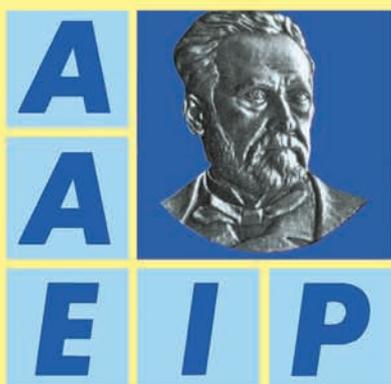

ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR



SEPTEMBRE 2007

Vol. 49 - N° 192

MALADIES HÉRÉDITAIRES

SOMMAIRE

ÉDITORIAL

- **VERS UN NOUVEAU "REGAIN"** p. 98
Marie-José SANSON-LE PORS

MALADIES HÉRÉDITAIRES

- **SURDITÉS HUMAINES :
LA PART DE L'HÉRÉDITÉ** p. 99
Christine PETIT
- **GÈNES ET AUTISME -
Identification d'une voie synaptique associée à l'autisme** p. 103
Christelle M. DURAND et Thomas BOURGERON
- **MUTATIONS ET DIAGNOSTIC DES MALADIES
GÉNÉTIQUES** p. 107
Marc DELPECH
- **LES DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS
- Modèles d'étude de la prédisposition génétique
aux maladies auto-immunes -** p. 111
Alain FISCHER

À L'OCCASION DU CENTIÈME ANNIVERSAIRE DU PRIX NOBEL ATTRIBUÉ À ALPHONSE LAVERAN

- **ALPHONSE LAVERAN**
- Prix nobel de physiologie et de médecine - p. 115
Pierre SALIOU

- **INTERACTIONS *PLASMODIUM FALCIPARUM* -
ANOPHÈLES**
- Quelques avancées marquantes - p. 117
Catherine BOURGOUIN

HISTOIRE

- **LA RÉSISTANCE À L'INSTITUT PASTEUR (1940-1944)**
- Une confrontation de la mémoire pastorienne
aux sources archivistiques - p. 118
Nicolas CHEVASSUS-au-LOUIS

VIE DE L'AAEIP

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

- * Enseignement p. 130
- * Thèses soutenues p. 134
- * Recherche p. 135
- * International p. 135

INFORMATIONS

LIVRES

- Nos lectures p. 142
- Parutions récentes p. 142

CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT

COTISATION ET ABBONNEMENT

Cotisation annuelle (2007)	27 euros
Abonnement (2007) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association	41 euros
Total ¹	68 euros
Abonnement d'un an : 2007 (4 numéros) pour les non membres	44 euros
Prix du numéro	13 euros

¹ La cotisation et l'abonnement au Bulletin sont indissociables. Les tarifs sont dégressifs : couples adhérents (82 euros), retraités (56 euros), couples retraités (66 euros), étudiants non titulaires d'un emploi (à partir de 5 euros).

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° 0310 G 86175 - Dépôt légal 3^{ème} 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

ÉDITORIAL

VERS UN NOUVEAU "REGAIN"

Cette année, vous ne recevrez pas de programme du Regain pour l'année universitaire 2007-2008. Que se passe-t-il ?

Le Regain, formule originale de formation continue, a été créé par l'AAEIP en 1962. Il a proposé des formations de pointe, spécifiques, d'actualité ou d'approfondissement, toujours originales et de haut niveau, en bactériologie, virologie, parasitologie, mycologie ou biologie moléculaire. Les avis de plusieurs milliers de stagiaires nous ont permis de savoir que les organisateurs de ces nombreux stages ont su communiquer leur enthousiasme pour des sujets toujours passionnants.

Le Regain a donc connu un franc succès mais, ces dernières années, les inscriptions ont été moins nombreuses malgré des propositions de stages particulièrement intéressants.

La rude concurrence actuelle de nombreux autres organismes de formation continue nous conduit à faire une pause pour réfléchir à de nécessaires adaptations, tant sur la forme que sur le fond. De nouvelles formules sont à l'étude ; il pourrait s'agir de séminaires ou de conférences regroupés sur 1 à 2 jours, traitant de sujets plus généraux, mais toujours exposés dans la tradition de l'enseignement de l'Institut Pasteur. Le programme d'un premier stage est en cours d'élaboration.

Nous faisons appel à vos suggestions de thèmes de stage ; n'hésitez pas à nous faire part de vos idées car notre premier souhait est de répondre au mieux à votre attente.

Nous nous retrouverons donc prochainement avec de nouvelles propositions pour donner un regain d'énergie à notre vaillant Regain.

Professeur Marie-José SANSON-LE PORS
Responsable du Regain

SURDITÉS HUMAINES : LA PART DE L'HÉRÉDITÉ

Professeure Christine PETIT¹
Institut Pasteur - Paris

RÉSUMÉ

Depuis une douzaine d'années, des progrès substantiels ont été réalisés dans la compréhension, en termes moléculaires, des surdités héréditaires congénitales ou d'apparition précoce. Cet article porte essentiellement sur les surdités isolées (*i.e.* non syndromiques), pour lesquelles le nombre de gènes responsables identifiés (plus de 40 à ce jour) continue de s'accroître. En revanche, les difficultés de l'analyse de liaison génétique, auxquelles s'ajoute l'implication de facteurs environnementaux, ont retardé la caractérisation des principaux gènes responsables de, ou prédisposant à l'apparition d'une surdité tardive.

Dès le début du XIX^{ème} siècle, le mode de fonctionnement de la cochlée, organe sensoriel auditif des mammifères, a suscité l'intérêt des physiciens et des physiologistes. Les hypothèses alors formulées, notamment par Ohm et Helmholtz, se sont avérées pour la plupart exactes. En revanche, parce que la cochlée comporte une vingtaine de types cellulaires dont chacun n'est représenté que par un tout petit nombre de cellules, elle échappait, jusqu'au début des années 1990, à toute caractérisation moléculaire par les méthodes de biochimie et de génétique moléculaire classique développées au XX^{ème} siècle. Ainsi, la conversion de la stimulation sonore en un signal électrique (transduction mécano-électrique) transmis ensuite au cerveau n'est-elle assurée que par environ 3.000 cellules sensorielles, tandis que, dans la rétine, celle de la stimulation photonique en un signal électrique (transduction photo-électrique) l'est par 120 millions de cellules sensorielles photoréceptrices. Dans une telle situation, l'approche génétique conduisant à identifier des protéines indispensables au développement ou au fonctionnement de la cochlée, a paru particulièrement adaptée pour entreprendre l'étude de cet organe sensoriel à une échelle moléculaire. Cette approche a permis d'élucider certaines causes de surdité chez l'homme, et d'en clarifier les mécanismes moléculaires et cellulaires [1, 2, 10]. Elle devrait également permettre de démêler l'écheveau de l'intégration fonctionnelle des divers niveaux d'organisation de cet organe complexe [7, 8].

I. LES CAUSES DES SURDITÉS

A. La surdité est le déficit sensoriel **le plus fréquent** chez l'enfant. Elle touche environ un enfant sur 700 à la naissance et un individu sur 500 avant l'âge de 20 ans. Le retentissement d'une surdité dépend de sa sévérité et de sa date de survenue. Chez l'enfant sourd, l'acquisition du langage est particulièrement difficile. Lorsque la perte de l'acuité auditive survient chez un adulte, le contact social s'amenuise, occasionnant souvent un syndrome dépressif.

B. Les surdités sont classées selon la **localisation de la lésion**, en surdités de transmission et surdités de perception (ou neuro-sensorielles).

Dans les surdités de transmission, le dysfonctionnement porte sur l'oreille externe (pavillon et conduit auditif) ou l'oreille moyenne (cavité tympanique et ses trois osselets), tandis que, dans les surdités de perception, il intéresse la cochlée ou, plus rarement, les structures nerveuses qui traitent les signaux électriques délivrés par cet organe sensoriel et les acheminent jusqu'au cortex auditif. Enfin, certaines surdités sont mixtes : elles comportent à la fois une composante de transmission et une composante de perception (voir Fig. 1A) [7].

C. Une surdité peut être **syndromique ou isolée**, selon qu'elle est associée ou non à d'autres anomalies.

1) Les surdités syndromiques sont, le plus souvent, congénitales. Elles sont dues, pour la plupart, au développement anormal de l'oreille et concernent souvent plusieurs de ses trois compartiments (oreille externe, moyenne, interne). Elles sont associées à d'autres anomalies qui peuvent être très diverses, rénales, cardiaques, musculaires... Les embryopathies d'origine infectieuse (dues à la rubéole, à la toxoplasmose ou à l'infection par le cytomégalovirus) conduisent à des syndromes polymalformatifs incluant une surdité.

2) Dans la majorité des cas, la surdité est isolée. Environ les 2/3 des cas de surdité à la naissance et la quasi totalité des cas de surdité apparaissant à l'âge adulte correspondent à une **surdité isolée**. Ces surdités sont dues :

- à des facteurs environnementaux, *i.e.* exposition à des bruits intenses, prise de médicaments ototoxiques (antibiotiques de la classe des aminoglycosides) ou certaines infections,
- à des atteintes géniques. Il s'agit presque exclusivement d'atteintes monogéniques (*i.e.* dues à la mutation d'un seul gène). Il y a encore une douzaine d'années, la part de l'hérédité dans les diverses formes de surdité isolée était inconnue. Il était communément admis qu'une fraction importante des surdités de l'en-

¹ Professeure au Collège de France, membre de l'Académie des Sciences

Unité de Génétique, des Déficiences sensorielles, Département de Neurosciences INSERM UMRS 587 Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux F75724 Paris Cedex 15.

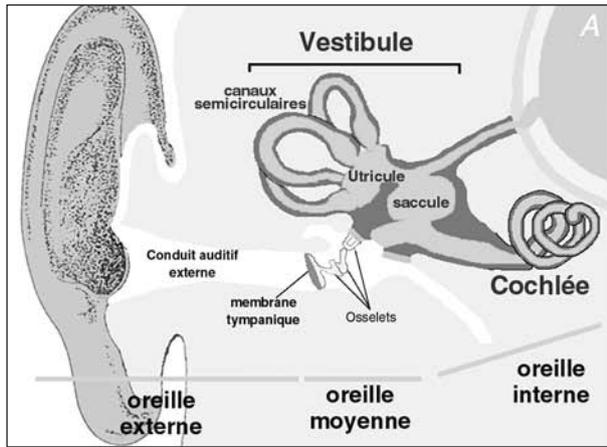


Figure 1A

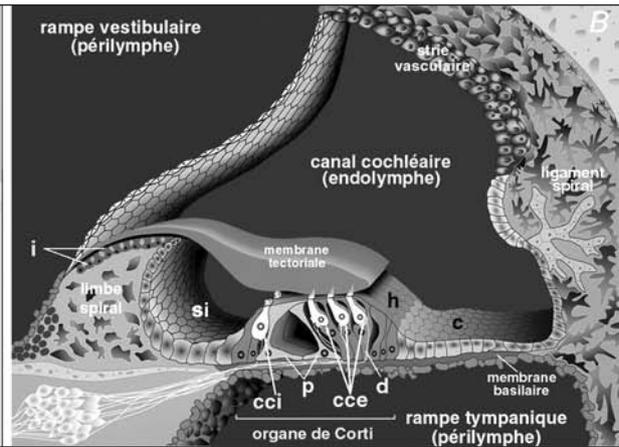


Figure 1B

Figure 1A. Représentation schématique de l'oreille humaine. L'oreille externe (organe de réception des ondes sonores) est constituée du pavillon et du conduit auditif externe, obturé par la membrane tympanique. L'oreille moyenne (organe de transmission des ondes sonores) est une cavité aérienne qui comporte une chaîne de trois osselets (marteau, enclume, étrier). L'oreille interne comprend six organes sensoriels, à savoir la cochlée (organe de perception des ondes sonores) et le vestibule (organe de l'équilibration) formé par cinq organes (saccule, utricule et trois canaux semi-circulaires).

Figure 1B. Coupe transversale du canal cochléaire. Le labyrinthe membraneux de la cochlée est divisé en trois compartiments, à savoir les rampes vestibulaire et tympanique, toutes deux remplies de pérylimphe, et le canal cochléaire, rempli d'endolymphe. L'épithélium sensoriel auditif, où s'effectue la transduction mécano-électrique, est appelé organe de Corti. Cet organe est constitué (1) des cellules sensorielles (en jaune), i.e. une rangée unique de cellules ciliées internes (CCI) et trois rangées de cellules ciliées externes (CCE), et (2) de différents types de cellules de soutien, en particulier les cellules piliers (p), de Deiters (d), et de Hensen (h). L'organe de Corti est recouvert d'un gel acellulaire, ou membrane tectoriale. L'organe de Corti est flanqué par l'épithélium du sulcus interne (si), du côté médian, et par les cellules de Claudius (c), du côté latéral. La strie vasculaire, au niveau de la paroi latérale du canal cochléaire, est responsable de la sécrétion d'ions K^+ dans l'endolymphe et de la production d'une différence de potentiel électrique d'environ +80 mV entre les compartiments endolymphtique et pérylymphotique. Différents types de fibrocytes entourent l'épithélium bordant le canal cochléaire. Autre abréviation : (i) cellules interdentaires. (Adaptation d'une figure de P. Küssel-Andermann).

fant était due à des infections. On attribuait au cytomégalo virus un grand nombre de ces surdités dont l'origine infectieuse était, pensait-on, passée inaperçue. Quant aux formes tardives de surdité isolée, on considérait que la plupart correspondaient à des atteintes multifactorielles conjuguant facteurs génétiques et environnementaux [7, 8, 9].

II. ÉTUDES GÉNÉTIQUES

A. L'IDENTIFICATION DES GÈNES RESPONSABLES DE SURDITÉ ISOLÉE

Cette identification paraissait un objectif difficile à atteindre. Elle se heurtait, en effet, à plusieurs obstacles dont le principal est la fréquence des unions entre personnes malentendantes ou dont les parents sont malentendants, en particulier dans les pays développés. En l'absence de signes cliniques permettant de distinguer les diverses atteintes géniques, les conditions nécessaires pour effectuer une analyse de liaison génétique, prérequis à l'identification des gènes eux-mêmes, n'étaient pas réunies. L'étude de familles malentendantes vivant dans des isolats géographiques nous a permis de surmonter ces difficultés méthodologiques. En règle générale, les isolats géographiques ont été fondés par un petit nombre d'individus. Il était donc raisonnable d'émettre l'hypothèse que, dans ces familles, la surdité a le plus souvent pour origine une atteinte génique unique. C'est grâce à ces familles et au travail mené en collaboration avec nos collègues de plusieurs pays situés autour du bassin méditerranéen (Tunisie et Liban tout particulièrement)

que nous avons pu localiser sur les chromosomes humains les deux premiers gènes responsables de surdité congénitale isolée. Peu de temps après, les premiers gènes étaient isolés. Le séquençage du génome humain allait ensuite accélérer la découverte des gènes responsables de surdité. A ce jour, quarante deux gènes, dont l'atteinte peut être à l'origine d'une surdité isolée, ont été identifiés (Tab. 1) [6].

B. QUELLES INFORMATIONS NOUS ONT LIVRÉ CES ÉTUDES GÉNÉTIQUES ?

Les travaux antérieurs avaient sous-estimé le nombre des gènes qui, mutés, sont à l'origine d'une surdité isolée. Par ailleurs, l'atteinte d'un gène particulier, celui qui code la connexine-26 (une protéine des jonctions intercellulaires communicantes), rend compte, à elle seule, d'environ 1/3 des cas de surdité autosomique récessive autour du bassin méditerranéen. En se fondant sur cette forte prévalence, il a été possible de déterminer la fraction des cas héréditaires parmi les cas sporadiques (i.e. une seule personne malentendante dans la famille) de surdité congénitale ou prélinguale (i.e. survenant avant l'âge d'acquisition du langage parlé) [3]. Contrairement à ce qui était admis auparavant, les cas sporadiques de surdité de l'enfant, lorsqu'aucune cause environnementale ne peut être mise en évidence, sont d'origine héréditaire. En d'autres termes, pour en rendre compte, il n'y a plus lieu d'invoquer une cause infectieuse qui serait passée inaperçue.

Tableau I. Gènes impliqués dans les surdités héréditaires isolées³

Atteinte primaire des cellules sensorielles		Atteinte primaire des cellules non sensorielles	
Gènes	Protéines	Gènes	Protéines
<i>MYO7A</i>	Myosine VIIA (protéine motrice)	<i>CX26/GJB2</i>	Connexine 26 (canal jonctionnel)
<i>MYO15</i>	Myosine XV (protéine motrice)	<i>CX30/GJB6</i>	Connexine 30 (canal jonctionnel)
<i>MYO6</i>	Myosine VI (protéine motrice)	<i>CX31/GJB3</i>	Connexine 31 (canal jonctionnel)
<i>MYO3A</i>	Myosine IIIA (protéine motrice)	<i>PDS/SLC26A4</i>	Pendrine (transporteur Γ/Cl^-)
<i>MYO1A</i>	Myosine IA (protéine motrice)	<i>CRYM</i>	μ -cristalline (?)
<i>ACT γ</i>	γ -actine (protéine du cytosquelette)	<i>OTOA</i>	Otoancorine (?)
<i>USH1C</i>	Harmonine (protéine à domaines PDZ)	<i>CLDN14</i>	Claudine-14 (protéine de jonction serrée)
<i>WHRN</i>	Whirline (protéine à domaines PDZ)	<i>COCH</i>	Cochline (matrice extracellulaire)
<i>CDH23</i>	Cadhérine-23 (protéine d'adhérence)	<i>TMPRSS3</i>	TMPRSS3 (sérine protéase transmembranaire)
<i>PCDH15</i>	Protocadhérine-15 (protéine d'adhérence)	<i>MYH9</i>	Myosine IIA (protéine motrice)
<i>TMIE</i>	TMIE (protéine transmembranaire)	<i>MYH14</i>	Myosine IIC (protéine motrice)
<i>STRC</i>	Stéréociline (matrice extracellulaire)	<i>EYA4</i>	EYA4 (coactivateur transcriptionnel)
<i>SLC26A5</i>	Prestine (transporteur d'anions)	<i>POU3F4</i>	POU3F4 (facteur de transcription)
<i>ESPN</i>	Espine (protéine fasciculant l'actine)	Membrane tectoriale	
<i>KCNQ4</i>	KCNQ4 (canal K^+)	<i>COL11A2</i>	Collagène XI (chaîne $\alpha 2$)
<i>TRIOBP</i>	TRIOBP (protéine liant l'actine)	<i>TECTA</i>	α -tectorine
<i>TMC-1</i>	TMC-1 (canal ?)	Cible(s) cellulaire(s) inconnue(s)	
<i>DFNB59</i>	Pejvakine (?) [2]	<i>HDIA1</i>	Diaphanous-1 (protéine régulatrice du cytosquelette)
<i>TMHS</i>	TMHS (protéine transmembranaire)	<i>DFNA5</i>	?
<i>OTOF</i>	Otoferline (senseur calcique ?) [10]	<i>WFS1</i>	Wolframine (protéine du réticulum endoplasmique)
<i>POU4F3</i>	POU4F3 (facteur de transcription)	<i>TFCP2L3</i>	TFCP2L3 (facteur de transcription)
		<i>MTRNR1</i>	ARNr 12S mitochondrial
		<i>MTTS1</i>	ARNt ^{ser} (UCN) mitochondrial

C. PATHOGÉNIE

Les recherches en cours sur la pathogénie de chaque forme de surdité montrent que **tous les types de cellules cochléaires**, cellules sensorielles comme non-sensorielles, peuvent être la cible primaire du déficit. Les gènes défectueux codent pour une variété de protéines qui sont impliquées, entre autres, dans l'architecture des cellules, la régulation de leurs fonctions, leur communication avec les cellules voisines, la régulation de la composition ionique des milieux liquidiens dans lesquels elles baignent... (cf. Fig. 1 et Tab. 1) [8, 9]. Le recours à des **modèles animaux** des différentes formes de surdité humaine, dans lesquels les gènes correspondant à ceux qui sont défectueux chez l'homme sont mutés, est indispensable pour comprendre la pathogénie des diverses atteintes. Dans une quinzaine d'atteintes géniques, ces modèles ont permis de mettre en évidence l'exis-

tence d'anomalies morphologiques de la **touffe ciliaire**, structure de réception du son de la cellule sensorielle. Les protéines codées par les gènes impliqués donnent accès aux mécanismes moléculaires qui sous-tendent la croissance de la touffe ciliaire, sa cohésion, ou son orientation. Ainsi, avons-nous pu montrer que la cohésion et l'orientation de la touffe ciliaire en croissance impliquent l'action coordonnée des protéines produites par cinq des gènes responsables du syndrome de Usher de type I, qui associe une atteinte visuelle au déficit de l'audition [4, 5]. Ces protéines, par leurs interactions, contribuent à l'édification d'une touffe ciliaire dont l'unité structurale est nécessaire à sa fonction de transducteur mécano-électrique (Fig. 2) [5].

³ Le tableau complet incluant les formes génétiques de surdité humaine et les modèles murins correspondants est à la disposition des lecteurs sur demande au secrétariat de l'AAEIP.

III. QUEL EST L'IMPACT DE CES RECHERCHES SUR LA PRATIQUE MÉDICALE ?

Les différentes formes génétiques de surdité héréditaire identifiées par l'atteinte génique qui en est la cause reçoivent progressivement une description clinique précise, qui inclut leur évolutivité et leur pathogénie. Le démantèlement nosologique de ce vaste ensemble d'atteintes que recouvre le terme **surdité de perception** est en cours. Dès que la forte prévalence des mutations du gène qui code la connexine-26 dans la surdité congénitale a été connue, le diagnostic moléculaire de cette forme de surdité a été développé. Celui-ci est proposé, dans le cadre d'un conseil génétique, aux familles qui ont un enfant sourd, lorsqu'elles s'interrogent sur le risque de récurrence de la surdité pour les enfants à venir [3, 6].

Le diagnostic moléculaire de certaines formes de surdité d'apparition tardive peut également être proposé, à un stade pré-symptomatique, quand il est susceptible de guider l'éducation et/ou l'orientation professionnelle. Cette démarche conduit aussi à recommander aux personnes porteuses de mutations d'éviter de s'exposer à des bruits intenses, dont on sait qu'ils sont délétères pour l'audition. Enfin, la mise en évidence de l'association entre



Figure 2 : Désorganisation de la touffe ciliaire des cellules sensorielles auditives chez une souris mutante shaker-1. La face apicale des cellules est vue en microscopie électronique à balayage. On note, chez une souris normale (à gauche), l'ordonnancement remarquable " en V " des stéréocils formant la touffe ciliaire. Chez la souris shaker-1 (à droite), déficiente en myosine VIIa, les stéréocils ont, au contraire, une disposition éparpillée.

des mutations particulières du gène codant pour l'ARN ribosomique mitochondrial 12S et la surdité induite par les aminoglycosides permet, dès à présent, d'avoir recours à un test diagnostique moléculaire chaque fois qu'une telle atteinte est suspectée. L'incidence de cette surdité iatrogène devrait donc diminuer.

Une étape est franchie. Elle ouvre la voie à de nouvelles recherches qui pourraient déboucher, à terme, sur une approche thérapeutique rationnelle adaptée à chacune des différentes formes de surdité.

BIBLIOGRAPHIE

- 1- COHEN-SALMON M, REGNAULT B, CAYET N, CAILLE D, DEMUTH K, HARDELIN J-P, JANEL N, MEDA P & PETIT C Connexin30 deficiency causes intrastrial fluid-blood barrier disruption within the cochlear stria vascularis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104, 6229-6234.
- 2- DELMAGHANI S, DEL CASTILLO FJ, MICHEL V, LEBOVICI M, AGHAIE A, RON U, VAN LAER L, BEN-TAL N, VAN CAMP G, WEIL D, LANGA F, LATHROP M, AVAN P & PETIT C Mutations in the gene encoding pejvakin, a novel protein expressed in the afferent auditory pathway, cause DFNB59 auditory neuropathy in man and mouse. *Nat Genet*, 2006, 38,770-778.
- 3- DENOYELLE F, MARLIN S, WEIL D, MOATTI L, GARABÉDIAN É-N & PETIT C. Clinical features of the prevalent form of childhood deafness, DFNB1, due to a connexin26 gene defect: implications for genetic counselling *Lancet*, 1999, 353, 1298-1303.
- 4- EL-AMRAOUI A, LEFÈVRE G, HARDELIN J-P & PETIT C Syndrome de Usher de type 1 et développement de la touffe ciliaire des cellules sensorielles de l'oreille. *Med. Sci. (Paris)*, 2005, 21, 737-40.
- 5- EL-AMRAOUI A & PETIT C Usher I syndrome: unravelling the mechanisms that underlie the cohesion of the growing hair bundle in inner ear sensory cells. *J Cell Sci*, 2005, 118, 4593-4603.
- 6- HARDELIN J-P 4. Données récentes sur les dysfonctionnements héréditaires de l'audition chez l'enfant In *Déficits auditifs - Recherches émergentes et applications en santé publique*. Paris: Ed. INSERM, 2006, pp., 56-64.
- 7- HARDELIN J-P, DENOYELLE F, LEVILLIERS J, SIMMLER M-C & PETIT C Les surdités héréditaires: génétique moléculaire. *Med Sci (Paris)*, 2004, 20, 311-316.
- 8- PETIT C, LEVILLIERS J & HARDELIN J-P. Molecular genetics of hearing loss *Annu Rev Genet*, 2001, 35, 589-646.
- 9- PETIT C, LEVILLIERS J, MARLIN S & HARDELIN J-P. Hereditary hearing loss In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease Vol IV USA*: McGraw-Hill, 2001, pp 6281-6328.
- 10- ROUX I, SAFIEDDINE S, NOUVIAN R, GRATI M, SIMMLER M-C, BAHLOUL A, PERFETTINI I, LE GALL M, ROSTAING P, HAMARD G, TRILLER A, AVAN P, MOSER T & PETIT C Otoferlin, defective in DFNB9 deafness, is essential for Ca²⁺-triggered synaptic exocytosis at the auditory hair cell ribbon synapse. *Cell*, 2006, 127, 277-289. lymphocytes. *Blood* 2005, **106**, 2781-2789.

ABSTRACT

This article outlines recent advances in explaining congenital or early onset hereditary deafness in molecular terms, focusing on isolated (i.e., nonsyndromic) hearing impairment. There are 42 genes known to cause nonsyndromic hearing impairment, and many more are expected to come out in the next few years. However, difficulties inherent in genetic linkage analysis, coupled with the possible involvement of environmental causes, have prevented the characterization of the main genes causative or predisposing to the late-onset forms of deafness.

MOTS-CLÉS :

Audition - Surdités - Génétique humaine

KEYWORDS:

Audition - Hereditary deafness - Human Genetics

GÈNES ET AUTISME

- Identification d'une voie synaptique associée à l'autisme -

Christelle M DURAND et Thomas BOURGERON¹

Institut Pasteur et Université Denis Diderot Paris 7

RÉSUMÉ

L'autisme est caractérisé par des difficultés dans les interactions sociales et dans la communication, associées à des activités stéréotypées et des intérêts restreints. Ces troubles apparaissent chez l'enfant avant l'âge de trois ans et affectent environ un enfant sur 200 pour "les troubles du spectre autistique" (TSA) et un enfant sur 1.000 pour l'autisme typique dit "autisme de Kanner". Les études génétiques réalisées sur l'autisme ont permis de mettre en évidence l'importance du maintien et de la formation des synapses (points de communication entre les neurones), pour le développement normal des fonctions cognitives. Ces travaux suggèrent fortement l'implication d'une voie synaptique qui comprend les protéines NLGN3, NLGN4, SHANK3 et NRXN1 dans l'étiologie de l'autisme.

INTRODUCTION

Défini par Léo KANNER en 1943, l'autisme est caractérisé par un trouble des interactions sociales réciproques, une absence ou un retard dans le développement du langage, et un répertoire de comportements restreints, répétitifs et stéréotypés [7]. De manière indépendante, Hans ASPERGER décrit en 1944 un groupe d'enfants dont le développement de l'intelligence et du langage est normal, mais qui présentent des comportements de type autistique avec un trouble des interactions sociales et de la communication [1]. Ainsi, l'autisme n'est pas un syndrome homogène, mais plutôt un ensemble de conditions que l'on nomme maintenant "les troubles du spectre autistique" (TSA). Ces troubles apparaissent chez l'enfant avant l'âge de trois ans et affectent environ un enfant sur 200 pour les TSA et un enfant sur 1000 pour l'autisme typique dit "autisme de Kanner", avec un risque plus élevé pour les garçons (4 : 1). Chez 10-25 % des personnes atteintes, l'autisme est associé à des maladies génétiques connues, comme la sclérose tubéreuse (les gènes *TSC1* et *TSC2*), le syndrome de l'X fragile (le gène *FMRI*) et le syndrome de Rett (le gène *MeCP2*)². On parle alors d'autisme syndromique ; cependant, dans la majorité des cas, l'étiologie de l'autisme demeure inconnue. De nombreuses études indiquent l'existence d'une contribution génétique dans la vulnérabilité à l'autisme [5]. En effet, le risque pour un enfant autiste d'avoir un frère ou une sœur également atteint(e) est de 4,5 % comparé à la prévalence de 0,1 % dans la population générale. De plus, environ 90 % des jumeaux monozygotes sont concordants (les deux enfants sont atteints) pour seulement 5% chez les jumeaux dizygotes.

Grâce aux avancées dans le séquençage du génome humain (cf. encadré 1) et à l'utilisation d'analyses de génétique moléculaire (cf. encadré 2), plusieurs mutations dans des gènes codant des protéines synaptiques ont été identifiées [10]. Ces protéines jouent un rôle crucial dans la mise en place des réseaux neuronaux et nous informent ainsi sur les anomalies en cause dans la vulnérabilité à l'autisme.

Encadré 1

Le génome humain et la recherche des gènes de vulnérabilité aux troubles psychiatriques

Chaque cellule de notre cerveau possède 46 chromosomes hérités de nos parents en deux lots de 23 chromosomes (Fig. 1). Chaque parent transmet à son enfant 22 chromosomes numérotés de 1 à 22 selon leur taille, du plus grand (le chromosome 1) au plus petit (chromosome 22). En plus de ces chromosomes appelés autosomes, les femmes héritent de deux chromosomes X (un de leur mère et un de leur père) et les hommes héritent d'un chromosome X de leur mère et d'un chromosome Y de leur père. Chacun de ces 46 chromosomes est constitué d'acide nucléique, l'ADN (acide désoxyribonucléique). Cet ADN est formé de quatre éléments (ou bases) que l'on nomme A, T, C, G. Notre génome, c'est-à-dire l'ensemble de notre ADN, est constitué de 3 milliards de bases (ATCG) et représente deux mètres d'ADN dans chacune de nos cellules! Les 22.000 gènes qui représentent les unités fonctionnelles de notre génome sont caractérisés par des séquences nucléotidiques définies, mais qui peuvent varier d'un individu à l'autre. Ces gènes sont transcrits en ARN qui sont traduits en protéines, elles-mêmes constituées d'acides aminés. Ces ARN et ces protéines sont des molécules qui participent à l'organisation morphologique et fonctionnelle des cellules de notre organisme. Alors que la séquence d'ADN est la même dans toutes les cellules de notre organisme (mis à part les remaniements somatiques qui sont des événements relativement rares), les ARNs et les protéines peuvent être spécifiques de certaines cellules et contribuent ainsi à la différenciation des organes. Une mutation au niveau de l'ADN peut avoir des conséquences sur l'ARN et les protéines et ainsi sur l'organisation ou la régulation de certaines fonctions neurologiques indispensables pour le fonctionnement de notre cerveau.

