*Elie METCHNIKOFF  
(Coll. Musée Pasteur).*

classique : «Leçons sur la pathologie comparée de l'inflammation». À partir de 1900, Elie METCHNIKOFF s'intéresse à des problèmes de bactériologie, comme le choléra et la syphilis. Quelques années plus tard, il se préoccupe des problèmes de vieillissement et incrimine des cytotoxines sécrétées par des germes intestinaux ; il recommande alors la consommation de «yaourts» bulgares pour maintenir une flore intestinale favorable à la prolongation de l'existence.

Il est nommé sous-directeur de l'Institut Pasteur par Emile ROUX en 1904.

Deux de ses élèves, Alexandre BESREDKA et Eugène WOLLMAN, continueront son oeuvre, tandis que d'autres poursuivront leur carrière en divers laboratoires de l'Institut Pasteur (LEVADITI, MESNIL, POZERSKI, SALIMBENI, WEINBERG...) ou à l'étranger (BORDET, BURNET...).

En 1908, METCHNIKOFF partage avec Paul EHRLICH le prix Nobel de Médecine pour ses recherches sur l'immunité.

Le 16 juillet 1916, il meurt à Paris, à l'Institut Pasteur. Incinéré au Père Lachaise, ses cendres sont rassemblées dans une urne déposée à la Grande Bibliothèque de l'Institut Pasteur (devenue Salle des Actes).

Le comité de Rédaction<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Une biographie détaillée de METCHNIKOFF figure dans le Bulletin de l'AAEIP n° 183, vol. 47, juin 2005, p. 79-85.

<sup>2</sup> (Du grec phagein : manger). Cellule de l'organisme qui a la propriété d'absorber des micro-organismes, des cellules ou des corps étrangers. Les phagocytes peuvent être des cellules libres (leucocytes) ou des cellules du système réticulo-endothélial.

<sup>3</sup> Ont notamment participé à l'écriture de ce texte : Edith BAR-GUILLOUX, Michel DUBOS, Paulette DUC-GOIRAN et Monique THIBON.

## VIE DE L'ASSOCIATION

### I. REPORT DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2007

La prochaine Assemblée générale se tiendra à l'Institut Pasteur, amphithéâtre Jacques Monod, l'après-midi du **vendredi 16 novembre 2007**.

Elle sera précédée d'une Assemblée générale extraordinaire et suivie d'une conférence scientifique prononcée par le Professeur **Maxime SCHWARTZ**, Directeur général honoraire de l'Institut PASTEUR. Un dîner amical clôturera la soirée.

### II. VIE DES COMMISSIONS

#### A. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 27 mars 2007, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association :

- Giacomo BASTIANELLI, scientifique de nationalité italienne, cours «Informatique en biologie» (2007),
- Noureddine BENKHALAF, ingénieur de nationalité tunisienne, cours «Biochimie des protéines» (2007),
- Lucio Roberto CANÇADO CASTELLANO, diplômé en sciences médicales, de nationalité brésilienne, cours «Immunologie approfondie» (2006-2007),
- Mariano DELLAROLE, scientifique de nationalité argentine, cours «Biochimie des protéines» (2007),
- Wahiba LOUERGUIOUI, ingénieur de nationalité algérienne, cours «Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque» (2007),
- Aurélie PICARD, scientifique, cours «Biochimie des protéines» (2007),
- Guillaume SAPIEL, ingénieur Ecole nationale supérieure agronomique de Montpellier, cours «Microbiologie générale» (1997-1998), stage dans le département de Bio-technologies (1997-2002).

#### B. RÉGIONALISATION : Rappel.

La prochaine conférence régionale aura lieu à Vannes (Morbihan) le **vendredi 12 octobre 2007**. Le programme détaillé de cette journée, sur le thème «Actualités microbiologiques», figure dans le Bulletin n° 190, p. 28.

#### C. ENTRAIDE

##### 1. Parts de laboratoire

- Médecin biologiste-anatomopathologiste (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.

**III. ILS NOUS ONT QUITTÉS**

**Marguerite FAURE**

Toulon (Var), 1910 - Billom (Puy-de-Dôme), 2007

**Marguerite FAURE**, après des études de sciences, est entrée à l'Institut Pasteur en 1933 comme boursière dans le laboratoire de Chimie de la tuberculose au côté de Michel MACHEBŒUF, sur la recommandation de Monsieur CALMETTE qui devait décéder quelques semaines plus tard. Docteur ès sciences en 1940, elle suit alors à Bordeaux Michel MACHEBŒUF, et y poursuit des études de médecine. En 1945, elle réintègre avec lui l'Institut Pasteur où est mis en place le service de Biochimie. Marguerite FAURE fut successivement chef de laboratoire, chef du service de Biochimie des Antigènes (1965), puis Professeur (1970). Elle y a poursuivi ses travaux jusqu'à sa retraite en 1978. Ses recherches ont porté sur les phospholipides et l'ont conduite, la première, à proposer la structure des inositolphospholipides et du cardiolipide, structures confirmées par la suite. Sa technique de purification du cardiolipide a été préconisée par l'OMS pour la fabrication de cet haptène nécessaire à la sérologie de la syphilis. Ceci a amené beaucoup de sérologistes du monde entier dans son laboratoire. Son intérêt s'est aussi porté sur la relation entre structure et réactivité *in vitro* des antigènes vis-à-vis des anticorps. Elle contribua ainsi à la fabrication de l'anatoxine diphtérique purifiée, de sérums thérapeutiques purifiés et à celle d'adjuvants minéraux et huileux pour des vaccins à usage vétérinaire.

En 1950, Marguerite FAURE créa ce qui sera le premier cours d'Immunologie à l'Institut Pasteur, le premier également en Europe, et une émanation du cours de Sérologie. Elle a dirigé et développé ce cours qui restera un modèle d'organisation des enseignements mis en place à l'Institut Pasteur durant les années 1960-1970. Elle créa par la suite un cours sur les techniques de marquage des anticorps par la fluorescéine et leurs applications (1965-1971).

Marguerite FAURE fut un membre actif de plusieurs sociétés savantes : Société chimique de France, Société de chimie biologique, Société de biologie, Société de biologie clinique. Elle fut inscrite sur la liste des Experts de l'OMS et fut Chevalier de l'Ordre de la santé publique (1961), lauréate de l'Académie des Sciences et de l'Académie de Médecine. Elle a reçu les prix Eugène et Amélie Dupuis (1941) et Berthe Péan (1944).

J'ai connu Marguerite FAURE en tant qu'élève de son cours d'Immunologie-sérologie, d'abord, puis comme collègue et à titre personnel plus tard. Elle avait une forte personnalité. Complexe et attachante, mais parfois déroutante, comme pour ses élèves qu'étonnaient -un zeste de misogynie aidant- son



*Marguerite FAURE  
à l'Institut Pasteur, lors  
de la remise des diplômes  
d'"Immunologie générale  
et immunophysiologie  
des infections"  
à la promotion 2002".  
Coll. Jean-Marc CAVAILLON.*

franc-parler et ses airs de cheftaine... Mais, en raison de son charisme, de son bon sens, de son esprit pratique, ses anciens élèves et collègues étaient toujours sûrs de trouver auprès d'elle un avis, un conseil judicieux, voire «brevetable»...

Marguerite FAURE était une femme de conviction et d'un grand courage. Ce n'est pas elle qui aurait dit «ce que l'on ne peut pas dire, il faut le taire». Elle savait dire les choses, à qui de droit, au bon moment et à bon escient. C'était son côté Don Quichotte, pouvait-on penser. Au cours de sa carrière comme durant sa longue retraite, Marguerite FAURE a toujours manifesté un vif intérêt pour l'Institut Pasteur. Elle ne pouvait pas ne pas se sentir concernée par son évolution.

Sous un air un peu rude, Marguerite FAURE cachait une grande sensibilité. C'est avec courage qu'elle a surmonté, seule, son lot de drames personnels. Longue et triste fin de vie de sa mère, décès prématuré de sa soeur, Elisabeth FAURE, artiste peintre. Elle ne parvint pas à assurer la

conservation de ses oeuvres dans un musée, ce qu'elle souhaitait tant, et ce fut pour elle une grande déception.

Jusqu'en 2005, Marguerite FAURE, grâce à sa jeunesse de caractère et son dynamisme, a continué à se projeter dans l'avenir, car si elle avait renoncé à planter, bâtir (faire bâtir) ne l'effrayait pas. La Fontaine aurait apprécié.

Durant les deux dernières années de sa vie, Marguerite FAURE s'était retirée dans les Marches d'Auvergne, région à laquelle elle était très attachée. Elle s'y est éteinte dans le renoncement et la sérénité le 17 mars 2007.

Tous ceux qui l'ont connue et estimée en ont été attristés. Elle restera pour nous, pour bien des raisons, comme un modèle.

**Madeleine SEBALD**

*Professeur honoraire de l'Institut Pasteur*

**NDLR.** Mademoiselle FAURE avait été membre du Conseil d'Administration, puis membre d'honneur, de notre Association. Par son assiduité à toutes les réunions (de travail ou conviviales), par son jugement sûr et réaliste, par la franchise de ses propos, elle a pris une part très active dans la vie de l'AAEIP durant plus de quinze ans.

