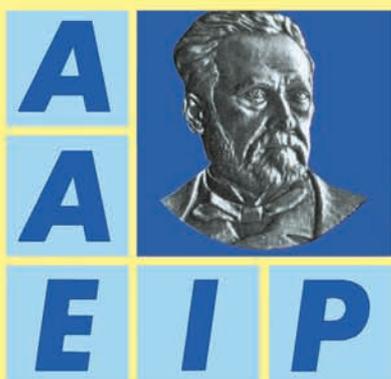

ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR



DÉCEMBRE 2007

Vol. 49 - N° 193

RECHERCHE ET BREVETS

SOMMAIRE

LE MOT DU PRÉSIDENT

- À TOUS CEUX QUI NE FONT PAS... p. 143
Michel DUBOS

RECHERCHE ET BREVETS

- ÉDITORIAL : ÉTHIQUE ET BREVETS p. 145
Claude HURIET
- VALORISATION DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE p. 148
- Les conceptions de Louis Pasteur commentées
par un de ses contemporains
Jean-Claude KRZYWKOWSKI
- LES BREVETS EN BIOTECHNOLOGIE p. 150
- Évolution des droits de propriété et dérivés potentielles
Mathilde PEYRAT
- PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE ET PRÉPARATION DE BREVETS p. 156
Danielle BERNEMAN et Alain GUEDON
- LE VACCIN CONTRE L'HÉPATITE B p. 159
Pierre TIOLLAIS
- EN AVAL DU BREVET : LA RECHERCHE BIOMÉDICALE p. 161
- Le nouveau cadre législatif
Jean-Louis PÉRIGNON

ÉPISTÉMOLOGIE

- LA SCIENCE EST-ELLE ENCORE UNE CULTURE ? p. 165
Alain BUSSARD

HISTOIRE

- FÉLIX D'HERELLE ET LES PASTEURIENS p. 170
Alain DUBLANCHET

VIE DE L'AAEIP

- COMPTE-RENDU DE LA RENCONTRE RÉGIONALE EN BRETAGNE ARMORICAINE "ACTUALITÉS MICROBIOLOGIQUES" p. 175
Monique THIBON, Hubert CORBÉ et Jean-Paul MOREAU
- LES JOURNÉES INTERNATIONALES DE BIOLOGIE (JIB) 2007 p. 180
Claude MARQUETTY

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

- * Enseignement p. 182
- * Thèses soutenues / Recherche p. 187
- * Décisions et nominations / Distinctions p. 188
- * Nécrologie / Divers p. 189

INFORMATIONS

p. 190

LIVRES

- Nos lectures p. 191

CONSEIL D'ADMINISTRATION

BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT p. 192

COTISATION ET ABONNEMENT

En raison du report de l'Assemblée générale 2007
-indépendant de notre volonté-,
le montant de la cotisation et le prix de l'abonnement au Bulletin n'ont pas pu être fixés.

L'appel à cotisation 2008
sera lancé après l'Assemblée générale, soit en janvier prochain.

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

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

La revue comprend 52 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0310 G 86175 - Dépôt légal 4^{ème} trimestre 2007

Conception-Edition : OPAS RCS Paris B 333 953 123

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

Directeur de la Publication : J.P. KALFON - Imprimerie : Présence graphique

Ateliers de formation 2008

Renseignements et inscriptions :

Tel. : 33 (0)1.44.23.62.04 – Fax: 33(0)1.44.23.62.93

ateliers@tolbiac.inserm.fr

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

182

Modélisation biophysique et analyse mathématique en biologie cellulaire

Phase I – Le point sur... 12-14 mars 2008 – Saint-Raphaël

Organisateurs : Thierry Galli (IJM, Paris), David Holcman (Weizmann Institute – Israël, ENS – Paris)

Programme :

- Bases de la modélisation mathématique, - Modélisation biophysique des trajectoires de molécules, vésicules et virus, - Trafic à la surface des membranes, à l'intérieur du cytoplasme faisant intervenir la diffusion mais aussi un transport actif, - Formation de micro-domaines influençant le mouvement des protéines, molécules ou ions, - Exemple de la synapse où le trafic des récepteurs aux neurotransmetteurs joue un rôle dans le maintien et la plasticité de la synapse, - Exemple de la croissance des neurites, dendrites et axones, - Communication cellulaire impliquant l'échange d'agent chimique d'une cellule à une autre, étape importante de la construction des gradients morphogénétiques.

Phase II – Maîtrise technique... Novembre 2008 – Paris/Toulouse

Programme :

1. Modélisation biophysique des trajectoires de molécules, vésicules et virus: théorie, simulations et reconstruction de trajectoire, 2. Micro-domaines en biologie cellulaire : de la synapse, neurite, dendrite et axone : introduction aux outils de modélisation et de simulations, 3. Gradients morphogénétiques, d'une seule cellule à plusieurs : modélisation et expériences, 4. Transduction du signal : modélisation des voies de signalisation.

Avec la participation de : Robert Austin (Princeton, USA), Maïté Coppey-Moisan (Paris, France), Nicolas Destainville (Toulouse, France), Michael Elbaum (Rehovot, Israël), Thierry Galli (Paris, France), Ari Helenius (Zurich, Suisse), David Holcman (Paris, France), Pierre-François Lenne (Marseille, France), Karen Sachs (Stanford, USA), Stanislav Schvartsman (Princeton, USA), Antoine Triller (Paris, France).

Date limite d'inscription : 25 janvier 2008



183

Théorie et outils biophysiques de mesure quantitative

Phase I - Le point sur... : 10-11 avril 2008 – Saint-Raphaël

Organisateurs : Danièle Altschuh (UMR CNRS/ULP 7175, Illkirch), Pierre Bongrand (UMR Inserm U600/CNRS 6212, Marseille)

Programme :

Les paramètres permettant de décrire l'interaction de deux molécules seront définis (constantes d'affinité, constantes cinétiques d'association et de dissociation, effet d'une force mécanique sur la probabilité de rupture, effet de la distance de deux molécules liées à des surfaces sur la fréquence d'association, liaisons transitoires, chemins réactionnels...). Les méthodes biophysiques permettant la quantification de la liaison seront présentées, avec leurs applications et limitations : Résonance Plasmonique de Surface (SPR), Microbalance à Cristal de Quartz (QCM), "Surface Force Apparatus" (SFA), Microscopie de Force Atomique (AFM), "Biomembrane Force Probe" (BFP), chambre à flux laminaire et pinces optiques.