¹ Laboratoire de Génétique Humaine et Fonctions Cognitives 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15, France ; Université Denis Diderot Paris 7.

² NDLR. Voir l'excellent article "Gènes impliqués dans des retards mentaux liés à l'X" du Professeur Simone GILGENKRANTZ et de Pierre BILLUART, *Bull. AAEIP*, n° 192, mars 2005, p. 3 à 9.

Encadré 1 (suite)

Le projet génome humain a permis en 2001 d'avoir la séquence quasi complète des chromosomes et ainsi de connaître les 3 milliards de lettres qui constituent notre génome. Cette information est d'ailleurs libre d'accès sur Internet (<http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>). Contrairement à ce qui a été annoncé dans certains journaux, ce séquençage n'est pas un décodage de notre génome, car nous sommes loin de connaître toute l'information contenue dans cette séquence d'ADN. Néanmoins, l'information issue de cette séquence a déjà permis d'identifier de nombreux gènes impliqués dans des maladies génétiques. La suite du "projet génome humain" est maintenant de caractériser la variabilité génétique entre les individus (projet HAPMAP <http://www.hapmap.org/>). En effet, seuls quelques individus ont été étudiés dans le projet initial de séquençage et le projet actuel est de "re-séquencer" l'ADN de nombreux individus issus de différentes populations. L'ensemble de ces informations devrait nous permettre de mieux comprendre l'histoire des populations humaines et d'aborder plus facilement l'analyse des maladies multifactorielles qui font intervenir à la fois l'action des gènes et celle de l'environnement.

Encadré 2

Méthodologie en génétique psychiatrique

Pour identifier les gènes de vulnérabilité aux maladies multifactorielles, dont font partie les troubles psychiatriques, plusieurs approches méthodologiques sont utilisées. Une des approches est de "suivre" les fragments d'ADN qui sont transmis de génération en génération en même temps que la maladie. En effet, on suppose que ces fragments d'ADN contiennent une ou plusieurs variations génétiques conférant une vulnérabilité aux troubles psychiatriques. **Ces études de liaison ou d'association génétique** permettent ainsi de localiser les gènes "de susceptibilité" sur les différents chromosomes humains. Pour les troubles psychiatriques, on peut étudier des sous-domaines (symptômes candidats) ou des caractères infracliniques (endophénotypes) de la maladie qui sont peut-être plus proches d'une anomalie génétique que la maladie dans son ensemble. Les symptômes candidats peuvent correspondre aux troubles du langage, aux stéréotypies. Les endophénotypes peuvent par exemple correspondre à une anomalie biochimique (comme l'élévation d'un neurotransmetteur). Une autre approche est d'étudier les **remaniements chromosomiques** identifiés chez certains patients. Par exemple, la perte de l'extrémité du chromosome 22 a permis d'identifier les atteintes du gène *SHANK3* dans certains cas d'autisme (étude détaillée dans le texte).

Enfin, de nouvelles techniques permettent d'analyser en une seule expérience 1 million de **variations du génome**, 22.000 ARNs d'un tissu ou les protéines d'un individu. Les données générées par ces expériences sont actuellement difficiles à analyser car elle représentent des millions d'informations, dont nous ne connaissons pas encore la pertinence au niveau fonctionnel. Cependant, ces techniques à haut débit sont en plein essor et constituent le devenir des analyses biologiques en psychiatrie. Quand une région chromosomique est associée au trouble étudié, les gènes compris dans cet intervalle génétique sont séquencés à partir de l'ADN des patients afin d'identifier des mutations responsables de la vulnérabilité. La validation du rôle de ces variations comme véritables variants "de susceptibilité" représente une étape difficile à franchir. En effet, à partir de ces données statistiques (une variation est plus fréquente chez les patients que chez les témoins), les chercheurs doivent caractériser les conséquences fonctionnelles de cette variation (une baisse ou une augmentation de l'ARN, une baisse ou une augmentation de la protéine et/ou de son activité, ...). Pour répondre à ces questions, les données génétiques doivent être corrélées entre autres à des données biochimiques, de neurobiologie cellulaire et d'imagerie cérébrale. Toutes ces analyses demandent un travail important et font intervenir de nombreuses compétences indispensables pour confirmer le rôle du gène dans cette vulnérabilité.

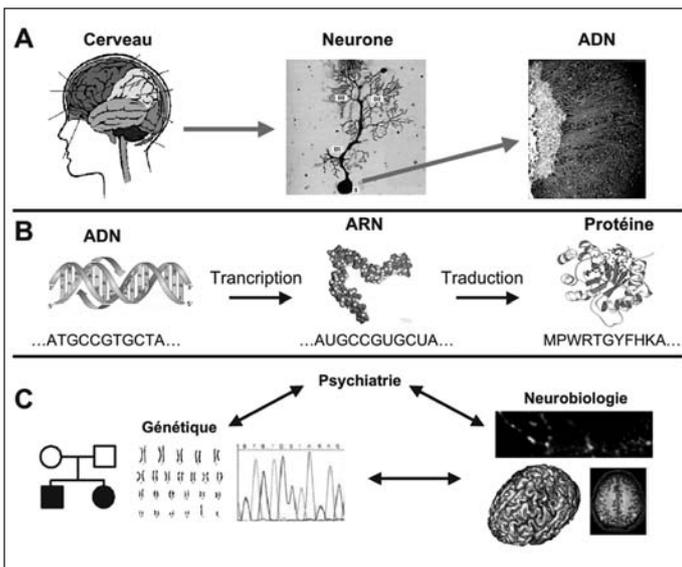


Figure 1. Rappel de génétique et les méthodes d'analyses en génétique psychiatrique.

A. Localisation de l'ADN. Chaque cellule du cerveau (neurones et cellules gliales) possède un noyau qui contient l'ADN.

B. Le transfert de l'information de l'ADN. La séquence d'ADN (ATGC) est transcrite en séquence d'ARN (AUGC). L'ARN est traduit en protéine composée d'acides aminés (M : Méthionine, P : proline, W tryptophane,...). Une mutation au niveau de l'ADN peut modifier la séquence de l'ARN et la protéine et ainsi altérer la fonction de ces molécules.

C. Les méthodologies génétiques comportent les analyses de ségrégation familiale, des chromosomes (caryotype) et la recherche de mutation. Les résultats de ces analyses sont comparés à ceux obtenus par l'analyse clinique des psychiatres et de la neurobiologie.

I. DES PROTÉINES D'ADHÉSION CELLULAIRE À LA SYNAPSE : LES NEUROLIGINES ET LES NEUREXINES

A. LES NEUROLIGINES

En 2003, les premières mutations altérant deux gènes des Neuroligines situés sur le chromosome X (*NLGN3* et *NLGN4*) ont été identifiées chez des personnes avec autisme ou syndrome d'Asperger [6]. Ces gènes semblaient de bons candidats du fait de leur localisation et de leur fonction. En effet, la perte de la région Xp22.3 du chromosome X avait été mise en évidence chez des personnes avec autisme. Parmi les gènes supprimés, le gène Neuroligine 4 (*NLGN4*) exprimé dans le cerveau, constituait un excellent candidat pour la vulnérabilité à l'autisme. Par ailleurs, le gène *NLGN3*, appartenant à la même famille que le gène *NLGN4*, se trouve sur le chromosome X dans une région de celui-ci en liaison significative avec l'autisme. L'étude de la séquence d'ADN a permis de montrer dans deux familles indépendantes, une mutation entraînant la formation d'une protéine tronquée *NLGN4* et un changement d'acide aminé (R451C) dans *NLGN3*. Les mutations sont transmises par les mères aux deux garçons atteints, dont, pour les deux familles, l'un est atteint d'autisme et l'autre du syndrome d'Asperger. Les analyses fonctionnelles ont montré que les mutations altèrent la formation des contacts entre les neurones appelés synapses [3]. En effet, les Neuroligines (NLGN) sont des molécules d'adhésion cellulaire localisées au niveau de la membrane post-synaptique des neurones (Fig. 2) et sont capables *in vitro* de déclencher la formation de synapses entre des cellules non neuronales et des neurones en cultures. *In vivo*, une diminution sévère de l'activité GABAergique sans modification du nombre de synapses est observée chez la souris invalidée pour les gènes *Nlgn1*, *Nlgn2* et *Nlgn3*. Ainsi, ces protéines ne sont pas indispensables pour la formation des synapses, mais elles sont néanmoins cruciales pour le fonctionnement des

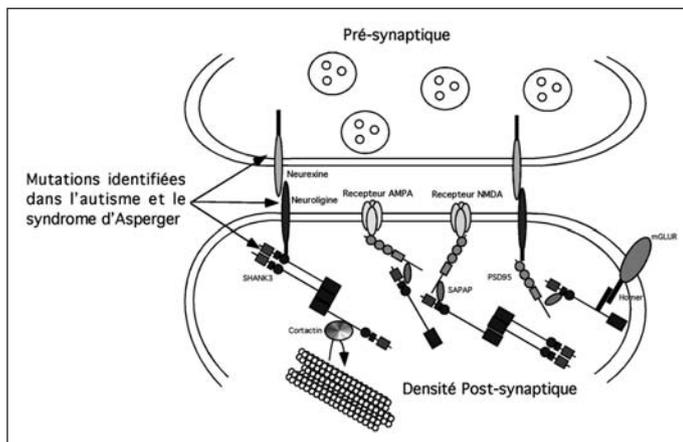


Figure 2 : Schéma d'une synapse et des principales protéines synaptiques associées à l'autisme. La synapse glutamatergique du système nerveux central est caractérisée par une zone plus dense, appelée "la densité postsynaptique" (PSD : postsynaptic density). La PSD est caractérisée par un grand complexe protéique représenté en plusieurs classes : (1) récepteurs et canaux, (2) protéines du cytosquelette, (3) protéines d'échafaudage, (4) protéines d'adhésion cellulaire, (5) protéines G, (6) kinases et phosphatases.

réseaux neuronaux. Les Neuroligines semblent aussi déterminantes pour établir un équilibre adéquat entre synapses excitatrices et inhibitrices [13].

Depuis cette première étude dans l'autisme, la recherche de mutations dans les gènes *NLGN3* et *NLGN4* a permis d'identifier d'autres mutations [8], mais ces altérations sont toujours différentes d'une famille à l'autre et ne sont retrouvées que très rarement. A partir des résultats publiés jusqu'à ce jour, il semble que des altérations des gènes *NLGN3* et *NLGN4* soient présentes chez moins de 1% des patients. Cependant, ces études de séquençage ne concernent qu'une partie du gène des Neuroligines (uniquement les parties codantes de la protéine sont séquencées, soit < 1% de la séquence complète du gène) et une étude récente rapporte la présence d'un ARN *NLGN4* anormal dans les cellules d'une fille atteinte d'autisme. Ces résultats, s'ils sont reproduits, ouvrent de nouvelles pistes d'étude de ces gènes dans l'autisme.

B. LES NEUREXINES

Les Neuroligines sont localisées au niveau postsynaptique et interagissent avec les Neurexines (NRXN) localisées sur la partie présynaptique des synapses (Fig. 2). Très récemment, une étude effectuée par le consortium *Autism Genome Project* portant sur 1.168 familles avec au moins deux enfants avec autisme a permis d'identifier une délétion *de novo* du gène paternel *NRXN1* chez deux sœurs avec autisme [12]. Ces résultats confirment donc l'implication de cette voie synaptique NLGN/NRXN dans l'autisme.

II. UNE PROTÉINE D'ÉCHAFAUDAGE DE LA SYNAPSE : SHANK3

Les altérations de la région 22q13.3 sont responsables de retard de développement, retard sévère voire une absence totale du langage, retard mental et pour certains cas de traits autistiques [9]. Parmi les gènes perdus, *SHANK3* code une protéine présente dans la partie postsynaptique des synapses qui interagit avec les Neuroligines. Elle permet de faire le lien entre les récepteurs synaptiques et le cytosquelette d'actine (Fig. 2). Une étude approfondie du gène *SHANK3* réalisée chez 227 enfants atteints d'autisme a permis d'identifier des mutations chez cinq enfants atteints d'autisme ou du syndrome d'Asperger. Dans un premier cas, une délétion d'une partie du gène *SHANK3* d'origine paternelle est survenue uniquement chez l'enfant atteint d'autisme. Cet enfant présente une absence totale de langage et un retard mental modéré. Dans un second cas, nous avons observé une mutation entraînant la formation d'une protéine tronquée, dépourvue de certains domaines d'interactions avec ses partenaires synaptiques (Fig. 2) chez deux frères qui présentent un retard de développement du langage et un retard mental sévère. Cette mutation est absente chez le frère non atteint et chez les deux parents. L'analyse de la région chromosomique suggère une mosaïque germinale chez la mère (mutation présente dans les gamètes maternels). Dans une troisième famille, nous avons pu mettre en évidence une délétion chez une fille atteinte d'autisme qui présente un retard mental et un retard de langage. Une duplication de la même région a été observée chez son frère qui présente un syndrome d'Asperger. Ces délétion et

duplication sont la conséquence d'une transmission déséquilibrée d'une translocation t(14;22) (p11.2 ;q13.33) équilibrée chez le père sain.

Ainsi, ces résultats génétiques témoignent, pour la première fois, du rôle majeur du gène *SHANK3* dans le phénotype neurologique des délétions 22q13. Par ailleurs, ils suggèrent l'importance du dosage génique (le nombre de copies du gène) dans le développement du langage et de la communication sociale [4]. *SHANK3* est une protéine d'échafaudage de la synapse qui permet, entre autres, de faire le lien entre les protéines membranaires et le cytosquelette d'actine. *In vitro*, l'expression de *SHANK3* permet l'induction et le maintien des épines dendritiques, support des synapses excitatrices, ainsi que le recrutement des récepteurs au glutamate à la membrane [11]. Notre analyse fonctionnelle montre que les mutations de *SHANK3* altèrent la localisation synaptique de la protéine et potentiellement ses propriétés d'assemblage au niveau de la densité post-synaptique.

III. CONCLUSION

Les résultats obtenus sur les **Neuroligines, SHANK3 et les Neurexines** suggèrent fortement l'existence d'une anomalie de la formation et de la maturation des synapses dans l'étiologie de l'autisme [2]. Par ailleurs, les différents résultats gé-

tiques et fonctionnels obtenus jusqu'à présent pour l'autisme syndromique (syndrome de Rett, X fragile et sclérose tubéreuse de Bourneville) ont aussi permis de suspecter l'implication de **l'équilibre glutamate/GABA**, et de la morphologie des synapses dans l'origine du trouble. Ainsi, ces analyses génétiques ne réduisent pas l'autisme à un seul gène, mais au contraire, elles indiquent que ce syndrome a des origines multiples. À la suite de l'identification de ces gènes, de nombreuses questions restent encore en suspens. Quel est le rôle de ces gènes dans le développement normal du langage et de la communication sociale ? Quels sont les facteurs supplémentaires (génétiques/épigénétiques/environnementaux) qui modulent la sévérité du syndrome ? Pour répondre à ces questions, de nouvelles approches sont nécessaires, comme l'analyse comparée des résultats de la génétique, de la neurobiologie et de l'imagerie cérébrale. Ces collaborations sont aussi indispensables pour mieux comprendre le véritable impact des variants génétiques sur le développement de l'autisme. Actuellement, une partie de ces analyses reste du domaine de la recherche sans bénéfice individuel direct, mais il nous semble nécessaire qu'elles soient rendues accessibles à toutes les personnes atteintes, le plus rapidement possible, afin de mieux comprendre "de l'intérieur" ce syndrome complexe qu'est l'autisme

ABSTRACT

A SYNAPTIC PATHWAY ASSOCIATED WITH AUTISM

Autism spectrum disorders (ASD) affect at least 1/200 individuals and are characterized by impairments in communication skills and social interaction, as well as restricted, repetitive and stereotyped patterns of behaviour. Recent studies have pointed at one synaptic pathway, including synaptic cell adhesion molecules (NLGN3, NLGN4, NRXN1) and scaffolding proteins (SHANK3), associated with the disorder. These results strongly suggest that synapse formation/maintenance as well as the balance between GABAergic and glutamatergic synaptic currents are implicated in the etiology of ASD.

MOTS-CLÉS :

Autisme, Synapse, gènes, Neuroligine, SHANK3

KEYWORDS:

Autism, Synapse, genes, Neuroligin, SHANK3

Remerciements

Les auteurs remercient les patients et leurs familles pour leur participation à ces études, l'Institut Pasteur, l'Inserm, l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris, la Fondation France Telecom, *Cure Autism Now*, la Fondation de France, la Fondation Biomédicale de la Mairie de Paris, la Fondation pour la Recherche Médicale, la commission européenne avec les projets AUTISM MOLGEN et EUSynapse, la Fondation NRJ pour leur soutien financier. Les auteurs remercient également le Centre d'Investigation Clinique de l'Hôpital Robert Debré, et la banque d'ADN de l'Hôpital Pitié-Salpêtrière.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASPERGER H. Die "autistischen Psychopathen" im Kindesalter. Arch Psychiatr Nervenkr. 1944;177:76-137.
2. BELMONTE MK, BOURGERON T. Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks. *Nat Neurosci*. 2006 Oct;9(10):1221-5.
3. CHIH B, AFRIDI SK, CLARK L, *et al*. Disorder-associated mutations lead to functional inactivation of neuroligins. *Human molecular genetics*. 2004 Jul 15;13(14):1471-7.
4. DURAND CM, BETANCUR C, BOECKERS TM, *et al*. Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature genetics*. 2007 Jan;39(1):25-7.
5. AMAIN S, BETANCUR C, GIROS B, *et al*. [Genetics of autism: from genome scans to candidate genes]. *Med Sci (Paris)*. 2003 Nov;19(11):1081-90.
6. JAMAIN S, QUACH H, BETANCUR C, *et al*. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature genetics*. 2003 May;34(1):27-9.
7. KANNER L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2:217-50.
8. LAUMONNIER F, BONNET-BRILHAULT F, GOMOT M, *et al*. X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family. *Am J Hum Genet*. 2004 Mar;74(3):552-7.
9. MANNING MA, CASSIDY SB, CLERICUZIO C, *et al*. Terminal 22q deletion syndrome: a newly recognized cause of speech and language disability in the autism spectrum. *Pediatrics*. 2004 Aug;114(2):451-7.
10. PERSICO A AND BOURGERON T. Searching for ways out of the autism maze: Genetic, epigenetic, and environmental clues. *Trends in Neuroscience*, 2006, 29, 349-358.
11. ROUSSIGNOL G, ANGO F, ROMORINI S, *et al*. Shank expression is sufficient to induce functional dendritic spine synapses in aspiny neurons. *J Neurosci*. 2005 Apr 6;25(14):3560-70.
12. SZATMARI P, PATERSON AD, ZWAIGENBAUM L, *et al*. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nature genetics*. 2007 Mar;39(3):319-28.
13. VAROQUEAUX F, ARAMUNI G, RAWSON RL, *et al*. Neuroligins determine synapse maturation and function. *Neuron*. 2006 Sep 21;51(6):741-54.

MUTATIONS ET DIAGNOSTIC DES MALADIES GÉNÉTIQUES

Marc DELPECH
Institut Cochin, Paris¹

RÉSUMÉ

Au début des années 1970, le nombre de types de mutations était très limité, le modèle était simple et les outils pour les analyser n'existaient pas. Les mutations ne pouvaient être mises en évidence que par des approches biochimiques indirectes. Les progrès fulgurants obtenus par le développement des techniques de biologie moléculaire et par la connaissance du génome de l'homme et de nombreuses autres espèces ont permis de découvrir des milliers de gènes et leurs mutations responsables de maladies héréditaires. De nombreux nouveaux types de mutations ont été identifiés et, dans le même temps, de nombreux mécanismes cellulaires, cela grâce à la compréhension de la physiopathologie des maladies. Afin d'étudier les mutations, de nombreux outils très puissants ont été développés. Les plus récents sont les puces à ADN² et les laboratoires sur puce, qui devraient permettre, très bientôt, de réaliser des analyses exhaustives de la séquence des gènes chez tous les individus. Grâce à ces outils, de nombreux laboratoires sont maintenant en mesure de proposer un diagnostic moléculaire des maladies héréditaires en vue de la confirmation du diagnostic, du conseil génétique ou du diagnostic prénatal. Le concept de maladie héréditaire a aussi évolué. Nous sommes loin de la vision manichéenne qui sépare, de manière tranchée, le normal du pathologique. Une même mutation peut conduire à des tableaux très variables, du fait de l'intervention de gènes modificateurs. On sait aussi maintenant que de nombreuses variations de séquence, sans effet pathologique immédiat, peuvent avoir des effets délétères lorsqu'elles sont associées et en interaction avec un contexte environnemental particulier. C'est la base d'une nouvelle médecine qui devrait bientôt se développer : la médecine prédictive.

I. HISTORIQUE

Jusqu'au début des années 1970, le nombre de gènes pour lesquels il avait été montré que leurs mutations sont responsables de maladies héréditaires est resté très faible. Les maladies concernées étaient principalement les hémoglobinoopathies, des coagulopathies et quelques maladies métaboliques. Il n'était pas possible, à l'époque, d'analyser directement le gène et les mutations n'étaient qu'indirectement mises en évidence au niveau de la protéine, en caractérisant soit la perte de sa fonction, soit une modification de ses propriétés (comme sa charge, facile à mettre en évidence par électrophorèse). La mutation pouvait ensuite être trouvée en déterminant la séquence en acides aminés de la protéine mutée après l'avoir purifiée. Il s'agissait, à chaque fois, d'un travail considérable qui ne pouvait pas être réalisé pour l'ensemble des malades. Le diagnostic des maladies héréditaires était alors principalement biochimique. Sur le plan moléculaire, donc au niveau de l'ADN, les différents types de mutations ont d'abord été caractérisés chez les procaryotes, grâce au développement de la biologie moléculaire qui, au cours des années 1950 et 1960, ne permettait d'analyser que les bactéries. Le modèle était alors très simple et il était évident qu'il devait être le même chez les eucaryotes, donc chez l'homme. La palette des mutations possibles était limitée aux substitutions de bases et aux altérations plus ou moins étendues de l'ADN, comme des délétions, des insertions ou des recombinaisons.

II. LA DÉCOUVERTE DE NOUVEAUX GÈNES DE MALADIES ET DE NOUVEAUX TYPES DE MUTATIONS

Ce n'est qu'à partir de 1975, grâce à la technique mise au point par E. SOUTHERN (et qui porte maintenant son nom), qu'il a été possible de commencer à analyser les gènes des eucaryotes au laboratoire. Dix années auront ensuite été nécessaires pour que cette analyse ait ses premières applications en diagnostic médical et devienne une activité développée par quelques laboratoires hospitaliers très spécialisés. Il aura été enfin nécessaire d'attendre 1987, et la PCR utilisant la Taq polymérase, pour que les techniques de biologie moléculaire permettant d'analyser l'ADN des eucaryotes diffusent dans la plupart des laboratoires de diagnostic. Dans le même temps, les progrès des connaissances fondamentales ont été fulgurants. Les séquences du génome humain et de nombreuses autres espèces sont maintenant complètement connues. De nombreuses découvertes ont enrichi la palette des mutations possibles et les outils qui permettent de les mettre en évidence se sont progressivement développés. Ils sont utilisés maintenant dans un grand nombre de laboratoires, aussi bien dans le cadre de la recherche que dans celui du diagnostic.

Pour toute maladie héréditaire, le préalable à une étude de mutation est, bien sûr, la caractérisation du gène en cause. L'acquisition de la connaissance de la séquence du génome humain a permis :

¹ Institut Cochin, U567 INSERM, UMR 8104 du CNRS, Université Paris Descartes, Hôpital Cochin, 24 rue du fg St Jacques 75014 Paris. Tél : 01 58 41 15 23 ; téléc. : 01 58 41 15 80 ; delpech@cochin.inserm.fr

² NDLR. Nous rappelons l'excellent article de Thierry PEDRON et Béatrice REGNAULT " Les puces à ADN et leurs applications ", *Bull. AAEIP*, 2003, n° 177, p. 195 à 201, ainsi que celui de Peter DAVID, Jean-Yves COPPEE et Claire DANE " Pucés à ADN et *Plasmodium falciparum* : allers-retours entre mises au point techniques et progrès en biologie du parasitisme, *Bull. AAEIP*, 2004, n° 180, p. 112 à 119.

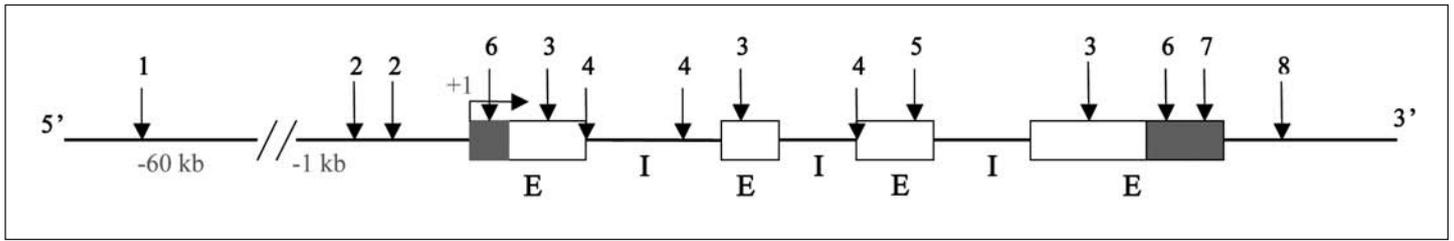


Figure 1. Localisation des principaux types de mutation. Les mutations possibles sont représentées par des flèches.

1. mutation dans une région non codante très éloignée du gène, mais capable de contrôler son expression ;
2. mutation dans le promoteur ;
3. mutation dans la partie codante du gène. Il peut s'agir d'une substitution, conduisant à une modification d'un acide aminé (mutation faux sens) à la création d'un codon stop prématuré (mutation non sens). La mutation peut être aussi une délétion ou une insertion plus ou moins étendue ;
4. mutation dans des sites consensus impliqués dans l'épissage. Il peut s'agir de la disparition d'un site ou au contraire de l'activation d'un site cryptique ;
5. mutation dans un site de contrôle de l'épissage (ESE, ISE,...) ;
6. mutation dans une région non codante d'un exon ;
7. mutation au niveau du site de polyadénylation ;
8. mutation dans une région régulatrice (enhancer, silencer,...) située dans la région 3' non transcrite du gène

E = Exon ; I = Intron ; Les parties grisées du premier et du dernier exon correspondent à des parties non codantes (3' et 5' UTR). La flèche horizontale correspond au sens de la transcription, son point de départ correspond à la première base transcrite (+1) les bases en amont de ce point sont numérotées négativement.

- d'une part, de caractériser de nombreux marqueurs génétiques, qui sont des outils extraordinaires pour repérer les gènes dont les mutations sont responsables de maladies, et d'en dresser la carte au sein du génome ;

- d'autre part, de dresser une carte de pratiquement tous les gènes que contient le génome. On sait maintenant que leur nombre est compris entre 20.000 et 25.000, et non 50.000 à 100.000 comme on le pensait antérieurement. Grâce à ce travail, plus de 2.000 gènes responsables de maladies héréditaires sont maintenant connus.

• Dans le même temps, la palette des altérations de l'ADN, donc des mutations, s'est considérablement élargie. En 1978, il a été montré que l'information contenue dans les gènes est souvent discontinuée, **la partie codant la protéine** étant morcelée en exons séparés par des introns. Une fois le gène transcrit, les parties non codantes (les introns) doivent être excisées. Cette étape, appelée épissage, implique de très nombreuses protéines et une reconnaissance de diverses séquences au niveau de l'ARN. Des mutations au sein de ces séquences ou dans des séquences possédant un rôle régulateur sur l'épissage peuvent conduire à un non retrait de l'intron. La protéine codée est alors, soit altérée, soit, le plus souvent, absente car un système cellulaire, appelé système de surveillance de l'ARN, détruit la majorité des ARN messagers dont un (des) intron(s) n'a(ont) pas été excisé(s) ou lorsqu'il existe un codon stop prématuré, du fait d'une mutation de type non sens (la mutation a transformé un codon pour un acide aminé par un codon stop). Ces mutants d'épissage conduisent, en général, à une maladie héréditaire.

• Des mutations ont ensuite été découvertes dans **d'autres séquences qui ne codent pas la protéine elle-même**, mais qui jouent un rôle dans l'expression du gène :

- Ces mutations peuvent être situées dans le promoteur du gène, c'est-à-dire dans la séquence immédiatement en amont du gène où se fixent des facteurs régulateurs de transcription et l'ARN polymérase qui transcrit le gène³. Ces mutations sont souvent moins graves, car il est rare qu'elles abolissent complètement la transcription.

- D'autres séquences régulatrices sont situées dans les introns ou immédiatement après le gène. Comme les mutations du promoteur, les mutations de ce type peuvent altérer l'expression du gène. Ces séquences régulatrices peuvent même être situées à plusieurs dizaines, voire centaines de kb (kilobase) du gène. Un exemple typique est celui de la séquence LCR du locus de la β -globine. Cette séquence a été découverte grâce à des patients atteints de β -thalassémie (une maladie due à un défaut de synthèse de la chaîne β de la globine). La recherche des mutations avait été infructueuse et la séquence de l'ensemble des gènes du locus β de la globine avait été trouvée normale. Chez ces personnes, il a été détecté une délétion située au pied de la boucle chromatinienne dans laquelle sont situés tous les gènes de la famille β de la globine. Cela a permis de montrer que cette région contient une série de séquences régulatrices qui contrôlent l'expression de tous les gènes situés dans la boucle. C'est cette région aussi qui, au cours du développement, permet l'expression successive des hémoglobines embryonnaire, fœtale, puis adulte.

³ C'est au niveau du promoteur qu'est contrôlée l'expression du gène.

• Depuis très peu de temps, il a été montré que la structure du génome est loin d'être identique chez tous les individus. Il existe, en effet, une très grande **quantité de séquences qui sont dupliquées**, parfois plusieurs fois, ou qui sont délétées chez certains individus ; elles représentent un pourcentage non négligeable du génome. Il est encore trop tôt pour savoir si ces variations peuvent être à l'origine de maladies. Cela est vraisemblable, et la réponse devrait être apportée dans un avenir proche.