• Madame **Isolde LEFEVRE**, décédée le 21 mars 2007. Madame LEFEVRE était l'épouse du Docteur Vétérinaire Edouard LEFEVRE (cours IP 1966).

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

#### IV. 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.

#### V. 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 deman-

dera 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.

#### VI. 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 € ; **Etudiant 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 ?

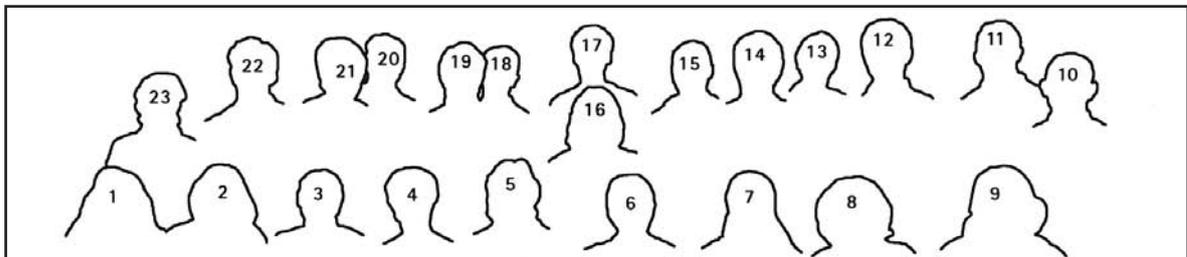
*Chaque année, les rappels aux cotisants retardataires coûtent à l'Association près de 800 euros de frais postaux et divers ; ils privent 2 étudiants en difficulté de percevoir une allocation de soutien pour suivre un enseignement à l'Institut Pasteur ou pour y achever leur thèse.*

## NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

### I. ENSEIGNEMENT

#### A. NOUVELLES PROMOTIONS

#### ■ LES ÉLÈVES DU COURS «PHARMACO-ÉPIDÉMIOLOGIE ET RISQUE INFECTIEUX» (ECOLE PASTEURIENNE D'INFECTIOLOGIE) ET LEURS ENSEIGNANTS - 22 MAI - 8 JUIN 2006 -



- |   |  |
|---|--|
| 1. Mlle MEZIANI Roubila ( <i>Ecole doctorale</i> )  | 13. Mlle JACOB Sophie ( <i>Ecole doctorale</i> )   |
| 2. Mme VOGÉ Virginie                                | 14. M. GUILLEMOT Didier**                          |
| 3. Mlle CHAUVIN Claire                              | 15. M. AHMED Ismaïl ( <i>Ecole doctorale</i> )     |
| 4. Mme COURMARCEL Fabienne*                         | 16. Mlle SOUDRY Agnès ( <i>Ecole doctorale</i> )   |
| 5. Mlle GUENEGOU Armelle ( <i>Ecole doctorale</i> ) | 17. M. BOTTON Jérémie ( <i>Ecole doctorale</i> )   |
| 6. Mme GUESSENND Aya (Côte d'Ivoire)                | 18. M. ZAHR Noël ( <i>Ecole doctorale</i> )        |
| 7. Mme BENIKHLEF Razika (Algérie)                   | 19. M. ANDRE Philippe ( <i>Ecole doctorale</i> )   |
| 8. Mlle BOUGHLITA Fadia (Algérie)                   | 20. M. ALECU Iulian (Roumanie)                     |
| 9. Mlle PITROU Isabelle                             | 21. M. KHRAIBANI Zaher ( <i>Ecole doctorale</i> )  |
| 10. M. SALOMON Jérôme ( <i>Ecole doctorale</i> )    | 22. M. PARIENTI Jean-Jacques                       |
| 11. M. BELINGA Patrick (Cameroun)                   | 23. Mlle BRIAND Valérie ( <i>Ecole doctorale</i> ) |
| 12. M. BOELLE Pierre-Yves**                         |  |

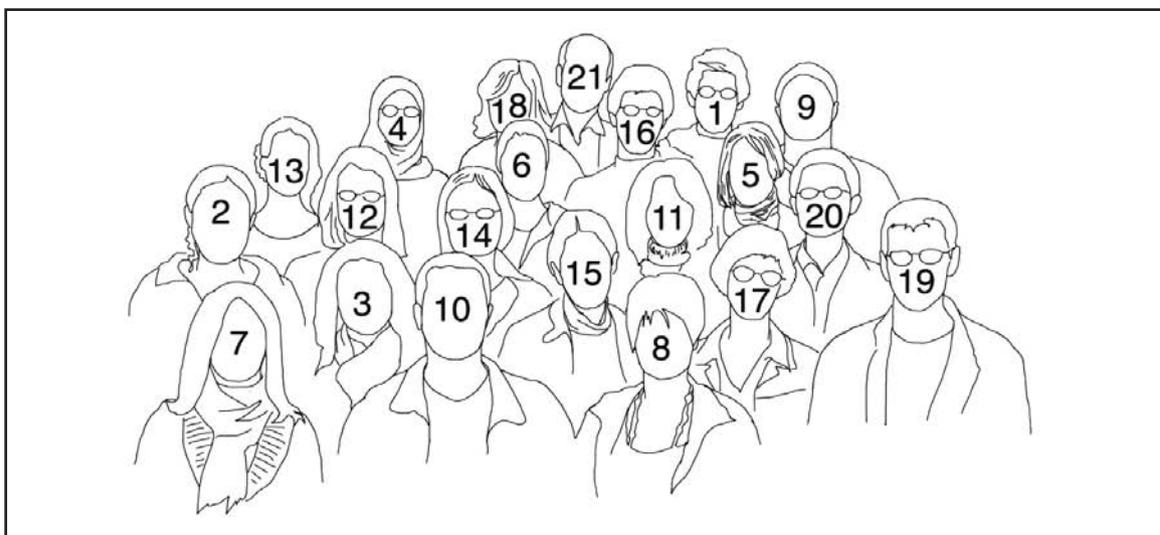
Absente de la photographie : Mlle ANSART Séverine (*Ecole doctorale*)

\* Secrétaire de l'Ecole Pasteurienne d'Infectiologie

\*\* Directeur du cours

■ LES ÉLÈVES DU COURS «VIROLOGIE FONDAMENTALE»  
ET LEURS ENSEIGNANTS

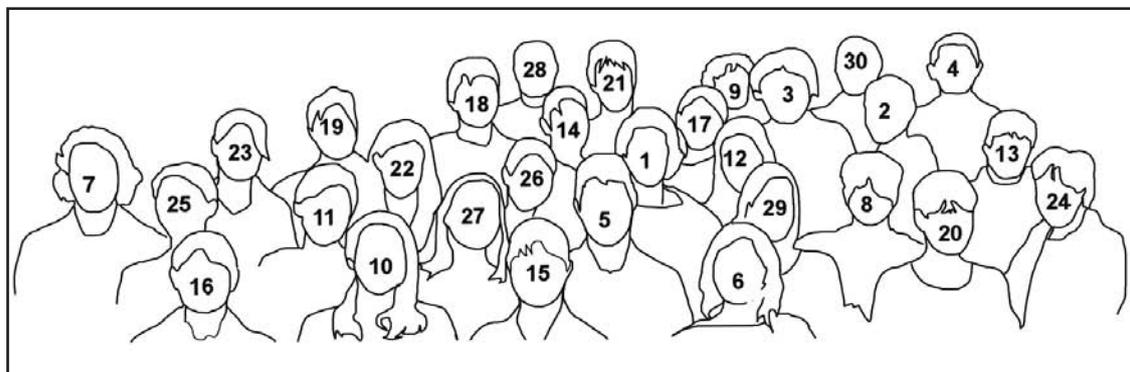
- 4 SEPTEMBRE - 17 NOVEMBRE 2006 -



- |                                   |   |                                       |
|-----------------------------------|---|---------------------------------------|
| 1. M. ABETTAN Camille             | 8. Mlle BOUTTIER Manuella                   | 15. Mlle PINA HINOJOSA Mery (Mexique) |
| 2. Mlle ABOUT Frédégonde          | 9. M. BRAULT Jean-Baptiste                  | 16. M. PUYRAIMOND David               |
| 3. Mlle AYINDE Diana (Russie)     | 10. M. CHTOUROU Yassine (Tunisie)           | 17. Mme OZDEN Simona (I.P)            |
| 4. Mlle BAKHOUCHE Khadija (Maroc) | 11. Mlle HAMMADOUCHE Fatima Zohra (Algérie) | 18. Mlle ROLLOY Caroline              |
| 5. Mlle BARBOSA Alexandrine       | 12. Mlle JOSSET Laurence                    | 19. M. SOUQUE Philippe (I.P)          |
| 6. Mlle BORDE Chloé               | 13. Mlle JOURNO Chloé                       | 20. M. SU Bin (Chine)                 |
| 7. Mlle BOUROGAA Hager (Tunisie)  | 14. Mlle LETIENNE Justine                   | 21. M. TORDO Noël (I.P)               |