Phase II – Maîtrise technique... mai-juin & sept.-oct. 2008 – Bordeaux/Marseille/Paris/Strasbourg

Programme :

1. Résonance Plasmonique de Surface, 2. Microbalance à Cristal de Quartz, 3. Pincettes optiques, 4. Microscopie de Force Atomique, 5. Micropipettes, 6. Chambre à flux laminaire, 7. Appareil de mesure des forces de surface.

Avec la participation de : Alain Brisson (Bordeaux, France), Gregory de Crescenzo (Montréal, Canada), Hélène Feracci (Bordeaux, France), Peter Hinterdorfer (Linz, Autriche), Steve Homans (Leeds, UK), Deborah Leckband (Urbana, USA), Eric Perez (Paris, France), Jacob Pielher (Frankfurt, Germany), Frédéric Pincet (Paris, France), Pierre-Henri Puech (Marseille, France), Pierre Schaaf (Strasbourg, France), Gideon Schreiber (Rehovot, Israel), Olivier Thoumine (Bordeaux, France), Cheng Zhu (Atlanta, USA).

Date limite d'inscription : 8 février 2008

LE MOT DU PRÉSIDENT

À TOUS CEUX QUI NE FONT PAS...

Le dynamisme de l'AAEIP ne s'est pas démenti au cours de l'année écoulée. Il suffit d'observer le succès de plusieurs réalisations (telles que les journées scientifiques régionales à Vannes, la participation aux Journées internationales de biologie 2007, la création d'une délégation de l'AAEIP au Brésil, la croisière en Croatie...) ainsi que le bilan d'activité de la plupart des Commissions, avec une mention toute particulière à l'équipe en charge du Bulletin. Que celles et ceux qui contribuent à assurer cette vitalité avec enthousiasme, passion et dévouement soient ici chaleureusement remercié(e)s.

Notre groupement ne doit pas pour autant relâcher son effort d'adaptation au monde d'aujourd'hui et c'est bien l'objectif du plan d'actions en cours, destiné à développer certaines de nos activités actuelles et à offrir de nouveaux services. Il s'agit là d'une nécessité pour corriger l'évolution inquiétante du nombre de nos adhérents au cours de ces dernières années.

Toutefois, le lancement, la concrétisation et la réussite de plusieurs projets dépendront du nombre et de la motivation de ceux qui accepteront de s'y investir ou de les conduire. Force est de constater qu'à l'heure actuelle et en dépit de multiples appels¹, les bonnes volontés demeurent beaucoup trop rares. Certains collègues qui animent nos Commissions depuis plusieurs années souhaitent vivement être secondés ou trouver un successeur ; peine perdue et plusieurs actions souhaitables restent actuellement à l'état de "voeux pieux".

Nombreux sont ceux qui assistent avec fatalisme aux difficultés que rencontre aujourd'hui notre association. Ils ne voient là qu'un signe des temps, sans avoir conscience de leur part de responsabilité dans la situation présente. Et pourtant, que tous ceux qui veulent bien être membres de l'AAEIP, qui affichent cette qualité avec une légitime fierté mais qui n'en supportent aucune contrepartie soient assez lucides pour assimiler une évidence : si l'Association devait n'être faite que de pareils concours, elle ne serait qu'une fiction précaire.

Mais enfin, de qui s'agit-il ? Simplement d'un trop grand nombre d'entre vous, mes amis : de ceux qui oublient, de ceux qui ne se dérangent pas, de ceux qui ne paient pas, de ceux qui acceptent une responsabilité et ne l'assument pas, de ceux qui ne répondent pas, de ceux qui n'écrivent pas, de ceux qui ne lisent pas, de ceux qui préconisent "il faut ..." mais n'entreprennent pas ; de ceux qui se comportent en spectateurs indifférents devant un groupe fervent mais trop restreint qui s'évertue à satisfaire leurs attentes en espérant susciter l'envie de monter sur la scène. Il est nécessaire de préciser à tous ceux-là qu'il n'y a pas de pièce à jouer, pas de comédie à donner. Il s'agit d'apporter sa contribution, sous quelque forme que ce soit, à une action commune en vue d'atteindre un objectif, au prix d'efforts réels.

Heureusement, certains d'entre vous nous ont récemment fait connaître leur souhait de participer à la vie des Commissions. Nous leur exprimons toute notre gratitude et nous espérons que leur démarche inspirera une émulation salutaire.

L'AAEIP est appelée aujourd'hui à agir sur son propre destin. Une prise de conscience collective et le renforcement ou la relève de certaines forces vives seront seuls capables de nous permettre de surmonter des moments difficiles et d'assurer la continuité de notre action.

Michel DUBOS

Le Comité de rédaction du Bulletin se joint à moi pour vous présenter nos meilleurs souhaits pour l'année 2008.

¹ - Bulletin AAEIP, n°183, p.51.
- Bulletin AAEIP, n° 190, p. 3 : "Appel à bonnes volontés... pour la bonne cause".
- Bulletin AAEIP, n° 191, p. 50-52 : "Muter pour assurer la continuité".

Ateliers de formation 2008

Renseignements et inscriptions :

Tel. : 33 (0)1.44.23.62.04 – Fax: 33(0)1.44.23.62.93

ateliers@tolbiac.inserm.fr

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

184

Modélisation et analyse statistique des réseaux biologiques

Phase I – Le point sur... 15-16 mai 2008 – Saint-Raphaël

Organisateurs : Emmanuel Barillot (Institut Curie, Paris), Stéphane Robin (AgroParisTech/INRA UMR0518, Paris), Jean-Philippe Vert (Ecole des Mines, Paris)

Programme :

• Inférence de réseau à partir des données expérimentales, • Étude dynamique (quantitative ou qualitative) de réseaux de grande taille, • Étude structurale de réseaux de grande taille, • Prédiction à différents niveaux de complexité (jusqu'au phénotype), • Analyse conjointe de données sous forme de graphe et sous forme individu/variable.

Phase II – Maîtrise technique... Juin 2008 – Paris

Programme :

Aucun outil ne s'est encore imposé comme standard pour l'analyse des réseaux. Nous illustrerons certaines méthodes présentées lors de la phase I par l'utilisation de logiciels tels que *BiNoM* (décomposition structurale de réseau / modularité), *NETI* (reverse engineering à partir de séries temporelles d'expression), *GINSIM* (modélisation qualitative), *ERMG* (classification de noeuds par modèle de mélange).