• Un autre type de mutations a été découvert au début des années 1990 : il s'agit des **répétitions de triplets**. Certains gènes contiennent des triplets qui sont plus ou moins répétés chez les différents individus d'une population. Il en résulte un nombre variable d'acides aminés identiques. Dans certains cas, il existe un seuil qui, lorsqu'il est dépassé, conduit à une maladie héréditaire. Ce seuil est très variable suivant les gènes ; il va de quelques dizaines, comme dans la chorée de Huntington, à plusieurs centaines, comme dans le syndrome de retard mental avec X-fragile. Dans ce dernier cas, certains sujets peuvent avoir un nombre de triplets supérieur à la normale, mais non pathogène. On dit de ces sujets qu'ils sont pré-mutés. Chez certains de ces sujets pré-mutés, il est, parfois, observé une amplification du nombre de triplets qui conduit à une mutation complète, et donc à la maladie. Ce type de syndrome a, de ce fait, une transmission héréditaire particulière qui n'obéit pas aux lois de l'hérédité établies par MENDEL.

• Enfin, récemment, un phénomène génétique, jusque-là ignoré, a été découvert : il s'agit de l'**interférence ARN**. S'il existe dans une cellule des ARN dont les séquences sont complémentaires entre elles, ils peuvent s'hybrider. Les ARN double-brin qui en résultent sont dégradés en petits ARN : les siARN (ARN interférants) et les miARN (microARN). Ces petits ARN interagissent ensuite avec leurs complémentaires, interaction qui conduit à la dégradation des ARN du complexe. S'il s'agit d'un ARN messager, il est détruit ou sa traduction est inhibée (suivant le degré de complémentarité). Dans les deux cas, l'expression du gène est éteinte. Il s'agit, en fait, de l'un des mécanismes de contrôle de l'expression des gènes utilisés par la cellule. On sait maintenant que, là encore, le système peut être défaillant et conduire à une extinction non souhaitée de l'expression d'un gène, et donc à une maladie héréditaire.

Tous ces éléments permettent de tirer plusieurs leçons. La première est que l'étude des maladies héréditaires a été à l'origine de la découverte de nombreux mécanismes cellulaires fondamentaux qui auraient été ignorés sans cette mise en lumière par la pathologie, et la liste des exemples qui ont été décrits dans les paragraphes précédents n'est pas exhaustive. La seconde est que les types de mutations sont particulièrement nombreux. Nous sommes loin du modèle très simple du début des années 1970. Enfin, il est vraisemblable que tout n'a pas été découvert et que l'étude des maladies héréditaires permettra de découvrir encore de nouveaux types de mutations et de nouveaux mécanismes cellulaires.

III. LE DÉVELOPPEMENT DES OUTILS

• En parallèle à ces progrès des connaissances fondamentales, les outils permettant d'analyser l'ADN se sont aussi fortement développés. Le premier, comme déjà indiqué, fut la **technique de Southern**. Si elle a constitué un progrès décisif sans lequel rien ne serait possible aujourd'hui, elle a l'inconvénient majeur d'être

complexe, longue, et de n'apporter que des informations limitées. En pratique, elle ne permet de mettre en évidence que les altérations importantes de l'ADN, comme des délétions, des insertions et des recombinaisons. Elle permet exceptionnellement, de mettre aussi en évidence une mutation ponctuelle ; il est nécessaire, pour cela, que la mutation soit située au sein d'une séquence cible d'une enzyme de restriction. Cette technique nécessite de la radioactivité et une semaine entière est nécessaire pour analyser seulement quelques individus.

• La mise au point de la **technique PCR** a constitué un élément décisif qui a complètement révolutionné l'étude de l'ADN. Avec elle, n'importe quelle séquence peut être analysée très rapidement et très simplement. La plupart des techniques permettant aujourd'hui de mettre en évidence une mutation comportent une étape utilisant la PCR ou une technique d'amplification similaire. En pathologie moléculaire, il existe deux grands types de techniques :

- celles qui permettent de rechercher une mutation connue, et il existe même pour certains gènes des trousseaux destinés au diagnostic médical ;
- celles qui permettent de mettre en évidence les variations de séquence non préalablement connues. Ces techniques sont trop nombreuses et trop complexes pour pouvoir être décrites ici. Malgré les progrès, toutes ces approches restent cependant relativement longues et coûteuses, ce qui limite encore largement leur utilisation. Dans le futur, comme nous le décrirons plus loin, le besoin dans le domaine de la caractérisation des mutations va être considérable et les techniques actuelles seront incapables d'y répondre car elles sont manuelles et trop lourdes.

• Les outils du futur sont développés actuellement. Il s'agit des **puces à ADN**. Leur principe est simple ; il s'agit d'une simple miniaturisation des techniques utilisées actuellement. Le gain est considérable, car le volume des réactifs nécessaires est négligeable, mais surtout, parce qu'une puce permet de réaliser entre quelques centaines et plus d'un million d'analyses en parallèle. Une étude simultanée de la séquence complète de plusieurs gènes peut être réalisée chez un individu en quelques heures. Le coût est encore élevé (quelques centaines d'euros), mais il devrait s'effondrer et l'objectif des industriels est la puce de diagnostic à un euro. Les progrès ne s'arrêteront pas là. Les puces actuelles nécessitent que l'ADN soit extrait de l'échantillon biologique, qu'il soit amplifié avec la technique de PCR ou toute autre technique d'amplification analogue, qu'il soit marqué avec un fluorochrome... Pour supprimer toutes ces étapes longues et coûteuses, on développe actuellement de véritables "laboratoires sur puce" qui les effectueront. Il existe déjà des prototypes capables de réaliser des PCR, des séquençages d'ADN, etc. Aujourd'hui, il faut encore extraire l'ADN de l'échantillon biologique ; demain les laboratoires sur puce permettront de réaliser l'analyse avec quelques microlitres de sang total.

IV. VERS LES MALADIES MULTIFACTORIELLES ET LA MÉDECINE PRÉDICTIVE

• Tout ce qui a été décrit correspond à des **maladies dites monogéniques**, c'est-à-dire qui résultent d'une mutation dans un seul gène et dont la transmission est mendélienne. Cette vision réductionniste en tout ou rien (sain ou malade) est bien

trop simpliste et fausse. Le modèle de maladie monogénique le plus utilisé, celui de l'hémoglobinose S ou drépanocytose, le montre bien. Des millions d'individus dans le monde portent une mutation dans le 6^{ème} codon du gène codant pour la β -globine ; elle consiste en un remplacement d'un acide glutamique par une valine. Cette substitution conduit à une hémoglobine moins soluble, susceptible de précipiter, par exemple si la pression partielle d'oxygène baisse (altitude, anesthésie, etc.). Cette précipitation conduit à une hémolyse, et donc à une anémie qui est l'une des principales manifestations de la drépanocytose. Les millions de sujets drépanocytaires ont tous la même mutation ; pourtant le tableau clinique est très variable suivant les populations. La maladie est gravissime dans certains pays, beaucoup moins grave dans d'autres. Cela est dû au fait que d'autres gènes interviennent dans la physiopathologie. On les appelle **gènes modificateurs**. Il est donc impossible de raisonner en tout ou rien comme il y a 20 ans. La maladie monogénique modèle n'est à l'évidence pas réellement monogénique, et il en est de même pour toutes les maladies héréditaires. Les gènes modificateurs restent pratiquement tous à découvrir.

- Pour comprendre le mode d'action de ces **gènes modificateurs**, il faut s'intéresser à un autre type de maladies, les **maladies multifactorielles**, qui sont des maladies non strictement héréditaires (elles n'ont pas une transmission familiale mendélienne) dans lesquelles des défauts génétiques ne représentent qu'une des composantes impliquées dans la physiopathologie. Ces maladies résultent de l'action conjuguée de variations de séquence dans plusieurs gènes et d'un environnement particulier. Cela s'explique de la manière suivante : nous sommes tous différents, et les protéines qui nous composent (donc, les gènes qui les codent) sont aussi différentes que notre aspect physique. Ces différences ne sont pas pathologiques ; on dit qu'il s'agit de **polymorphisme**. Cependant, dans certaines circonstances environnementales, ces polymorphismes peuvent s'avérer avoir un effet délétère ou un effet protecteur. Par exemple, si l'on doit être exposé longtemps à un soleil particulièrement intense, avoir la peau noire constitue une protection alors qu'avoir la peau très blanche est un facteur de susceptibilité aux "coups de soleil", voire même au cancer de la peau. Ainsi, chez un sujet atteint d'une maladie héréditaire, certains polymorphismes de certains gènes peuvent avoir un effet protecteur qui conduit à une diminution des effets délétères de la mutation responsable de la maladie. A l'inverse, d'autres pourront au contraire les potentialiser. Les gènes qui portent ces polymorphismes modulateurs sont les gènes modificateurs.

Ainsi, en dehors de toute maladie héréditaire, la conjonction de plusieurs polymorphismes à effet délétère dans un contexte environnemental particulier peut conduire à une maladie, qui est dite multifactorielle. C'est le cas d'un grand nombre de maladies communes comme le diabète, l'obésité, les maladies rhumatismales chroniques, les maladies cardiovasculaires, etc. L'espoir actuel est de caractériser ces polymorphismes communs qui ne sont pas délétères individuellement, mais qui peuvent le devenir lorsqu'ils sont associés à d'autres ainsi qu'à d'autres facteurs, ceci afin de pouvoir prévenir la maladie qu'ils sont susceptibles d'induire par des mesures de protection ou une thérapie. De ce concept, il résulte une nouvelle forme de médecine : la médecine prédictive.

En conclusion, au cours des années, la notion de mutation et de maladie induite a très largement évolué. De nombreux nouveaux types de mutations ont été caractérisés. Ils ont, souvent, conduit à la mise en évidence de mécanismes cellulaires ignorés jusque-là. Pour répondre au besoin d'analyse, la technologie a fortement progressé. La frontière entre le normal et le pathologique devient de plus en plus floue.

MOTS-CLÉS :

Maladie génétique, mutation, puce à ADN, gène de maladie, diagnostic.

KEYWORDS:

Genetic disease Mutation - DNA microarrays -

ABSTRACT

In the early 1970s, the number of known mutation types was very small. Their pattern was simple and no tools were available to analyse them. Only indirect biochemical approaches could indicate gene mutations. Flashing advancement in the development of molecular biology and of the knowledge in human and other species genome, has made possible to detect thousands of genes and mutations responsible for hereditary diseases.

Many new mutation types and, at the same time, many cellular mechanisms have been found through the understanding of disease physiopathology.

Many very powerful tools have been developed. The newest of them (DNA microarrays and laboratories on chips) could enable to carry out exhaustive gene sequence analysis on every human being. These tools allow many laboratories to offer molecular diagnosis for hereditary diseases in order to confirm an existing diagnosis, to get genetic advices or to get antenatal diagnosis. The concept of hereditary diseases as well changed. We are far from a black and white position that separates the normal from the pathologic. An identical mutation could lead to very different clinical displays because of the modifying action of specific genes.

We now know that many DNA sequence variations without pathological direct impact can result in harmful consequences when they are linked or in interaction with a specific environmental context. It is the basis of a new medicine which will soon develop: the predictive medicine.

BIBLIOGRAPHIE

KAPLAN JC, DELPECH M. Biologie Moléculaire et Médecine, Flammarion Médecine/Sciences, Paris 2007, 3^{ème} édition.

STRATCHAN T, READ A. Human Molecular Genetics, Garland 2003, 3^{ème} édition.

LES DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS - Modèles d'étude de la prédisposition génétique aux infections et aux maladies auto-immunes -

Alain FISCHER¹

Hôpital Necker-Enfants Malades, PARIS

RÉSUMÉ

L'étude des déficits immunitaires primitifs chez l'homme contribue à la compréhension des voies moléculaires non redondantes impliquées dans les réponses immunes et adaptatives. Ils représentent des modèles irremplaçables d'analyse de la prédisposition aux infections et à l'auto-immunité.

I. INTRODUCTION

Plus de 150 maladies génétiques de transmission mendélienne affectant le système immunitaire ont été décrites. Pour 130 d'entre elles, les mutations correspondantes ont été aujourd'hui identifiées [6]. Ces pathologies concernent tous les aspects du système immunitaire, de l'immunité innée à l'immunité adaptative, de la différenciation des cellules lymphoïdes ou myéloïdes aux défauts de leurs fonctions effectrices et régulatrices. Il est remarquable d'observer que l'analyse génétique des déficits immunitaires a permis de découvrir un nombre important de gènes et donc, de leurs produits, qui exercent une fonction non redondante dans le système immunitaire. On peut citer notamment : -les protéines impliquées dans la recombinaison non homologue nécessaire aux réarrangements des gènes d'immunoglobulines et des TCR (récepteurs T pour l'antigène) comme Artémis et Cernunos, -la protéine *ATM* impliquée dans la détection des cassures d'ADN, -le canal calcique *Orai 1*, -les facteurs de transcription qui gouvernent l'expression des molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité, -la protéine Fox P3 nécessaire à la fonction des lymphocytes T régulateurs, etc... Dans d'autres cas, l'analyse des déficits immunitaires a permis d'élucider la fonction de gènes qui étaient connus au préalable mais sans corollaire fonctionnel (on peut citer la b2 intégrine, le ligand de CD40 ou encore le récepteur de cytokine gc). Toutefois, identifier un gène et ses mutations dans le contexte d'un déficit immunitaire primitif ne conduit pas toujours à comprendre la fonction du produit du gène. Il reste de nombreuses molécules ainsi "mystérieuses".

A. PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE AUX INFECTIONS

D'un point de vue expérimental, les déficits immunitaires primitifs offrent un spectre très large de susceptibilité aux infections par de nombreux micro-organismes et permet ainsi d'analyser *in vivo* les rôles respectifs des nombreux effecteurs

de réponses immunes au cours d'une infection donnée. Les conséquences des mutations peuvent varier :

- d'une **prédisposition extrêmement large** à un très grand nombre de micro-organismes incluant à la fois pathogènes et agents opportunistes (comme cela est le cas des déficits immunitaires combinés sévères, déficit complet de l'immunité adaptative) [5],
- ou, à l'inverse, à un **spectre très étroit** de prédisposition (comme : -la susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes [3], -l'épidermodysplasie verruciforme liée à l'infection chronique par certaines souches de Papilloma virus humains (HPV²), -la sensibilité aux encéphalites provoquées par le virus *herpes-simplex* de type 1 (HSV-1), -ou la candidose cutanéomuqueuse chronique).

Il est également troublant d'observer que cette prédisposition aux infections peut **varier au cours du temps** : à côté de la protection transitoire des nouveau-nés atteints de déficit de production d'anticorps par le transfert des IgG maternelles, on peut remarquer que les prédispositions aux infections invasives par les bactéries encapsulées (telles que *Streptococcus pneumoniae*) ou encore la prédisposition aux infections graves (encéphalite à HSV-1) liées à des anomalies de signalisation des récepteurs de l'immunité innée de type *Toll Like* récepteur (TLR) sont limitées dans le temps. Cela implique que, si un patient guérit de l'infection provoquée par ce type de déficit immunitaire, il paraît ensuite protégé, suggérant un rôle de l'immunité adaptative dans cette dernière.

B. PRÉDISPOSITION AUX MALADIES AUTO-IMMUNES

Cette prédisposition est une autre conséquence majeure d'un certain nombre de déficits immunitaires primitifs. Comme cela sera discuté ci-dessous, leur mise en évidence a permis de concevoir le rôle non redondant de plusieurs voies de contrôle de la réactivité au soi.

¹ Unité d'Immunologie et d'Hématologie Pédiatriques - Unité INSERM 768, - 149, rue de Sèvres - 75743 PARIS cedex 15. Membre de l'Académie des sciences.

² *Human papilloma virus*

II. ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Quelques exemples récents d'identification de telles anomalies concernent d'une part, les polynucléaires neutrophiles et, d'autre part, les lymphocytes T.

A. DÉFAUT DE PRODUCTION DE POLYNUCLÉAIRES NEUTROPHILES

Une série de maladies héréditaires de transmission autosomique dominante, autosomique récessive ou, parfois, récessive liée à l'X, provoque un défaut de production de polynucléaires neutrophiles. Aujourd'hui, neuf maladies génétiques différentes ont été identifiées comme étant responsables de neutropénie centrale [10].

- La maladie la plus fréquente est liée à des mutations dominantes du gène codant l'**élastase 2**.
- De façon intéressante les mutations de deux autres gènes (**GFI-1** et **AP3B1**) provoquent une localisation anormale de cette élastase, qui s'accumule au niveau de la membrane plasmique. Il a été proposé que l'accumulation d'élastase induit le clivage de récepteurs impliqués, soit dans des réceptions de signaux nécessaires à la survie, soit dans la différenciation des cellules et, ainsi, contribue à une mort prématurée par apoptose des précurseurs granulocytaires.
- Le rôle d'un tel phénomène a également été mis en évidence dans une forme de transmission autosomique récessive de neutropénie chronique liée à des mutations du gène **HAX-1**. La protéine HAX-1 est une protéine mitochondriale qui comporte des domaines BH1, BH2 analogues à ceux de la protéine bcl2. Il a été montré que le défaut d'expression de cette protéine provoque une augmentation de l'apoptose des précurseurs granulocytaires et des polynucléaires *in vitro*. Bien que cette protéine soit d'expression ubiquitaire, le phénotype ne concerne que les précurseurs granulocytaires suggérant des fonctions redondantes de HAX-1 dans d'autres lignées cellulaires. Sur un plan pratique, la mise en évidence de pathologies de production des granulocytes liées à une mort prématurée par apoptose confère une base solide pour leur traitement par administration de G-CSF. Celui-ci permet d'améliorer la survie des précurseurs granulocytaires et des granulocytes matures chez la plupart de ces patients.

B. DÉFAUTS DE DÉVELOPPEMENT DES LYMPHOCYTES T

L'analyse de modèles murins et humains naturels de ces défauts de développement a largement contribué au cours de ces 20 dernières années à l'identification de molécules clefs dans le processus de réarrangement des gènes codant pour les récepteurs pour l'antigène des lymphocytes T et des lymphocytes B.

En particulier, plusieurs protéines impliquées dans le processus de réparation des cassures d'ADN double brin par jonctions non homologues, ont été ainsi caractérisées : c'est le cas de la protéine kinase dépendante de l'ADN³ qui est déficiente dans le modèle de souris "scid" dépourvue de lymphocytes T et B.

C'est également le cas dans un déficit immunitaire combiné sévère chez l'homme de même phénotype, caractérisé par un défaut de recombinaison non homologue dans lequel ont été mises en évidence des mutations d'un gène codant pour une **protéine appelée Artémis**. Cette dernière exerce une activité endonucléolytique sur les extrémités codantes des gènes de TCR et d'immunoglobulines.

Enfin, plus récemment, une protéine impliquée dans l'étape finale de religation des extrémités cassées d'ADN a également été caractérisée : il s'agit de la **protéine Cernunnos** qui, en interaction avec la *DNA ligase IV* et le facteur XRCC-4, constitue le complexe de la phase terminale de la recombinaison non homologue. Les patients déficitaires en protéine Cernunnos présentent un déficit profond en lymphocytes T et B associé à d'autres anomalies du développement concernant notamment le cerveau [2].

C. DÉFAUTS DE DÉVELOPPEMENT DE L'IMMUNITÉ ADAPTATIVE

- Il est intéressant d'observer qu'un petit nombre de gènes codant pour des protéines dont la fonction est non redondante, est impliqué dans la détermination d'étapes clefs de développement de l'immunité adaptative : les **protéines RAG-1 et RAG-2** ainsi que la **protéine AID** (*Activation Induced Deaminase*) sont respectivement impliquées dans l'induction du processus de réarrangement des gènes d'immunoglobulines et de TCR et dans le processus de commutation isotypique des chaînes d'immunoglobulines et de génération de mutation somatique dans les lymphocytes B matures. Leur déficit provoque, soit un déficit immunitaire combiné sévère avec une absence complète d'immunité adaptative, soit un défaut de production d'IgG et d'IgA et d'Ig portant des mutations somatiques.
- Une molécule essentielle de l'activation des lymphocytes T et B a été récemment caractérisée. Il s'agit d'un élément de **canal calcique Orai 1**. Il y a plus de 15 ans, une forme de déficit immunitaire combiné affectant l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B, de transmission autosomique récessive a été décrite dans plusieurs publications. Plus précisément, l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B *via* le récepteur pour l'antigène est défectueuse et s'associe à un défaut dans la cellule de calcium à l'extérieur (défaut influx dans la cellule de calcium résultant dans un défaut d'activation du facteur influx de transcription NF-AT. Il a pu être précisé que ce défaut d'augmentation de la concentration cytosolique de calcium était la conséquence d'un défaut d'un canal calcique dépendant du calcium (ICRAC). La combinaison d'une approche génétique détectant à la fois les homozygotes et les hétérozygotes au sein d'une famille affectée, combinée à un criblage par m-RNA interférence chez la drosophile cherchant à inhiber l'influx calcique, a permis d'identifier le gène codant pour Orai 1 [4]. Il a pu, depuis lors, être démontré que cette protéine était effectivement d'expression trans-membranaire et constituait directement un élément de canal calcique. Ce travail est exemplaire à deux titres, par la méthodologie originale qui a permis l'identification de ce gène malgré la rareté de la maladie et par la démonstration du rôle essentiel de l'influx calcique dans l'activation des lymphocytes T et des lymphocytes B.

³ DNA dependent protein kinase

III. SIGNALISATION PAR LES CYTOKINES ET DÉFICITS IMMUNITAIRES

L'analyse de déficits immunitaires primitifs a permis d'identifier le rôle de molécules importantes dans la signalisation de cytokines. C'est ainsi que, dans les années 1990, ont pu être progressivement disséquées les fonctions des cytokines utilisant comme élément de leurs récepteurs la protéine gc et JAK-3, la kinase associée à gc. Depuis lors, un déficit dans le **facteur de transcription STAT-1** (*Signal transducer and transcription activator*), qui est activé par la fixation des interférons de type I et II à leurs récepteurs, a contribué à définir le rôle de ces récepteurs dans le contrôle des infections virales et mycobactériennes chez l'homme. Récemment, ont été décrits, d'une part, les anomalies du facteur de transcription **STAT-5 B** chez quelques patients présentant un déficit partiel des lymphocytes T ainsi qu'un retard de croissance et, d'autre part, un déficit de la kinase **Tyk-2**. La protéine Tyk-2 est une tyrosine kinase de la famille JAK (Janus Kinase) qui est associée à un grand nombre de récepteurs de cytokines notamment l'interleukine (IL)-12, l'IL-23, les interférons α et β , l'IL-10 et les cytokines de la famille IL-6. Chez ce patient, la signalisation par l'ensemble de ces cytokines a été effectivement démontrée être perturbée *in vitro*. On observe de façon cohérente une sensibilité aux infections virales et la survenue d'infections cutanées et pulmonaires qui peuvent respectivement refléter les défauts de signalisation par - les interférons et l'IL-12 d'une part, - l'IL-23 et l'IL-6 d'autre part. Ces données suggèrent qu'il s'agit là du premier exemple d'anomalies génétiques chez l'homme d'inhibition au moins partielle, de l'activation des lymphocytes TH17 dont le rôle dans le recrutement de cellules phagocytaires au niveau des muqueuses paraît essentiel.

A la suite logique de cette observation, il a été très récemment montré que le "syndrome hyper IgE" de transmission autosomique dominante (maladie caractérisée par une sensibilité aux infections cutanées et pulmonaires, bactériennes et fongiques, associée à des anomalies dentaires et osseuses) est lié à des mutations à effets dominants négatifs du facteur de transcription **STAT-3** [8]. Le facteur STAT-3 joue un rôle essentiel dans la signalisation induite par l'IL-6, cytokine nécessaire à la différenciation des cellules TH17. Il est donc infiniment probable que la sensibilité aux infections bactériennes et fongiques de ces patients résulte d'une déficience en cellules TH17, même si cela n'a pas été encore directement prouvé.

IV. DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS ET MALADIES AUTO-IMMUNES

L'analyse des maladies génétiques humaines a permis de montrer de façon indiscutable les fonctions non redondantes de trois molécules impliquées dans trois voies de régulation distinctes de l'auto-immunité [9].

- La description du syndrome "APECED", associant polyendocrinopathie auto-immune et candidose chronique, a permis d'identifier la **protéine AIRE**, protéine notamment exprimée dans les cellules épithéliales de la médulla du thymus. AIRE est impliquée dans le contrôle de l'expression à faible niveau, d'un grand nombre de gènes. Elle permet ainsi la présentation de peptides issus de ces protéines du soi au niveau thymique et,

secondairement, à la délétion clonale des lymphocytes T auto réactifs dont la spécificité est dirigée contre ces peptides.

- Une deuxième entité, le syndrome lymphoprolifératif avec auto-immunité (ALPS) a été identifié à la fois chez l'homme et la souris. Il est provoqué par des mutations du gène codant pour la **protéine membranaire Fas**, ou **son ligand** (*Fas ligand*) dans quelques cas. En périphérie, l'interaction Fas ligand/Fas à la surface de lymphocytes T ou B activés induit la mort par apoptose lymphocytaire. Le fait que ces patients développent de façon fréquente des pathologies auto-immunes, notamment liées à des auto-anticorps, indique par défaut l'importance de cette voie dans le contrôle de l'auto-immunité par destruction des clones autoréactifs en périphérie.

- Enfin, la découverte du syndrome IPEX (caractérisé par la survenue très précoce dans la vie d'une maladie inflammatoire sévère du tube digestif et fréquemment associé à un diabète auto-immun de type I et à une atteinte auto-immune de la peau et des cellules sanguines) a conduit à l'identification du **facteur de transcription FOX P3**, dont on sait aujourd'hui qu'il est le gène essentiel nécessaire à la fonction des lymphocytes T régulateurs. Il est infiniment probable que la poursuite de l'analyse de pathologies auto-immunes du jeune enfant, dont il existe des formes familiales, devrait à l'avenir permettre de caractériser d'autres facteurs essentiels du contrôle de l'auto-immunité chez l'homme. A la lumière de ces connaissances, les manifestations auto-immunes fréquentes d'un certain nombre de déficits immunitaires primitifs deviennent plus facilement compréhensibles. Il en est ainsi du syndrome de Wiskott-Aldrich, déficit immunitaire lié à l'X, provoquant des anomalies d'aggravation progressive, à la fois de la fonction des lymphocytes T et de celle des lymphocytes B, souvent associées à des manifestations auto-immunes multiples et à une colite inflammatoire. Plusieurs travaux récents ont mis en évidence une anomalie des cellules T régulatrices au cours du syndrome de Wiskott-Aldrich. Ainsi les souris déficientes en la protéine WASP- modèle murin du syndrome de Wiskott-Aldrich- ont un défaut d'expansion et de homing des cellules T régulatrices. Deux autres travaux montrent une déficience *in vitro* de la fonction suppressive de ces cellules provenant de souris déficientes ou de patients. Il reste par contre à comprendre comment le déficit en protéine WASP provoque un défaut à la fois de développement, de migration et de fonction de ces cellules T régulatrices, d'autant que la formation des filaments d'actine, qui est un événement dépendant de la protéine WASP, ne paraît pas nécessaire à la fonction des cellules T régulatrices physiologiques.

V. LE SYNDROME HÉMOPHAGOCYTAIRE

Une série de maladies génétiques sont caractérisées par un défaut de fonction des lymphocytes T et NK cytotoxiques, soit parce qu'une protéine essentielle de la cytotoxicité, la **perforine**, est absente, soit parce que les molécules clefs du processus d'exocytose des granules sont déficientes. Il s'agit des protéines **Rab 27a et Munc-13-4** [7]. De façon un peu surprenante, les défauts de fonction cytotoxique ne sont pas caractérisés en premier lieu par une sensibilité particulière aux infections virales. En fait, ce syndrome hémophagocytaire observé chez ces patients correspond plus à une manifestation immunopathologique au cours de laquelle on observe une expansion non contrôlée des lymphocytes T CD8 activés, associée à un recrutement et à une activa-

tion des macrophages. Ces cellules produisent des quantités massives de cytokines, interféron γ notamment pour les lymphocytes T, IL-1 et IL-6... pour les macrophages. Il en résulte des lésions sévères des tissus infiltrés conduisant à la mort en l'absence de traitement. Le mécanisme par lequel un défaut de cytotoxicité lymphocytaire conduit à une anomalie majeure de l'homéostasie des réponses immunes n'est pas, à ce jour, clairement identifié. Mais cette observation démontre le rôle direct ou indirect de la fonction cytotoxique, notamment des lymphocytes T, dans la terminaison d'une réponse immunitaire. Il est possible de reproduire cette réaction immunopathologique particulière chez des souris déficientes en protéines impliquées dans la fonction cytotoxique dans un contexte d'infections virales prolongées, telles que celles induites par le virus de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV). Deux grandes hypothèses sont proposées pour expliquer cette fonction des cellules cytotoxiques :

- soit les cellules cytotoxiques, en détruisant les cellules présentant l'antigène, induisent secondairement l'arrêt de la stimulation antigénique des lymphocytes T et, de ce fait, leur mort par privation en cytokines nécessaires à la survie,
- soit les cellules cytotoxiques exercent un effet direct en se tuant entre elles. Ce phénomène pourrait être expliqué par l'observation d'un arrachement de fragment de membrane de cellules cibles et leur incorporation à la membrane des cellules cytotoxiques elles-mêmes. Néanmoins, le rôle *in vivo* de ce phénomène intrigant n'a pas à ce jour été démontré.

VI. CONCLUSION

Les déficits immunitaires primitifs sont à la fois des maladies potentiellement très graves mais aussi des modèles uniques et parfois sans substitut possible permettant l'identification de composants clés du système immunitaire et l'étude dans des conditions *in vivo* de l'implication de telle ou telle voie du système immunitaire, dans un environnement naturel. Malgré des progrès considérables il reste beaucoup à faire. La mise au point de nouvelles technologies génétiques est susceptible d'apporter une aide très significative dans la mise en évidence de mutations associées à des maladies extrêmement rares. Le raffinement des techniques d'analyse de liaison utilisant le polymorphisme de nucléotide (SNP)⁴ constitue un élément déterminant. L'analyse des microdélétions de l'ADN par les techniques d'hybridation génomique comparative est également susceptible de contribuer à ces analyses. L'expression variable du phénotype d'un déficit immunitaire donné est une observation commune parmi les déficits immunitaires primitifs. Pour les plus fréquents d'entre eux, comme l'agammaglobulinémie liée à l'X, l'ataxie télangiectasie ou la granulomatose septique chronique, il est probable qu'il devrait être possible d'identifier d'éventuels gènes modificateurs en utilisant les cartes de polymorphisme d'haplotypes (*HapMap*) [10]. Il paraît clair que ces champs croisés de la médecine et de l'immunologie continueront à apporter des contributions importantes à l'analyse du système immunitaire humain.

⁴ Single nucleotide polymorphism

ABSTRACT

The study of human primary immunodeficiencies is providing a significant contribution to understanding how non redundant molecular pathways that are involved in immune responses do work. They constitute as many models to analyse susceptibility to infections and to auto-immune diseases.