■ LES ÉLÈVES DU COURS «MICROBIOLOGIE GÉNÉRALE»  
ET LEURS ENSEIGNANTS

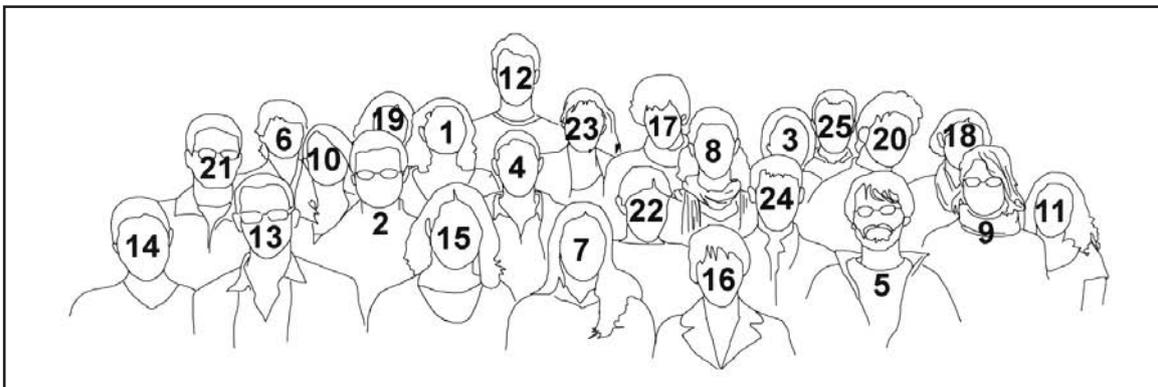
- 4 SEPTEMBRE - 20 NOVEMBRE 2006 -



- |                            |                               |                                    |
|----------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| 1. AUBRY Camille           | 12. GONTIER MERENS Audrey     | 22. NAULLEAU Claire                |
| 2. BOURGUIGNON Claudia     | 13. GOUIN Edith [IP]          | 23. NIJSSSEN Evelien (Pays-Bas)    |
| 3. CAMPOS Manuel           | 14. GOULARD Céline            | 24. NUGUES Viviane [IP]            |
| 4. CLEMENT Jean-Marie [IP] | 15. HEM Sopheak (Cambodge)    | 25. OMER Hélène                    |
| 5. COLLINS Michaël         | 16. KIREDJIAN Martine [IP]    | 26. ORILLARD Emilie                |
| 6. COURTINE Emilie         | 17. LANGRAND Sophie           | 27. POIDEVIN Laëtitia              |
| 7. DORTET Laurent          | 18. LE BOUGUENEC Chantal [IP] | 28. POUPEL Olivier [IP]            |
| 8. DRAMSI Shaynoor [IP]    | 19. LEQUEUTRE Isabelle [IP]   | 29. THOMAS Gaëlle                  |
| 9. DUBRAC Sarah [IP]       | 20. MOUNIER Joëlle [IP]       | - TRIEU-CUOT Patrick [IP] (absent) |
| 10. FALORD Mélanie         | 21. MSADEK Tarek [IP]         | 30. WAXIN Hervé [IP]               |
| 11. GALLAIS SEREZAL Irène  |                               |                                    |

■ LES ÉLÈVES DU COURS «DÉVELOPPEMENT ET PLASTICITÉ  
DU SYSTÈME NERVEUX» ET LEURS ENSEIGNANTS

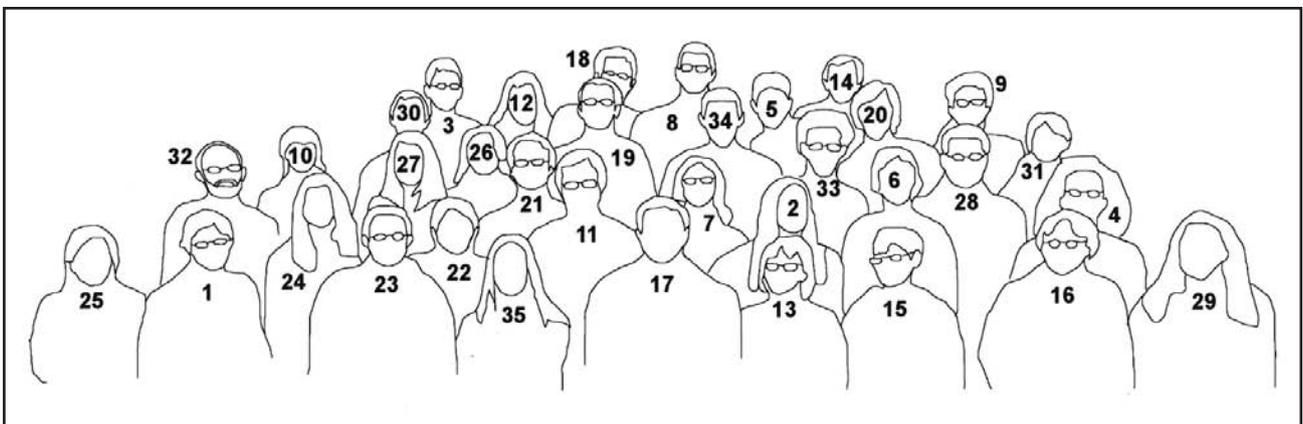
- 18 SEPTEMBRE - 18 OCTOBRE 2006 -



- |                           |                                       |                              |
|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------|
| 1. Mlle ABANE Ryma        | 10. Mlle GUILMATRE Audrey             | 18. Mlle PONS Stéphanie (IP) |
| 2. M. BADR Sammy          | 11. Mlle HARROCH Sheila (IP)          | 19. Mlle RENALDO Florence    |
| 3. Mlle DEMMOU Lynda      | 12. M. JAGLIN Xavier                  | 20. M. RENIER Nicolas        |
| 4. Mlle DOLIQUE Tiphaine  | 13. M. KEREVER Aurélien               | 21. M. ROUSSEAU Charly       |
| 5. M. DOUMAZANE Etienne   | 14. Mlle LAMPRIANOU Smaragda (IP)     | 22. Mlle ROUX Lisa           |
| 6. Mlle DUFOUR Christelle | 15. Mlle LELIEVRE Elise               | 23. Mlle SLIWA Julia         |
| 7. Mlle FRANCO Carolina   | - M. LLEDO Pierre-Marie (IP) (absent) | 24. M. SPATAZZA Julien       |
| 8. Mlle GOUBARD Valérie   | 16. Mme MERIAUX Véronique (IP)        | 25. M. TREMBLEAU Alain (ENS) |
| 9. Mlle GOUZER Géraldine  | 17. M. PAPOUIN Thomas                 |                              |

**■ LES ÉLÈVES DU COURS «ANALYSE DES GÉNOMES»  
ET LEURS ENSEIGNANTS**

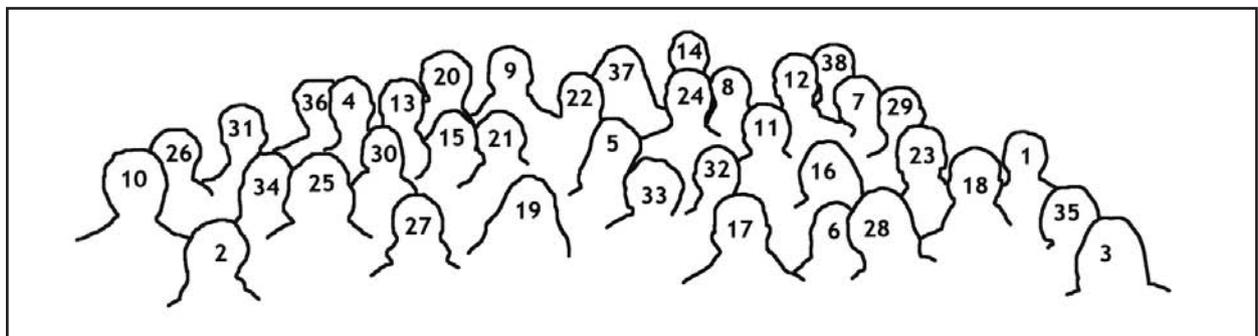
**- 2 NOVEMBRE - 22 DÉCEMBRE 2006 -**



- |                                   |  |  |
|-----------------------------------|--|--|
| 1. Mlle BENAÏTEAU Delphine        | 13. Mme FROMONT-RACINE Micheline (I.P)                           | 25. Mlle NEIL Helen (I.P)              |
| 2. Mlle BICHOT Sabrina            | 14. M. GARNIER Thierry (I.P)                                     | 26. Mlle NICOUX Rozenn                 |
| 3. M. BOUCHE Cyril                | 15. Mme HOLM Inge (I.P)  | 27. Mlle PARDIEU Pauline               |
| 4. M. CHERTEMPS Thomas (I.P)      | 16. Mme KALOGEROPOULOS Odile (I.P)                               | 28. M. PERRET Olivier (I.P)            |
| 5. M. CHEVEREAU Guillaume         | 17. M. KARBOUL Anis (Tunisie)                                    | 29. Mlle PERROT Sylvie (I.P)           |
| 6. Mlle CORRE Sandra              | 18. M. LAURENT François-Xavier                                   | 30. M. PIEDNOEL Mathieu                |
| 7. Mlle DA CUNHA Violette         | 19. M. LE HELLO Simon  | 31. Mme ROSINSKI-CHUPIN Isabelle (I.P) |
| 8. M. DIRIBARNE Mathieu           | 20. M. LEHNE Benjamin (Allemagne)                                | 32. M. SAVEANU Cosmin (I.P)            |
| 9. M. DEHOUX Pierre (I.P)         | 21. M. MARQUAY Jacques   | 33. M. TEJEDOR Vincent                 |
| 10. Mme EIGLMEIER Karin (I.P)     | 22. Mlle MEKOUAR Meryem (Maroc)                                  | 34. M. THIEL Axel                      |
| 11. M. FOUQUIER D'HEROUËL Aymeric | 23. M. MIGEON Eric   | 35. Mlle ZERBATO Madeleine             |
| 12. Mlle FOURNIER Clémence        | 24. Mme MUSSI ép. RODRIGUEZ VIRASORO Maria Alejandra (Argentine) |  |