Avec la participation de : Jacq Bernard (Marseille, France), Florence d'Alché Buc (Évry, France), Laurence Calzone (Paris, France), Hidde de Jong (Grenoble, France), Hervé Isambert (Paris, France), Alain Lilienbaum (Paris, France), Marcelline Kauffman (Brussels, Belgique), Eugène Novikov (Paris, France), Ovidiu Radulescu (Rennes, France), Thomas René (Brussels, Belgique), Korbinian Strimmer (Leipzig, Allemagne), Denis Thieffry (Marseille, France).

Date limite d'inscription : 14 mars 2008



185

Protéines intrinsèquement désordonnées et pathologies associées : prédiction, caractérisation et fonction

Phase I - Le point sur... : 19-20 mai 2008 – Saint-Raphaël

Organisateurs : Richard Haser (IBCP, Lyon), Sonia Longhi (AFMB, Marseille)

Programme :

Une première partie sera consacrée aux critères définissant le désordre structural, à son rôle fonctionnel et à sa prédiction par des approches bioinformatiques. Ensuite, les approches expérimentales pour l'étude du désordre et du repliement induit seront largement discutées à travers des exemples de *PID* bien caractérisées. Enfin, la relation entre désordre et pathologies associées sera discutée, en soulignant les approches thérapeutiques principales pour le traitement des maladies neurodégénératives.

Phase II – Maîtrise technique... 23-25 juin 2008 – Lyon

Programme :

La première partie du stage aura pour but l'apprentissage de différents logiciels de prédiction et l'interprétation des résultats. La deuxième partie sera consacrée à la caractérisation des *PID* par dichroïsme circulaire, spectroscopie de fluorescence, diffusion de la lumière, diffusion des rayons X aux petits angles (SAXS) et Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).

Avec la participation de : Martin Blackledge (Grenoble, France), Keith Dunker (Indianapolis, USA), David Eliezer (New York, USA), Patrice Gouet (Lyon, France), Sonia Longhi (Marseille, France), Richard Kriwacki (Memphis, USA), Guy Lippens (Lille, France), Anne Poupon (Orsay, France), Véronique Receveur-Bréchet (Marseille, France), Peter Tompa (Budapest, Hungary), Vladimir Uversky (Indianapolis, USA), Peter Wright (San Diego, USA).

Date limite d'inscription : 14 mars 2008

ÉDITORIAL

ÉTHIQUE ET BREVETS

Professeur Claude HURIET

Sénateur honoraire, Président de l'Institut Curie¹

Conversation d'un dimanche matin, entre Pierre et Marie CURIE, rapportée par leur fille Eve : *Pierre* : "Il faut que nous parlions un peu de notre radium. Nous avons le choix entre deux solutions : décrire sans aucune restriction les résultats de nos recherches, y compris les procédés de purification, ou nous considérer comme les propriétaires, les "inventeurs" du radium. Dans ce cas, avant de publier de quelle manière tu as opéré pour traiter la pechblende, il faudrait breveter cette technique et nous assurer des droits sur la fabrication du radium dans le monde".

Après quelques secondes de réflexion, *Marie* dit : "C'est impossible. Ce serait contraire à l'esprit scientifique". Elle ajoute : "Les physiciens publient toujours intégralement leurs recherches. Si notre découverte a un avenir commercial (Un siècle plus tard, cela fait rêver !), c'est là un hasard dont nous ne saurions profiter. Et le radium va servir à soigner des malades... Il me paraît impossible d'en tirer avantage"².

Quelques années plus tard, tout en écartant tout profit matériel pour elle-même, elle se fait, dit sa fille, "le champion de la propriété scientifique". Elle veut établir "un droit d'auteur" des savants, rétribuant les travaux désintéressés qui ont servi de base à des applications industrielles. Prélever, sur les bénéficiaires commerciaux, des financements pour la recherche permettrait de remédier à la misère des laboratoires. Cette longue citation illustre le dilemme qui rend si difficile, en matière de recherche et d'innovation en santé, le respect du droit de propriété de l'inventeur, la juste rémunération des investissements qu'il a consentis, des risques qu'il a assumés et l'intérêt collectif des résultats de la recherche. La conversation entre Pierre et Marie CURIE et l'évolution des idées de Marie s'inscrivent bien dans "**l'histoire des brevets**" dont les grandes lignes méritent d'être évoquées. Cette histoire connaît, dans les temps actuels, une accélération et une "dramatisation" que l'essor des biotechnologies explique pour une large part.

• LES ÉVOLUTIONS JURIDIQUES

La protection des droits des inventeurs trouve ses origines en Angleterre dès le XVII^e siècle, puis aux États-Unis. En France, c'est l'**Assemblée Constituante** qui, dans le souci de reconnaître la propriété de l'inventeur sur son idée, propriété considérée comme "la plus sacrée"³ adopte en 1791, une loi sur les brevets d'invention. Mais, déjà, ses conséquences sur les conditions d'accès aux médicaments incitent l'État, en 1810, à "racheter" les inventions de médicaments, puis, en 1844, à exclure les compositions pharmaceutiques du champ d'application de la loi.

Ainsi, dès l'origine, le brevet est considéré comme un moyen d'incitation et d'encouragement à la recherche et au progrès, les inventeurs bénéficiant durant une période limitée, vingt ans en général, d'un droit exclusif à l'exploitation de leurs découvertes.

Toutefois, on conçoit aisément que cette exclusivité donne un pouvoir qui peut aller à l'encontre de, l'accès au progrès, au détriment de l'intérêt général, particulièrement en matière de santé publique, d'où les évolutions successives qu'a connues la loi adoptée par les Constituants.

• DRAMATISATION ET MONDIALISATION

Les évolutions intervenues plus récemment tiennent, non pas tant à l'accès au progrès, mais davantage à la nature même et à l'objet des recherches. Les êtres vivants, exclus des premiers

textes législatifs, sont considérés comme brevetables depuis 1865, à la suite des travaux de PASTEUR "inventant" les procédés biotechnologiques mis en oeuvre dans les méthodes de fermentation. C'est en 1873 que Louis PASTEUR obtint le premier brevet pour un organisme vivant, une souche de levure utilisée dans la fabrication de la bière, et il le mit ensuite dans le domaine public.

L'essor des recherches sur les gènes, sur leurs fonctions biologiques, les perspectives qu'ouvre leur utilisation, la mondialisation de ces recherches, donnent aux débats actuels sur la brevetabilité une acuité particulière. L'ampleur des enjeux économiques et financiers des biotechnologies, dont la capitalisation boursière totale atteint 360 milliards d'euros et progresse de 20% par an⁴ contribue à une telle "dramatisation" qui ne favorise pas la réflexion éthique !