MOTS-CLÉS : Déficit immunitaire primitif, gène, immunité innée, immunité adaptative, prédisposition aux agents infectieux, auto immunité.

KEYWORDS: Primary immunodeficiency disease, gene, innate immunity, adaptative immunity, susceptibility to infectious agents, auto immunity.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANTONARAKIS SE, BECKMANN JS. Mendelian disorders deserve more attention. *Nat Rev Genet.* 2006 Apr;7(4):277-82
2. BUCK D, MALIVERT L, DE CHASSEVAL R, BARRAUD A, FONDANECHÉ MC, SANAL O, PLEBANI A, STEPHAN JL, HUFNAGEL M, LE DEIST F, FISCHER A, DURANDY A, DE VILLARTAY JP, REVY P. Cernunnos, a novel nonhomologous end-joining factor, is mutated in human immunodeficiency with microcephaly. *Cell* 2006, **124**, 287-99.
4. CASANOVA JL, ABEL L. Human genetics of infectious diseases: a unified theory. *EMBO J.* 2007, **26**, 4, 915-22.
4. FESKE S, GWACK Y, PRAKRIYA M, SRIKANTH S, PUPPEL SH, TANASA B, HOGAN PG, LEWIS RS, DALY M, RAO A. A mutation in Orai1 causes immune deficiency by abrogating CRAC channel function. *Nature.* 2006, 441, **7090**, 179-185
5. FISCHER A, LE DEIST F, HACEIN-BEY-ABINA S, ANDRE-SCHMUTZ I, DE SAINT BASILE G, DE VILLARTAY JP, CAVAZZANA-CALVO M. Severe combined immunodeficiency. A model disease for molecular immunology and therapy. *Immunol Rev* 2005, **203**, 98-109.
6. FISCHER A, LE DEIST F, HACEIN-BEY-ABINA S, ANDRE-SCHMUTZ I, DE SAINT BASILE G, DE VILLARTAY JP, CAVAZZANA-CALVO M. Human primary immunodeficiency diseases: a perspective. *Nat Immunol* 2004, **5**, 23-30.
7. FISCHER A, LATOUR S, DE SAINT BASILE G. Genetic defects affecting lymphocyte cytotoxicity. *Curr Opin Immunol.* 2007 Jun, 19, **3**, 348-53
8. MINEGISHI Y, SAITO M, TSUCHIYA S, TSUGE I, TAKADA H, HARA T, KAWAMURA N, ARIGA T, PASIC S, STOJKOVIC O, METIN A, KARASUYAMA H. Dominant-negative mutations in the DNA-binding domain of STAT3 cause hyper-IgE syndrome. *Nature.* 2007 Aug 30, 448, 7157, 1058-62
9. NOTARANGELO LD, GAMBINERI E, BADOLATO R. Immunodeficiencies with autoimmune consequences. *Adv Immunol.* 2006, **89**, 321-70.
10. SKOKOWA J, GERMESHAUSEN M, ZEIDLER C, WELTE K. Severe congenital neutropenia: inheritance and pathophysiology. *Curr Opin Hematol.* 2007, 14, 1, 22-8.

CENTIÈME ANNIVERSAIRE DU PRIX NOBEL DE PHYSIOLOGIE ET DE MÉDECINE ATTRIBUÉ À ALPHONSE LAVERAN

La commémoration de l'attribution du prix Nobel à Alphonse LAVERAN nous conduit à présenter une courte biographie de ce grand pastorien. Le paludisme a déjà donné lieu à plusieurs mises au point dans de récents numéros de notre Bulletin¹. Cette maladie tue encore plus d'un million de personnes par an et justifie la poursuite de recherches concernant l'agent pathogène, parasite du genre *Plasmodium*, l'agent vecteur de la maladie, moustique du genre *Anophèle* et l'hôte humain. Quelques avancées marquantes dans la connaissance des interactions entre *Plasmodium* et *Anophèle* font suite à la biographie de LAVERAN.

ALPHONSE LAVERAN, - Prix Nobel de physiologie et de médecine -

Professeur Pierre SALIOU

Président d'honneur de la Société de Pathologie exotique

Charles, Louis, Alphonse LAVERAN fut le premier Français à qui fut attribué en 1907 le Prix Nobel de physiologie et de médecine, non seulement pour sa découverte du parasite responsable du paludisme, l'hématozoaire *Plasmodium*, mais pour l'ensemble de ses «travaux sur le rôle des protozoaires² comme agents de maladies».

Né en 1845, Alphonse LAVERAN entra en 1863 à l'Ecole du Service de santé militaire à Strasbourg. Il passa sa thèse de doctorat en médecine en 1866 et entreprit une carrière de médecin militaire, en particulier aux ambulances de l'Armée de l'Est pendant la guerre de 1870, puis à l'Hôpital militaire Saint Martin à Paris. Passionné par les maladies transmissibles, il fut nommé Professeur agrégé du Val de Grâce à 29 ans, en 1874, attaché à la chaire des maladies épidémiques des armées.

Après 4 ans d'enseignement et de recherches, en particulier en histologie, à Paris, il fut affecté en 1878 en Algérie aux hôpitaux de la division de Constantine. C'est dans cette ville qu'il mettra en évidence l'agent responsable du paludisme. Sa formation d'histologiste l'amena à examiner le sang de sujets atteints de cette maladie. Il était déjà connu que le paludisme entraînait la formation d'un pigment noir, la mélanine, dans les globules blancs. Laveran se demanda pourquoi la fièvre palustre donnait naissance à ce pigment alors que d'autres fièvres parfois plus graves n'en donnaient pas. Une observation minutieuse lui fit constater, près des globules blancs chargés de ce pigment, «des corpuscules sphériques, hyalins, d'ordinaire pigmentés et des



éléments en croissant très caractéristiques». Dans un premier temps, il hésita à croire qu'il s'agissait de parasites. Mais, le 6 novembre 1880, en examinant le sang d'un cavalier du 8^{ème} escadron, il observa sur les bords de ces corps sphériques, des éléments mobiles qui ne lui laissèrent plus aucun doute. L'agent responsable du paludisme était découvert. Ainsi en témoignait l'aide-major TROUSSAINT, de l'Hôpital militaire de Constantine : «J'arrivai à 7 heures à l'hôpital. Je me heurtai à LAVERAN qui descendait de son laboratoire. Sa physionomie avait une expression de joie qui contrastait tellement avec la froideur habituelle de son masque que je ne pus m'empêcher de lui demander

la raison de cette évidente satisfaction. «Venez avec moi, me dit-il, et vous allez la connaître». Nous remontâmes à son laboratoire et là, me montrant son microscope sur la platine duquel se trouvait une préparation de sang frais, «regardez», me dit-il. Quelle ne fut pas alors ma stupéfaction de voir, au milieu du champ, un corps sphérique muni de quatre tentacules mobiles, chavirant tout alentour les globules rouges. Qu'est-ce que c'est cet animal ?, m'écriai-je et LAVERAN de répondre «c'est le parasite du paludisme».

Il fit aussitôt présenter, le 23 novembre 1880, par son ancien professeur, Léon COLIN, une communication à l'Académie de Médecine intitulée «Note sur un nouveau parasite trouvé dans le sang de plusieurs malades atteints de fièvre palustre». Cette communication fut reçue avec scepticisme et l'un des membres de l'Académie écrivit sur la page de garde de la note : «Il n'y a pas lieu de faire un rapport»... Pourtant,

¹ Olivier GARRAUD : Réponses humorales contre *Plasmodium falciparum* chez des sujets ayant acquis une immunité naturelle. *Bull. AAEIP*, 2001, **43**, n° 168, 102-106

• Marie-Thérèse EKALA : Etude des réponses humorales spécifiques des familles alléliques des antigènes de surface du mérozoïte, MSP1 et MSP2, dans le paludisme à *Plasmodium falciparum*. *Bull. AAEIP*, 2003, **45**, n° 174, 24-27.

• Peter DAVID, Jean-Yves COPPEE et Claire DANE : Pucés à ADN et *Plasmodium falciparum* : allers-retours entre mises au point techniques et progrès en biologie du parasitisme. *Bull. AAEIP*, 2004, **46**, n° 180, 112-119.

• Catherine BOURGOUIN, Catherine LAVAZEC et Rachida TAHAR : Les interactions Anophèles-*Plasmodium falciparum*. *Bull. AAEIP*, 2004, **46**, n° 180, 120-125.

² Embranchement du règne animal, comprenant des êtres unicellulaires, doués de mouvement pendant une partie plus ou moins grande de leur existence (se déplaçant à l'aide de pseudopodes, de flagelles ou de cils vibratiles). On les distingue des mézozoaires, constitués de plusieurs cellules différenciées et groupées en tissus.

ces travaux seront vite confirmés par la communauté scientifique internationale.

De retour à Paris en 1884, nommé titulaire de la chaire d'hygiène et de médecine légale au Val-de-Grâce, il prit immédiatement contact avec Louis PASTEUR à qui il montra ses préparations et qui fut convaincu de la réalité de sa découverte³.

Au terme de son mandat de titulaire de chaire en 1894, Alphonse LAVERAN, devenu membre de l'Académie de Médecine en 1893 et membre correspondant de l'Académie des Sciences, sollicita une affectation parisienne pour pouvoir poursuivre ses recherches dans de bonnes conditions. Non impressionnés par ses éminents travaux, les responsables du Service de Santé l'affectèrent tout d'abord à Lille puis à Nantes ! LAVERAN adressa alors sa demande de mise à la retraite qui fut acceptée en février 1897.

Alphonse LAVERAN poursuivit sa carrière de chercheur à l'Institut Pasteur à Paris où il fut accueilli par Emile ROUX. L'œuvre scientifique qu'il y accomplit fut considérable tant dans le domaine du paludisme que dans celui d'autres maladies tropicales dont, en particulier, la maladie du sommeil^{4,5}. C'est l'ensemble de son œuvre, dans laquelle la découverte du parasite à l'origine du paludisme est l'élément le plus prestigieux, qui fut couronné en 1907 par le prix Nobel⁶.

Non seulement chercheur, LAVERAN était aussi, à l'Institut Pasteur, le conseiller de tous les médecins des troupes coloniales qui s'efforçaient de lutter contre les grandes endémies tropicales. Il y créa, en 1907, la Société de Pathologie exotique dont il fut le premier président. Il y travaillera jusqu'à sa mort le 18 mai 1922.

CENTENAIRE DE LA SOCIÉTÉ DE PATHOLOGIE EXOTIQUE 20 - 21 JUIN 2008 - INSTITUT PASTEUR - PARIS

Pré-programme :

- *Allocution d'ouverture* : Rappel des grandes heures et des étapes médicales publiées
- *Conférences* : Barrière d'espèces, par A. PARODI - Influence des changements climatiques sur l'épidémiologie, par S. de la ROQUE (FAO Rome) - Vaccin contre le sida : espoirs et difficultés, par M. GIRARD - Ethique médicale et cultures, par A.M. MOULIN - Quel avenir pour l'humanitaire ?
- *Actualités* : Afrique : flash palu, perspectives vaccins - Asie : la grippe H5N1 - Amérique du sud : paludisme à *P. vivax* ou maladie de Chagas - Océanie : Leptospiroses

Appel à communications affichées sur tout thème de médecine tropicale

Date limite de réception : 15 février 2008. Recommandations à télécharger sur le site.

Renseignements - Inscriptions et mise à jour du programme sur le site : www.pathexo.fr

³ Alphonse LAVERAN suivra, du 15 mars au 1^{er} mai 1889, le premier enseignement de «Microbie technique» donné à l'Institut Pasteur par le Docteur Roux.

⁴ C'est vers 1900 que LAVERAN commence à s'intéresser à deux autres groupes de protozoaires : les trypanosomes, responsables notamment de la maladie du sommeil, et les leishmanies, à l'origine de pathologies à manifestation cutanée ou viscérale. La biologie de ces deux protozoaires est très peu connue à cette époque et l'essentiel de ce que nous en savons aujourd'hui est l'œuvre de LAVERAN et de son collaborateur MESNIL.

⁵ La thérapeutique des trypanosomiases est sortie presque toute entière des travaux de LAVERAN et de MESNIL sur les effets trypanocides de l'arséniate de soude, de LAVERAN et de THIROUX sur le mode d'action de l'orpiment, de MESNIL et de Maurice NICOLLE sur les arsenicaux et les colorants de benzidine, de MESNIL et de BRIMONT sur le tartre stibié (ou émétique).

⁶ Il affecte une grande partie du montant du prix Nobel à l'organisation d'un nouveau service dans l'Institut Pasteur. Ce service (futur Pavillon Laveran), situé au n° 96 de la rue Falguière, comprend alors trois grands laboratoires : protozoologie, microbiologie et entomologie médicale, dirigés respectivement par MESNIL, MARCHOUX et ROUBAUD.

INTERACTIONS *PLASMODIUM FALCIPARUM* - ANOPHÈLE - Quelques avancées marquantes -

Catherine BOURGOUIN¹
Institut Pasteur

A. RECEPTIVITÉ DES MOUSTIQUES AU PARASITE

Dans les populations d'*Anopheles gambiae*, la proportion d'individus réfractaires au développement de *P. falciparum* n'est pas négligeable. L'analyse génétique de certaines populations, effectuée par K. VERNICK et son équipe, a permis d'identifier une région du génome du moustique, dénommée PRI (*Plasmodium Resistant Island*) impliquée dans la réceptivité des moustiques au développement du parasite². De manière intéressante, cette région du génome est impliquée dans la réceptivité du moustique *An. gambiae*, tant en Afrique de l'Ouest qu'en Afrique de l'Est³.

L'équipe de C. BOURGOUIN a identifié une carboxypeptidase du moustique impliquée dans la digestion du repas sanguin. Elle pourrait être une cible potentielle pour un vaccin bloquant le développement de *P. falciparum* chez le moustique. Cette enzyme pourrait compléter l'arsenal de molécules visant à empêcher la transmission de *P. falciparum*.

Plusieurs publications^{5,6,7,8} renforcent le concept que les systèmes modèles utilisés pour l'étude des interactions *Plasmodium*-Anophèles ne sont pas toujours pertinents pour analyser l'interaction de *P. falciparum* avec ses vecteurs naturels.

B. INTERACTIONS SPOROZOÏTE-MOUSTIQUE

Ces interactions ont fait l'objet d'études moins nombreuses du fait de la difficulté d'accessibilité de cette phase d'interaction et ont bénéficié d'un regain d'intérêt. En effet, la production de sporozoïtes par le moustique et leur présence dans ses glandes salivaires, constituent l'étape-clé finale qui contrôle la transmission de ce parasite à l'Homme. Ainsi, on a montré que la réponse immunitaire du moustique contribue à limiter le développement de ce stade parasitaire dans l'hémolymph de l'insecte⁹. D'autre part, une étude du transcriptome des glandes salivaires d'*An. gambiae* a permis d'identifier des gènes du moustiques dont l'expression est dépendante de la présence de sporozoïtes dans les glandes salivaires du moustique¹⁰. De manière fort intéressante, cette étude a également permis l'identification de nouveaux gènes parasitaires exprimés dans les stades sporozoïtes. Ces gènes pourraient constituer de nouvelles cibles pour bloquer l'établissement du parasite chez son hôte vertébré.

Enfin, une molécule potentiellement nécessaire à l'entrée des sporozoïtes dans les glandes salivaires du moustique a été identifiée¹¹.

A noter également une revue de qualité sur la phagocytose chez l'Anophèle vecteur de *Plasmodium*¹².

¹ Plate-forme CEPIA (Centre de production et Infection des Anophèles) et Unité de recherche génétique et génomique des insectes vecteurs, Institut Pasteur, 25, rue du Dr Roux, F75724 PARIS Cedex 15

² RIEHLE MM, MARKIANOS K *et al.* "Natural malaria infection in *Anopheles gambiae* is regulated by a single genomic control region." *Science*, 2006, **312**, 5773, 577-579.

³ RIEHLE MM, MARKIANOS K *et al.* "A major genetic locus controlling natural *Plasmodium falciparum* infection is shared by East and West African *Anopheles gambiae*." *Malar J*, 2007, **6**: 87.

⁴ LAVAZEC C, BOUDIN C *et al.* Carboxypeptidases B of *Anopheles gambiae* as targets for a *Plasmodium* transmission blocking vaccine. *Infect Immun*, 2007, **75**, **4**, 1635-1642

⁵ AGUILAR R, DONG Y *et al.* *Anopheles* infection responses; laboratory models versus field malaria transmission systems. *Acta Trop*, 2005, **95**, 3,285-291.

⁶ BOETE C. Malaria parasites in mosquitoes: laboratory models, evolutionary temptation and the real world. *Trends Parasitol*, 2005, **21**,10, 445-447.

⁷ DONG Y, AGUILAR R *et al.* *Anopheles gambiae* immune responses to human and rodent *Plasmodium* parasite species. *PLoS Pathog*, 2006, **2**, 6, e52

⁸ COHUET A, OSTA MA *et al.* *Anopheles* and *Plasmodium*: from laboratory models to natural systems in the field. *EMBO Rep*, 2006, **7**,12,1285-1289.

⁹ HILLYER JF, BARREAU C *et al.* "Efficiency of salivary gland invasion by malaria sporozoites is controlled by rapid sporozoite destruction in the mosquito haemocoel." *Int J Parasitol*, 2007, **37**(6): 673-81.

¹⁰ ROSINSKI-CHUPIN I, BRIOLAY J *et al.* SAGE analysis of mosquito salivary gland transcriptomes during *Plasmodium* invasion. *Cell Microbiol* 2007, **9**(3), 708-24.

¹¹ KOROCKINA S, BARREAU C *et al.* "A mosquito-specific protein family includes candidate receptors for malaria sporozoite invasion of salivary glands. *Cellular Microbiology*, 2006, **8**(1): 163-175.)

¹² BLANDIN SA & LEVASHINA EA. Phagocytosis in mosquito immune responses. *Immunol Rev*, 2007, **219**: 8-16.

LA RÉSISTANCE À L'INSTITUT PASTEUR (1940-1944) - Une confrontation de la mémoire pastorienne aux sources archivistiques -

Nicolas CHEVASSUS-au-LOUIS¹

RÉSUMÉ

La vie de l'Institut Pasteur durant les quatre années noires d'occupation allemande est mal connue. Ce travail explore un de ses aspects, l'engagement dans la Résistance de Pastoriens, en confrontant les documents d'archives à la "mémoire pastorienne" telle qu'elle s'exprime dans les témoignages des acteurs de cette époque. Il démontre qu'au moins 11% des chercheurs de l'Institut étaient membres de différents mouvements ou réseaux de Résistance et que leurs activités clandestines, notamment la constitution d'un dépôt pharmaceutique des Forces Françaises de l'Intérieur dans les caves de l'Institut, furent couvertes par la Direction. Par contre, et malgré ses efforts, cette dernière ne parvint pas à empêcher des livraisons non négligeables de sérums et de vaccins aux autorités d'occupation.

À la Libération de Paris², l'Institut Pasteur se révéla avoir été un centre actif de la Résistance à l'Occupation allemande. Pour l'opinion publique, cet engagement s'incarnait dans la personne de Louis PASTEUR VALLERY-RADOT³, président du Conseil d'Administration de l'Institut, petit-fils de Louis PASTEUR et grand résistant gaulliste qui devint dès le 24 août 1944, ministre de la Santé du Gouvernement provisoire de la République française.

Dans les semaines qui suivirent, Jacques TRÉFOUËL, directeur de l'Institut depuis décembre 1940, détailla à plusieurs reprises dans la presse les modalités de cet engagement résistant de l'Institut Pasteur :

• Dans *Libération Soir* du 19 octobre 1944, il indiquait : "Dès 1941, les occupants demandent, réclament, exigent. Un officier de la Wehrmacht insiste pour que l'Institut Pasteur fabrique de grosses quantités de vaccins antityphiques pour l'Allemagne [...] J'ai refusé et nous n'avons concédé que le minimum, ce qui nous a permis d'envoyer aux prisonniers français 1.800 litres de vaccin [...] Nous avons d'autre part créé un centre de fabrication du vaccin, près de Périgueux, loin de l'occupant. Nous avons enfin réussi à éviter que la société allemande Behring ne prenne livraison de vaccin anti-diphthérique en vrac, sous le couvert de raisons techniques".

• Deux mois plus tard, une dépêche de l'AFP datée du 13 décembre titrée "*L'Institut Pasteur, centre de résistance, est pour la France un légitime sujet de fierté*" citait à nouveau J. TRÉFOUËL en ces termes : "*L'Institut Pasteur était sous l'Occupation allemande la pharmacie centrale des Forces Françaises de l'Intérieur (FFI). Médicaments, antiseptiques, anesthésiques, pansements, attelles, instruments de chirurgie...etc. [...], étaient dirigés par nos soins sur les régions de la France où luttèrent les "maquis". D'autres médicaments, alors introuvables en France [...] étaient parachutés par les Alliés, les containers cachés à l'Institut et les médicaments répartis ensuite entre les différents groupes de résistance français [...]. A l'Institut même, une dizaine de personnes seulement étaient dans le secret. L'Institut Pasteur a prêté, en outre, des sommes importantes aux mouvements de résistance ainsi qu'aux services de renseignement français*"⁴.

• Invité des ondes de l'*American Broadcasting Station in Europe* le 29 janvier 1945, J. TRÉFOUËL après avoir repris les éléments précédents, expliqua également avoir "*obtenu qu'aucun membre de son personnel ne parte pour l'Allemagne*"⁵.

Organisation d'un dépôt pharmaceutique des FFI à l'Institut Pasteur, résistance à la fourniture de vaccins et sérums

¹ Les Cévennes, bâtiment N7, 949 avenue Louis Ravas, 34080 Montpellier ; courriel : nchevassus@wanadoo.fr Tél: 04 67 54 15 30.

² Le 25 août 1944

³ Participant à la Résistance universitaire dès 1940, Louis PASTEUR VALLERY-RADOT s'affilie à l'Organisation Civile et Militaire, un des plus importants mouvements de la zone occupée, en 1941. L'année suivante, il fonde le service de santé de la Résistance et facilite l'évasion d'aviateurs alliés dans le cadre du réseau R. Aylé. Il est également agent P1 du réseau Centurie du 1er juillet 1942 au 30 septembre 1943. Il préside le Comité médical de la Résistance à partir de sa constitution fin 1943. Il est médaillé de la Résistance avec rosette. (ALH, dossier VALLERY-RADOT et ABRSGM, dossier VALLERY-RADOT)

⁴ Thème que J. TRÉFOUËL développe à nouveau dans une interview au journal *L'agent de liaison* de 1947, où il rapporte l'existence de chèques signés du trésorier payeur d'Algérie et camouflés dans des boîtes marquées "*sérum douteux. A contrôler*" destinés à un réseau de Résistance.

⁵ AIP DIR Off 1

à l'occupant ainsi que protection du personnel : ces trois faits de résistance seront ensuite repris à maintes reprises dans différentes occasions⁶, à tel point que l'Institut comme "bastion de la Résistance" est devenu un thème classique de la mémoire pastoriennne⁷. Le propos de cette étude est de confronter cette mémoire pastoriennne à différentes sources d'archives historiques. Il ressort de ce travail que l'implication de nombre de Pastoriens, et de l'institution pastoriennne en tant que telle, dans la Résistance est une réalité indéniable, mais que cette implication ne prit pas toujours les formes que la mémoire pastoriennne lui attribue.

LES PASTORIENS DANS LA RÉSISTANCE : UNE TENTATIVE DE RECENSEMENT

A. D'après les Archives militaires

Pour recenser les Pastoriens engagés dans la Résistance, nous avons, dans un premier temps, choisi d'exploiter les documents conservés au bureau **Résistance et Seconde Guerre mondiale** des archives militaires du Fort de Vincennes, qui gère les dossiers de demande d'attribution de la carte de "combattant volontaire de la Résistance". Faute de disposer d'une liste complète du personnel technique (employés et stagiaires) de l'Institut Pasteur durant les années d'occupation, nous avons dû restreindre notre recherche au personnel scientifique (chefs de service, chefs de laboratoire, assistants et boursiers), dont nous avons pu reconstituer la liste entre 1941 et 1944. Selon ces

archives, neuf Pastoriens ont été engagés dans la Résistance. Il s'agit, par ordre alphabétique, de :

- **Alfred BALACHOWSKY**⁹, chef de laboratoire, à partir de 1943, au service de parasitologie dirigé par Emile ROUBAUD et Robert DESCHIENS,
- **Robert BÉQUIGNON**¹⁰, assistant au service des virus, puis chef de laboratoire, à partir de janvier 1944, au service de la rage dirigé par Louis CRUVEILHIER,
- **Jean-Louis DELSAL**¹¹, chef de laboratoire au service de chimie biologique dirigé par Michel MACHEBOEUF, à son retour de captivité en février 1942,
- **Norbert GRELET**¹², boursier Roux en 1943 puis assistant au service des fermentations dirigé par Maurice LEMOIGNE,
- **Julien Pierre JOUIN**¹³, assistant, à partir de 1941, dans le laboratoire de Federico NITTI au sein du service de chimie thérapeutique dirigé par Ernest FOURNEAU,
- **André LWOFF**¹⁴, chef du service de physiologie microbienne,
- **Michel MACHEBOEUF**¹⁵, chef du service, à partir de 1942, de chimie biologique,
- **Federico NITTI**¹⁶, chef du laboratoire de microbiologie au service de chimie thérapeutique, puis chef de service à partir de janvier 1944,
- **René PANTHIER**¹⁷, assistant puis chef de laboratoire à partir de janvier 1944 au service du typhus dirigé par Paul GIROUD.

Notons que cette liste n'inclut pas quatre autres chercheurs qui passèrent l'essentiel de l'Occupation en zone Sud où ils participèrent à la Résistance : **Françoise GRUMBACH**¹⁸, assis-

⁶ Notamment dans les procès en Haute Cour de Justice de deux anciens ministres de Vichy, Paul BAUDOUIN, Secrétaire d'Etat aux Affaires Etrangères en 1940 et Raymond GRASSET, Secrétaire d'Etat à la Santé de 1942 à 1944, durant lesquels J. TRÉFOUËL témoigna en faveur des accusés. Dans sa déposition du 30 octobre 1945 au procès de BAUDOUIN, il explique ainsi "de la même manière qu'il [P. BAUDOUIN] obtint pour lui-même qu'aucun membre du personnel de la Banque d'Indochine ne parte, j'ai pu préserver du départ la totalité des miens. Il ouvrit un large crédit aux agents du Deuxième Bureau [...] Nous eûmes dans son bureau de la Banque d'Indochine, aussi bien qu'à son domicile, plusieurs réunions avec des agents du Deuxième Bureau auxquels il put communiquer des renseignements de la plus haute importance" (AN 3W56). Dans une lettre, non datée, au juge instruisant le dossier de GRASSET, il écrit : "je puis également rappeler l'aide inappréciable apportée par le Dr GRASSET et son secrétaire général, le Dr AUBLANT, au cours des 13 mois de lutte constante entre l'Institut Pasteur et les Allemands au sujet de la réquisition de sérum pour l'armée allemande. En effet, les Allemands qui avaient semblé, au début, tenir compte des arguments scientifiques que nous leur opposions, étaient devenus de plus en plus pressants. Le Dr GRASSET est alors intervenu personnellement et a obtenu, par son attitude ferme, des résultats tangibles. [...] Son intervention a été d'un grand poids pour obtenir que l'Institut Pasteur ne prélève aucun sérum sur sa fabrication normale pour la population française et que les Allemands fournissent des chevaux devant être immunisés par eux" (AN 3W183, dossier 2, annexe 4 "résistance à l'Institut Pasteur").

⁷ Sur la notion de mémoire pastoriennne, voir S. LEGOUT, "La famille pastoriennne en observation : histoire et mémoire", *Histoire, Economie et Société* (2001), n°3, 359-353

⁸ Pour un historique de ces fonds, voir S. BARCELLINI, "Les Résistants dans l'œil de l'administration ou l'histoire du statut de combattant volontaire de la Résistance", *Guerre mondiales et conflits contemporains* (1995), n°178, 141-165

⁹ Agent P1 du réseau Prosper du *Special Operation Executives* (SOE) anglais dirigé par le colonel BUCKEMASTER du 1^{er} octobre 1942 au 1^{er} juillet 1943 puis P2 du 2 juillet 1943 au 21 avril 1945 (ABRSGM, dossier BALACHOWSKY). Il est médaillé de la Résistance avec rosette.

Les agents P0 étaient des agents occasionnels, les agents P1 des agents réguliers et les agents P2 des agents réguliers signant un engagement militaire et percevant une solde.

¹⁰ Agent P0 du réseau Jean Millet du SOE du 1^{er} mars au 30 septembre 1944 (ABRSGM, dossier BÉQUIGNON).

¹¹ Lié, sans indication de grade, au réseau Jade du 1^{er} septembre 1943 au 1^{er} juin 1944. A cette date, il entre dans le maquis Bayard implanté dans l'Yonne, sa région natale et organisé par le mouvement Libération Nord ; il y participe à plusieurs sabotages et coups de mains. Il est également agent P1 du réseau Jean-Marie du SOE du 1^{er} février au 31 mars 1944, puis agent P2 jusqu'au 30 septembre 1944. Il est médaillé de la Résistance (ABRSGM, dossier DELSAL).

¹² Agent P1 du réseau Vélites Thermopyles des Forces Françaises Combattantes (FFC) à partir du 1^{er} janvier 1941 (ABRSGM, dossier GRELET)

¹³ Membre du mouvement Libération Nord à partir de 1941, puis engagé comme médecin capitaine dans les FFI le 1^{er} août 1944 (ABRSGM, dossier JOUIN). Il est médaillé de la Résistance

¹⁴ Agent P1 du réseau Shelburne du 1^{er} janvier au 31 mars 1944 et agent P0 du réseau Cohors-Asturies des FFC du 1^{er} juin 1943 au 31 décembre 1943 puis du 1^{er} avril au 30 septembre 1944 (ABRSGM, dossier LWOFF). Il est médaillé de la Résistance.

¹⁵ Agent P1 du réseau SR Kléber (service central) de la France libre du 20 août 1940 au 30 septembre 1944. (ABRSGM, dossier MACHEBOEUF). Il est médaillé de la Résistance.

¹⁶ Pas d'attestation (du fait de son décès en 1947, donc avant la création de la carte de combattant volontaire de la Résistance) mais un questionnaire signalétique de 1944 indiquant son "ralliement au FFC à dater de mars 1943" en tant qu'adjoind au dépôt central matériel (ABRSGM, dossier NITTI). Il est médaillé de la Résistance.

¹⁷ Agent P2 du réseau Jean-Millet du SOE du 1^{er} mars au 30 septembre 1944 (ABRSGM, dossier PANTHIER).

¹⁸ Françoise GRUMBACH gagne, avec son mari, l'Afrique du Nord le 25 avril 1941. Elle s'affilie au réseau DickJones à partir de novembre 1942 et est médaillée de la Croix de Guerre (ABRSGM, dossier GRUMBACH, née BLOCH)

tante au service de la tuberculose, **Georges SANDOR**¹⁹, assistant au service de la tuberculose, **Michel BACKÈS**²⁰, boursier Roux, et Elie WOLLMAN²¹, boursier Roux à partir de 1942.