■ LES ÉLÈVES DU COURS «IMMUNOLOGIE APPROFONDIE»  
ET LEURS ENSEIGNANTS

- 2 NOVEMBRE 2006 - 12 JANVIER 2007 -



- |   |   |   |
|---|---|---|
| 1. Mme ALMOUSSA Murielle <sup>(FR)</sup>      | 14. M. DESCOURS Benjamin                          | 27. Mme MERIAUX Véronique <sup>(FR)</sup>       |
| 2. Mlle ANSON Marie                           | 15. Mlle DUPUY Stéphanie                          | 28. Mlle MERZOUGUI Nawel                        |
| 3. Mlle BEN OTHMAN Rym                        | 16. Mlle ENAULT Laurence                          | 29. M. MEUNIER Sylvain                          |
| 4. M. BEZIAT Vivien                           | 17. M. FREITAS Antonio <sup>(FR)</sup>            | 30. Mlle MOES Nicolette <sup>( Pays-Bas )</sup> |
| 5. Mme BOCCARA ép. PERRIN Olivia              | 18. M. GARNIER Dimitri                            | 31. M. MONTANDON Ruddy                          |
| 6. Mlle BONNET Mélanie                        | 19. Mlle GASPARIAN Sona <sup>(FR)</sup>           | 32. Mlle POSSOT Cécilie                         |
| 7. M. BOUTBOUL David                          | 20. Mme GEORGIN ép. LAVIALLE Sophie               | 33. Mme RUEFF-JUY Dominique <sup>(FR)</sup>     |
| 8. Mlle BRIGNIER Anne                         | 21. M. HUETZ François <sup>(FR)</sup>             | 34. Mlle SEROR Claire                           |
| 9. M. BUSSONE Guillaume                       | 22. M. JABLONSKI Mathieu                          | 35. Mme SERVAIS Christine <sup>(FR)</sup>       |
| 10. M. CASTELLANO Lucio <sup>( Brésil )</sup> | 23. M. KERSCHEN Philippe                          | 36. M. SIMONETTA Federico <sup>( Italie )</sup> |
| 11. M. CHARVERIAT Mathieu                     | 24. M. KONRADT Christoph <sup>( Allemagne )</sup> | 37. Mlle THIRIOT Aude <sup>(FR)</sup>           |
| 12. M. CHEVALIER Grégoire                     | 25. Mlle LAUDE Hélène                             | 38. M. TOUZOT Fabien                            |
| 13. Mlle CORRE Elise                          | 26. M. LION Julien                                |   |

**B. CALENDRIER DES COURS : ANNÉE UNIVERSITAIRE 2007-2008**

Cours	Dates <sup>1</sup>	Date de clôture des inscriptions
Analyse des génomes	5/11 au 21/12/2007	15/06/2007
Arthropodes Vecteurs et santé humaine (EPI <sup>2</sup> )	7/04 au 13/06/2008 (Enseignement dispensé une année sur deux)	15/11/2007
Bactériologie médicale	Prochain cours en 2008-2009 (Enseignement dispensé une année sur deux)	-
Biochimie des protéines	7/01 au 8/02/2008	15/09/2007
Biologie moléculaire de la cellule ( <i>en anglais</i> )	7/01 au 19/02/2008	15/09/2007
Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque (EPI)	21/01 au 26/02/2008	15/09/2007
Développement et plasticité du système nerveux	17/09 au 24/10/2006	15/06/2007
Epidémiologie et Biostatistiques (EPI)  Nouvelles sessions - ( <i>dispensées en français et en anglais</i> )	Sessions en français : 1 <sup>ère</sup> : du 27 au 4/03/2008 2 <sup>ème</sup> : du 5 au 7/03/2008 3 <sup>ème</sup> : du 3 au 7/12/2007 4 <sup>ème</sup> : du 10 au 14/12/2007 5 <sup>ème</sup> : du 17 au 21/12/2007  Sessions en anglais : 3 <sup>ème</sup> : du 7 au 11/04/2008 4 <sup>ème</sup> : du 14 au 18/04/2008 5 <sup>ème</sup> : du 21 au 25/04/2008	Sessions en français : 1 : 15/11/2007 2 : 15/11/ 2007 3 : 01/10/2007 4 : 01/10/2007 5 : 01/10/2007  Sessions en anglais : 3 : 15/12/2007 4 : 15/12/2007 5 : 15/12/2007
Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales (EPI)	Prochain cours en 2008-2009 (Enseignement dispensé une année sur deux)	-
Génétique cellulaire et moléculaire	5/11 au 14/12/2007	15/06/2007
Génétique humaine et maladies infectieuses (EPI)	Prochain cours en 2008-2009 (Enseignement dispensé une année sur deux)	-
Génétique de la souris	7/01 au 12/02/2008	15/09/2007
Immunologie approfondie	5/11/2007 au 11/01/2008	15/06/2007
Informatique en biologie	7/01 au 25/04/2008	1 <sup>er</sup> /10/2007
Microbiologie générale	3/09 au 19/11/2007	15/06/2007
Mycologie médicale	3/03 au 11/04/2008	15/11/2007
Outils moléculaires et épidémiologie de la tuberculose ( <i>en anglais</i> )	14 au 25/04/2008	30/11/2007
Sécurité sanitaire des aliments et analyse de risque (EPI)	7/01 au 19/02/2008	15/09/2007
Sécurité transfusionnelle infectieuse (EPI)	13 au 23/05/2008	15/01/2008
Surveillance, alerte et investigation des épidémies (EPI) <i>Nouveau cours</i>	10 au 21/03/2008	15/11/2007
Vaccinologie (EPI) ( <i>en anglais</i> ) <i>Nouveau cours</i>	3/03 au 4/04/2008	1 <sup>er</sup> /11/2007
Virologie fondamentale	3/09 au 16/11/2007	15/06/2007
Virologie systématique	7/04 au 27/06/2008 (Enseignement dispensé une année sur deux)	30/11/2007

<sup>1</sup> Examens inclus.

<sup>2</sup> École pasteurienne d'infectiologie.

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

**C. L'ÉCOLE PASTEUR/CNAM DE SANTÉ PUBLIQUE LANCE  
LE RECRUTEMENT DE SON MASTÈRE SPÉCIALISÉ**

L'École Pasteur/Cnam de santé publique, créée en septembre 2006 entre l'Institut Pasteur et le Conservatoire national des arts et métiers (Cnam), a lancé en avril 2007 le recrutement de son mastère spécialisé en santé publique, qui vient de recevoir l'accréditation de la Conférence des grandes écoles (CGE).

Elle inaugure également son site internet : [www.pasteur-cnam.fr](http://www.pasteur-cnam.fr) ; [http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07mastere\\_sante\\_publique.htm](http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07mastere_sante_publique.htm) (BIP 06/04/2007).

**II. THÈSES PRÉPARÉES ET SOUTENUES À L'INSTITUT PASTEUR**

- du 27 février au 9 mai 2007 -

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité, laboratoire ou groupe dans lequel la thèse a été soutenue	Département
PENNO Christophe	Contrôle de la virulence de <i>Shigella Flexneri</i> par glissement transcriptionnel (14/03/2007)	Pathogénie microbienne Moléculaire	Biologie cellulaire et infection
RAVEL Célia	Polymorphismes génétiques et infertilité masculine (27/03/2007)	Reproduction, fertilité et populations	Biologie du Développement
CESCAU Sandra	Sécrétion de l'hémophore HasA de <i>Serretia marcescens</i> via un Transporteur ABC (06/04/2007)	Membranes bactériennes	Microbiologie

**III. RECHERCHE**

**A. LA SALIVE DE PUNAISES AQUATIQUES PROTEGE-  
RAIT DE L'ULCERE DE BURULI**

Maladie tropicale "négligée", l'ulcère de Buruli est une infection nécrosante de la peau, très invalidante, provoquée par une bactérie de l'environnement. Elle sévit dans plusieurs régions du monde et se développe de façon inquiétante en Afrique de l'Ouest. Des chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>3</sup> et de l'Inserm<sup>4</sup>, en collaboration avec des équipes universitaires<sup>5</sup> et des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur<sup>6,7</sup>, viennent de montrer que les propriétés immunogènes de la salive de punaises aquatiques, hôtes et vecteurs du bacille, confèrent une protection contre l'établissement de lésions provoquées par la bactérie (PLoS Medicine). Ces travaux ouvrent des perspectives pour la recherche de nouvelles stratégies préventives. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07buruli.htm> (BIP 02/03/2007).