En 1991, Craig VENTER, chercheur au *National Institute of Health (NIH)*, dépose des demandes de brevets pour plusieurs milliers de séquences partielles de gènes dont, par ailleurs, les fonctions biologiques n'étaient pas connues. Cette démarche déclenche une condamnation immédiate et unanime qui s'est quelque peu apaisée depuis !

Mais cet événement a inspiré des déclarations émanant d'instances internationales, telles que la Déclaration Universelle sur le génome humain et les droits de l'homme, adoptée par la Conférence générale de l'Unesco le 11 novembre 1992, instaurant des dispositions "protectrices" concernant le génome humain.

De même, la loi française du 6 août 2004 relative à la bioéthique, confirmant les dispositions inscrites dix ans plus tôt dans la loi "relative à l'utilisation des éléments et produits du corps humain [...]"⁵, assure la protection juridique des inventions biotechnologiques.

Sont désormais inscrites, dans le **code de la propriété intellectuelle**, les dispositions suivantes :

- Art. L.611-17. Ne sont pas brevetables les inventions dont l'exploitation commerciale serait contraire à la dignité de la personne humaine, à l'ordre public ou aux bonnes mœurs [...]⁶.

- Art. L. 611-18. Le corps humain, aux différents stades de sa constitution et de son développement, ainsi que la simple découverte d'un de ses éléments, y compris la séquence totale ou partielle d'un gène, ne peuvent constituer des inventions brevetables. Seule une invention constituant l'application technique d'une fonction d'un élément du corps humain peut être protégée par brevet [...]⁷.

¹ Institut Curie, 26 rue d'Ulm, 75005 Paris.

² Eve CURIE, *Madame Curie*, Gallimard Ed., 1938.

³ *Dictionnaire de la Pensée médicale*, sous la direction de D. LECOURT, PUF, 2004.

⁴ J.P. CLOZEL, Collège de France.

- Art.L.611-19. Les races animales ainsi que les procédés essentiellement biologiques d'obtention de végétaux ou d'animaux ne sont pas brevetables⁵. Cette disposition ne s'applique pas aux procédés microbiologiques et aux produits obtenus par ces procédés.

Pour aussi nécessaires que soient ces dispositions, on doit se garder de toute illusion. La course à l'innovation et l'explosion des biotechnologies à travers le monde suscitent de fortes tensions, des conflits d'intérêt et des conflits de valeurs entre des firmes pharmaceutiques et certains Etats : Afrique du Sud, Brésil, Inde, Thaïlande..., dont l'Organisation mondiale du Commerce (OMC) s'est préoccupée, reconnaissant, à Doha, en novembre 2001, une légitimité des Etats membres à suspendre l'exercice des droits de propriété intellectuelle pour des raisons de santé publique, en imposant des licences obligatoires. Le Rwanda vient tout récemment de se prévaloir de cette possibilité.

• ÉTHIQUE ET BREVETS

Laissant momentanément de côté les considérations de nature financière et commerciale : investissements, marché, profit, concurrence..., toute réflexion sur les brevets illustre ce qu'est la démarche éthique, de plus en plus mal comprise et souvent dénaturée, faute de faire l'objet d'une définition qui la distingue, par exemple, de la morale. La réflexion éthique est un questionnement, qui ne peut être que "pluridisciplinaire et pluraliste" sur la réponse la plus acceptable face à un dilemme mettant en jeu des valeurs inconciliables, source de "tensions éthiques", telles que l'utilisation de l'embryon humain à des fins thérapeutiques ou l'euthanasie.

Revenons à Marie CURIE qui, de son opposition à l'idée même de breveter la fabrication du radium, devient "le champion de la propriété scientifique" en défendant l'idée d'un "droit d'auteur" des savants pour remédier à la pauvreté des laboratoires. On voit ainsi apparaître une évolution dans sa démarche : ce n'est plus le principe du brevet qu'elle récuse ; **elle l'accepte seulement en fonction de l'utilisation des profits financiers tirés des brevets.**

Quelques années plus tôt, les idées de Louis PASTEUR en matière de brevets avaient connu la même évolution. La raison en fut la création de l'Institut Pasteur. Les bénéfices de la livraison en France des vaccins découverts dans le laboratoire de PASTEUR, avant la fondation de l'Institut, apparaissent au nombre des recettes annuelles de l'Institut Pasteur dans ses premiers statuts¹⁰.

A vrai dire, une telle voie n'est pas sans risque, et ne résout qu'imparfaitement le dilemme. Comment apprécier la part du profit d'un brevet consacrée à l'investissement pour d'autres recherches..., ou pour remédier à la pauvreté des laboratoires, pour honorer l'inventeur et pour rémunérer les actionnaires ? Comme Marie CURIE, Louis PASTEUR avait refusé de commercialiser ses découvertes, mais il avait pris en son nom un brevet d'invention lui en garantissant la propriété et, comme mentionné plus haut, abandonnait son exploitation à tout le monde. Une telle générosité des inventeurs ne serait guère concevable aujourd'hui !

Le risque de "stériliser" les recherches en encadrant la brevetabilité dans un carcan juridique ou en étendant le champ des licences obligatoires ou des licences d'office ne doit pas être sous-estimé.

Un autre élément mérite d'être considéré. En matière de biotechnologie, l'origine de l'innovation scientifique se situe presque toujours dans une institution académique, et non dans une société ou une firme privée. Ceci ne constitue en aucun cas une garantie en matière de brevets "conformes à l'éthique", privilégiant l'intérêt général, tant la gestion de ces institutions se rapproche, aux États-Unis et ailleurs, d'une gestion entrepreneuriale. Pour Louis PASTEUR, les institutions qui déposent des brevets doivent se donner les moyens de les valoriser, mais en ont-elles la volonté et la capacité ?

Des changements notables interviennent d'ailleurs au sein même des structures académiques, changements qui préoccupent bon nombre de chercheurs, dont certains préfèrent quitter leurs laboratoires universitaires pour créer leur entreprise et développer eux-mêmes les applications de leurs découvertes.

On peut concevoir, en effet, que l'écart se creusant entre les coûts croissants de la recherche et des financements publics insuffisants, il soit de plus en plus nécessaire de "valoriser" cette richesse dite "immatérielle", que constitue l'innovation. Une telle démarche va, certes, dans le sens de "l'intérêt général", mais elle peut se développer au détriment de la recherche fondamentale dont une opinion mal informée ne perçoit pas la nécessité.