B. D'après les Archives de l'Institut Pasteur

Les archives militaires ne conservent cependant que des dossiers relatifs aux personnes ayant déposé une demande de carte de "combattant volontaire de la Résistance". Or, de nombreux Résistants n'ont, pour des raisons diverses, jamais déposé une telle demande. Nous avons donc choisi de compléter notre recensement des Pastoriens résistants en consultant les dossiers biographiques conservés par les Archives de l'Institut Pasteur. Cinq d'entre eux évoquent l'engagement dans la Résistance de Pastoriens²². Il s'agit de :

- **Augustin CHABAUD**, assistant au laboratoire de la lèpre du service de parasitologie dirigé par Emile ROUBAUD et Robert DESCHIENS, médaillé de la Résistance²³,
- **Michel CONGE**, boursier Roux en 1942, puis assistant au laboratoire de Federico NITTI au sein du service de chimie thérapeutique²⁴,
- **Robert-Olivier PRUDHOMME**²⁵, assistant au service de chimie microbienne dirigé par Pierre GRABAR,
- **Marcel RAYNAUD**, assistant à partir de 1942 au service des anaérobies²⁶ dirigé par André-Romain PRÉVOT,
- **Jean-André THOMAS**, chef de laboratoire au pavillon Pasteur de l'Institut du radium dirigé par Antoine LACASSAGNE jusqu'en février 1944 (date à laquelle il devient maître de conférence à la Sorbonne), médaillé de la Résistance²⁷.

C. D'après les Archives de la Préfecture de Police

La consultation de l'inventaire des dossiers des Renseignements généraux (RG) relatifs à des chercheurs de

l'Institut Pasteur nous a permis de trouver mention de la participation à la Résistance de **Robert DESCHIENS**, chef, à partir de 1941, du service de parasitologie²⁸.

Ces trois sources -archives militaires, dossiers biographiques des archives de l'Institut Pasteur et archives de la Préfecture de Police²⁹-, nous indiquent donc que 15 chercheurs pastoriens (sur un effectif scientifique total de l'ordre de 130 personnes en 1944) furent impliqués dans la Résistance, dont 13 pour lesquels on dispose de sources d'archives et 2 (Marcel RAYNAUD et Robert-Olivier PRUDHOMME) seulement de témoignages.

MODALITÉS D'ACTION DANS LA RÉSISTANCE

Que nous disent ces 13 fonds d'archives des modes d'action des Résistants pastoriens ? On peut distinguer au moins quatre types d'activité :

A. Dépôt pharmaceutique des FFI à l'Institut Pasteur

La première activité, bien connue de la mémoire pastorienn³⁰, est l'organisation d'un important dépôt pharmaceutique clandestin dans les caves de l'Institut Pasteur. Il fut créé en 1942 à la demande de Louis PASTEUR VALLERY-RADOT et de Paul MILLIEZ, son adjoint au sein du Service de Santé national de la Résistance (SSNR)³¹ et dirigé par Federico NITTI, assisté de trois de ses collaborateurs à l'Institut Pasteur (Michel CONGE, assistant ; Fernand BOYER, préparateur et François RIVOAL, garçon de laboratoire). Ses liaisons étaient assurées par un étudiant en médecine (SIMÉON) et Monsieur BOLLACK. Enfin, le pharmacien capitaine des troupes coloniales KERHARO y participa à partir de 1944. Selon une attestation de Jacques TRÉFOUËL datée du 9 avril 1945, "*le docteur NITTI n'avait pas*

¹⁹ Georges SANDOR est démobilisé à Lyon en août 1940 et ne regagne pas la zone Nord. Il s'engage comme médecin lieutenant dans un maquis FFI le 1er juillet 1944 et participe aux combats de libération de la Maurienne (ABRSGM, dossier Sandor)

²⁰ Michel BACKÈS est mobilisé en 1939 (AIP TRF DS3). Fait prisonnier, il s'évade en 1941 et rejoint Lyon où il est démobilisé le 26 octobre 1941 et travaille à la Faculté des Sciences. Après avoir échoué à organiser un groupe de résistance au sein d'un "chantier de jeunesse" à Valignay (Allier) il passe dans la clandestinité et devient agent de renseignement, avec grade de sergent, de l'Etat major national des FFI le 1er mai 1944, où il travaille sous la direction du commandant MALIVERT (pseudonyme de Jacques MONOD) (ABRSGM, dossier BACKÈS)

²¹ Licencié de l'hôpital de Toulouse en 1942 en application des lois raciales, Elie WOLLMAN prend contact avec l'armée secrète dans le Tarn et devient en juin 1944 médecin du maquis Patrice, puis médecin chef de la région d'Albi (entretien avec l'auteur)

²² Jacques TRÉFOUËL est médaillé de la Résistance (ALH, dossier TRÉFOUËL), mais les époux TRÉFOUËL n'ayant pas eu d'enfant, leur dossier n'est pas accessible

²³ Décret : 11/03/47 - JO : 27/03/47. Son appartenance à l'Armée des Volontaires est évoquée dans le discours célébrant son élévation à la dignité de Commandeur de la Légion d'Honneur à titre militaire (AIP IPO B-23)

²⁴ "Travaillait avec Federico NITTI au dépôt pharmaceutique des FFI" (AIP NIT)

²⁵ Engagé dans la Résistance en 1941" selon sa notice nécrologique (AIP BIO P).

²⁶ Membre de la Résistance au sein du groupe Maté selon sa notice nécrologique (AIP BIO R)

²⁷ Décret : 31/03/47 - JO : 31/08/47

²⁸ Membre du Front National des Médecins, selon une fiche des Renseignements généraux transmise à la Préfecture suite à sa proposition pour la Légion d'Honneur datée du 14 février 1947 (APP GA D13)

²⁹ Le dépouillement d'une quatrième source, les archives du Comité d'Histoire de la Seconde guerre mondiale (AN 72 AJ), constituées à partir de témoignages recueillis dans l'immédiat après-guerre et de documents versés par les acteurs de la Résistance n'a donné aucune autre indication supplémentaire, hormis la confirmation de l'appartenance de Norbert GRELET au réseau Vélites Thermopyles (AN 72 AJ 81) et de BALACHOWSKY au réseau Prosper (AN 72 AJ 39 et 63)

³⁰ L'organisation d'un dépôt de produits pharmaceutiques est ainsi évoquée dans l'hommage posthume à Federico NITTI (discours de J. TRÉFOUËL du 6 mars 1947), dans les mémoires de Louis PASTEUR VALLERY-RADOT (*Mémoires d'un non-conformiste*, GRASSET, 1966) et de Paul MILLIEZ (*Ce que je crois*, GRASSET, Paris, 1986), ou encore dans les *Souvenirs recueillis auprès de Monsieur A. DUFFAURE, chef du secrétariat de la Direction de l'Institut Pasteur de 1946 à 1964 et dictés par lui en 1980* (AIP BIO 6)

³¹ P. MILLIEZ, *Le Service de Santé National de la Résistance*, Editions médicales Flammarion, Paris, 1944 ; P. CANLORBE, *Le Service de Santé de la Résistance*, compte d'auteur, 1945 P. MILLIEZ n'était-il pas le président de ce service ?

un nom officiel d'emprunt mais il prenait le nom du docteur Morin dans des circonstances spéciales, telles que l'achat de stupéfiants au marché noir. À titre d'indication, la Pharmacie Centrale des Forces Françaises de l'Intérieur a livré, notamment dans les derniers mois, plus de 200.000 ampoules de sérum antitétanique et une tonne environ de sulfamide³². La proposition de médaille de la Résistance à Nitti rédigée par Paul MILLIEZ ainsi que son dossier des archives militaires confirment ces informations, sans toutefois donner plus de renseignements sur l'organisation et le fonctionnement de ce dépôt.

B. Renseignement

La seconde activité est le renseignement et l'action pour le compte des réseaux militaires de la France Libre ou du Royaume-Uni :

- Dans le premier groupe, on trouve Michel MACHEBOEUF, André LWOFF et Norbert GRELET, travaillant tous trois pour des réseaux dirigés par le Bureau Central de Renseignements et d'Action du colonel Passy.

- Dans le deuxième, Alfred BALACHOWSKY, Robert BÉQUIGNON, Jean-Louis DELSAL et René PANTHIER, qui opéraient pour le compte de réseaux formés par le SOE dirigé par le colonel BUCKEMASTER³³.

On sait ainsi que Michel MACHEBOEUF fournit des "renseignements précieux sur les travaux allemands dans le domaine de la guerre bactériologique"³⁴. André LWOFF³⁵ hébergea 4 aviateurs américains en 1944³⁶ et servit de boîte aux lettres et d'agent de renseignement pour la région Île de France et Normandie dans le réseau Cohors Asturies dirigé par Jean CAVAILLÈS, puis par Jean GOSSET. Alexandre BALACHOWSKY était chef de secteur du réseau Prosper et organisait la réception de parachutages d'armes dans les environs de Grignon (Yvelines)³⁷. René PANTHIER, assisté de Robert BÉQUIGNON, mena des activités comparables³⁸ au sein du réseau Jean Millet.

C. Propagande

La troisième activité est la propagande, menée par les mouvements de Résistance : Front National des Médecins dont étaient membres Robert DESCHIENS et Michel MACHEBOEUF, ce

dernier faisant partie du comité de rédaction du journal clandestin *Le Médecin français*³⁹ ; - Libération Nord, dont était membre Julien Pierre JOUIN ; - Armée des Volontaires éditant le journal clandestin *Pantagruel* en 1941, dont étaient membres Augustin CHABAUD et René PANTHIER⁴⁰. André LWOFF participa, lui aussi, à la diffusion de cette presse clandestine⁴¹.

D. Soins médicaux et pseudo médicaux

La quatrième activité est le soin ou l'hébergement des blessés, ainsi que l'aide aux réfractaires du STO et aux victimes de la répression, pour lesquels les Pastoriens purent mettre à profit leurs compétences médicales et bactériologiques. Federico NITTI participa ainsi à "la fabrication de fromages contaminés à la fièvre de Malte pour faciliter l'accès des prisonniers de Fresnes à l'infirmerie et, par suite, à leur évasion"⁴² tandis que Julien Pierre JOUIN "a permis à un prisonnier anglais, incarcéré à Drancy, de se faire réformer en lui procurant des cultures de BK que celui-ci mélangea à ses crachats, de même qu'à un certain nombre de prisonniers"⁴³ [sic]. Robert DESCHIENS et Julien Pierre JOUIN rédigèrent de faux certificats médicaux pour les requis du STO. Ce dernier organisa également avec Robert BÉQUIGNON, qui travaillait dans le service de la rage, "une organisation qui simulait un traitement de la rage et empêchait ainsi les ouvriers en permission de repartir".

UN INSTITUT RÉSISTANT ?

La mémoire pastorienne cite trois principaux faits de résistance au sein de l'Institut : le soutien à ses membres engagés dans la Résistance et l'installation au sein de l'Institut d'un dépôt pharmaceutique clandestin ; la résistance passive et efficace à la fourniture de vaccins et de sérums et, enfin, la protection de son personnel contre le STO et les déportations. Examinons, pour chacun de ces trois points, ce que nous disent les archives.

A. Une couverture réelle des activités clandestines

Que savait la Direction de l'engagement dans la Résistance de plus du dixième des membres de son personnel scientifique ? Les témoignages d'après-guerre insistent sur le fait qu'elle couvrait la

³² AIP NIT

³³ Les noms de BALACHOWSKY et de PANTHIER figurent en effet dans les archives anglaises (PRO HS/9/78/11) comme agents des réseaux BUCKEMASTER, sans plus de précisions sur leurs activités.

³⁴ Mémoire de proposition pour la Médaille de la Résistance du 3 septembre 1945 (ACMR, dossier MACHEBOEUF). Cette activité s'inscrivait vraisemblablement dans son engagement dans le SR-Kléber, constitué à partir des réseaux de renseignement du SR Guerre. Voir l'article "SR Kléber" de Jean DELMAS dans F. Marcot (dir.) *Dictionnaire historique de la Résistance*, Robert Laffont, collection Bouquins, 2006

³⁵ ABRSGM, dossier LWOFF

³⁶ Vraisemblablement dans le cadre du réseau Shelburne, qui organisa, au premier semestre 1944, la prise en charge des aviateurs, leur logement à Paris, puis leur exfiltration depuis les côtes bretonnes. Voir l'article "Shelburne" de Christian BOUGEARD dans F. Marcot (dir.) *Dictionnaire historique de la Résistance*, Robert Laffont, collection Bouquins, 2006

³⁷ Procès-verbal d'audition d'Alfred BALACHOWSKY par le Lieutenant-colonel BADIN le 27 avril 1945 (AN 72 AJ 321)

³⁸ Archives de la famille PANTHIER

³⁹ Son nom figure parmi les 13 noms du comité de rédaction publiés en Une du numéro 27 d'octobre 1944, le premier à paraître de manière non clandestine.

⁴⁰ Archives de la famille PANTHIER

⁴¹ ABRSGM, dossier LWOFF

⁴² ACMR, dossier NITTI

⁴³ Attestation datée de 1952 d'Avignon-Carles, chef de Libération Nord pour le VIIème arrondissement de Paris (ABRSGM, dossier JOUIN).

constitution d'un stock de médicaments et de matériel sanitaire dans les sous-sols de l'Institut⁴⁴. Louis PASTEUR VALLERY-RADOT en aurait fait la demande à Jacques TRÉFOUËL, qui n'aurait mis que deux personnes dans la confiance : Alphonse DUFAURE, chef du secrétariat de la direction, et Noël BERNARD, sous-directeur. Il est donc clair que la Direction couvrait les activités clandestines de Federico NITTI et de Michel CONGE.

En revanche, Jacques TRÉFOUËL ne s'est jamais prévalu d'avoir protégé les activités clandestines de René PANTHIER et d'Alfred BALACHOWSKY, alors qu'un examen attentif des archives suggère que ce fut vraisemblablement le cas. En effet, René PANTHIER est envoyé précipitamment en mission en Algérie cinq jours après l'arrestation d'Augustin CHABAUD⁴⁵, dont il était l'adjoint au sein du groupe du XV^{ème} arrondissement de l'Armée des Volontaires. Il est donc très vraisemblable que cette mission scientifique ait également servi à "mettre au vert" René PANTHIER, menacé d'arrestation. Quant à BALACHOWSKY, il devait prendre ses fonctions de chef de laboratoire au 1^{er} septembre 1943, mais fut arrêté pour faits de résistance le 2 juillet. Selon un témoignage tardif de son épouse⁴⁶, J. TRÉFOUËL accepta de l'intégrer de manière à la fois anticipée et rétro-active aux cadres de l'Institut Pasteur à partir du 1^{er} juillet⁴⁷, dans l'espoir d'obtenir sa libération. La manœuvre échoua sur le moment, mais permit de sauver la vie à BALACHOWSKY qui fut transféré de Dora, où il était sur le point de mourir d'épuisement, au laboratoire de l'Institut SS de Recherche sur le Typhus de Buchenwald, où les conditions de détention étaient bien moins pénibles, précisément à cause de sa qualité de Pastorien⁴⁸.

Si elle n'était pas au courant, sauf pour la constitution d'un dépôt pharmaceutique sous la direction de NITTI, du détail des activités résistantes de son personnel et en ignorait même, sans doute, certains aspects (ce qui semble *a posteriori* normal pour des activités clandestines), la direction de l'Institut a donc clairement couvert la Résistance qui s'exerçait en son sein.

B. Une résistance passive réelle, mais qui n'empêcha pas les livraisons à l'occupant

Le problème de la résistance passive à la fourniture de vaccins aux Allemands est plus complexe, car il recouvre deux cas différents : la fourniture à la Wehrmacht de vaccins contre le typhus ; et la fourniture de sérum contre la diphtérie et d'autres produits pharmaceutiques aux usines Behring de Leverkusen.

• Dans le cas du vaccin contre le typhus, la mémoire pastorienne insiste sur le fait que la production de ce vaccin fut mise à l'abri des autorités d'occupation par la création d'un centre de production en zone Sud⁴⁹. "La production de vaccin anti-rickettsie fut transférée à Laroche-Beaulieu en zone libre et soustraite à l'occupant qui en réclamait le bénéfice" déclare, par exemple, Louis AUBLANT dans son hommage funèbre à Jacques TRÉFOUËL⁵⁰. Cette assertion est à la fois juste et incomplète. Certes, la création de l'annexe de Laroche-Beaulieu, qui nécessita de vaincre mille difficultés techniques en ces temps de pénurie, permit la mise en route en mai 1943 d'un second centre de production du vaccin, venant s'ajouter à celui de Paris. Cette création ne fut cependant pas clandestine, puisque les plus hautes autorités françaises en furent informées⁵¹, ainsi que les autorités d'occupation⁵². René DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, natif du Périgord et qui fut, en tant que Secrétaire général de l'Institut Pasteur, la cheville ouvrière de la construction de Laroche-Beaulieu, le reconnaît lui-même dans ses mémoires⁵³, en écrivant "Pendant que nous organisons cette Annexe, j'eus un jour la désagréable surprise de voir arriver à Laroche-Beaulieu un membre de la Gestapo et un Commissaire de Police qui, à la suite d'une dénonciation, venaient pour m'arrêter. Le motif était grave : détournement de produits destinés à l'armée allemande". DUJARRIC DE LA RIVIÈRE raconte s'en être tiré en montrant qu'aucun vaccin n'était encore produit, mais l'anecdote souligne cependant que l'existence de cette annexe était bien connue de l'occupant.

⁴⁴ Louis PASTEUR VALLERY-RADOT (*Mémoires d'un non-conformiste*, GRASSET, 1966) et Paul MILLIEZ (*Ce que je crois*, GRASSET, Paris 1986 ou encore), dans les *Souvenirs recueillis auprès de Monsieur A. DUFAURE, chef du secrétariat de la direction de l'Institut Pasteur de 1946 à 1964 et dictés par lui en 1980* (AIP BIO 6).

⁴⁵ Lettre de Jacques TRÉFOUËL à Edmond SERGENT du 17 février 1942 (AIP IPO Alg1). PANTHIER embarque de Marseille le 7 mars 1942, en possession d'ordres de mission de AUBLANT, Secrétaire général à la Santé et de J. TRÉFOUËL (archives de la famille PANTHIER)

⁴⁶ "Je dînais avec Federico NITTI deux jours après [l'arrestation du 2 juillet] et lui parlais de la situation de mon mari [...] ; il me fixa un rendez-vous avec M. TRÉFOUËL [le directeur de l'Institut Pasteur] pour le 5 à 10h. Nous discutâmes tous les trois et il fut convenu qu'on nommerait mon mari à l'Institut Pasteur à "titre officieux", sans appointment pour moi. Je devais donner la démission de l'INRA de mon mari. Je lui fis savoir à Fresnes qu'il était nommé à Pasteur par un livre allemand sur lequel j'avais écrit : Alfred BALACHOWSKY - Institut Pasteur Paris-. Il était fou de joie [...]" (Lettre de Mme Emilie MORIN BALACHOWSKY à M. Jean DORST, 9 janvier 1984, AAS dossier BALACHOWSKY)

⁴⁷ Ce tour de passe-passe administratif est confirmé par la lettre de Bruno TROUVELOT, directeur de la station centrale de zoologie agricole (qui employait BALACHOWSKY) à Jacques TRÉFOUËL du 19 août 1943 et la réponse de Jacques TRÉFOUËL du 27 août 1943 (AAS dossier BALACHOWSKY)

⁴⁸ A. BALACHOWSKY, *déposition du 17 octobre 1946 au sujet des expériences et recherches faites sur le typhus exanthématique au camp de Buchenwald* (AIP LEP C1).

⁴⁹ Un récit en a été fait dans ces colonnes par Marcel LAMY, "Une épopée pasteurienne : l'annexe de Laroche-Beaulieu de 1941 à 1975", *Bulletin de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur* (2002), n° 173, 181-186

⁵⁰ *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* (1977) 7 : 23-27

⁵¹ Le château de Laroche-Beaulieu, qui appartenait à la Société Générale du Travail, et avait été saisi, fut mis à disposition de l'Institut Pasteur par l'Etat. Le Secrétariat d'Etat à la Guerre et le Secrétariat d'Etat à la Santé fournirent une partie de l'équipement. (AIP DIR SAN 1 et AIP DIR MIN 1)

⁵² TRÉFOUËL communique ainsi la liste du personnel de l'annexe de Laroche-Beaulieu au médecin général HAUBENREISSER, du Haut Commandement de la Wehrmacht en France, le 27 avril 1943, dans le cadre d'un courrier visant à établir la liste du personnel soumis au STO (AIP TRF DIR nc)

⁵³ R. DUJARRIC DE LA RIVIÈRE, *Souvenirs*, Pierre Fanlac, Périgueux, n.s.

Il n'en reste pas moins que la production de ce centre alla uniquement aux prisonniers de guerre français et aux autorités sanitaires du pays, ce qui correspondait au but initial de cette initiative. En revanche, la consultation des archives du service du typhus⁵⁴ à Paris, dirigé par Paul GIROUD, montre que la production du service parisien de vaccin anti-typhique fut en partie livrée à l'occupant. Après avoir reçu plusieurs échantillons de vaccins produits à l'Institut Pasteur⁵⁵, l'armée allemande se montra désireuse de s'approvisionner auprès de l'Institut dès le début de 1942. Malgré l'ordre initial donné par le gouvernement de Vichy de ne pas fournir l'armée d'occupation, les livraisons démarrèrent en avril 1942 et devinrent extrêmement régulières à partir d'octobre : 10 litres chaque semaine, conditionnés en ampoules. En 1944, l'Institut Pasteur était ainsi considéré comme un des fournisseurs attitrés de la Wehrmacht, puisqu'une même circulaire portant sur l'étiquetage des vaccins livrés est envoyée à tous ces laboratoires⁵⁶. Ces livraisons hebdomadaires se poursuivront jusqu'au 16 août 1944. Au total, l'Institut Pasteur a livré, durant la période de l'occupation, 1.039 litres de vaccin à l'armée allemande pour une valeur totale de 33 millions de francs⁵⁷ : soit 38 % de la production parisienne, le reste allant aux prisonniers de guerre français et aux autorités sanitaires nationales. Les archives du service du typhus de Laroche-Beaulieu n'ont pas été conservées mais un récapitulatif de mai 1944 indique une production totale, à cette date, de 1.920 litres⁵⁸. La production totale des deux services de l'Institut Pasteur s'élevait donc au début du mois de juin 1944 à 4.127 litres dont 1.039 litres livrés à la Wehrmacht, soit un quart.

• Dans le cas de la fourniture de sérums et vaccins aux établissements Behring, la mémoire pastorienne évoque une succession de ruses pour empêcher la livraison aux Allemands de sérums contre la diphtérie, produits à l'annexe de Garches “*Découragés, [par la mort des chevaux qu'ils avaient fournis pour produire le sérum] les Allemands prétendirent ne rien obtenir de l'Institut Pasteur*” écrit Alphonse DUFAURE. “*Les sérums produits à Garches furent réservés à nos populations*” écrit, de son côté, Louis AUBLANT. Cette affaire commence le

22 octobre 1941 lorsque Jacques TRÉFOUËL reçoit la visite d'émissaires des établissements Behring, une des principales usines allemandes de production de vaccins et sérums, venus présenter leurs propositions de collaboration avec l'Institut Pasteur. Durant cette rencontre, Gustav ZAHN, administrateur délégué des *Behringwerke* exprime une offre de collaboration, qui se présente, de manière typique en cet automne 1941, comme réciproque et volontaire⁵⁹, et passe une commande portant sur 1.000 litres de sérum antidiphtérique (de 1.000 à 2.000 unités/ml), 100 à 200 litres de sérum antitétanique à 10.000 u/ml, 1.000 litres d'anatoxine antidiphtérique à 40 u/ml de flocculation et 100 litres de sérum antivenimeux de cobra africain⁶⁰. Cette commande, qui devra être livrée en vrac, est présentée comme un “*essai*” laissant présager de commandes plus importantes, en particulier de “*vaccins antityphiques, anticholériques et antidysentériques*”.

Par une série de manœuvres dilatoires et grâce aux conseils de l'avocat international Pierre GIDE et à l'appui du Secrétariat d'Etat à la Santé, J. TRÉFOUËL parvient à repousser, sous des prétextes techniques, la conclusion de ces négociations. Ces manœuvres devenant trop évidentes, les établissements Behring changent de stratégie, en demandant que les livraisons soient faites à la Wehrmacht, laquelle traite directement avec le gouvernement de Vichy. Le 10 décembre 1942, le secrétaire d'Etat à la Santé Raymond GRASSET donne, sur sa demande, à J. TRÉFOUËL un “*ordre formel et écrit*” par lequel “*il substitue sa responsabilité à celle de l'Institut Pasteur*”⁶¹ d'accepter la commande, étant entendu que les chevaux nécessaires à cette production seront fournis par l'armée allemande.

Un événement imprévu va cependant différer le début de ces livraisons. Dès le 10 décembre 1942, 16 chevaux de réforme de l'Armée allemande arrivent à Garches, mais ils sont “*en mauvais état physiologique*”⁶². Au cours du mois de décembre, quelques 170 chevaux arrivent, tous dans un “*très mauvais état sanitaire*”⁶³. Début janvier, une grave épidémie, apportée par les chevaux allemands, éclate dans la cavalerie de Garches. Des 203 chevaux

⁵⁴ AIP DIR SER 23

⁵⁵ Les premières livraisons, portant sur de petites quantités, se font le 25 novembre 1941

⁵⁶ Lettre du 18 juillet 1944 du *Chef des Wehrmachtsanitätswesens* de l'*Oberkommando der Wehrmacht* à l'*Asid Serum Institut* de Berlin, au *Behringwerke IG Farben Industrie* de Marburg, à l'*Institut für Fleckfieber und Virusforschung OKH* de Cracovie, au *Robert Koch Institut* de Berlin, au *Sächsisches Serumwerk* de Dresde, à *Schering AG* de Berlin, au *Staatliches Institut für experimentelle Therapie* de Frankfurt am Main et au *Pasteur Institut*, Paris (AIP TRF12)

⁵⁷ Les 92 bordereaux de livraison hebdomadaire sont conservés dans AIP DIR SER 23. Il est cependant probable que toutes ces factures n'aient pas été réglées, en particulier celles correspondant aux dernières livraisons faites durant l'été 1944. On peut prendre cependant pour fiable le chiffre de 27.701.975 de francs (plus 609.293 F d'intérêts), qui figure sur une note anonyme du 30 avril 1944 et marquée au crayon “typhus. Tr. d'occup”, visée par l'économiste de l'Institut Pasteur le 6 mai 1944. Cette somme a été répartie en achats de bons du trésor pour 17 millions et en versements à l'Institut Pasteur (2,7 millions en 1943 et 8,3 millions en 1944)

⁵⁸ AIP DUJ C1

⁵⁹ “*M. ZAHN n'a pas voulu omettre de préciser que ces propositions ont été faites dans l'esprit d'une réciprocité absolue et d'accord avec les services des Ministères compétents du Gouvernement du Reich*” Lettre du 22 octobre 1941 de la Société pour l'Importation des Matière colorantes Colorants et de Produits Chimiques (SOPI), qui fait l'intermédiaire entre l'Institut Pasteur et les *Behringwerke*, à la direction de l'Institut Pasteur (AIP DIR ETR1)

⁶⁰ Lettre du 22 octobre 1941 de la SOPI à la Direction de l'Institut Pasteur ; lettre du 23 décembre 1941 des *Behringwerke* de Leverkusen à la Direction de l'Institut Pasteur (AIP DIR ETR1). Pour apprécier l'ampleur considérable de cette commande, il suffit de rappeler qu'en 1938, la production de l'Institut Pasteur était de 701 litres de sérum antidiphtérique à 1.000 et 2.000 unités, 464 litres de sérum anti-tétanique à 1.000 unités, 3.443 litres d'anatoxine diphtérique et 56 litres de sérum antivenimeux de cobra.

⁶¹ Lettre du 10 décembre 1942 du Secrétaire d'Etat à la Famille et à la Santé GRASSET à Jacques TRÉFOUËL (AIP DIR ETR1)

⁶² Lettre du 14 décembre 1942 de Jacques TRÉFOUËL au médecin-colonel GESCHKE (IP DIR ETR1)

⁶³ Lettre du 31 décembre 1942 de Jacques TRÉFOUËL au médecin-colonel GESCHKE (AIP DIR ETR1)

fournis par l'armée allemande, seuls 6 ont pu être utilisés à la production de sérum et les autres sont morts dans les mois qui ont suivi leur arrivée. Alors que le taux de mortalité des chevaux immunisés était de 47% en 1941 et 1942 (et qu'il était, en moyenne, limité à 38% avant-guerre), il atteint 61% en 1943 et 1944 et les effectifs de la cavalerie de Garches fondent : 357 chevaux en août 1943, 273 en novembre, 219 en juillet 1944. Inquiètes, ou suspicieuses, les autorités allemandes demandent des comptes à l'Institut Pasteur. Un rapport bimensuel sur "*la situation des chevaux producteurs de sérum antidiphthérique destiné à l'Allemagne*" est en effet envoyé à plusieurs officiers allemands par Jacques TRÉFOUËL à partir du début de l'année 1944⁶⁴. En dépit de ces difficultés (doublées de graves problèmes techniques pour la production de la toxine diphthérique à Paris⁶⁵) qui ne sont résolues qu'à la fin de 1943 et d'un conflit de plus en plus violent entre la direction parisienne et celle de l'annexe de Garches, la production de sérum anti-diphthérique à destination de l'Allemagne débute dès janvier 1943, vraisemblablement en utilisant les chevaux de Garches, et non ceux fournis par les Allemands⁶⁶.

Dans une lettre au juge instruisant le procès en Haute Cour de Justice de Raymond GRASSET, J. TRÉFOUËL, affirmera que seulement 10 litres de sérum à 10.000 u/ml et 50 litres de sérum à 5.000 u/ml ont été livrés aux Allemands⁶⁷. Ces chiffres sont considérablement minimisés car un récapitulatif des "*livraisons aux troupes d'occupation*" indique la fourniture de 1104 litres de sérum de différents titrages en 1943⁶⁸ et de 378 litres en 1944 ainsi que de 220 litres de sérum anti-gangréneux en 1943. Sans l'épidémie qui décima les chevaux livrés par la Wehrmacht, et qui fut la conséquence de la désorganisation des services vétérinaires allemands⁶⁹ plus que d'une action de résistance passive⁷⁰, il est probable que ces volumes (représentant environ 15% de la production pour ces deux années) eussent été bien plus considérables.

Organisée avec la complicité du Secrétariat d'Etat à la Santé jusqu'à la fin de 1942, la résistance passive de l'Institut Pasteur à

la livraison à l'occupant de vaccins contre le typhus et de sérum contre la diphtérie fut donc réelle, mais elle n'obtint pas des succès aussi flagrants que l'affirma la Direction à la Libération.