**B. SIDA : LES CELLULES QUI ARRÊTENT LE VIRUS**

De rares individus infectés par le virus du sida contrôlent l'infection et ne développent pas la maladie malgré plus de 10 ans de séropositivité et en l'absence de traitement. Une équipe de l'Institut Pasteur<sup>8</sup> et une équipe de l'Inserm (U802), en

collaboration avec des cliniciens de l'hôpital Bicêtre, viennent d'expliquer comment ces personnes réussissent à contrôler le VIH. Leur étude, menée sous l'égide de l'ANRS et publiée dans les PNAS, pourrait avoir des implications importantes pour l'immunothérapie du sida et la recherche vaccinale. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07HIC.htm> (BIP 13/04/2007).

**C. DES BANDELETTES POUR LE DIAGNOSTIC RAPIDE  
DES MALADIES DIARRHEIQUES**

Après avoir mis au point des bandelettes de diagnostic rapide de la peste, du choléra et de certaines méningites bactériennes, des chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>9</sup>, dont une équipe

<sup>3</sup> Unités de Génétique moléculaire bactérienne, de Génétique moléculaire des levures, de Bio-informatique structurale et d'immunophysiologie et parasitisme Intracellulaire.

<sup>4</sup> Groupe d'Etude des Interactions Hôtes Pathogènes, Centre hospitalier Universitaire et Faculté de Pharmacie et Animalerie hospitalo-universitaire, Angers ; Inserm U601, Faculté de Pharmacie, Nantes.

<sup>5</sup> Centre de Diagnostic et de Traitement de l'ulcère de Buruli, Pobè, Bénin, Programme National de Lutte contre l'ulcère de Buruli, Ministère de la Santé Publique, Cotonou, Bénin.

associée à l'Inserm<sup>10</sup>, s'attaquent avec la même technologie au diagnostic des maladies diarrhéiques. Ils viennent de mettre au point un test utilisable au chevet du malade contre une des formes majeures de dysenterie bacillaire (ou shigellose), maladie responsable chaque année d'un million de décès dans le monde. Leur étude, menée en collaboration avec l'Institut Pasteur de Ho Chi Minh Ville<sup>11</sup> (Vietnam), est publiée dans PLoS ONE. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07shigella.htm> (BIP 20/04/2007).

**D. DES CHERCHEURS SONNENT L'ALARME : LA MULTIRÉSISTANCE DU BACILLE DE LA PESTE AUX ANTIBIOTIQUES POURRAIT S'ÉTENDRE...**

L'étude d'un fragment d'ADN mobile conférant à *Yersinia pestis* la résistance à de nombreux antibiotiques a montré que des éléments similaires étaient présents chez des bactéries retrouvées dans les produits alimentaires ces dernières années aux États-Unis, ce qui suscite des craintes chez les chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>12</sup> et de *The Institute for Genomic Research (TIGR)* (États-Unis). Leur travail est publié dans PLoS ONE. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07pesteTIGR.htm> (BIP 23/03/2007).

**E. NEUROPALUDISME : VERS UN TEST PRONOSTIQUE ?**

Des chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>13</sup>, en collaboration avec des cliniciens au Gabon<sup>14</sup>, viennent de mener une étude sur le neuropaludisme chez des enfants en zone d'endémie. Ces travaux, aujourd'hui publiés dans la revue PLoS ONE, devraient permettre de mieux comprendre cette forme sévère de paludisme, qui touche 20% à 40% des personnes infectées par le parasite *Plasmodium falciparum* et qui est mortelle dans 30 à 50% des cas. Ils offrent également une piste pour la mise au point d'un test pronostique qui devrait permettre une meilleure prise en charge des malades. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07neuropaludisme.htm> (BIP 27/04/2007).

**F. BCG : RELANCER DES ESSAIS CLINIQUES ?**

Les souches de BCG utilisées pour la vaccination contre la tuberculose dans le monde n'auraient pas toutes la même efficacité. C'est la conclusion d'une étude menée par des chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>15</sup>, publiée dans les "Proc Natl Acad Sci, USA" Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07BCGhtm.htm> (BIP 16/03/2007).

**G. L'INSTITUT PASTEUR MEMBRE FONDATEUR DU RTRS "VOIR ET ENTENDRE"**

Dans le cadre du pacte pour la recherche, le Gouvernement a récemment labellisé un réseau thématique de recherche et de soins (RTRS) intitulé "Fondation de coopération scientifique Voir et Entendre". Le conseil d'administration du 6 mars 2007 a approuvé l'adhésion de l'Institut Pasteur à ce réseau en tant que membre fondateur, aux côtés du Centre Hospitalier National d'Ophtalmologie des Quinze-Vingts, de l'Inserm Université Pierre et Marie Curie, du Collège de France et de la Fédération des Aveugles & Handicapés Visuels de France.

L'objet de cette fondation est d'améliorer le diagnostic, la prévention et le traitement des déficits sensoriels, d'encourager la mise en commun des champs d'expertises dans ce domaine, et d'améliorer la réhabilitation sensorielle. Depuis deux à trois ans, Christine PETIT et son équipe (unité de Génétique des déficits sensoriels), et l'unité Inserm dirigée par J. SAHEL (Institut de la Vision, UPMC et Hôpital des XV-XX) ont déjà pris l'initiative d'explorer la convergence et la complémentarité de leurs activités scientifiques et cliniques.

Sur la base d'un budget estimé à 16 millions d'euros pour la période 2007-2011, la fondation devrait pouvoir soutenir une dizaine de projets collaboratifs de recherche, une cinquantaine d'"années post-doctorales", et créer deux "chaires d'excellence" et six "jeunes équipes" (BIP 09/03/2007).

**H. L'INSTITUT PASTEUR REÇOIT LE LABEL CARNOT**

François GOULARD, Ministre délégué à l'Enseignement supérieur et à la Recherche, a annoncé le 15 mars lors de sa visite à l'Institut Pasteur la liste des labellisations Carnot pour 2007.

L'Institut Pasteur fait partie des 13 structures retenues parmi 51 dossiers de candidature. Le label Carnot est une mesure du Pacte pour la recherche, attribuée par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) à des organismes de recherche ayant montré leur aptitude à valoriser leurs travaux par des coopérations industrielles. Une enveloppe de 60 millions d'euros pour les 13 projets est consacrée au financement de ce dispositif en 2007. François GOULARD a visité les unités de Nicole TANDEAU DE MARSAC<sup>16</sup>, de Philippe DESPRES<sup>17</sup> et de Félix REY<sup>18</sup> qui ont présenté leurs projets de recherche partenariale en présence de Veolia Environnement, Biorad et Anaconda Pharma. Site web : <http://www.agence-nationale-recherche.fr/templates/PetC.php?NodId=60> (BIP 16/03/2007).

**I. L'INSTITUT PASTEUR DEVIENT MEMBRE DU GROUPEMENT D'INTÉRÊT PUBLIC CANCÉROPOLE ILE-DE-FRANCE**

L'Institut Pasteur vient d'adhérer au groupement d'intérêt public (GIP) Cancéropôle Ile-de-France, et rejoint ainsi

<sup>6</sup> Equipe Avenir Inserm, Institut Pasteur de Corée, Séoul, Corée du Sud,  
<sup>7</sup> Laboratoire des Mycobactéries, Centre Pasteur du Cameroun, Yaoundé, Cameroun.  
<sup>8</sup> Pr F. BARRE-SINOSSI, Unité de Régulation des infections rétrovirales.  
<sup>9</sup> Faridabano NATO, Armelle PHALIPON, Philippe SANSONETTI et Yves GERMANI.  
<sup>10</sup> U. 786, Colonisation et invasion microbienne des muqueuses.  
<sup>11</sup> Lan PHUONG THI NGUYEN, Tai THE DIEP, Institut Pasteur, Ho Chi Minh City, Vietnam.  
<sup>12</sup> Unité de recherche des *Yersinia*.  
<sup>13</sup> Sylviane PIED (CNRS) et Pierre-André CAZENAVE, Unité d'Immunophyso-pathologie infectieuse.  
<sup>14</sup> Maryvonne KOMBILA, Université des Sciences de la Santé de Libreville et le Centre hospitalier de Libreville et hôpital pédiatrique d'Owendo (Gabon).  
<sup>15</sup> Unité de Génétique moléculaire bactérienne, dirigée par Stewart COLE.  
<sup>16</sup> Unité des Cyanobactéries.  
<sup>17</sup> Unité Interactions moléculaires flavivirus-hôtes.  
<sup>18</sup> Unité de Virologie structurale.

l'Assistance Publique Hôpitaux de Paris, l'Institut Curie, l'Institut Gustave Roussy, l'Université Paris 7, le Centre René Huguenin et l'Université Pierre et Marie Curie.