L'industrie du radium

"En France, s'inspirant du premier essai de traitement industriel lancé par Pierre et Marie CURIE [...], un industriel de formation scientifique, Emile ARMET DE LISLE, fonde, en 1904, une véritable usine de radium à Nogent-sur-Marne. Le radium préparé est essentiellement destiné aux applications médicales ; son prix est élevé [...]. En échange, l'industriel met gracieusement à la disposition de Pierre et Marie CURIE, ainsi que de leurs élèves, un petit local appartenant à l'usine et une partie des moyens nécessaires pour y travailler et préparer le radium nécessaire à leur recherche [...]. Plus tard, en 1906, il financera aussi, à Paris, la création et le fonctionnement du Laboratoire biologique du radium [...]"

Pierre RADVANVI⁹

À travers la recherche de rentabilité des investissements, y compris des investissements publics, la "course aux brevets" est d'ores et déjà engagée, tandis que certains évoquent, en outre, le risque d'une "guerre des brevets" dominée par les grands groupes ! Alain POMPIDOU, président de l'Office européen des Brevets, parle de "jungle planétaire".

Toutes activités confondues, le nombre de demandes de brevets déposées auprès de l'Organisation mondiale de la Propriété intellectuelle (OMPI) s'est élevé à 145.300 en 2006, la croissance annuelle atteignant plus 21% pour les produits pharmaceutiques, avec un recul des biotechnologies.

En matière de brevetabilité et d'éthique, dans un tel contexte, "explosif" à bien des égards, nul ne doute que le statut de Fondation de nos deux institutions, leur histoire commune et leurs valeurs partagées, les mettent à l'abri de pratiques qui trahiraient leurs fondateurs.

⁵ Code de la Santé Publique. Loi n° 2004-800 du 6 août 2004, J.O. du 7/8/2004.

⁶ *Ibid.*, ⁷ *Ibid.*, ⁸ *Ibid.*

⁹ Pierre RADVANVI : *Les Curie, pionniers de l'atome*, Ed. Belin Pour la science 2005.

¹⁰ Maxime SCHWARTZ : Colloque "Louis Pasteur et l'industrie du XXI^e siècle" 28 septembre 1995

Ateliers de formation 2008

Renseignements et inscriptions :

Tel. : 33 (0)1.44.23.62.04 – Fax: 33(0)1.44.23.62.93

ateliers@tolbiac.inserm.fr

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

186

Méthodes d'imagerie fonctionnelle *in vivo* : de la molécule à la cellule

Phase I – Le point sur... 5-6 juin 2008 – Saint-Raphaël

Organisateurs : Angela Giangrande, Michel Labouesse (IGBMC, Strasbourg)

Programme :

Imagerie calcique, expression des gènes *in utero*, migration cellulaire, transport de particules riboprotéiques, visualisation de vésicules, mouvement de récepteurs dans la membrane plasmique, réorganisation du cytosquelette, imagerie calcique. Culture *ex vivo* et culture d'explants, FRAP, FRET, imagerie rapide, microscopie confocale par spinning disque, biosenseur, quantum dots, multiphoton.

Phase II – Maîtrise technique... 15-19 septembre 2008 – Paris/Strasbourg

Programme :

Strasbourg : time-lapse sur embryons et larves *Drosophila* et *C. elegans*, démonstration de montage et de préparation de pupes.

Paris : time-lapse sur embryons souris *ex-utero*.

Avec la participation de : Claude Antony (Heidelberg, Allemagne), Jérôme Collignon (Paris, France), Ilan Davis (Edinburgh, UK), Leanne Godinho (Munich, Allemagne), Stephan Thiberge (Princeton University, USA), Thomas Lecuit (Marseille, France), Erez Raz (Göttingen, Allemagne), William Schafer (Cambridge, UK), Marcos Gonzalez-Gaitan (Geneva, Switzerland), Stephan Sigrist (Göttingen, Allemagne), Antoine Triller (Paris, France), Cornelius Weijer (Dundee, UK), Jean-Luc Vonesch (Strasbourg, France), Joachim Wittbrodt (Heidelberg, Germany).

Date limite d'inscription : 4 avril 2008



187

Analyse de la réplication et de l'instabilité génétique par peignage moléculaire et autres approches « molécule unique »

Phase I - Le point sur... : 26-27 juin 2008 – Saint-Raphaël

Organisateurs : Jean-Sébastien Hoffmann (IPBS, Toulouse), Philippe Pasero (IGH, Montpellier), Etienne Schwob (IGMM, Montpellier)

Programme :

1. Techniques d'analyse des fibres (peignage moléculaire ; fibres d'ADN étirées ; SMARD ; nouvelles approches en fibres capillaires ; Microscopie électronique ; fibres de chromatine étirées ; Biophysique des molécules uniques), 2. Systèmes modèles (Levures ; Xénope ; Mammifères), 3. Champs d'application pour des projets fondamentaux et des projets de cancérologie.

Phase II – Maîtrise technique... Octobre 2008 – Toulouse/Montpellier

Programme :

Ce stage concernera les différentes étapes de la technique de peignage moléculaire et ses applications à l'étude de la réplication chez la levure et l'Homme : marquage des cellules en culture et préparation des blocs d'ADN génomique ; préparation des lamelles silanisées ; peignage moléculaire et crosslinking des fibres d'ADN ; Immunodétection et acquisition des images ; Morphométrie et analyse statistique des résultats.

Avec la participation de : Aaron Bensimon (Paris, France), Michelle Debatisse (Paris, France), Olivier Hyrien (Paris, France), Dean Jackson (Manchester, UK), Massimo Lopes (Zurich, Switzerland), Raymond Monnat Jr (Seattle, USA), Paolo Norio (New York, USA), Marie-Jeanne Pillaire (Toulouse, France), Christophe Placé (Lyon, France), Yves Pommier (Bethesda, USA), Nick Rhind (Worcester, USA), Jean-Louis Viovy (Paris, France).

Date limite d'inscription : 11 avril 2008

VALORISATION DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

- Les conceptions de Louis PASTEUR commentées par un de ses contemporains -

Jean-Claude KRZYWKOWSKI¹

Consultant, il y a quelques jours, un vieil ouvrage de ma bibliothèque, “*Les Merveilles de l'Industrie*” par Louis FIGUIER², (type même de ces livres qu’il était de tradition de donner aux lauréats des prix scolaires), j’ai eu la surprise (et, je dois dire, un plaisir émerveillé) d’y voir la relation d’un jugement de l’auteur relatif aux conceptions que le grand Louis PASTEUR portait sur les fruits des résultats de la recherche scientifique ! Je me fais un devoir de transmettre à mes collègues de l’Association des Anciens Elèves de l’Institut Pasteur ce que j’ai appris à la faveur de cet heureux hasard. Qu’ils veuillent bien me pardonner si la première partie leur paraît un peu longue, mais il me semble nécessaire de la reproduire en l’état pour la compréhension du sens de l’anecdote.