C. Une lutte efficace contre le STO

Dernier fait de résistance attribué par la mémoire pastorienne à la direction de J. TRÉFOUËL : la préservation de la déportation en Allemagne, dans le cadre du STO, principalement les jeunes hommes travaillant comme salariés de l'Institut Pasteur. Les archives sont sur ce point assez laconiques. On ignore par quel moyen J. TRÉFOUËL est parvenu à préserver le personnel, dont il a dûment transmis la liste aux autorités d'occupation lorsque celles-ci l'exigèrent. Une lettre de J. TRÉFOUËL au médecin général HAUBENREISSER datée du 27 avril 1943⁷¹ indique en effet que, sur 14 personnes concernées par le STO, 4 disposent d'un document officiel des Autorités allemandes régularisant leur situation, 3 d'une attestation du Secrétariat d'Etat à la production industrielle, 6 sont recensées et 1 n'a pas été recensée. Il est probable que des faux certificats médicaux émis par les médecins de l'Institut Pasteur engagés dans la Résistance y aidèrent. Quoi qu'il en soit, il semble qu'aucun salarié de l'Institut n'ait été soumis au STO⁷². Enfin, J. TRÉFOUËL intervint auprès des autorités allemandes et françaises⁷³ chaque fois que des Pastoriens furent arrêtés pour faits de résistance (Augustin CHABAUD et Alfred BALACHOWSKY) ou en raison de leurs origines juives (Colette JERAMEC, Nadia ROUKHELMAN et les époux WOLLMAN ; voir encadré).

LA RÉSISTANCE À L'INSTITUT PASTEUR : UNE TENTATIVE DE RÉCIT

Nous concluons en tentant de reconstruire, à partir des éléments d'archives à notre disposition, la chronologie de la résistance à l'Institut Pasteur. Un tel récit doit bien entendu être pris avec circonspection, vu le caractère parcellaire de la documentation sur lequel il repose.

⁶⁴ Liasse de lettres de Jacques TRÉFOUËL aux médecins-colonels GESCHKE et SCHMIDT, ainsi qu'à un vétérinaire allemand (AIP DIR ETR1). La dernière de ces lettres est datée du 16 août 1944, une semaine avant la libération de Paris

⁶⁵ Sur la production et sur la consommation du sérum antidiphthérique dans les temps présents, mémoire de Gaston RAMON communiqué à la direction de l'Institut Pasteur (Jacques TRÉFOUËL, Noël Bernard et René DUJARRIC DE LA RIVIÈRE) et au Ministère de la Santé (AIP DIR SER 28)

⁶⁶ Plusieurs courriers de Jacques TRÉFOUËL à Gaston RAMON (AIP DIR SER 28) de cette période relèvent en effet que la moitié de l'effectif de Garches sert à la production du sérum à destination de l'Allemagne.

⁶⁷ AIP TRF12

⁶⁸ Dont 50 litres à 10.000 unités ou plus et 589 litres à 5.000 unités

⁶⁹ Les premières livraisons en décembre 1943 se font à la gare de Sèvres / Saint-Cloud, et non à Garches, ce qui complique le transfert des animaux en cet hiver rigoureux. Les chevaux ne sont accompagnés d'aucun document sanitaire, et rien n'a été prévu pour récupérer les animaux impropres à la production de sérum diphthérique et qui encombrant les écuries de Garches. De plus, les chevaux n'ont pas été vaccinés contre le tétanos, ce qui les rend inaptes à la production d'unités de sérum anti-tétanique pourtant commandées par l'armée allemande

⁷⁰ Dans sa déposition en faveur de Raymond GRASSET, J. TRÉFOUËL fit valoir que la fourniture de chevaux par les Allemands présentait "*l'avantage de :*

a) ne pas prélever sur les stocks français ;

b) de nécessiter un temps considérable pour que la cavalerie fournie par les Allemands puisse donner un sérum possédant les unités antitoxiques suffisantes

c) de retarder considérablement cette production de sérum laissant courir à ces chevaux tous les risques de l'immunisation [...] En fait, sur 200 chevaux fournis, une vingtaine seulement survivaient au moment de la Libération. Ils ont fourni une quantité minime de sérum" (AN 3W183, dossier 2, annexe 4 "résistance à l'Institut Pasteur")

⁷¹ AIP DIR PER 1

⁷² Notons cependant que, dans un discours au personnel de Garches du 9 octobre 1944, J. TRÉFOUËL déclare, en faisant le point de la situation "*si personne n'a subi la déportation et si nos prisonniers étaient là, trois des nôtres manquent à l'appel : CHENNEBAULT, BLONDIN et VÉRITÉ, et malgré nos incessantes démarches nous n'avons pu les arracher aux géoles allemandes*" [sic]. (AIP DIR OFF 1) S'agit-il de jeunes hommes requis pour le STO ? De prisonniers de guerre de 1940 n'ayant pas été libérés ? Ou de Résistants incarcérés ?

⁷³ AIP DIR PER 1

Jusqu'à la fin de 1941, la résistance est le fait d'individus isolés, coupés de Londres et de la France Libre, et qui cherchent des moyens d'agir. En l'absence, à notre connaissance, d'organisation communiste au sein de l'Institut qui aurait pu servir, comme ce fut le cas au Collège de France, de noyau initial de Résistance, les Pastoriens qui cherchaient à agir contre l'Occupant rejoignent des organisations diverses, au hasard de leurs relations. Louis PASTEUR VALLERY-RADOT devient ainsi membre de l'Organisation Civile et Militaire qui recrutait principalement parmi les membres de la haute bourgeoisie. Augustin CHABAUD s'affilie de son côté à l'Armée des Volontaires, et prend pour adjoint à ses fonctions de chef de l'organisation pour le XV^{ème} arrondissement son grand ami René PANTHIER⁷⁴. L'arrestation de CHABAUD le 12 février 1942⁷⁵, venant après le décès, sous la torture en décembre 1941, de Fernand HOLWECK, chef de travaux au laboratoire Curie de l'Institut du radium, révèle à ce monde naissant de la Résistance scientifique les dangers encourus, et sans doute aussi les risques du double jeu que mène alors la direction avec les autorités allemandes qui la presse de les fournir en sérums et vaccins. J. TRÉFOUËL envoie donc PANTHIER en mission en Algérie.

Durant l'année 1942, l'activité résistante prend une ampleur nouvelle, avec une ébauche de structuration d'une résistance médicale autour de deux organisations. D'un côté, le SSNR, animé par Louis PASTEUR VALLERY-RADOT, qui demande à Jacques TRÉFOUËL de créer au sein de l'Institut un dépôt de matériel médical. La mission est confiée à Federico NITTI (membre du comité directeur du SSNR⁷⁶), aux convictions antifascistes bien connues⁷⁷ et qui se trouve être un proche ami du directeur⁷⁸; de l'autre, dans la mouvance communiste, le service de santé des FTP et le Front National des Médecins auquel s'affilient Michel MACHEBOEUF, de retour de Bordeaux, et Robert DESCHIENS. André LWOFF devient de son côté agent du réseau Cohors-Asturies tandis que de jeunes chercheurs qui viennent d'arriver à l'Institut comme Marcel RAYNAUD, Julien Pierre JOUIN ou Michel CONGE s'impliquent à leur tour dans différentes organisations de la Résistance.

L'année 1943 connaît à la fois un renforcement de la Résistance et la multiplication des coups durs. La structuration clandestine a progressé, avec la constitution en octobre 1943 d'un

Comité médical de la Résistance⁷⁹, présidé par Louis Pasteur VALLEY-RADOT et co-présidé par Robert DEBRÉ, membre de l'Assemblée de l'Institut, qui devient également président du Front National des Médecins en décembre. Le jeune Norbert GRELET, qui a été recruté dans le réseau Vélites Thermopyles par son professeur à l'École Normale Supérieure Raymond CROLAND⁸⁰, proche d'André LWOFF, entre à l'Institut Pasteur mais Alfred BALACHOWSKY, qui aurait dû prendre fonction en septembre dans le service de parasitologie, est arrêté et déporté. Louis PASTEUR VALLERY-RADOT échappe de son côté de justesse à l'arrestation et doit passer dans la clandestinité en septembre, ce qui place la présidence du Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur entre les mains du vice-président Emmanuel LECLAINCHE, nettement moins hostile à l'occupant que son prédécesseur⁸¹. Les manœuvres dilatoires de la direction visant à éviter de livrer sérums et vaccins à l'occupant ne font plus illusion et l'Institut doit se résigner à des livraisons de plus en plus importantes de vaccin contre le typhus et de sérum anti-diphthérique. La menace du départ au STO d'une partie du personnel, principalement technique, se fait de plus en plus forte. Enfin, les arrestations de Colette JERAMEC puis des époux WOLLMAN en décembre 1943 (voir encadré), frappent l'Institut en montrant qu'il n'est plus considéré comme un sanctuaire, que ce soit par l'occupant ou par la police française qui le supplée.

C'est sans doute durant le premier semestre de 1944, avec la multiplication des maquis, que le dépôt central de matériel médical joue le rôle le plus important, même si nous manquons à ce sujet de sources. L'aide aux réfractaires du STO et l'accueil des personnes pourchassées se développent. René PANTHIER, de retour en zone Nord où il recrute son ami Robert BÉQUIGNON⁸², et Jean-Louis DELSAL deviennent agents P2 de réseaux anglais, ce qui laisse à penser qu'ils doivent abandonner leur travail à l'Institut pour se consacrer à plein temps à leurs activités clandestines. René PANTHIER participe ainsi à la préparation de terrains de parachutage pour les troupes alliées et à la collecte de renseignements sur les bases de départ de V1. Durant la Libération de Paris, Michel MACHEBOEUF (qui sera blessé d'une balle à la cuisse), Julien Pierre JOUIN (qui s'engage comme médecin dans les FFI en août), André LWOFF (officier des services techniques du Deuxième Bureau à partir de juin 1944) et

⁷⁴ Notes accompagnant la demande de carte du combattant (Archives personnelles de la famille PANTHIER)

⁷⁵ Qui conduit J. TRÉFOUËL à engager l'avocat Jehan BURGUBURU pour tenter d'obtenir sa libération. Ce dernier informe J. TRÉFOUËL qu'il est incarcéré à la prison de Fresnes, puis "transféré en un lieu qui n'a pu nous être indiqué" en novembre (AIP DIR Per 1). CHABAUD est déporté en Allemagne, mais survit aux différents camps (Grossen-Rosen, Dora, Ravensbruck) où il est successivement interné (AIP IPO B23)

⁷⁶ ACMR, dossier NITTI

⁷⁷ Il est le fils de Francesco NITTI réfugié en France et dernier Président du Conseil italien avant l'arrivée de Mussolini au pouvoir, et rejoindra le PCF à la Libération.

⁷⁸ Comme en témoigne le ton familier -tutoiement, complicité, demande de nouvelles familiales- de leur correspondance

⁷⁹ A. SIMONIN, "Le Comité Médical de la résistance : un succès différé" in A. Prost (dir) Pour une histoire sociale de la Résistance, *Le Mouvement social* (1997) pp 159-178

⁸⁰ Témoignage de Pierre PIGANIOL, liquidateur du réseau Vélites Thermopyles, recueilli par l'auteur, et confirmé par le témoignage de Mercier, agent du réseau, recueilli dans l'immédiat après-guerre par les enquêteurs du Comité d'Histoire de la Seconde Guerre mondiale (AN 72 AJ 81)

⁸¹ Il quittera le Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur en septembre 1944 après avoir été mis en cause par le Comité de Libération.

⁸² C'est du moins ce que suggère la concomitance de leur date d'engagement dans le réseau (1^{er} mars 1944), seul exemple de participation de deux Pastoriens au même réseau, contrairement au règles, formelles mais peu respectées, de cloisonnement.

sans doute d'autres médecins de l'Institut prennent une part active aux combats. Peu après à la Libération, 8 des 15 chercheurs résistants que nous avons évoqués (mais dont il ne reste que 12 à l'Institut, Jean-André THOMAS étant parti à la Sorbonne et Augustin CHABAUD et Alexandre BALACHOWSKY étant déportés en Allemagne) participeront au Comité de Libération⁸³ qui se chargera de la délicate tâche de l'épuration de l'Institut.

On aura noté dans cette esquisse de récit, le rôle joué par les relations amicales, souvent constituées avant-guerre, dans la formation des groupes de Résistance⁸⁴. Le duo inséparable⁸⁵ formé par CHABAUD et PANTHIER (qui font partie de la même promotion de boursiers Roux et sont internes ensemble à l'Hôpital Pasteur) ainsi sans doute que BÉQUIGNON, les deux premiers s'engageant dans l'Armée des Volontaires puis les deux derniers dans le réseau Jean Millet, en est un exemple. La proximité amicale entre BALACHOWSKY et MACHEBOEUF⁸⁷ ou entre TRÉFOUËL et NITTI en sont deux autres. C'est aussi sans doute ainsi que l'on peut expliquer la concentration de l'activité résistante au sein de l'Institut dans un très petit nombre de services : le rez-de-chaussée du bâtiment du 28 rue du Docteur Roux, où s'est installée la direction en 1941, avec, dans une aile, le service de chimie biologique (MACHEBOEUF, DELSAL, ainsi que Pierre REBEYROTTE⁸⁸) et le laboratoire de chimie microbienne (PRUDHOMME) et dans une autre, le service de chimie thérapeutique (CONGE, JOUIN et NITTI, qui recrute son "fidèle ami" et préparateur, Fernand BOYER) et enfin André LWOFF dans son légendaire grenier, que fréquentait déjà Jacques MONOD⁸⁹ ; le rez-de-chaussée du bâtiment du 25 rue du Dr Roux, avec BÉQUIGNON, au service de la rage, et PANTHIER, au service du typhus ; et enfin le groupe de service de parasitologie, installé rue Falguière avec DESCHIENS, CHABAUD et BALACHOWSKY. A l'inverse, on ne dispose d'aucun indice d'une

activité résistante au sein de services importants, comme celui de la tuberculose ou l'annexe de Garches.

Plus que d'un institut résistant, il conviendrait donc de parler d'un institut abritant, avec la complicité active de sa direction, plusieurs noyaux de résistance distincts.

MOTS-CLÉS : vaccin ; Seconde Guerre mondiale ; Vichy ; hygiène ; typhus ; diphtérie

KEYWORDS: vaccine, Second World War, Vichy, hygiene, typhus, diphtheria.

ABSTRACT

The life of the Pasteur Institute during the four years of German occupation during the Second World War is poorly known. The present study deals with one of its aspects: the participation of the Institute researchers to the underground resistance. Our approach was to compare archival documents to the mythical memory of this period, as told by its witnesses. We show that at least 11 % of the scientists of the Institute were members of the various resistance organisations. Their underground activities, including the organisation of a medical depository in the cellars of the laboratories, were covered by the direction of the Institute. However, despite its efforts, the direction turned out to be unable to prevent the purchase of significant amounts of vaccines and serums to the Germans.

⁸³ "Ce comité est composé par des membres scientifiques ou employés, ayant milité dans les formations de la Résistance et par des personnalités connues pour leur courage, leur dignité, et leur sentiment patriotique". Il est formé de Maurice LEMOIGNE, Pauline RAMART, Joseph MAGROU, Jean LOISELEUR, Federico NITTI, Charles TRUCHE, André STAUB, Paul JEANTET, André LWOFF, Robert BÉQUIGNON, René PANTHIER, Jean VIEUCHANGE, Julien-Pierre JOUIN, Robert-Olivier PRUDHOMME, René LAMY, Michel CONGE, Norbert GRELET et Robert WAHL. (Note anonyme "Comité d'épuration de l'Institut Pasteur", 18 septembre 1944. AIP DUJ C3)

⁸⁴ Voir à ce sujet Fabienne FEDERINI, *Ecrire ou combattre. Des intellectuels prennent les armes (1942-1944)*, La Découverte, Paris, 2006

⁸⁵ Selon le terme de Jean-Jacques PANTHIER

⁸⁶ Les archives de la famille PANTHIER montrent en effet une grande proximité amicale entre BÉQUIGNON et PANTHIER après guerre, mais on ignore si c'était aussi le cas avant-guerre.

⁸⁷ Dans ses Titres et travaux scientifiques de 1967, Alfred BALACHOWSKY écrit "Parmi les familiers de nos réunions [à la société philomatique], je citerai entre bien d'autres collègues, les noms de Michel MACHEBOEUF [...] M. et Mme TRÉFOUËL". Laurent CHAUVENC, petit-fils de Michel MACHEBOEUF, nous indique également que les familles BALACHOWSKY et MACHEBOEUF se fréquentaient avant-guerre à Bordeaux.

⁸⁸ Préparateur au service de chimie biologique. Il s'est engagé dans la 2^{ème} DB après la Libération de Paris et aurait participé à la Résistance (témoignage de Madeleine BRUNERIE, secrétaire de Michel MACHEBOEUF à partir de 1946), mais nous sommes sans information supplémentaire.

⁸⁹ Membre de la Résistance universitaire dès 1941, Jacques MONOD était membre de l'État-Major des Francs Tireurs et Partisans (FTP).

Le sort tragique d'Eugène WOLLMAN, chef du service du bactériophage, et de son épouse et collaboratrice, Elisabeth, arrêtés en décembre 1943 et assassinés à Auschwitz est bien connu des Pastoriens. Une plaque en mémoire de ces deux chercheurs est apposée depuis 1969 dans la grande galerie du bâtiment du Musée Pasteur. Des 11 membres du personnel scientifique de l'I.P. considérés comme juifs par le statut du 3 octobre 1940, sept (Françoise GRUMBACH, Georges CANETTI et Georges SANDOR, assistants au service de la tuberculose, Robert WAHL assistant au service du bactériophage, Michel BARDACH, assistant au service d'immunologie, Rachel SCHOEN, chef de laboratoire hors classe au service de la syphilis et des ultravirus, et Marcel LÉVY-BRUHL, assistant hors classe au service d'hygiène expérimentale) purent cependant fuir la zone occupée, avec la complicité de la Direction de l'Institut, qui maintint un contact régulier avec ses proscrits. Dans une lettre de 1945, J. TRÉFOUËL remercie en effet un certain docteur DEQUIDT, domicilié 40 rue Marboeuf à Paris, *“pour les dossiers de correspondance avec nos israélites de zone dite “libre” que vous avez bien voulu me faire remettre. Je profite de l'occasion qui m'est offerte pour vous remercier du précieux concours que vous nous avez apporté pendant la difficile période de l'Occupation. Vous n'avez pas craint d'accepter le risque d'être notre intermédiaire, pour donner régulièrement les traitements de nos malheureux collègues pourchassés par la Gestapo”*⁹⁰. De par son statut de Fondation privée, l'Institut Pasteur se trouvait certes, contrairement aux autres institutions scientifiques françaises, dans une large mesure à l'abri de l'arsenal législatif visant à exclure les Juifs, en particulier de la fonction publique. C'est ce qui explique que 4 autres Pastoriens purent rester à Paris durant la totalité de l'Occupation, et continuer à travailler à l'Institut : Colette JERAMEC, chef de laboratoire au service de microbie technique, Nadia ROUKHELMAN, assistante au service des fermentations, ainsi que les époux WOLLMAN. Tous quatre furent arrêtés et les interventions multiples de J. TRÉFOUËL pour obtenir leur libération échouèrent. Les époux WOLLMAN et Nadia ROUKHELMAN, aujourd'hui oubliée de la mémoire pastorienne, périrent à Auschwitz, Colette JERAMEC n'ayant, semble-t-il, pu être sauvée que par l'intervention de son premier mari, l'écrivain collaborateur Pierre DRIEU LA ROCHELLE.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAS : Archives de l'Académie des Sciences

ABRSGM : Archives militaires “Bureau Résistance et Seconde Guerre mondiale des Archives militaires”

ACMR : Archives de la Commission de la Médaille de la Résistance

AIP : Archives de l'Institut Pasteur

ALH : Archives de la Légion d'Honneur

AN : Archives nationales

APP : Archives de la Préfecture de Police de Paris

PRO : Public Record Office

REMERCIEMENTS

Je remercie tout particulièrement Stéphane KRAXNER, directeur du service des archives de l'Institut Pasteur, et son collaborateur Daniel DEMELLIER pour leur aide inestimable dans la documentation nécessaire à ce travail, ainsi que François RODHAIN, président du Comité Scientifique des archives de l'Institut Pasteur, pour m'avoir permis de consulter, par dérogation, les fonds de la direction Jacques TRÉFOUËL. Je remercie Laurent CHAUVEINC, petit-fils de Michel MACHEBOEUF, Patrizia NITTI, fille de Federico NITTI, et Jean-Jacques PANTHIER, fils de René PANTHIER pour m'avoir permis d'accéder à leurs archives familiales. Je remercie enfin Elie WOLLMAN, dont les très riches souvenirs m'ont permis d'éclairer la compréhension de nombre de pièces d'archives.

NDLR :

Docteur en biologie et journaliste scientifique, l'auteur qui travaille à un doctorat d'histoire contemporaine à l'Université Paris VII consacré à “L'Institut Pasteur entre 1934 et 1945”, serait heureux de recueillir des témoignages ou des archives familiales sur tout aspect de la vie de l'Institut durant cette période.

⁹⁰ AIP TRF 12.

VIE DE L'ASSOCIATION

I. VIE DES COMMISSIONS

A. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 6 septembre 2007, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association :

- Corentine ALAUZET, pharmacien, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Sébastien ALLIX, ingénieur, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Laurent ARFI, vétérinaire, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Omar AROUNA, pharmacien de nationalité nigérienne, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Frédéric BEAU, médecin, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Souad BELLACHE, ingénieur de nationalité algérienne, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Jérôme CAZAUX, vétérinaire, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Souahilo DOSSO, médecin de nationalité ivoirienne, cours "Circulation des agents infectieux & maîtrise du risque" (2007),
- Karam FARBA, pharmacien de nationalité sénégalaise, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Carine GARCIA-MEJL, Pharmacien, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Anastasia GIOTI, scientifique de nationalité grecque, cours "Informatique en biologie" (2007),
- Thomas GUILLARD, pharmacien, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Pitchaki HEMOU, médecin de nationalité franco-togolaise, cours "Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales" et "pharmaco-épidémiologie" (2003),
- Boughyatou KA, médecin de nationalité sénégalaise, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Marie KEMPF, pharmacien, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Vincent LEYMARIE, médecin, cours "Mycologie médicale" (1996),
- Basma MENIF, médecin de nationalité tunisienne, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Christian MOUALA, médecin, cours "Pharmaco-épidémiologie et maîtrise du risque" (2005) et ancien Externe de l'Hôpital Pasteur (1996),
- Evelien NIJSSEN, scientifique de nationalité néerlandaise, cours "Microbiologie générale" 2006,
- Hassania QUICHOTE, ingénieur de nationalité marocaine, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Al Habib Omar SAID TOHIR, scientifique de nationalité comorienne, cours "Essais cliniques & maladies infectieuses et tropicales" (2007),

- Maha SALAMEH, pharmacien de nationalité syrienne, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Ana TEIXEIRA-MECHIN, scientifique, cours "Bactériologie médicale" (2007),
- Michael TREILLES, vétérinaire, cours "Bactériologie médicale" (2007).

B. DÉLÉGATION DE L'AAEIP AU BRÉSIL

Nos collègues brésiliens se sont réunis le 20 août dernier à l'auditorium du pavillon Arthur Neiva de l'Institut Oswaldo Cruz à Rio de Janeiro, à l'initiative de Sylvio Celso GONÇALVES DA COSTA, délégué national pour le Brésil.

Le Professeur Gilles MARCHAL (Institut Pasteur), a prononcé une conférence sur "le rôle-clé d'un peptide glycosylé de la molécule APA (Antigène Proline Alanine)". Cette première rencontre scientifique réunissait aussi bien des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur que les Anciens Elèves de l'Institut Oswaldo Cruz.

La section Brésil a pour objectif la formation continue des jeunes chercheurs de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur et de de celles des Anciens Elèves de l'Institut Oswaldo Cruz. Informations : Secrétariat : Luciana Freitas Pereira ; courriel : lpereira@ioc.fiocruz.br

C. ENTRAIDE

1. 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.

D. ACTIVITÉS CULTURELLES

Voyage au Brésil

Au printemps 2008, nous vous proposons de découvrir quelques sites remarquables du Brésil, le plus grand pays de cette Amérique latine avec laquelle la France a tissé des liens solides. L'AAEIP a choisi l'Association culturelle "Arts et vie", que nombre d'entre nous connaissent déjà et apprécient. Nous avons programmé ce voyage à l'intersaison, qui est l'équivalent de l'automne dans notre hémisphère, ce qui semble constituer un bon compromis pour la visite d'un pays situé entre la zone équatoriale au nord et la zone tempérée du sud. Le voyage est donc prévu du **24 mai au 9 juin 2008 (17 jours)**. Nous verrons :

- les chutes d'Iguaçu (cotés brésilien et argentin).
- Salvador de Bahia, première capitale du pays, et sa région (dont la ville de Cachoeira).
- Rio de Janeiro, dont tout le monde connaît la beauté. Nous visiterons à cette occasion l'Institut Oswaldo Cruz où des anciens élèves de l'Institut Pasteur officient actuellement.
- Nous visiterons rapidement la capitale actuelle, Brasilia.
- Puis nous irons nous imprégner, pendant trois jours de l'atmosphère amazonienne.
- Nous terminerons le parcours, par la région minière de Belo Horizonte dans l'état du Minas Gerais. L'or qui en a été extrait a engendré une richesse qu'on retrouve dans les monuments de l'époque. C'est le sanctuaire du " Baroque brésilien".

Passagem, Mariana, Ouro Preto et Sao Joao del Rey figurent au programme.

Selon le nombre de participants, le prix du voyage se situera entre 3.650 et 3.730 euros/personne en chambre double (supplément de 550 € pour chambre individuelle).

La date limite d'inscription est fixée au **1^{er} décembre 2007**, moyennant un acompte de 20%.

Le programme détaillé avec bulletin d'inscription et option remboursement pour annulation, vous seront communiqués sur demande (téléphone : 01 45 68 81 65, télécopie : 01 43 27 72 37 ou courriel : vchoisy@pasteur.fr) par le secrétaire de l'Association. L'Association Arts & Vie vous enverra des informations complémentaires ainsi qu'un superbe guide pour vous permettre de préparer ce voyage.

II. ILS NOUS ONT QUITTÉS

- Monsieur **René COURTADE**, docteur vétérinaire (cours IP 1939), décédé le 3 septembre 2007,
- Madame **Lyliane DEVEZE-REICHLIN** (cours IP 1949-50), décédée le 17 février 2007,
- Monsieur **Pierre GANTÈS** (cours, IP 1953 et 1954), décédé le 25 août 2007.
- Monsieur **Robert LE VAGUERESSE** (cours 1973), décédé le 27 septembre 2007.
- Monsieur **LE VAGUERESSE** avait été membre du Conseil d'Administration et Trésorier-adjoint de l'AAEIP (2000-2006)).

Le Comité de rédaction du Bulletin reproduit ci-dessous, parmi les nombreuses manifestations d'amitié de ses collègues, le témoignage de deux de ses camarades :

- "C'est avec beaucoup d'émotion que j'apprends la disparition de Robert **LE VAGUERESSE**. Elle m'a été annoncée par son camarade de promotion le médecin général Philippe **ALLARD**, un ancien de l'hôpital Percy comme moi-même. Robert fut pendant quelques années mon adjoint avec lequel j'ai partagé la responsabilité du service de biologie de cet hôpital : c'est là que j'ai pu apprécier ses immenses qualités professionnelles en particulier en bactériologie et en anatomie pathologie ; ces qualités ont

fait de lui un référent connu comme en témoignent ses publications très appréciées. Il m'a d'ailleurs succédé en 1983 dans cette chefferie où il a donné avec succès un plein épanouissement à sa remarquable valeur de médecin biologiste, très imprégné de la rigueur pasteurienne. Nous avons tous apprécié aussi sa grande valeur humaine où la discrétion s'est toujours alliée à une profonde gentillesse. Nous garderons longtemps son souvenir parmi nous".

Bernard EPARDEAU

- " C'était un "vieux" copain avec qui je m'entendais très bien quand nous étions dans le Service de Santé des Armées. Sa gentillesse le faisait apprécier de tout le monde. Il était assez secret sur lui-même, probablement par timidité. Ses qualités professionnelles de très haut niveau ne l'ont jamais empêché de faire preuve d'une grande modestie ".

Yannick ROUGIER

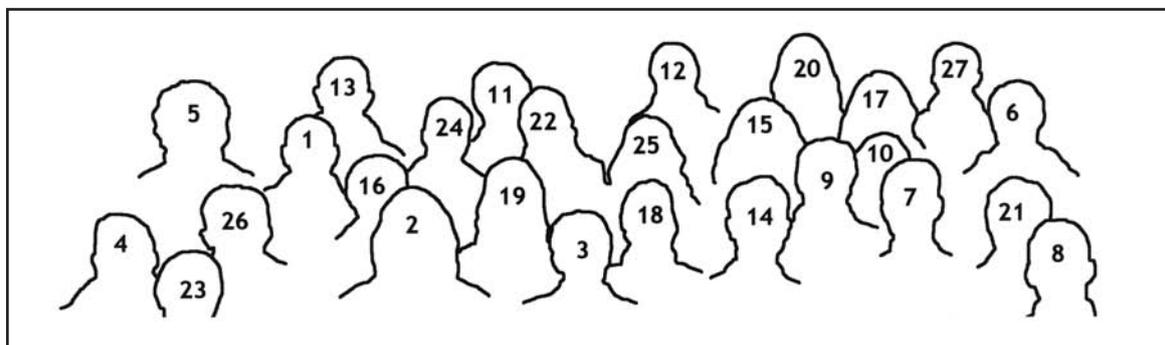
Que les familles éprouvées veuillent bien trouver ici l'expression de notre sympathie et nos sincères condoléances.