Ce GIP a pour objet la mise en commun de moyens pour l'exercice d'activités de recherche et de développement technologique ou pour la gestion d'équipements d'intérêt commun nécessaires à ces activités.

La constitution de ce GIP résulte de la création du Canceropôle Ile-de-France, en 2003, puis d'un GIS (groupement d'intérêt scientifique). Au départ, il s'agissait de la réunion informelle de plusieurs institutions, au sein duquel l'Institut Pasteur avait le statut d'institution associée. Site web : <http://www.canceropole-idf.com/> (BIP 13/04/2007).

#### **J. BILAN DE LA PARTICIPATION DE L'INSTITUT PASTEUR AUX ACTIONS DU 6<sup>ème</sup> PCRD**

Dans le cadre du 6<sup>e</sup> Programme Cadre de Recherche et Développement (PCRD), portant sur la période 2003-2006,

l'Institut Pasteur est associé à 67 projets de recherche collaborative financés par l'Union Européenne, dont 12 au titre de coordinateur, et relevant essentiellement de la priorité "Sciences de la vie, génomique et biotechnologie pour la santé". Il est, par ailleurs, partie prenante aux actions de formation Marie Curie mises en place au sein du 6<sup>e</sup> PCRD : il bénéficie de 21 bourses individuelles, et participe à des réseaux de formation post-doctorale (5 participations, dont une au titre de coordinateur) et pré-doctorale (3 participations, dont une en coordination). L'ensemble de ces activités concerne plus de 120 équipes de l'Institut, issues de tous les départements scientifiques. Le montant global de la contribution financière de l'Union Européenne versée à l'Institut (sur une période de 2004 à 2011) pour la réalisation de ces activités dépassera 30 millions d'euros. La majorité des participations concerne des projets relatifs aux maladies infectieuses.

Contact : Jean-Pierre BROYART ([broyart@pasteur.fr](mailto:broyart@pasteur.fr)) (BIP 23/03/2007).

## IV. INTERNATIONAL

### **A. L'INSTITUT PASTEUR ET LE NIH PROLONGENT LEUR ACCORD DE COLLABORATION POUR LE DIAGNOSTIC DU VIH-1**

L'Institut Pasteur et le réseau d'agences du Ministère américain de la santé (NIH, *National Institutes of Health*) ont signé un accord prolongeant leur collaboration déjà ancienne dans le domaine de la recherche et de la gestion des inventions résultant de cette recherche. L'extension de cet accord vise avant tout à faciliter le dépôt de brevets et la conclusion d'accords de licence portant sur un large portefeuille de droits de propriété intellectuelle détenus par l'Institut Pasteur et le NIH dans le domaine du diagnostic du VIH-1. Pour Alice DAUTRY, «Grâce à cet accord, l'Institut Pasteur et le NIH renforcent leur partenariat au profit de la santé publique dans le domaine du VIH/SIDA».

Les deux instituts espèrent également des bénéfices à long terme pour la santé publique mondiale. L'accord fournit en effet un nouveau cadre à même d'encourager la recherche collabora-

tive dans différents domaines impliquant des spécialistes reconnus de l'Institut Pasteur et du NIH. Site web :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07AccordIP%20NIH.htm> (BIP 06/04/2007).

### **B. INAUGURATION DU LABORATOIRE D'ÉPIDÉMIO-SURVEILLANCE DES PATHOLOGIES DE LA CREVETTE À L'INSTITUT PASTEUR DE MADAGASCAR**

L'Institut Pasteur de Madagascar a inauguré le 16 avril 2007, en présence d'Alice DAUTRY et de Michèle BOCOZ, son nouveau laboratoire d'épidémiologie-surveillance des pathologies de la crevette des fermes aquacoles crevettières et des pêcheries de crevettes sauvages. Les exportations des crevettes représentent une des premières sources de devises pour le pays.

L'investissement initial, une assistance technique de quatre ans et la formation du personnel du laboratoire, de l'Autorité sanitaire halieutique et des fermes sont financés par l'Agence française de développement (BIP 20/04/2007).

## V. DÉCISIONS ET NOMINATIONS

### **A. ALAIN GUÉDON NOMME DIRECTEUR DES APPLICATIONS DE LA RECHERCHE ET DES RELATIONS INDUSTRIELLES**

A l'issue du conseil d'administration du 6 mars 2007, Alain GUÉDON a été nommé au poste de directeur des applications de la recherche et des relations industrielles (DARRI). Diplômé de l'École Supérieure d'Électricité (Supelec) et d'HEC-MBA (Institut Supérieur des Affaires), Alain GUÉDON a pendant

près de 10 ans créé et dirigé la filiale d'Investment Banking de la Banque Worms à New-York. Il a mis en place plusieurs fonds financiers chargés d'investissements entre les États-Unis et l'Europe. Puis, à partir de 1995, il a créé et géré plusieurs sociétés de biotechnologie : Valbiofrance (test diagnostic sur les maladies neuro-dégénératives), Regentech (produits de régénération tissulaire), AbTECH Pharma (anticorps anticancéreux). Il a par ailleurs collaboré à la stratégie de développement du Pôle Cancer-Bio-Santé de Midi-Pyrénées (BIP 09/03/2007).

### B. CONSEIL D'ADMINISTRATION DU 24 AVRIL 2007

Le Conseil d'Administration, sur proposition de la directrice générale Alice DAUTRY et après avis du Conseil scientifique, a prononcé :

- La re-création de l'unité Immunologie moléculaire des Parasites à compter du 1<sup>er</sup> mai 2007, dont le premier mandat viendra à échéance le 30 avril 2011. Cette unité est dirigée par **Odile PUIJALON**, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Parasitologie et Mycologie.

- La transformation des groupes à 5 ans en unités de recherche à compter du 1<sup>er</sup> mai 2007 :

- Génétique des Biofilms, dont le premier mandat viendra à échéance le 30 avril 2011. Cette unité est dirigée par **Jean-Marc GHIGO**, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Microbiologie.

- Virus et Immunité à compter du 1<sup>er</sup> mai 2007, dont le premier mandat viendra à échéance le 30 avril 2011. Cette unité est dirigée par **Olivier SCHWARTZ**, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Virologie.

- Cellules souches et Développement, à compter du 1<sup>er</sup> mai 2007, dont le premier mandat viendra à échéance le 30 avril 2011. Cette unité est dirigée par **Shahragim TAJBAKSH**, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Biologie du Développement.

- La transformation de l'unité postulante Trafic membranaire et Pathogénèse en unité de recherche à compter du 1<sup>er</sup> mai 2007, dont le premier mandat viendra à échéance le 30 avril 2011. Cette unité est dirigée par **Chiara ZURZOLO**, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et rattachée au département de Biologie cellulaire et Infection (*BIP 27/04/2007*).

### C. ELECTIONS AU CONSEIL SCIENTIFIQUE

A la suite des élections du 17 avril 2007, les deux membres élus du Conseil scientifique sont Patrick TRIEU-CUOT et Nancy GUILLEN (*BIP 20/04/2007*).

### D. NOMINATIONS AU CONSEIL SCIENTIFIQUE

Lors de sa séance du 24 avril 2007, le Conseil d'administration, sur proposition de la directrice générale Alice DAUTRY, a nommé Pierre-Marie LLEDO, directeur de recherche première classe au CNRS, et Olivier SCHWARTZ, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, membres du Conseil scientifique de l'Institut Pasteur, en remplacement de Jean-Michel HEARD et Simon WAIN-HOBSON, parvenus en fin de mandat. Site web : [display.jsp?id=c\\_69296](http://display.jsp?id=c_69296) (*BIP 27/04/2007*).

### E. PREMIER CONSEIL D'ADMINISTRATION DU RTRA «INNOVATIONS EN INFECTIOLOGIE»

Le Réseau Thématique de Recherche Avancée «Innovations en Infectiologie», dont l'Institut Pasteur est membre fondateur, aux côtés du CNRS, de l'École normale supérieure de Lyon, de l'INRA, de l'INRIA, de l'Inserm, du Pôle de compétitivité Lyonbiopole, de l'Université Claude Bernard Lyon 1 et de l'Université Joseph Fourier, a tenu son premier conseil d'administration le 17 avril 2007.

Charles KLEIBER, Secrétaire d'État à l'Éducation et à la Recherche de la Confédération helvétique, en a été élu président à l'unanimité.

Créé par parution de décret le 21 mars 2007, le RTRA «Innovations en Infectiologie» est porté par une Fondation de coopération scientifique dont le siège est situé à Lyon. Il a pour ambition de développer des recherches innovantes pour de nouvelles solutions thérapeutiques et préventives contre les maladies infectieuses (*BIP 20/04/2007*).