AUTOUR D’UN LITIGE DE PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE : LA DÉCOUVERTE DU PARCHEMIN VÉGÉTAL

Le thème concerne la fabrication du papier parchemin et, plus particulièrement³, compare le parchemin végétal au parchemin ordinaire (animal). Après une étude très attentive et approfondie, un célèbre chimiste de Londres, M. HOFFMANN, a montré que le premier n’était nullement inférieur au second au plan de la résistance et de l’impermeabilité. Suit la traduction du “rapport sur le parchemin végétal” rédigé par cet auteur, qui a été publié sous forme d’une lettre datée du 12 août 1858 et adressée à “Messrs. de la RUE and C^o”.

C’est ici que commence notre affaire. Dans son long rapport (je recopie ci-après le texte relevé dans mon ouvrage), “M. HOFFMANN ne dit pas un mot de l’auteur de la découverte du papier-parchemin. Seulement, dans quelques lignes d’envoi de [la] lettre à M. de la RUE, il attribue cette invention à un chimiste anglais, M. GAINE. La même assertion [...] se trouve reproduite dans plusieurs ouvrages de chimie publiés en France. Nous allons faire bonne justice du plagiat commis à cette occasion contre le véritable inventeur du papier-parchemin.

Le papier-parchemin n’a pas été découvert en Angleterre, mais en France ; il n’est aucunement dû à M. GAINE, mais à deux chimistes, dont l’un est J.A. POUMARÈDE, mort en 1869, à son retour du Mexique [...], et l’autre, votre très-humble serviteur (Louis FIGUIER), chers lecteurs des Merveilles de l’Industrie”.

“Nous fîmes connaître, POUMARÈDE et moi, cette nouvelle substance dans un Mémoire sur le ligneux et quelques produits qui lui sont isomères (papyrine, pectine, etc.) présenté à l’Académie des Sciences le 16 novembre 1846 [...]. Nous disions [...] que le parchemin végétal ou papyrine pourrait recevoir dans l’industrie des applications avantageuses. Nous aurions pu prendre un brevet pour nous assurer le privilège de l’exploitation de cette substance, mais nous étions tous les deux ennemis des brevets d’invention. Nous pensions que le savant qui a été assez heureux pour découvrir un fait nouveau [...], utile à l’industrie et aux arts, est sans doute libre de s’assurer, au moyen d’un brevet, le monopole de son exploitation industrielle, mais qu’il est plus digne et plus louable de s’élever au-dessus de toute considération d’intérêt, et de laisser libre l’exploitation de sa découverte.

“Ce raisonnement aurait porté ses fruits sans un événement que nous n’avions pu prévoir : Le brevet d’invention que nous nous étions interdit de prendre, un autre le prit, [...] un Anglais, parfaitement inconnu, d’ailleurs, du monde savant. En 1857, un certain M. GAINE fit breveter le parchemin végétal, non-seulement en Angleterre, mais en France, en Belgique et en Allemagne ; puis il vendit son brevet à un papetier de Londres, M. Warren de la RUE [...]. Nous n’aurions pas vu grand mal à ce que l’industrie anglaise s’emparât de notre découverte pour l’exploiter dans tous les pays. Nous n’avions pas voulu prendre de brevet pour le parchemin végétal ; un étranger l’avait pris, et il avait, en fin de compte, fait une chose utile [...]. Mais ce que je suis en droit de reprocher à M. Warren de la RUE, c’est

¹ Conseiller de l’AAEIP

² FURNE, JOUVET et Cie, éditeurs, 45, rue Saint-André-des-Arts, Paris. Trois volumes (1873-1876).

³ Pages 304 à 311 du Tome 2 de l’ouvrage précité.

d'avoir mis la plus singulière obstination à nier ou à chercher à amoindrir le mérite des inventeurs du produit qu'il exploite. Lorsque le rapport de M. HOFFMANN parut, en 1859, dans les journaux français, je publiai, dans le *Journal de Pharmacie*, une réclamation de priorité. Le texte de notre mémoire sur le ligneux est si net et si clair qu'il nous assure d'une manière absolue la découverte de cette matière, et que nier ce point, c'était nier l'évidence. Or, M. Warren de la RUE n'a jamais voulu nous accorder cette pure satisfaction scientifique [...]. Il n'y avait dans notre réclamation qu'une question de science, et la juste susceptibilité de savants qui veulent bien consentir à laisser exploiter par [l'] industrie une découverte qui leur appartient, mais qui ne peuvent tolérer que, dans un intérêt purement mercantile, l'on cherche à amoindrir le mérite de leur travail”.

Je suspens à ce niveau cette longue citation, laissant de côté les amples développements justifiant les allégations de l'auteur, pour arriver à ses conclusions qui, nous allons le voir, introduisent la belle référence à Louis PASTEUR, objet de cette note.

“TOUTE HISTOIRE A SA MORALITÉ” :
(référence à l'exemple de L. PASTEUR)

“Voici celle qui découle du récit qu'on vient de lire”

M. FIGUIER poursuit ainsi sa narration :

“Quand un savant aura fait une découverte susceptible d'une application utile à l'industrie, et qu'il ne voudra pas exploiter lui-même cette invention, attendu que Science et Industrie, Laboratoire et Usine sont deux choses différentes, et qu'il désirera pourtant que le public profite de son invention, sans que le premier venu, par une simple prise de brevet, l'accapare à son profit, voici ce qu'il aura à faire [...]”.

“Il prendra en son nom un brevet d'invention, qui lui garantira sa propriété, puis il déclarera abandonner son exploitation à tout le monde”.

“Cette manière de procéder a été mise en pratique, dans ces derniers temps, par un savant illustre, à qui la science et l'industrie ont dû les plus grands services : M. PASTEUR, de l'Institut [Académie des Sciences]. Toutes les belles découvertes de M. PASTEUR sur la conservation des vins par le chauffage, sur la fabrication du vinaigre, sur le traitement de la maladie des vers à soie, sur la préparation d'une bière inaltérable, etc., ont été brevetées par lui, et mises tout aussitôt dans le domaine public⁴, ⁵. Voilà comment doit agir un savant désireux de concilier les intérêts du public avec ceux de sa gloire. Mais, en 1847, M. PASTEUR ne nous avait pas encore enseigné cet excellent système. Si nous avions pu en faire usage, nous n'aurions pas eu le double mécompte de voir un Anglais commencer par s'emparer de notre invention, puis vouloir en faire honneur à un de ses compatriotes, afin de la monopoliser à son profit, au mépris des droits de l'inventeur et des intérêts du public”.