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

I - ENSEIGNEMENT

■ LES ÉLÈVES DU COURS «GÉNÉTIQUE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE» ET LEURS ENSEIGNANTS

- 6 NOVEMBRE - 15 DÉCEMBRE 2006 -



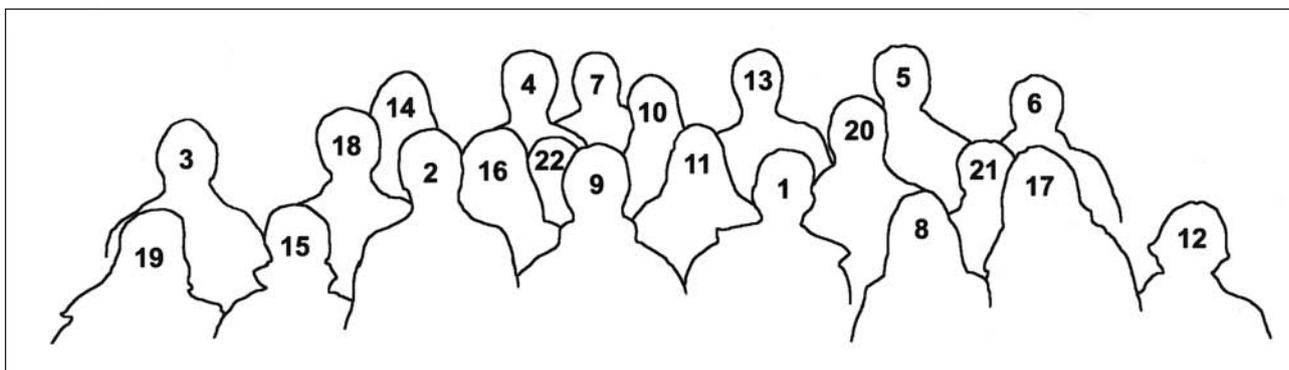
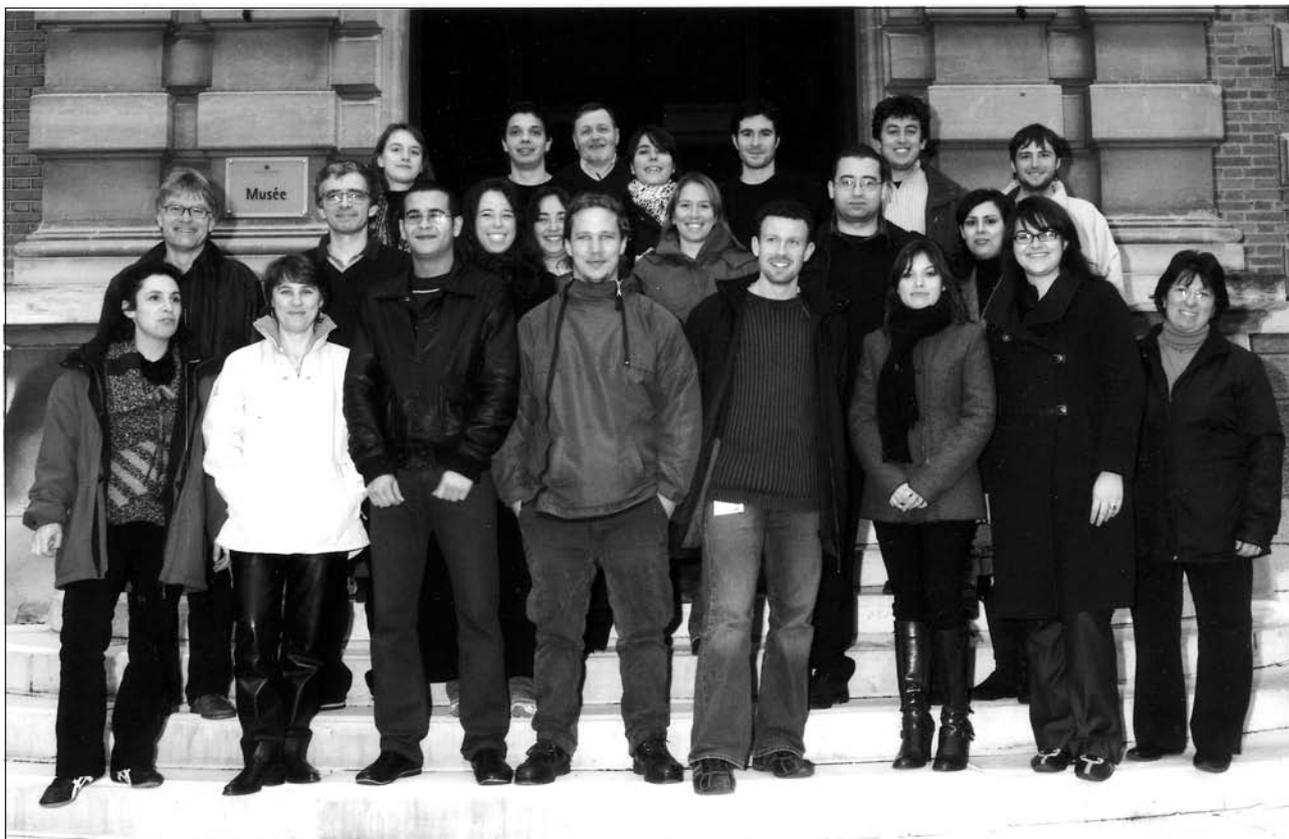
- | | | |
|---|--------------------------|------------------------------|
| 1. ABIDI Omar (Maroc) | 10. ETOU Sandrine | 19. MOSCA-BOIDRON Anne-Laure |
| 2. ARCANGIOLI Benoît [IP] | 11. FAIRHEAD Cécile [IP] | 20. NANTY Lisa |
| 3. BCHETNIA Mbarka (Tunisie) | 12. GUENOLE Aude | 21. NUGUES Viviane [IP] |
| 4. BERNHEIM Alain * (CNRS - Institut Gustave Roussy, Villejuif) | 13. HOOTON Henri | 22. RUEL Delphine |
| 5. BERTHERAT Julien | 14. IVANOVITCH Kenzo | 23. SCHURRA Catherine [IP] |
| 6. BOITARD Laurent | 15. MALISZEWICZ Perle | 24. SIDOR Clara |
| 7. BRUN Ludovic | 16. MAURIN Marie-Laure | 25. SIMEONOVA Iva (Bulgarie) |
| 8. CHEVALLIER Stéphane | 17. MERCIER Sandra | 26. TALMOUDI Faten (Tunisie) |
| 9. CHIARUTTINI Nicolas | 18. MONTABRUT Morgane | 27. WAXIN Hervé [IP] |

* Enseignant

Absents sur la photo :

ARNOULT Nausica * (CNRS - Institut Curie, Paris), BOURGERON Thomas [IP], COULLIN Philippe * (INSERM U.782 - Clamart), COURBET Sylvain * (CNRS - Institut Curie, Paris),
GUILLAUD-BATAILLE Marine * (CNRS - Institut Gustave Roussy, Villejuif), HAMON-BENAIS Chantal * (Kretech Biotechnology - Amsterdam, Pays-Bas),
KOUNDRIOUKOFF Stéphane * (CNRS - Institut Curie, Paris), LLORENTE Bertrand [IP], TOLEDO Franck [IP]

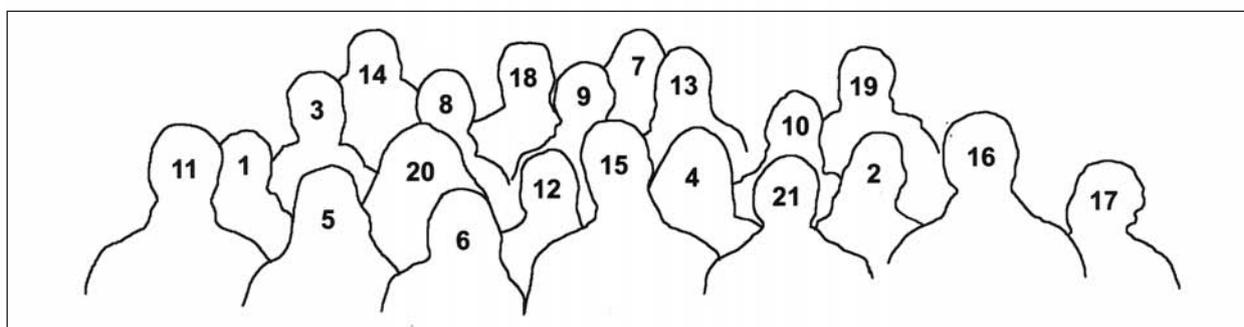
■ LES ÉLÈVES DU COURS "BIOCHIMIE DES PROTÉINES"
ET LEURS ENSEIGNANTS
- 8 JANVIER - 9 FÉVRIER 2007 -



- | | | | |
|----------|---------------------------------|----------|--------------------------------|
| 1. M. | BABAULT Nicolas | 12. Mme | GOVINDIN Mariannick (I.P) |
| 2. M. | BEN KHALAF Nouredine (Tunisie) | 13. M. | GUICHARD Paul |
| 3. M. | BETTON Jean-Michel (I.P) | 14. Mlle | HENRY Maud |
| 4. M. | BOSELLI Anthony | 15. Mme | MERIAUX Véronique (I.P) |
| 5. M. | BOUSSAID Boubekeur (Algérie) | 16. Mlle | OLIVEIRA Fernanda (Brésil) |
| 6. M. | BRILLET Thomas | 17. Mlle | PICARD Aurélie |
| 7. M. | CHAFFOTTE Alain (I.P) | 18. M. | ROSE Thierry (I.P) |
| 8. Mlle | DACHEZ Céline | 19. Mme | SASSOON-CLAVIER Nathalie (I.P) |
| 9. M. | DELLAROLE Mariano (Argentine) | 20. M. | TEBOUL David |
| 10. Mlle | DEMICHELI Veronica (Uruguay) | 21. Mlle | TURKI Imène (Tunisie) |
| 11. Mlle | DIAZ DELLAVALLE Paola (Uruguay) | 22. Mlle | VELASQUEZ Zahady (Chili) |

■ **LES ÉLÈVES DU COURS "GÉNÉTIQUE DE LA SOURIS"
ET LEURS ENSEIGNANTS**

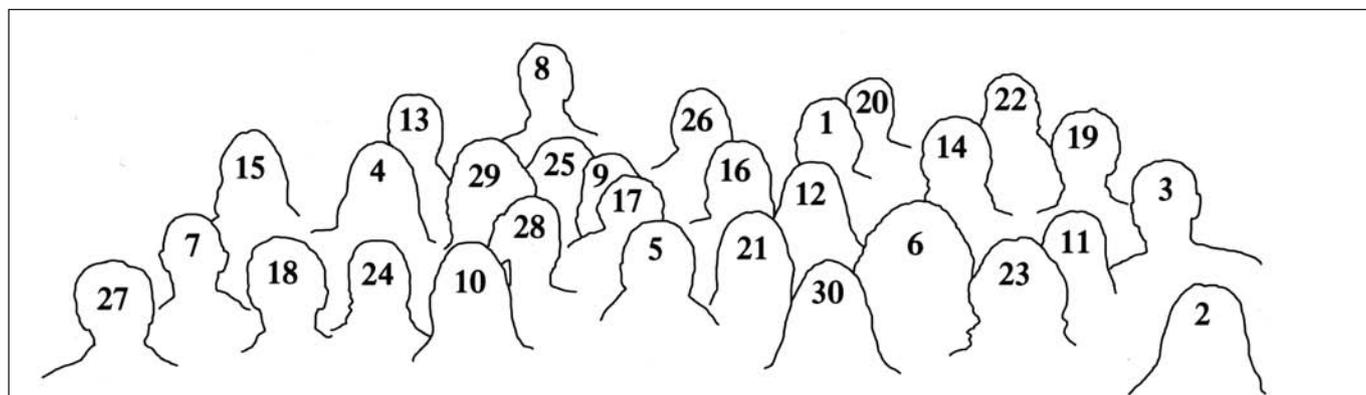
- 8 JANVIER - 13 FÉVRIER 2006 -



- | | | | |
|----------|-------------------------------|----------|---|
| 1. Mme | ALMOUSSA Murielle [IP] | 12. Mlle | LAPOINTE Agathe |
| 2. Mlle | BANGRATZ Marie | 13. Mlle | LEBLOND Claire |
| 3. M. | BOUHALI Kamal | 14. M. | LEGENDRE Kirian |
| 4. Mme | DELTOUR-FOGLIO Louise | 15. M. | LEGUILLIER Teddy |
| 5. Mlle | DEMARQUE Maud | 16. M. | MONTAGUTELLI Xavier [IP] |
| 6. Mlle | HAMMICHE Sabine-Selma | 17. Mme | NUGUES Viviane [IP] |
| 7. Mlle | HANRIOT Lucie | 18. M. | PANTHIER Jean-Jacques [IP] |
| 8. Mlle | HERVELIN Laurane | 19. M. | ROUSSET Jean-Pierre* (CNRS - UMR C8621, Orsay) |
| 9. Mlle | HOUDIARD Sozic | 20. Mlle | WAKSELMAN Laura |
| 10. Mlle | JONQUOY Aurélie | 21. Mlle | WEGENER Amélie |
| 11. M. | KAPPEI Dennis | | |

* Enseignant

■ LES ÉLÈVES DU COURS "MOLECULAR BIOLOGY OF THE CELL COURSE"
ET LEURS ENSEIGNANTS
- 2006-2007 -



- | | | |
|------------------------------|--|-------------------------------------|
| 1. AUBRY Angélique (IP) | 11. LENOIR Olivia | 21. RIVERO Maria Romina (Argentine) |
| 2. BARON Marie | 12. LEVY Aurore | 22. ROCANCOURT Murielle (IP) |
| 3. BOUDOUKHA Selim | 13. MATHIVET Thomas | 23. RUSSOMANDO Graciela (Paraguay) |
| - BRUZZONE Roberto (absent) | 14. MICHEL Nicolas | 24. SALAM Soha (Liban) |
| 4. CHAPPELLE Audrey | 15. MOSTOWY Serge (Canada) | 25. SAUMA Daniela (Chili) |
| 5. CHAVRIER Philippe (Curie) | 16. MUNOZ-MONTESINO Carola (Chili) | 26. SERVAIS Christine (IP) |
| 6. DAMBOURNET Daphné | 17. PINTO Milena (Italie) | - SHI Getao (Chine) (absent) |
| 7. DUSSURGET Olivier (IP) | 18. PIZARRO-CERDA Javier (IP) | 27. THAM to Nam (IP) |
| 8. DUVEAU Fabien | 19. POPOFF Vincent (Curie) | 28. TULOUP Véronique |
| 9. GONZALEZ Nilsa (Paraguay) | 20. RAKOTOSAMIMANANA Niaina (Madagascar) | 29. WARGON Victoria (Argentine) |
| 10. HAMATY Flàvia (Brésil) | | 30. ZURZOLO Chiara (IP) |

II. THÈSES PRÉPARÉES ET SOUTENUES A L'INSTITUT PASTEUR

- du 30 mai au 10 septembre 2007 -

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité, laboratoire dans lequel la thèse a été soutenue	Département
BAILLY-BECHET Marc	Biais de codons et régulation de la traduction chez les bactéries et leurs phages (29/06/2007)	Génétique "in silico"	Génomomes et génétique
BOUVIER Marie	La recombinaison simple brin au sein des intégrons	Plasticité et génome bactérien	
CHEVALIER Sébastien	Etude comparative des protéines Tax des virus humains de la leucémie/lymphome à cellules T de type 1, 2 et 3 (HTLV-1, HTLV-2, HTLV-3) et du virus simien STLV-3 (29/06/2007)	Epidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes	Virologie
DAVISON Sophie	Caractérisation d'une protéine LPXTG de <i>Bacillus anthracis</i> et analyse de la spécificité de substrats des sortases (25/09/2007)	Toxines et pathogénie microbienne	Microbiologie
DELORME Richard	Etude des facteurs de vulnérabilité génétique dans le trouble obsessionnel compulsif (TOC) (13/06/2007)	Génétique humaine et fonctions cognitives	Neuroscience
DESANTI Guillaume	Processus hématopoïétique et de structuration de la rate foetale (11/06/2007)	Développement des lymphocytes	Immunologie
GAUTIER David	Etude des effets immuno-modulateurs de l'interleukine 7 simienne recombinante glycosylée dans le modèle macaque Rhésus : impact sur l'homéostasie lymphocytaire (5/06/2007)		Virologie
GRANA Martin	Etude structure/fonction de protéines hypothétiques mycobactériennes (12/10/2007)	Biochimie structurale	Biochimie structurale
LAMPRIANOU Smaragda	Biological role of nervous system tyrosine phosphatases revealed by analysis of KO Mice (12/06/2007)	Signalisation dans la physiopathologie neurale (S. HARROCH)	Neuroscience
LOUVEL Hélène	Les systèmes d'acquisition du fer chez les leptospires (29/06/2007)	Biologie des spirochètes	Microbiologie
MATHIEU Aurélie	Implication de la réparation par excision de bases et de la recombinaison homologue dans la diversité génétique chez <i>Helicobacter pylori</i> (19/06/2007)	Pathogénie bactérienne des muqueuses	Microbiologie
MIOT Marika	Etude du système CpxA/R, une voie de signalisation du repliement incorrect des protéines de l'enveloppe d' <i>Escherichia coli</i> (28/09/2007)	Biochimie structurale	Biochimie structurale et chimie
MOUTAILLER Sara	Conséquences de l'infection par le virus de la fièvre de la Vallée du Rift pour deux espèces vectrices : <i>Culex pipiens quinquefasciatus</i> et <i>Aedes vexans</i> (14/09/2007)	Génétique moléculaire murine	Biologie du développement
SABET Christophe	Identification et caractérisation du facteur de virulence inIJ de <i>Listeria monocytogenes</i> (20/06/2007)	Interactions Bactéries-Cellules	Biologie cellulaire et infection
VIGNEAU Sébastien	Etude fonctionnelle de l'inactivation du chromosome X au moyen de délétions ciblées dans le centre d'inactivation du chromosome X murin (3/09/2007)	Génétique moléculaire murine	Biologie du développement
WEHENKEL Anne-Marie	Etude structurale et fonctionnelle de Ser/Thr kinases et phosphatases mycobactériennes	Biochimie structurale	Biologie structurale et chimie
YOU Conghui	Etude de la réparation et du recyclage de l méthionine chez <i>Bacillus subtilis</i> (25/10/2007)	Génétique des génomes bactériens	Génomomes et Génétique

III. RECHERCHE

A. NOUVEAU GÈNE ASSOCIÉ À L'AUTISME IDENTIFIÉ

PAR UNE ÉQUIPE¹ DE L'INSTITUT PASTEUR

Le rôle clé de ce gène dans la synthèse de la mélatonine apporte de nouvelles informations sur ce trouble du développement, qui atteint les jeunes enfants et dont l'origine demeure encore très mystérieuse. Voir *Molecular Psychiatry*. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07autisme.htm> (BIP 25/05/2007).

B. CHIKUNGUNYA : DES CELLULES CIBLES DU VIRUS IDENTIFIÉES

Des chercheurs du CNRS et de l'IP², en collaboration avec des cliniciens de l'île de La Réunion³, viennent de marquer une avancée dans la compréhension de la maladie qui sévit actuellement en Inde et au Gabon, en identifiant pour la première fois des cellules cibles du virus Chikungunya. Voir *PLoS Pathogens* et *PLoS ONE* : Site web : http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07Chik_cibles.htm

C. LA RAGE CHEZ LES CHAUVES-SOURIS

Une vaste étude de surveillance active de la rage réalisée chez des chauves-souris, par des chercheurs de l'IP⁴ et des chercheurs espagnols⁵ a permis d'évaluer la dynamique de l'infection chez ces animaux réservoirs, avec des retombées utiles en santé publique. Elle confirme également l'existence d'un risque, bien que limité, de passage de virus rabiques des chauves-souris à l'homme. Voir *PLoS ONE* et <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07rage.htm>

D. LEPTOSPIROSE : LE PREMIER GÈNE DE VIRULENCE IDENTIFIÉ

La leptospirose, qui fait partie des maladies dites "négligées", provoque néanmoins quelques 500.000 cas sévères humains par an dans le monde, et constitue également un problème vétérinaire. Un siècle après la découverte de l'agent pathogène en cause, celle d'un gène essentiel à la virulence de la bactérie des chercheurs de l'IP⁶, ouvre la voie à la mise au point de nouveaux diagnostics et vaccins. Voir *PloS Pathogens* et <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07leptospirose.htm> (BIP 13/07/2007).

E. DÉCOUVERTE DE LA STRATÉGIE DU VIH POUR SE MULTIPLIER DANS CERTAINS GLOBULES BLANCS

Le virus du sida s'attaque à des cellules du système immunitaire, au sein desquelles il se multiplie. Dans certaines d'entre elles, il forme des stocks difficilement accessibles aux traitements anti-viraux. Des chercheurs du CNRS, de l'Institut Curie⁷ et de l'IP⁸ ont découvert le mécanisme de sa résistance à l'action de ces cellules immunitaires, qui en temps normal détruisent les corps étrangers. Le virus modifie le pH des compartiments cellulaires dans lesquels il s'accumule, empêchant ainsi l'activation des enzymes chargées de le dégrader. Site web : http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07VIH_cnrs_inserm.htm

IV. INTERNATIONAL

A. SIGNATURE D'UN ACCORD ENTRE LE MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉTRANGÈRES ET L'INSTITUT PASTEUR

Ces deux organismes ont signé, le 14 mai 2007, à l'IP, un protocole d'accord relatif à la contribution du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) à la politique d'aide au développement :

- ils s'engagent à unir leurs efforts dans les pays du Sud pour contribuer au développement scientifique dans le domaine de la recherche pour lutter contre les maladies infectieuses et élever la qualité de la recherche de ces pays dans les domaines de compétences de l'IP ;

- ils placent leur relation dans le cadre d'une logique d'appui à la recherche en santé et développement, qui s'accompagnera de consultations régulières permettant de disposer d'une meilleure visibilité de leurs actions mutuelles ;
- ils examineront, sur une base annuelle, l'élaboration et le suivi de projets qui feront l'objet de contrats spécifiques. Le ministère des Affaires étrangères pourvoira certains postes des instituts du Réseau International des Instituts Pasteur en mettant des assistants techniques à disposition de ces instituts (BIP 25/05/2007).

¹ Groupe Génétique humaine et fonctions cognitives, dirigée par Thomas BOURGERON.

² Institut Pasteur : Unité d'épidémiologie et physiopathologie des virus oncogènes - CNRS URA1930, Unité Recherche et expertise Histotechnologie et Pathologie ; Unité Interactions moléculaires Flavivirus-Hôtes ; Unité Virus et Immunité ; Université Pierre et Marie Curie, Paris : Inserm U787-Institut de Myologie, Pitié Salpêtrière.

³ CHD Félix Guyon, Saint Denis de la Réunion : Service d'Anatomopathologie ; Service de Neurologie ; Service de Médecine Interne ; Laboratoire de Biologie.

⁴ Institut Pasteur : Unité postulante de recherche et d'expertise Dynamique des lyssavirus et adaptation de l'hôte.

⁵ Département de Biologie animale, Université de Barcelone, Barcelone, Espagne.

⁶ - "The OmpA-like protein Loa22 is essential for leptospiral virulence" : *PLoS Pathogens*, 2007 - Paula RISTOW, Pascale BOURHY, Isabelle SAINT GIRONS, Mathieu PICARDEAU : Unité de Biologie des Spirochètes, Institut Pasteur ; - Flàvia WEYKAMP DA CRUZ MCBRIDE, Claudio PEREIRA FIGUEIRA : Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz, Fondation Oswaldo Cruz, Salvador, Brésil.

- Michel HUERRE, Patrick AVE : Unité de Recherche et d'Expertise Histotechnologie et Pathologie, Institut Pasteur, Paris, - Albert I. KO : division of International Medicine and Infectious Disease, Weill Medical College of Cornell University, Etats-Unis.

⁷ Institut Curie, unité INSERM 653.

⁸ Institut Pasteur, unité Virus et immunité, Département de Virologie, CNRS URA3015.

B. POSE DE LA PREMIÈRE PIERRE DE L'INSTITUT PASTEUR DU LAOS

L'événement s'est déroulé le 30 mai 2007 à Vientiane en présence de M. Somsavat LENGSAVAD, Vice Premier Ministre de la République démocratique populaire du Laos, du Docteur Pommek DALALOY, Ministre de la Santé de la République démocratique populaire du Laos, de M. Maurice PORTICHE, Ambassadeur de France au Laos, de M. François AILLERET, Président du Conseil d'Administration de l'IP, de M. Roger GOURDIARD, Directeur Asie de l'Agence française pour le développement (AFD), de M. Etienne WOITELLIER, Directeur de l'AFD Laos, de M. Jean-Louis SARTHOU, Directeur de l'IP du Cambodge, M. Antoine des GRAVIERS, Direction des Affaires Internationales et de M. Paul BREY, futur Directeur de l'Institut.

Ce futur institut national à but non lucratif aura pour objectif la recherche sur les maladies émergentes et sur les maladies vectorielles, notamment dans le cadre des incidences de la construction du barrage de Nam Theun. Il reçoit un soutien important de la communauté internationale au Laos et de la France, notamment au travers de l'AFD.

L'IP du Laos est localisé au Centre de Vientiane, à proximité de la Faculté de Médecine, de l'Institut Francophone de Médecine Tropicale et de l'Hôpital Mahosot. La construction de l'IP du Laos et son équipement devraient être achevés à la fin de l'année 2008 (BIP 01/06/2007).

C. L'ANRS INAUGURE EN ÉGYPTE UN NOUVEAU SITE DE RECHERCHE DÉDIÉ AUX HÉPATITES VIRALES

Un nouveau site de recherche de l'ANRS⁹ a été inauguré le 2 juin 2007 au Caire. Essentiellement consacré à la recherche sur les hépatites virales, ce site "Égypte" est placé sous la responsabilité conjointe d'Arnaud FONTANET (unité d'Epidémiologie des maladies émergentes) en tant que "coordinateur Nord" et du coordinateur égyptien, Dr Mostafa Kamal MOHAMED, de l'université d'Ain Shams.

Point d'orgue du protocole d'accord signé entre les autorités égyptiennes et l'ANRS, il devrait permettre de construire un programme scientifique coordonné, en rassemblant des équipes de différentes disciplines, du Nord et du Sud, sur un projet global, s'inscrivant dans les priorités de santé du pays. Site web : <http://www.anrs.fr/index.php/article/articleview/1399/1/319> (BIP 08/06/2007).

D. DÉCISIONS DU 39^{ÈME} CONSEIL DES DIRECTEURS DU RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR (RIIP)

Ce conseil s'est tenu à Paris du 25 au 27 juin. Il a réuni les 30 Directeurs du RIIP, ainsi qu'un représentant de la Fiocruz, institution correspondante du Réseau. Les décisions suivantes ont été prises :

1) Intégration du CERMES (Centre de Recherche médicale et sanitaire, Niamey, Niger) au Réseau International des Instituts Pasteur, sous réserve de modifications statutaires du CERMES concernant la participation de l'IP au choix du directeur du CERMES et la participation de l'IP au sein du Conseil Scientifique du CERMES.

2) Validation de nouvelles bourses, bourses de thèses du RIIP et bourses Congrès Jeunes Chercheurs du RIIP, proposées par le Bureau Exécutif et financées sur le budget commun géré par le Bureau Exécutif.

3) Validation d'un nouveau programme d'enseignement international intégré dans le RIIP définissant des priorités avec les coordonnateurs régionaux, développant un projet global avec des perspectives à long terme et incluant des cours pratiques, des cours théoriques et des conférences/ateliers.

E. LE 40^{ÈME} CONSEIL DES DIRECTEURS SERA ORGANISÉ DU 7 AU 10 OCTOBRE 2007 PAR L'INSTITUT ARMAND FRAPPIER À LAVAL, DANS LA RÉGION MÉTROPOLITAINE DE MONTRÉAL, AU CANADA.

Le Colloque Scientifique du RIIP, organisé le 11 octobre 2007, avait pour thématique principale les Interactions Hôtes-Pathogènes. Il était suivi par un Colloque de la région Amériques sur les leishmanioses organisé à l'Institut Armand-Frappier par Albert DESCOTEAUX le 13 octobre 2007 (BIP 20/07/2007).

F. ANDRÉ SPIEGEL NOMMÉ DIRECTEUR DE L'IP DE LA GUYANE FRANÇAISE (1^{ÈRE} SEPTEMBRE 2007)

Membre du service de santé des armées, André SPIEGEL est docteur en médecine et Professeur agrégé du Val-de-Grâce en épidémiologie et santé publique. Elève de l'IP (cours de microbiologie tropicale en 1992), il a effectué en tant qu'épidémiologiste deux séjours au sein du Réseau International des Instituts Pasteur : Institut Malardé à Papeete en Polynésie Française (1989-1991) et IP de Dakar au Sénégal (1996-2000).

• JOURNÉE PORTES OUVERTES AU CERMES

Le CERMES (Centre de Recherche Médicale et Sanitaire) a organisé sa première journée portes ouvertes à Niamey au Niger, le 6 juillet dernier, pour sensibiliser les politiques, les partenaires techniques et financiers et la société nigérienne, sur les activités du centre, son appartenance au RIIP et ses difficultés.

A cette occasion, le nouveau Ministre de la Santé Publique de la République du Niger, M. Issa LAMINE, a visité le CERMES (BIP 13/07/2007).

V. DÉCISIONS ET NOMINATIONS

A. DÉCISIONS

• À compter de ce jour, les plates-formes de Microscopie électronique et de Cryomicroscopie moléculaire fusionnent pour former la plate-forme de **Microscopie ultrastructurale**, dirigée

par Madame Marie-Christine PRESVOST, Ingénieur à l'IP. Cette plate-forme sera rattachée à l'Imagopole et fera partie des départements de Biologie cellulaire et infection et de Biologie structurale et chimie (BIP 22/06/2007).

⁹ Agence Nationale de Recherches sur le Sida

• Désignation du bureau du Conseil scientifique

Lors de la séance du 6 juin 2007, le Conseil scientifique a désigné son nouveau bureau :

Président : Alain JACQUIER, responsable de l'unité de Génétique des interactions macromoléculaires

Vice-présidente : Nancy GUILLEN, responsable de l'unité de Biologie cellulaire du parasitisme

Secrétaire : Arnaud FONTANET, responsable de l'unité d'Épidémiologie des maladies émergentes (*BIP 15/06/2007*).

• Assemblée des 100 du 27 juin 2007

Lors de cette séance, l'Assemblée des 100 a approuvé le procès-verbal de l'assemblée générale du 28 juin 2006, ainsi que le rapport du Conseil d'Administration à l'Assemblée. Deux nouveaux administrateurs ont été élus : Jean-Bernard LEVY, Président directeur général de Vivendi et Lionel ZINSOU, Associé Gérant Rothschild & Cie.

Cette assemblée a également approuvé les modifications des statuts et du règlement intérieur proposées. Celles-ci seront soumises à l'Administration ou au Conseil d'État, qui pourront y intégrer d'éventuelles modifications complémentaires.

B. NOMINATIONS

• Roland BROSCH nommé par intérim chef de l'unité de Génétique moléculaire bactérienne

Étant donné les nouvelles fonctions de Monsieur Stewart COLE à l'École polytechnique fédérale de Lausanne, la responsabilité par intérim de cette unité est confiée, à compter du 1^{er} juin 2007, à Monsieur Roland BROSCH, chef de laboratoire à l'IP (*BIP 15/06/2007*).