## VI. DISTINCTIONS

### ROLAND BROSCH LAURÉAT DU PRIX GEORGES, JACQUES ET ELIAS CANETTI

Roland BROSCH, dans l'unité de Génétique moléculaire bactérienne, dirigée par Stewart COLE, a mené d'importants travaux sur le bacille de la tuberculose ces dernières années, et cherche aujourd'hui à mettre au point une nouvelle formule du BCG, en vue d'augmenter l'efficacité du vaccin. Il est

lauréat du prix Georges, Jacques et Elias Canetti, d'un montant de 10.000 euros, créé en 2006 pour récompenser des chercheurs de l'Institut Pasteur travaillant sur la tuberculose. Ce prix a été remis le 26 mars 2007, à l'occasion de la Journée mondiale de la Tuberculose (24 mars). Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07canetti.htm> (*BIP 30/03/2007*).

## VII. NÉCROLOGIE

La direction de l'Institut Pasteur a la grande tristesse de faire part du décès, survenu le 13 avril 2007, de Monsieur **Christian MARCHAL**.

Christian MARCHAL est né le 10 avril 1949 à Dieuze (Moselle). Après sa thèse de doctorat en médecine (Faculté de Broussais-Hôtel-Dieu) soutenue en 1974, il rejoint, sur les conseils de Jacques MONOD et de David PERRIN, l'équipe nouvellement formée par Maurice HOFNUNG pour s'intéresser à la génétique et à la mise en place des protéines de membrane chez *Escherichia coli*.

Passionné par le Sud-Est asiatique, il passe deux ans au Laos comme coopérant durant son service national et commence, dès cette époque, à s'intéresser aux problèmes de santé dans les pays en développement.

Assistant des Instituts Pasteur d'Outre-Mer depuis 1975, il intègre l'INSERM à son retour en France en 1978. En 1977, l'équipe de Maurice HOFNUNG avait rejoint celles de Philippe KOURILSKY, Herbert MARKOVITCH, Alain RAMBACH, François ROUGEON et Pierre TIOLLAIS au sein de l'unité de Génie génétique mise en place sous l'impulsion de Jacques MONOD. Christian MARCHAL y obtient sa thèse de doctorat d'Etat en 1983 et part pour un stage post-doctoral à San Diego (Etats-Unis d'Amérique) dans le laboratoire de Maggie SÖ à la *Scripps Clinic*. Ses travaux sur la génétique de la valorisation de phase chez le gonocoque le conduisent, à son retour en 1985, à créer, à l'Institut Pasteur, une équipe consacrée à la génétique de la virulence des *Neisseria*. Il y a formé de nombreux chercheurs

en pathogenèse microbienne, dont certains continuent leurs travaux sur ce thème.

Son triple intérêt pour la recherche fondamentale, les travaux de santé publique et la culture des pays en développement le poussent, en 1991, à évoluer vers une nouvelle carrière consacrée à la coopération scientifique Nord-Sud. Christian MARCHAL est détaché par le département des Relations internationales de l'INSERM auprès du Ministère de la Coopération. Il y coordonne les actions de mission de coordination entre les organismes de recherche français et les organisations internationales pour le soutien de programmes de recherche dans les pays en développement. Il cessera son activité professionnelle en 1991 pour raisons de santé.

Christian MARCHAL était auteur de nombreuses publications dans les meilleures revues internationales et était lauréat de plusieurs Académies nationales.

Passionné par les langues orientales, homme raffiné et d'une grande culture, Christian MARCHAL laissera le souvenir d'une personnalité flamboyante qui refusait les idées conventionnelles et s'engageait avec force et générosité dans les actions qu'il entreprenait. Il avait lutté avec un courage hors du commun contre la maladie qui l'avait frappé en 1983 mais qui n'avait pas réussi à l'abattre. Christian MARCHAL était père de deux enfants, Aloun et Nayan, dont nous partageons la douleur et auxquels la Direction et le personnel de l'Institut Pasteur présentent l'expression de leurs condoléances.

## VIII. DIVERS

### A. LA RÉSIDENCE DES STAGIAIRES CHANGE DE NOM ET MODIFIE SES CONDITIONS D'ACCUEIL

La Résidence des stagiaires prend le nom de Résidence internationale de l'Institut Pasteur. Son accès, réservé aux personnes non résidentes en région parisienne, est désormais ouvert aux scientifiques contractuels, comme aux élèves des cours de l'Institut Pasteur, au personnel du Réseau International des Instituts Pasteur, aux stagiaires et aux scientifiques extérieurs à l'Institut Pasteur ayant des collaborations avec les unités ou groupes de recherche de l'Institut. Sites web : [http://webcampus.pasteur.fr/display.jsp?id=c\\_47360](http://webcampus.pasteur.fr/display.jsp?id=c_47360) et <http://www.pasteur.fr/formation/residence/> (BIP 02/03/2007).

### B. VERSION ANGLAISE DE LA PLAQUETTE INSTITUTIONNELLE DE L'INSTITUT PASTEUR

La plaquette institutionnelle de l'Institut Pasteur est parue en version anglaise.

Pour demander des exemplaires, merci de vous adresser à Alfréda JOUNAY ([ajounay@pasteur.fr](mailto:ajounay@pasteur.fr)) (BIP 06/04/2007).

### C. APPEL À EXPERTISE ÉTHIQUE POUR ÉVALUATION DES PROJETS DE RECHERCHE SOUMIS AU 7<sup>ème</sup> PCRD

Un appel à expertise éthique pour l'évaluation des projets de recherche soumis au 7<sup>ème</sup> Programme Cadre de Recherche et de Développement (2007-2013) est lancé. Les conditions de dépôt de candidature, ainsi que toutes les modalités relatives à cet appel sont disponibles sur le site du 7<sup>e</sup> PCRD : <https://cordis.europa.eu/emmf7/index.cfm?fuseaction=wel.RegForm> (BIP 13/04/2007).

### D. L'INSTITUT PASTEUR SÉLECTIONNÉ PARMIS LES «CAUSES» DE LA JOURNÉE BENNY-BERTHET 2007

L'Institut Pasteur vient d'être sélectionné pour faire partie des «causes» de la journée Benny-Berthet, pendant les Internationaux de France 2007 de Roland Garros, et ce pour la première fois. La Journée Benny Berthet est une journée de solidarité organisée la veille de l'ouverture du tournoi au profit d'associations caritatives. Les stars du tennis mondial partici-

pent à des matchs d'exhibition sur les principaux courts, et l'intégralité de la recette issue de la vente des billets est versée à six ou sept causes.

Cette initiative honore la mémoire de Benny BERTHET, capitaine de l'équipe de France de Coupe Davis de 1953 à 1964, disparu en 1981 (BIP 20/04/2007).

**E. «PASTEURDON» : DU 21 AU 25 MAI 2007, 7 RADIOS NATIONALES MOBILISÉES POUR SOUTENIR L'INSTITUT PASTEUR**

Du 21 au 25 mai dernier, l'Institut Pasteur a lancé avec les radios RTL, NRJ, Europe 1, Nostalgie, Chérie FM, RMC et BFM le premier «Pasteurdon». Cette opération avait pour but de faire connaître à un très large public le besoin de l'Institut Pasteur en dons et dynamiser la collecte de fonds.

Tout au long de la semaine, les différents messages - interviews de chercheurs, appel à dons, compteur de dons - diffusés en flux quotidien et continu sur les sept radios, ont lancé aux auditeurs des appels les incitant à soutenir par leurs dons des défis de recherche. Le but était de montrer concrètement comment le public peut aider les chercheurs de l'Institut à se doter progressivement de moyens supplémentaires. Un numéro de téléphone dédié aux promesses de dons a été activé du 14 mai au 14 juillet : le «3260 Pasteur» (0,15 euros la minute).

L'opération radio est portée et démultipliée par un dispositif complet (insertions dans la presse, annonce dans les courriers donateurs, relais sur MSN.fr, bannières sur les sites radios) pour saisir toutes les opportunités concomitantes de relayer l'appel à dons (BIP 27/04/2007).

## IX. VISITE À L'INSTITUT PASTEUR

A l'occasion de la tenue du premier conseil d'administration du CERMES, au Niger, le Ministre de la Santé du Niger a posé la première pierre d'un nouveau bâtiment consacré à la formation, en présence du Professeur Alice DAUTRY, ainsi que de M. et Mme Pierre MOUSSA. C'est grâce à un don généreux de

M. et Mme MOUSSA que ce bâtiment a pu être financé. Il permettra de répondre à un besoin crucial pour le développement du Niger, l'un des pays les plus pauvres de la planète  
Site web :

<http://www.pasteur.fr/formation/residence/> (BIP 02/03/2007).

### MUSÉE PASTEUR

Le Musée Pasteur est une source de documentation inégalable. Pensez à en proposer la visite à vos proches, vos amis, vos enfants.

Ce musée propose des souvenirs pasteurien, des ouvrages, des objets pratiques et des supports pédagogiques.

Ce sont des cadeaux très appréciés par vos collègues étrangers.  
Pensez à vous en munir lors de vos déplacements.