En conclusion, nous ne ferons pas d'autre commentaire, puisque le sens et la portée de ce texte apparaissent suffisamment à la lecture, Ces propos de Louis FIGUIER sont bien un témoignage de l'état d'esprit des contemporains de Louis PASTEUR à une époque précise, l'année 1876. Ainsi :

- 1) l'ouvrage cite plusieurs références, datées de 1873, mais aucune postérieure.
- 2) il fait plusieurs allusions détaillées à l'Exposition Universelle de 1867 à Paris, mais aucune à celle de 1878.
- 3) aucun des travaux de Louis PASTEUR cités par l'auteur n'est postérieur à 1878. C'est ainsi qu'il n'est pas question des résultats obtenus par le savant dans ses recherches sur les vaccinations et, *a fortiori*, sur la mise en pratique de ses conceptions sur les finalités de la recherche scientifique, qui a abouti à la création de l'Institut qui porte son nom et à l'élaboration de ses statuts.

MOTS-CLÉS : Louis PASTEUR ; Louis FIGUIER ; recherche scientifique ; brevet d'invention ; parchemin végétal.

⁴ NDLR. Pour étayer cette assertion de Louis FIGUIER relative à l'attitude adoptée par Louis PASTEUR, nous reproduisons, extraits du livre “Pasteur”, de Maurice VALLERY-RADOT :
- un propos de L. PASTEUR, cité p. 287 : “le savant qui se laisse aller à la tentation d'application industrielle cesse par là même d'être l'homme de la science pure...” ;
- p. 286-287, à propos de la commercialisation des inventions (exemple du chimiste LIEBIG en Allemagne) “...PASTEUR répond [à l'empereur] qu'en France, les savants croiraient démeriter s'ils agissaient ainsi”.
- p. 298, une appréciation de Maurice VALLERY-RADOT sur le rapport de Paul BERT en 1873 : “dans son rapport, Paul BERT insiste sur les sommes considérables dont le désintéressement de PASTEUR a enrichi le patrimoine national sans que le savant n'en ait retenu la “moindre part”.

⁵ Nous rappelons à nos lecteurs le remarquable article de notre collègue et ami Jean-Paul SALEUN : “Les brevets de Louis Pasteur sur les fermentations”. *Bull. AAEIP*, 2003, 176, p. 155-158.

LES BREVETS EN BIOTECHNOLOGIE

- Évolution des droits de propriété et dérives potentielles -

Mathilde PEYRAT¹

RÉSUMÉ

Jusqu'en 1980, les gènes étaient considérés comme des produits de la nature, et donc n'appartenaient pas au domaine de la brevetabilité. L'entrée du biologique dans ce domaine a été un changement considérable. Dans le secteur de la biotechnologie, l'évolution juridique a été réalisée sous l'impulsion des Etats-Unis : leur objectif était de transformer leur système de recherche en un instrument au service de la compétitivité des firmes industrielles. Cette évolution a été rapide et, ces dernières années, le nombre de demandes et de délivrances de brevets se rapportant au vivant a fortement augmenté. Les nouveaux secteurs technologiques posent toujours des problèmes d'adaptation aux législateurs et aux offices de brevets. Cependant, face à la nouveauté des critères de délivrance des brevets, les autorités officielles ont eu tendance à octroyer des brevets trop larges ou à récompenser des innovations mineures. Quelles sont les conséquences liées à ces changements institutionnels ? Ont-ils été effectués au détriment des consommateurs ? L'ont-ils également été au détriment de l'avancée et de la diffusion de la connaissance ?

I. INTRODUCTION

Depuis deux décennies, le nombre de brevets délivrés n'a cessé d'augmenter, notamment en biotechnologie. Cette discipline, définie comme "l'utilisation de processus cellulaires ou moléculaires pour résoudre des problèmes ou fabriquer des produits", vise également les entreprises industrielles qui emploient des cellules ou des molécules pour des applications en médecine, en agriculture, etc.

L'accroissement du nombre de brevets a été encouragé par des changements législatifs importants sur les droits de propriété. Ces modifications ont été faites pour essayer d'inciter les entreprises à innover dans ce domaine. Un brevet leur octroie un monopole pour le produit breveté qui constitue pour elles un avantage potentiel important sur le plan économique. C'est cette espérance de profit qui va les inciter à investir en recherche et développement.

II. CONDITIONS GÉNÉRALES DE DÉLIVRANCE D'UN BREVET

Pour être brevetable, une invention doit répondre à trois critères essentiels :

- elle doit être **nouvelle** (rien d'identique ne doit avoir été accessible à la connaissance du public jusqu'à ce jour),
- elle doit être **utile** et susceptible de présenter une application industrielle (l'invention doit pouvoir être fabriquée ou utilisée quel que soit le type d'industrie),
- elle doit être le fruit d'une activité **inventive** (elle ne doit pas découler de manière évidente de l'état de la technique).

III. DISTINCTION ENTRE DÉCOUVERTE ET INVENTION

A. DIFFÉRENCE ENTRE DROIT AMÉRICAIN ET EUROPÉEN

Dans le secteur de la biotechnologie, il existe une différence primordiale entre droit européen et américain qui se rapporte à la notion même d'**innovation**.

1) Dans les pays européens, les textes de lois sur les brevets distinguent découverte et invention². Seule, l'invention peut conduire à la délivrance d'un brevet, si toutes les autres conditions de brevetabilité sont satisfaites³. Les découvertes n'étant pas considérées comme des inventions ne sont pas brevetables.

¹ Centre d'Economie de la Sorbonne (CES), Université de Paris 1, 106-112 Bd de l'Hôpital, 75647 Paris Cedex 13 - ESSEC Business School, Avenue Bernard Hirsch, 95 021 Cergy-Pontoise. Courriel : mathilde.peyrat@essec.fr

² NDLR. Cette distinction entre découverte et invention est illustrée magistralement par Louis PASTEUR qui ne prend pas un brevet pour la découverte d'un type de fermentation, mais pour l'invention d'un procédé de fabrication. Voir l'article de Jean-Paul SALEUN : "Les brevets de Louis PASTEUR sur les fermentations". *Bull. AAEIP*, 2003, 176, p. 155-158.

³ Article 52a de la convention des brevets européens qui stipule que "ne sont pas considérées comme inventions... les découvertes..."