• Yves CHARPAK nommé directeur des Affaires internationales

Le conseil d'administration a donné son approbation pour le recrutement du Dr Yves CHARPAK, médecin, au poste de directeur des Affaires internationales. Celui-ci a pris ses fonctions le 1^{er} septembre 2007. Après une carrière de chercheur en épidémiologie au sein d'une équipe Inserm et universitaire, le Dr Yves CHARPAK a fondé et dirigé pendant 12 ans la SARL Eval, société de conseil spécialisée dans l'évaluation du système de santé français. En 2000, il devient conseiller du Directeur du bureau de l'OMS pour l'Europe à Copenhague et est depuis 2004 son représentant auprès de l'union européenne à Bruxelles. Ces responsabilités l'amènent à réaliser des analyses stratégiques des politiques de santé au niveau international dans 53 pays, ainsi qu'à évaluer leur mise en oeuvre. Membre du Haut Conseil de la Santé publique au Ministère de la Santé, de la Société Française de Santé Publique et de la société Française d'Évaluation, Yves

CHARPAK est l'auteur de nombreux articles dans des journaux médicaux et de santé publique, en France et en Europe.

• Direction de la Génopole

Monsieur Frank KUNST faisant valoir ses droits à la retraite fin janvier 2008, la direction de la Génopole de l'IP est confiée, à compter du 1^{er} septembre 2007, à Monsieur Philippe GLASER, chef de Laboratoire à l'IP. Un comité scientifique de la Génopole sera créé et placé sous la présidence de Monsieur Patrick TRIEU-CUOT, chef de laboratoire à l'IP.

• Hechmi LOUZIR nommé Directeur général de l'IP de Tunis

Hechmi LOUZIR a été nommé Directeur général de l'IP de Tunis par le Ministre de la Santé publique de Tunisie le 11 juillet 2007. Hechmi LOUZIR est docteur en médecine et professeur d'immunologie à la faculté de médecine de Tunis. Après des études de médecine à Tunis et un séjour post-doctoral à l'IP à Paris (1986-1988), Hechmi LOUZIR a intégré le laboratoire d'immunologie à l'IP de Tunis en 1988. Il est actuellement chef de service d'immunologie clinique et dirige le laboratoire de recherche d'immunopathologie vaccino-génétique et génétique moléculaire. Il a contribué au développement de nombreux programmes de recherche sur l'interaction hôte pathogène au cours des leishmanioses. Il collabore régulièrement avec les équipes du Réseau International des Instituts Pasteur dans cette thématique.

• Muriel ELIASZEWICZ nommée directrice médicale de l'IP

Médecin, praticien hospitalier en maladies infectieuses et tropicales, Muriel ELIASZEWICZ a suivi les cours de bactériologie et de virologie systématique de l'IP pendant sa formation hospitalière. De 1991 à 1999, elle a exercé au sein de l'Hôpital de l'IP. Outre les soins dispensés aux patients infectés par le VIH, elle y a conduit des activités de recherche clinique, en mettant notamment en oeuvre des essais thérapeutiques. En 1999, Muriel ELIASZEWICZ rejoint l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA) en tant que responsable de l'unité d'évaluation des risques biologiques, avant de devenir, en 2004, directrice de l'évaluation des risques nutritionnels et sanitaires. Ayant pris ses fonctions de directrice médicale le 3 septembre elle est en charge de l'ensemble de l'activité médicale de l'IP : Centre médical, CNR, fonctionnement du Comité de recherche biomédicale (Comité RBm), organisation des partenariats avec les hôpitaux et les structures de recherche médicale. Elle remplit les fonctions qui étaient assurées jusque-là par le conseil de direction médicale constitué des Drs JM. ALONSO, P. SANSONETTI et M. HOMMEL. Ce dernier a rejoint la direction des affaires internationales.

VI. DISTINCTIONS

A. LA SOCIÉTÉ AMÉRICAINE DE MICROBIOLOGIE

HONORE PASCALE COSSART

L'American Society of Microbiology (ASM) a décerné cette année le *GlaxoSmithKline International Member of the Year Award* à Pascale COSSART, chef de l'unité des Interactions bacté-

ries-cellules et directeur du département de Biologie cellulaire et infection. Membre de l'ASM, Pascale COSSART est internationalement reconnue pour ses travaux sur *Listeria monocytogenes*. Ses travaux pionniers en microbiologie cellulaire et l'ensemble de ses recherches, aux frontières de la microbiologie, de la biologie

cellulaire, de la post-génomique et de la pathophysiologie, lui ont permis de se positionner comme l'un des leaders mondiaux dans le domaine des maladies infectieuses. Ce prix reconnaît aussi un rôle international important joué par Pascale COSSART pour attirer les jeunes vers la microbiologie (*BIP 25/05/2007*).

B. CLAIRE ROUGEULLE¹⁰ LAURÉATE DE LA MÉDAILLE DE BRONZE 2007 DU CNRS

Cette distinction, reçue par C. ROUGEULLE pour la section 22 du département Sciences du vivant, récompense le premier travail d'un chercheur qui fait de lui un spécialiste de talent dans son domaine et représente un encouragement du CNRS à poursuivre des recherches bien engagées et déjà fécondes (*BIP 22/06/2007*).

C. BENOÎT ARCANGIOLI¹¹ ET ROBERT MÉNARD¹² REÇOIVENT LE PRIX VALLERY-RADOT

Ils ont reçu, le 28 juin, le premier prix Vallery-Radot. Remis par la Bibliothèque nationale de France (BnF), ce prix récompense deux personnalités françaises de moins de 50 ans, appartenant à l'IP, ayant conçu au cours des cinq dernières années une oeuvre scientifique d'envergure dans le domaine de la biologie ou de la physique-chimie, en dignes héritiers de PASTEUR. Le prix Vallery-Radot a été créé selon les dispositions testamentaires de Jacqueline PASTEUR VALLERY-RADOT, épouse du petit-fils de Louis PASTEUR, qui a chargé la BnF, son légataire universel, d'attribuer ce prix annuel, issu du capital de son legs.

VII. NÉCROLOGIE

Nous avons l'immense regret d'annoncer le décès du Professeur Hugo A.L. DAVID, né le 24 novembre 1932. Il s'est éteint à Lisbonne dans la nuit du 2 mai 2007 à l'âge de 74 ans. Il a, dans un premier temps, occupé le poste de chef du département de Mycobactériologie au CDC (*Centers for Diseases Control*) d'Atlanta, avant de rejoindre l'IP de Paris dans les années 1970 en tant que Chef de l'unité de la Tuberculose et des Mycobactéries. Depuis sa retraite, prise en 1992, il vivait à Lisbonne, au Portugal, son pays d'origine. Il laisse derrière lui son épouse Lusa et leurs cinq enfants.

Naturellement simple et courtois dans les contacts humains, Hugo DAVID était un collègue apprécié. Il a consacré sa vie à la recherche sur la lèpre et la tuberculose en privilégiant tout au long de sa carrière l'amélioration du diagnostic et le suivi des patients. Il fut à l'origine de la création du premier Centre national de référence sur la Tuberculose et les Mycobactéries en France. Il a aussi travaillé sur des sujets plus fondamentaux tels que la structure des parois mycobactériennes, les interactions hôte-parasite, et la taxonomie bactérienne. Il a fortement contri-

bué au développement de réseaux entre les laboratoires et fut un précurseur dans les domaines de la génétique mycobactérienne et les mycobactériophages.

On ne rappellera jamais assez sa conception de la science au service des hommes, qu'il a su défendre, et au besoin, contre tous, car il n'a jamais eu peur d'aller à contre-courant des idées reçues. Sa volonté était de lutter pour le bien-être des populations du monde entier, notamment celles des pays en voie de développement. A sa manière, il a cherché à promouvoir des liens solides entre les chercheurs du monde entier. Cette conviction profonde l'a conduit à fonder la Société européenne de Mycobactériologie (ESM), aujourd'hui dans sa 28^{ème} année, dont la prochaine réunion, à Athènes, est dédiée à commémorer son action.

La disparition soudaine d'Hugo DAVID est une perte immense pour tous ses amis, élèves et collègues.

La Direction et le personnel de l'IP présentent à sa famille l'expression de leurs condoléances.

VII. DIVERS

• **SIGNATURE D'UNE CONVENTION AVEC L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE**

L'IP a signé le 9 mai un accord avec l'Université Pierre et Marie Curie sur la valorisation des travaux de recherche menés en commun. Cet accord ouvre la perspective d'un renforcement de la collaboration de recherche et d'enseignement entre les deux organismes (*BIP 11/05/2007*).

• **PREMIÈRE RÉUNION DU COMITÉ DE VIGILANCE SCIENTIFIQUE (CVS)**

Après son renouvellement en décembre 2006, le CVS a tenu sa première réunion le 30 mai dernier pour discuter des questions relatives aux principales missions du CVS, à la stratégie de mécénat et à la recherche biomédicale à l'IP et dans les instituts de son réseau international. Présidée par le Pr. Jean-Pierre

¹⁰ Unité de Génétique moléculaire murine

¹¹ Chef de l'unité de Dynamique des génomes

¹² Chef de l'unité Biologie et génétique du paludisme

CHANGEUX, cette instance est chargée de conseiller la directrice générale sur des sujets sensibles, de débattre de grandes préoccupations éthiques soulevées par la recherche biomédicale et sa communication à l'IP et d'assurer la liaison avec le Comité Consultatif National d'Éthique (CCNE) et les comités d'éthiques d'autres établissements de recherche.

• **BT PHARMA OBTIENT UN PRÊT DE 1,3 MILLIONS D'EUROS POUR SON PROJET DE VACCIN THÉRAPEUTIQUE CONTRE LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS**

Cette start-up, créée à Pasteur BioTop en 2001, vient d'obtenir de ses actionnaires et d'un nouvel investisseur privé un financement relais de 1,3 millions d'euros qui devrait lui permettre d'amener en phase de développement pré-clinique, puis d'essais cliniques phase I et II, son projet de candidat-vaccin thérapeutique contre les stades avancés des cancers du col de l'utérus provoqués par les papillomavirus humains. BT Pharma valorise ainsi les recherches menées au sein des unités dirigées par Claude LECLERC (Régulation immunitaire et vaccinologie) et Daniel LADANT (Biochimie des interactions macromoléculaires). Site web : <http://www.btpharma.com> (BIP 01/06/2007).

• **OBTENTION PAR L'INSTITUT PASTEUR ET COLLECTIS D'UN BREVET GÉNÉRAL EUROPÉEN COUVRANT L'UTILISATION DE LA RECOMBINAISON HOMOLOGUE CHEZ LES EUKARYOTES**

Ce brevet, concernant l'utilisation des procédés de recombinaison homologue chez les eucaryotes, étend la propriété intellectuelle de l'IP et consolide la position de Collectis en ingénierie rationnelle des génomes. Cette start up, fondée en 1999 à Pasteur BioTop, a obtenu la licence d'exploitation de l'IP dans ce domaine. Cet important brevet fait partie d'un large portefeuille appartenant à l'IP et au CNRS, dont les inventeurs sont le Dr Philippe BRULET et le Dr Hervé LE MOUËLLIC, du département de Neurosciences de l'IP. Site web : <http://www.collectis.com/news/clspr-fr-070604.html> (BIP 08/06/2007).

• **COLLOQUE : "DES MOLÉCULES À LA COGNITION : UN HOMMAGE À JEAN-PIERRE CHANGEUX"**

Ce colloque s'est tenu à l'IP du 17 au 19 septembre 2007. Site web : http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/neuroscience_pasteur.

• **"PREMIÈRE JOURNÉE MONDIALE DE LA RAGE"**

Cette journée, lancée à l'initiative de l'Alliance for Rabies Control, a eu lieu le 8 septembre et se tiendra dorénavant tous les ans, dans le but d'accroître la sensibilisation générale. Historiquement engagé dans la lutte contre la rage, l'IP (où est situé le Centre national de référence de la rage et où se poursuivent les recherches contre cette maladie négligée) s'est associé à cette action en diffusant un dossier d'information. Site web : <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07JourneeMondialeRage.htm>

• **REVUE "MICROBES AND INFECTION"**

Viennent de paraître dans la revue *Microbes and Infection* :

- Volume 9, Issue 5, Pages 547-686 (April 2007) : Forum in immunology - Innate immunity through Nod-like receptors, Ed. Dana PHILPOTT

- Volume 9, Issue 6, pages 687-796 (May 2007) : Forum on Rational vaccine development against malaria, Ed. Marita TROYE-BLOMBERG and Klavs BERZINS. Site web : <http://www.sciencedirect.com/science/journal/12864579> (BIP 15/06/2007).

• **"PASTEUR LE MAG" N°2 VIENT DE PARAÎTRE**

Le dossier de ce numéro est consacré à la vaccinologie. Renseignements : Nathalie FEUILLET (01 45 68 81 09, feuillet@pasteur.fr) (BIP 15/06/2007).

• **LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR (LIP) N°58 VIENT DE PARAÎTRE**

Ce numéro fait le point et comprend également un encart sur l'information financière destinée aux donateurs. Renseignements auprès d'Evelyne AUBIN (eaubin@pasteur.fr).

• **GALA DE LA PASTEUR FOUNDATION**

Ce gala annuel a eu lieu le 3 mai au *Gotham Hall* à New York sous la présidence d'Alice DAUTRY, directrice générale et de M. Jean-David LEVITTE, ambassadeur de France aux Etats-Unis. L'hôte d'honneur était Daniel VASELLA, Président de Novartis, auquel Mme DAUTRY a remis le Prix 2007 de la *Pasteur Foundation* "pour son rayonnement exemplaire et son dévouement à la cause de la santé publique dans le monde". Cette soirée, qui a réuni de nombreuses personnalités françaises et américaines (environ 500 personnes), a permis de recueillir 1.070.000 dollars, un record pour la *Pasteur Foundation*. Cette somme contribuera essentiellement au financement du programme de bourses post-doctorales pour des chercheurs américains (BIP 11/05/2007).

• **PASTEURDON, LE BILAN : PLUS DE 820.000 EUROS COLLECTÉS**

Le premier Pasteurdon, lancé le 21 mai dernier avec 8 radios nationales - RTL, NRJ, Europe 1, France Info, Nostalgie, Chérie FM, RMC et BFM - , a permis à l'IP de recueillir 820.035 euros de promesses de dons. L'opération s'appuyait sur la mobilisation des journalistes et animateurs des radios partenaires, avec des émissions consacrées à l'actualité des recherches pasteurienne et la diffusion de spots rappelant un numéro d'appel aux donateurs potentiels. Site web : http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/07Bilan_Pasteurdon.htm (BIP 13/07/2007).

INFORMATIONS

I. CONGRÈS ET COLLOQUES¹

----- Novembre 2007 -----

☐ 28 novembre - 1^{er} décembre à l'Institut Pasteur

Vibrio 2007.

→ Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/vibrio2007/vf> - courriel : vibrio-2007@pasteur.fr

----- Janvier 2008 -----

☐ 21 - 23 janvier à l'Institut Pasteur

Journées de biologie clinique Necker-Institut Pasteur (50^{ème} année)

→ Dominique BRIQUET, Maguelonne FERRAND, DLV, 101 rue Mademoiselle, 75015 Paris. Tél. 01 45 66 53 42, téléc. 01 47 83 44 88 ; courriel : contact@agencedvl.com

----- Février 2008 -----

☐ 5 - 8 février à Paris (Palais des Congrès)

19^{ème} Congrès international des traitement anticancéreux - 19th international Congress on anti cancer treatment (Réserver aux professionnels).

→ Site web : http://www.curie.fr/home/congres.cfm/lang/_fr.htm

☐ 10 - 13 février à Tegernsee (Allemagne)

Second Ringberg Colloquium on determinism and plasticity of T lymphocytes.

→ Site web : <http://www.sfi-immunologie.com/fr/cgi-bin/even.cgi?langue=1&do=view&rubrique=agendainter>

☐ 14 - 17 février à Berlin (Allemagne)

8th International Conference on New Trends in Immunosuppression and Immunotherapy.

→ Site web : <http://www.sfi-immunologie.com/fr/cgi-bin/even.cgi?langue=1&do=view&rubrique=agendainter>

☐ 24 - 28 février à Dead Sea (Israël)

Molecular Basis of Bacterial Pathogenesis.

→ E.Z. RON, Microbiology, Fac. Of Life Sciences, Tel-Aviv Univ., PO Box 39040, Tel-Aviv, 69978 Israël. Tél. 972 3 640 9379, téléc. 972 3 641 4138. Courriel : eliora@post-tau.ac.il (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 2, 2007).

----- Mars 2008 -----

☐ 1^{er} - 7 mars à Innsbruck (Autriche)

ATP-Binding Cassette (ABC) Proteins : from Multidrug Resistance to Genetic Disease (ABC2008).

→ K. KUCHLER, MAX F. perutz Lab., Medical Univ. Vienna, Dr Bohr-Gasse 9/2, Vienna, A-1030 Autriche. Tél. 43 4 4277 61807, téléc. 43 1 4277 9618/. Courriel : karl.kuchler@medu-niwien.ac.at (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 2, 2007).

☐ 6 - 8 mars à Milan (Italie)

Infections, rheumatism and autoimmunity.

→ Site web : <http://www.oic.it/ira2008> (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 2, 2007).

☐ 16 - 20 mars à Davos (Suisse)

World Immune Regulation Meeting II.

→ Site web : <http://www.sfi-immunologie.com/fr/cgi-bin/even.cgi?langue=1&do=view&rubrique=agendainter>

----- Avril 2008 -----

☐ 5 - 8 avril à Edimbourg (Ecosse)

9th European Conference on Fungal, Genetics (ECFG9).

→ D.B. ARCHER, School of Biology, Univ. of Nottingham, University Park, Nottingham, NG7 2RD, Grande-Bretagne. Tél. 44 115 951 3313, téléc. 44 115 951 3251 ; courriel : david.archer@nottingham.ac.uk (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 2, 2007).

☐ 8 - 11 avril à l'Institut Pasteur

Genomes 2008 : Génomique fonctionnelle de microorganismes - Genomes 2008: Functional Genomics of Microorganisms.

→ C. BUCHRIESER, Unité UMP, Institut Pasteur. Tél. 01 45 68 83 72, téléc. 01 45 68 87 86, courriel : cbuch@pasteur.fr ; Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/genomes2008/vf>

☐ 28 avril - 2 mai à San Diego (Californie, Etats-Unis)

Annual Meeting of the American Association of Immunologists (Experimental Biology 2008).

→ Site web : <http://www.sfi-immunologie.com/fr/cgi-bin/even.cgi?langue=1&do=view&rubrique=agendainter>

----- Mai 2008 -----

☐ 14 - 17 mai à Zakopane (Pologne)

8th International Meeting on Microbial Epidemiological Markers (IMMEM-8).

→ B. MATYNIA, Dpt of Epidemiology and Clinical Microbiology, National Medicines Institute, Ul. Chelmska 30/34, Varsovie, 00-725 Pologne. Tél. 48 22 851 46 70, téléc. 48 22 841 2949 ; courriel : bozenam@cls.edu.pl Site web : [immem-8.org](http://www.immem-8.org) (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 2, 2007).

☐ 30 mai - 3 juin à Toronto (Canada)

American Transplant Congress 2008.

→ Site web : <http://www.sfi-immunologie.com/fr/cgi-bin/even.cgi?langue=1&do=view&rubrique=agendainter>

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

----- Juin 2008 -----

☐ 7 - 11 juin à Barcelone (Espagne)
XXVII Congress of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology.

→ Site web : <http://www.sfi-immunologie.com.fr/cgi-bin/even.cgi?langue=1&do=view&rubrique=agendainter>

☐ 8 - 11 juin à Copenhague (Danemark)
1st International Meeting on Antimicrobial Resistance in Zoonotic Bacteria and Food Borne Pathogens.

→ L.B. JENSEN, National Food Inst., Technical Univ. of Denmark, Bülowsvej 27, Copenhagen V, Danemark. Tél. 45 72 346 262, téléc. 45 72 346 001 ; courriel : lje@food.dtu.dk (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 2, 2007).

☐ 20 juin à Berlin (Allemagne)

3rd Mini Herpesvirus workshop.

→ W. BRUNE, Div. Of Viral Infections, Robert Koch Inst., Nordufer 20, Berlin, 13353, Allemagne. Tél. 49 30 1875 42502, téléc. 49 30 18107 542502 ; courriel : brunew@rki.de (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 2, 2007).

☐ 22 - 25 juin à Thessalonique (Grèce)

15th Symposium on Infections in the Immunocompromised Host.

→ Site web : <http://www.ichs.org/Greece/General%20Info.htm>

☐ 28 juin - 2 juillet à Göteborg (Suède)

3rd FEMS Congress of European Microbiologists.

→ D. VAN ROSSUM, Pagome Executive Support, Touwbaan 40, Maassluis, 3142 BV Pays-Bas. Tél. 31 10 750 9766 ; courriel : pagome@solcon.net. Site web : www.fems-microbiology.org/congress (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 2, 2007).

----- Juillet 2008 -----

☐ 2 - 5 juillet à Saint-Malo

Perspectives en Enzymologie - Trends in Enzymology.

→ Site web : <http://TinE2008.org> - TinE2008@icsn.cnrs.gif.fr

----- Août 2008 -----

☐ 5 - 9 août à Istanbul (Turquie)

IUMS Congress: 12th International Congress of Bacteriology and Applied Microbiology and 12th International Congress of Mycology.

→ O. ANG, President, Turkish Microbiological Society, PK 57, Beyazit, Istanbul, 34492 Turquie. Tél. 90 212 531 7089, téléc. 90 212 531 7089 ; courriel : ozdem.ang@superonline.com / Site web : www.iums2008.org (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 2, 2007).

☐ 10 - 15 août à Istanbul (Turquie)

IUMS Congress: 14th International Congress of Virology.

→ O. ANG, President, Turkish Microbiological Society, PK 57, Beyazit, Istanbul, 34492 Turquie. Tél. 90 212 531 7089, téléc. 90 212 531 7089 ; courriel : ozdem.ang@superonline.com / Site web : www.iums2008.org (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 2, 2007).

----- Septembre 2008 -----

☐ 10 - 13 septembre à l'Institut Pasteur

Infectious Diseases of the Nervous System: pathogenesis and worldwide impact.

→ Site web : <http://www.worldneuroinfections.com>

☐ 26 septembre - 1^{er} octobre 2009 à Berlin (Allemagne)

2nd European Congress of Immunology.

→ Site web : <http://www.sfi-immunologie.com.fr/cgi-bin/even.cgi?langue=1&do=view&rubrique=agendainter>

II. CONFÉRENCES

* SCIENCE BIOMÉDICALE À L'INSTITUT PASTEUR²

☐ 4 décembre à 14h30

Ulères duodénaux et cancers gastriques, les conséquences d'une longue cohabitation avec *Helicobacter pylori*, par Agnès LABIGNE

☐ 12 février 2008 à 14h30

Ces aliments qui nous empoisonnent..., par Pascale COSSART

☐ 11 mars 2008 à 14h30

Les biofilms bactériens : des agents pathogènes sous abri, par Jean-Marc GHIGO

☐ 1^{er} avril à 14h30

Développement d'un vaccin : le parcours du combattant, par Christine SADORGE

☐ 6 mai à 14h30

La légionellose ou maladie du légionnaire : les apports de la génomique, par Carmen BUCHRIESER

☐ 3 juin à 14h30

Qui a peur de la tuberculose ?, par Brigitte GICQUEL.

² Sans réservation. Participation aux frais : 5 euros. Renseignements : 01 45 68 81 09 ; courriel : info@pasteur.fr

LIVRES

NOS LECTURES

❑ LA MICROBIOLOGIE, DE SES ORIGINES AUX MALADIES ÉMERGENTES

par Jean-Pierre DEDET*

La page de couverture de cet ouvrage donne l'impression qu'il vient s'ajouter à la liste déjà longue de ceux qui traitent de ce sujet. Cependant, son titre laisse présager une ouverture historique plus large. Mais, dès la lecture des premières pages, on est saisi par la richesse d'une documentation, par la concision du style.

Le premier chapitre évoque les traces laissées depuis l'antiquité par ce que l'on peut identifier à des infections connues. Il fait aussi le recensement des causes que l'on attribuait aux maladies : miasmes, humeurs peccantes ou, tout simplement à une punition divine, individuelle ou collective.

Puis s'ouvrira l'ère pasteurienne, la naissance de la microbiologie, suivant de près des découvertes préparatoires telles que la fermentation, la maladie du ver à soie, l'atténuation de la virulence, alors que la génération spontanée a été définitivement écartée. Il est clair que l'intuition géniale de Louis PASTEUR, sa rigueur expérimentale, l'ont conduit à découvrir les germes infectieux et à les relier aux maladies qu'ils provoquent. Mais on trouve aussi dans cet ouvrage la reconnaissance de l'œuvre de Robert KOCH qui a suivi de près et développé celle de PASTEUR. On se prend à regretter que l'antagonisme profond qui opposait à l'époque la France et l'Allemagne, ait empêché les deux hommes - et leurs disciples - de collaborer normalement.

Pendant une période qui paraît courte, vont se succéder une série de découvertes éclairant la pathologie infectieuse. Jean-Pierre DEDET n'oublie aucun des principaux auteurs de ces succès, dont les noms sont entrés dans l'Histoire, quelle que soit leur patrie d'origine.

Bien sûr, on en vient à la vaccination, à la notion de spécificité qui sera - et est encore - à la base des vaccinations. Si le succès remporté par PASTEUR contre le charbon à Pouilly-le-Fort prend la valeur d'une annonce, la première vaccination chez l'homme contre la rage lui a valu un triomphe. Puis sont décrits les efforts menés par des chercheurs variés, aboutissant à la prévention actuellement disponible d'un grand nombre d'infections.

Sont encore traités : l'asepsie, la sérothérapie et ses succès divers, les réactions de laboratoire aux fins de diagnostic.

Un chapitre est consacré aux virus, soulignant les espèces récemment apparues et les graves problèmes qu'elles impliquent.

L'auteur fait aussi le point sur les résultats acquis par les travaux en biologie et génétique moléculaires, sur les progrès des connaissances de la structure des microbes et sur les applications pratiques qui en découlent

L'apparition et le perfectionnement des moyens thérapeutiques sont décrits, ainsi que leurs limites, laissant encore une large ouverture à des substances espérées.

L'emploi des agents infectieux à des fins agressives n'est pas oublié. Si leur impact reste assez limité, il demeure une menace que beaucoup prennent au sérieux, à juste titre. Ainsi, l'homme a remporté de grands succès dans son combat contre la plupart des agents pathogènes connus. Mais il n'est pas exclu que de nouveaux microbes apparaissent ou que des mutations des espèces actuelles viennent encore accroître le danger qu'elles représentent.

En à peine plus de 200 pages, J-P DEDET a réalisé une véritable encyclopédie, une œuvre d'une grande richesse, claire et largement documentée. Je ne pense pas prendre un grand risque en prévoyant que ce livre connaîtra un grand succès.

Michel BARME

PARUTIONS RÉCENTES

❑ GLOBAL MAPPING OF INFECTIOUS DISEASES. METHODS, EXAMPLES AND EMERGING APPLICATIONS.

Edited by S.I. HAY, A.J. GRAHAM, D.J. ROGERS.

La cartographie des maladies infectieuses et le perfectionnement des méthodes utilisant les images et le positionnement satellitaire apportent des outils désormais indispensables et font même naître de nouvelles disciplines. Cet ouvrage fait le point sur les techniques les plus modernes et sur leur apport dans l'épidémiologie et la surveillance du paludisme, des arboviroses et des helminthiases. Un DVD accompagne le livre. Il contient notamment la collection des images de satellites météorologiques qui ont été utilisées pour ce travail.

❑ LES NANOPARTICULES. UN ENJEU MAJEUR POUR LA SANTÉ AU TRAVAIL ?

Sous la direction de Benoît HERVÉ-BAZIN (INRS).

Ed. EDP Sciences. - ISBN : 978-2-86883-995-4. 704 pages. 54 €.

❑ 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.

* Membre de notre Association

❑ **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 - ISBM 2-86883-935-5, 35 €.

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

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

❑ **LES SENTINELLES DE LA VIE - LE MONDE DES VACCINS**
Jean-Jacques BERTRAND - Pierre SALIOU*. Avec la collaboration de Bernard SEYTRE. Ed. Albin Michel, ISBN 2-226-17263-7 (16 €).

❑ **SCIENCE EXPÉRIMENTALE ET CONNAISSANCE DU VIVANT LA MÉTHODE ET LES CONCEPTS**
Pierre VIGNAIS† avec la collaboration de Paulette VIGNAIS.
Livre broché de 430 pages, paru en mai 2006 aux éditions EDP Sciences -Collection Grenoble Sciences - ISBN 2-86883-897-9.

❑ **UN PASTEURIEN SOUS LES TROPIQUES**
Jean-Paul MOREAU*. Ed. L'Harmattan, 2006 (20,50 €).

❑ **TROIS ENJAMBÉES (Tunisie 1951-1972)**
Maurice VALENTIN*. Ed. L'Harmattan

❑ **LE RABAT DE GRAND PAPA**
Par Pierre GANTÈS*†, Ed. Mémoire de notre temps ; 2^{ème} 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 €).

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

❑ **PALUDISME**
Bertrand GACHOT, Fabrice BRUNEEL, Jean-François PAYS. Doin éditeurs, collection "Conduites", 2004, 139 pages.

❑ **DISPUTES ET CONFLITS DU CHRISTIANISME dans l'Empire romain et l'Occident médiéval.**
Jean-Paul MOREAU* - Editions l'Harmattan. ISBN : 2-7475-8716-9. 21,50 €.

❑ **PRATIQUE DES ESSAIS CLINIQUES EN AFRIQUE**
Docteur Jean-Philippe CHIPPAUX* - IRD Editions, coll. Didactiques (2004). 213 rue La Fayette, 75480 Paris Cedex 10.

❑ **LA VARIOLE**
Jean-François SALUZZO, PUF, Collection "Que sais-je", 2004, 128 p.

❑ **SAINT PASTEUR MARGINAL ET RÉVOLUTIONNAIRE**
Corinne MAÏER (2004) - Ed. Le Bord de l'Eau, BP 61. 33360 LATRESNE. Site web : www.editionsbdl.com Courriel : borddeleau@wanadoo.fr

❑ **LE SYNDROME DE RETT - UNE MALADIE GÉNÉTIQUE**
Ouvrage collectif réalisé par l'Association française du Syndrome de Rett (24 avenue de la Côte Vermeille, 66740 Laroque des Albères). 396 pages, 10 €.

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

* Membre de notre Association

PRÉSIDENT FONDATEUR : **Pierre BRYGOO**, Docteur en Médecine †

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

A) MEMBRES DU BUREAU

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

B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

- Entraide : **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 : **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
- Yvonne LE GARREC**, Docteur en pharmacie*
- Claude MARQUETTY-MECHALI**, Pharmacien
- Olivier PATEY**, Docteur en médecine
- Pr. **Alain PHILIPPON**, Docteur vétérinaire
- François POTY**, Docteur en médecine
- Jean-Yves RIOU**, Docteur en médecine
- Françoise TAILLARD**, Docteur en médecine
- Jacques THÉBAULT**, Docteur en pharmacie*
- Daniel VIDEAU**, Docteur vétérinaire*
- Stephan ZIENTARA**, Docteur vétérinaire

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

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

Isabelle SAINT GIrons, Directeur de l'Enseignement

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

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

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

BIENFAITEURS

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

ADRESSE ET SECRÉTARIAT

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

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

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