*Ouverture au public :*

De 14 h à 17 h, du lundi au vendredi (sauf en août et jours fériés)

Tél. 01 45 68 82 82. Courriel : [a.perrot@pasteur.fr](mailto:a.perrot@pasteur.fr)

## INFORMATIONS

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

#### Septembre 2007

□ 2 - 7 septembre à Big Sky Montana (Etats-Unis)  
**Antigen Cross-Presentation Gordon Research Conference - Cross-présentation de l'antigène.**  
 → Site web : <http://www.grc.org/programs.aspx?year=2007&program=antigen>

□ 3 - 6 septembre à Edimbourg (Royaume-Uni)  
**161st Meeting of the Society for General Microbiology.**  
 → Tél. 44 1 189 881 805, téléc. 44 1 189 885 656, courriel : [meetings@sgm.ac.uk](mailto:meetings@sgm.ac.uk) Site web : [www.sgm.ac.uk](http://www.sgm.ac.uk) (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

□ 17 - 19 septembre à l'Institut Pasteur  
**From molecules to cognition: a tribute to Jean-Pierre CHANGEUX / Des molécules à la cognition : un hommage à Jean-Pierre CHANGEUX.**  
 → Gestion des colloques ([neuroscience@pasteur.fr](mailto:neuroscience@pasteur.fr))  
 Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/neurosciencepasteur/vf>

#### Octobre 2007

□ 4 - 5 octobre à l'Institut Pasteur  
**Early Steps of the Virus life Cycle: Molecular and cellular insights - Etapes précoces du cycle répliatif des virus : aspects moléculaires et cellulaires.**  
 → Gestion des colloques ([neuroscience@pasteur.fr](mailto:neuroscience@pasteur.fr))  
 Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/neurosciencepasteur/vf>

□ 4 - 6 octobre à Monte Carlo  
**Eurogin 2007 : New strategies of cervical cancer prevention. The reality of HPV Vaccines.**  
 → Courriel : [admin@eurogin.com](mailto:admin@eurogin.com) Site web : [www.eurogin.com/2007](http://www.eurogin.com/2007) (*Bull Soc Fr Microbiol*, 22, 1, 2007).

□ 28 - 31 octobre à Turin (Italie)  
**3rd Trends in Medical Mycology.**  
 → Congress Care, PO Box 440, Hertogenbosch, 5201 AK, Pays-Bas. Tél. 31 73 690 14 15, téléc. 31 73 690 14 17.  
 Courriel : [k.rutten@congresscare.com](mailto:k.rutten@congresscare.com) / [info@congresscare.com](mailto:info@congresscare.com)  
 Site web : [www.congresscare.com](http://www.congresscare.com) (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 3, 2006).

#### Novembre 2007

□ 7 - 9 novembre au CNIT Paris-La Défense  
**Journées internationales de Biologie.**  
 → Reed Expositions France 70 rue Rivay, 92532 Levallois-Perret Cedex. Tél. 01 47 56 50 79, téléc. 01 47 56 52 58, courriel : [jib@reedexpo.fr](mailto:jib@reedexpo.fr) Contact presse : [jibpresse@comevent.com](mailto:jibpresse@comevent.com)

□ 15 - 19 novembre à Limassol (Chypre)  
**5th International Conference on Emerging Zoonoses.**  
 → H. FELDMANN. Tél. 97 23 51 75 150, téléc. 97 23 51 75 155.  
 Courriel : [zoo2007@targetconf.com](mailto:zoo2007@targetconf.com). Site web : [www.zoonoses2007.com](http://www.zoonoses2007.com) (*Bull Soc Fr Microbiol*, 21, 4, 2006).

□ 21 - 24 novembre à l'Institut Pasteur  
**Genetics and Mechanisms of Susceptibility to Infectious Diseases - Génétique et mécanismes de susceptibilité aux maladies infectieuses.**  
 → Sandra BOBICHON : [conference-ip@pasteur.fr](mailto:conference-ip@pasteur.fr) - Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/hostgenetics/hostgeneticsVF/index.html>

□ 28 novembre - 1<sup>er</sup> décembre à l'Institut Pasteur  
**Vibrio 2007.**  
 → Gestion des colloques ([neuroscience@pasteur.fr](mailto:neuroscience@pasteur.fr)) Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/neurosciencepasteur/vf>

#### Décembre 2007

□ 13 - 15 décembre à Annecy (Les Pensières)  
**Adolescent immunization: from basic science to vaccination policy.**  
 → Site web : [http://www.fondation-merieux.org/conferences\\_n\\_training/index.htm](http://www.fondation-merieux.org/conferences_n_training/index.htm)

### II. CONFÉRENCES

#### • Institut Pasteur : 17 septembre 2007

Séminaire : Kinases, Phosphatases and targets of cell proliferation: identifying critical protein/protein interactions.  
 Robert WEIL et Fabrice AGOU : [rweil@pasteur.fr](mailto:rweil@pasteur.fr), [fagou@pasteur.fr](mailto:fagou@pasteur.fr) Site web : [http://www.pasteur.fr/infosci/conf/index\\_all.html](http://www.pasteur.fr/infosci/conf/index_all.html)

### III. REMISE DE PRIX

#### Prix «La Science se livre» 2007

Cette année, le jury, présidé par Pascal PICQ, paléontologue, maître de conférence au Collège de France, a récompensé :  
 - catégorie 4-8 ans : *Oscar et la grenouille*, un livre sur la croissance de Geoff WARING, éditions Albin Michel jeunesse, 2006,  
 - catégorie 9-14 ans : *Les sales bêtes*, de BONOTAUX, Editions Milan Jeunesse, 2006,

- catégorie adultes : *DARWIN, dessine-moi les hommes*, de Claude COMBES, Editions Le Pommier, 2006.  
 → Jean-Claude BERLINE : tél. : 06 07 50 51 77, courriel : [jberline@club-internet.fr](mailto:jberline@club-internet.fr)

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

## LIVRES

### NOS LECTURES

#### ❑ LA MAÎTRISE DES MALADIES INFECTIEUSES

(Académie des Sciences)

**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 euros TTC.

Sur la demande du Ministère de la recherche, l'Académie des Sciences a établi un rapport sur l'état de la science et de la technologie.

Parmi les thèmes considérés, la maîtrise des maladies infectieuses a fait l'objet d'un ouvrage produit par un groupe de travail d'une quarantaine de spécialistes, sous la direction de deux Pasteuriens membres de l'Académie des Sciences. En plus de quatre cents pages, les différents problèmes posés par les maladies infectieuses sont exposés.

La première partie est consacrée à une évaluation de la situation actuelle : impact des infections sur les populations, agents déjà connus ou dont l'extension peut être redoutée (grippe aviaire), moyens de lutte mis en œuvre et leurs échecs, rôle de l'homme dans l'émergence ou la propagation d'une pathologie transmissible, aspects immunologiques. Si la variole a pu être éradiquée, d'autres maladies sont jugulées par des vaccins efficaces (polio, rougeole, rubéole, tétanos etc.), mais la situation actuelle est encore dramatique pour ce qui concerne des infections graves contre lesquelles on ne dispose encore

d'aucun moyen de prévention ou de traitement (Sras, virus de Marbourg, virus neurotropes variés, virus syncytial respiratoire etc.) ou seulement des traitements de stabilisation, comme pour le Sida. Le paludisme continue d'exercer ses ravages.

Dans la deuxième partie, sont exposées les perspectives ouvertes par la recherche. La biologie moléculaire et la génétique sont les disciplines les plus largement exploitées. La plupart des équipes de Scientifiques s'efforcent de connaître la structure fonctionnelle des bactéries, virus ou parasites, repérer le segment de génome impliqué dans les manifestations pathologiques. Au cours des décennies écoulées, des progrès importants ont été acquis, mais ne donnant pas souvent des résultats tangibles. Si l'on prend l'exemple du Sida, depuis un quart de siècle, des sommes et des efforts considérables ont été dépensés. On n'a que rarement et si rapidement décrypté la structure moléculaire d'un virus ; cependant, toutes les tentatives pour obtenir un vaccin efficace se sont jusqu'à présent soldées par des échecs.

Ce rapport rassemble une quantité considérable d'informations, présentées et détaillées par les meilleurs spécialistes. C'est un ouvrage de référence qui fera date en établissant la situation actuelle de ces préoccupations de santé publique et de la recherche dans ce domaine.

Michel BARME

### PARUTIONS RÉCENTES

#### ❑ 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.

#### ❑ 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 euros.

#### ❑ UN PASTEURIEN SOUS LES TROPIQUES

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

#### ❑ PARASITIC DISEASES IN BRAZIL: THE CONSTRUCTION OF PARASITOLOGY, IXX<sup>th</sup>-XX<sup>th</sup> 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 euros).

#### ❑ 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.

❑ **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 euros.

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

Maurice VALENTIN\*. Ed. L'Harmattan

❑ **LE RABAT DE GRAND PAPA**

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

❑ **LE VIVANT DECODÉ**

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 euros).

❑ **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](http://www.editionsbdl.com) Courriel : [borddeleau@wanadoo.fr](mailto: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 €.

❑ **DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE EN MYCOLOGIE MÉDICALE**

Professeurs G. SEGRETAIN\*, E. DROUHET† et F. MARIAT†. 5<sup>ème</sup> 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\*

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