2) Selon le droit américain, il n'existe pas de différence entre découverte et invention. L'assimilation des termes "invention" et "découverte" par la loi américaine sur les brevets traduit la volonté de privilégier "l'utilité" de l'objet breveté en tant que progrès pour la société, plutôt que son "caractère inventif"⁴.

Dans le domaine de la biologie, l'invention ne doit pas découler de manière évidente de l'état actuel des connaissances. Pour être brevetable, une invention doit correspondre à un produit créé par l'homme et non pas être un "produit de la nature" (découverte).

B. BREVETABILITÉ DU VIVANT

1) Les exigences fondamentales

Dans le droit européen, un **brevet sur un gène** est le plus souvent un "brevet de produit". Il traite le gène comme une molécule chimique, "une composition de matière", et par conséquent, on accorde au bénéficiaire le contrôle de toutes les fonctions du gène et de toutes les applications que permettront ces fonctions, même si elles restent pour l'essentiel inconnues au moment où le brevet est accordé.

Mais cette information n'est pas inventée par les chercheurs, elle est découverte et enregistrée. **Information, découverte** : double raison légale pour ne pas breveter. Ainsi, le "corps humain et la simple découverte de l'un de ses éléments, y compris la séquence ou la séquence partielle d'un gène, ne peuvent pas constituer des inventions brevetables.

Cependant, un élément isolé du corps humain ou produit par un procédé technique, y compris la séquence partielle d'un gène, peut constituer une invention brevetable, même si la structure de cet élément est identique à celle d'un élément naturel⁵. Sur le plan biologique, un gène isolé et purifié n'est pas identique à un gène dans un organisme. Mais sur le plan économique, la distinction entre gène dans un organisme et gène isolé n'a plus guère de pertinence, car cloner et séquencer un gène est devenu une opération routinière, peu coûteuse et déjà réalisée pour certaines espèces, comme l'homme, pour lesquelles le séquençage complet du génome est achevé et les résultats en libre circulation. En se basant sur les critères "traditionnels" définissant la brevetabilité, **un gène ne devrait pas être breveté.**

2) Affaiblissement des critères de brevetabilité

Il y a longtemps que les exigences fondamentales formulées dans les lois sur la protection de la propriété industrielle (comme les critères d'inventivité et d'utilité) n'ont pas été respectées par les offices de brevets, sous l'influence ou la pression des tribunaux. Sous celle des entreprises et sous l'impulsion des Etats-Unis, les lois ont évolué pour tenter de s'adapter à ce secteur et en pratique, de nombreux brevets portant sur des gènes ont été accordés.

IV. HISTORIQUE DE L'ÉVOLUTION DES LOIS DES BREVETS SUR LE VIVANT

A. DISTINCTION ENTRE PRODUIT DE L'HOMME ET PRODUIT DE LA NATURE

1) Avant les années 1970

Le régime dominant aux Etats-Unis et dans la majorité des pays européens suit les principes instaurés par la *Common Law* (ou droit coutumier). Ce type de régime juridique fondé essentiellement sur la jurisprudence donne ainsi une possibilité d'évolution rapide et marquée grâce à des décisions jurisprudentielles, sans qu'il soit pour autant nécessaire de recourir au législateur.

Un gène n'est pas brevetable car, d'une part, il n'est pas une invention mais une découverte et, d'autre part, il n'est pas considéré comme un produit de l'homme mais comme celui de la nature.

Selon la *Common Law*, deux principes centraux servent de cadre juridique général à la brevetabilité :

- la distinction entre les "produits de l'homme" qui, seuls, relèvent de la brevetabilité et les "produits de la nature" qui en sont exclus. Cette distinction définit la frontière entre inventions brevetables et non brevetables. Ainsi, pour l'Office Américain des Brevets (USPTO), *tout organisme vivant (et, plus largement, toute matière biologique) devait être considéré comme faisant partie intégrante de la nature, et donc exclu de la brevetabilité.* Il faut cependant noter que cette distinction est tacite car non écrite dans les textes de lois.

- la notion "d'utilité" de l'invention, qui constitue une condition primordiale de brevetabilité. La loi américaine définit des "brevets d'utilité" (*Utility Patent*), et non des "brevets d'invention" comme c'est le cas dans le droit européen. Cette distinction appliquée au statut de ce qui est brevetable et de ce qui ne peut l'être, conduit à des différences importantes entre les droits américain et européen.

2) En 1980, l'arrêt Charkrabarty fait office de jurisprudence : un gène est considéré comme un produit de l'homme

Le premier principe (distinction entre produit de la nature et produit de l'homme) a été remis en cause en premier. Lorsqu'un gène, considéré comme un produit de la nature, nécessite l'intervention de l'homme pour être mis à jour, il devient un objet brevetable. Ce changement s'est opéré grâce à une décision jurisprudentielle connue sous le nom d'arrêt *Charkrabarty*.

La société *General Electric* déposa une demande de brevet portant sur un micro-organisme génétiquement modifié capable d'intervenir dans l'absorption de certaines pollutions marines. L'USPTO rejeta sa demande, arguant que le micro-organisme, objet de dépôt du brevet, était un organisme vivant et qu'il constituait un "produit de la nature" non brevetable sous le

⁴ EISENBERG R. (1987).

⁵ Article 5 de la Directive sur la protection juridique des inventions biotechnologiques (98/44/EC).

⁶ Par exemple, le brevet attribué à l'université de Stanford sur la technique de l'ADN recombinant.

régime de la *Common Law*. La société fit appel. La Cour suprême des États-Unis prit la décision d'accorder le brevet, et donc d'avaliser sa légitimité juridique. Dans sa décision, désormais connue sous le nom de l'inventeur, **CHAKRABARTY**, la Cour opéra une distinction nouvelle entre les organismes vivants qui sont le "produit de la nature" et ceux qui sont le "produit de l'homme" pour interpréter, comme conforme à la loi sur les brevets d'utilité, le brevet de la *General Electric* [15]. En d'autres termes, pour la Cour, une différence devait être faite entre les micro-organismes issus d'un *processus naturel* et ceux ayant nécessité la main de l'homme pour être produits, c'est-à-dire issus d'un *processus non naturel*. Dès lors, la jurisprudence établie par la Cour suprême décide que, désormais, *le vivant n'est plus considéré comme "produit de la nature" dès lors qu'il nécessite l'intervention de l'homme* pour être mis à jour [15]. Suite à cet arrêt, l'USPTO opéra un changement radical de doctrine, dont l'effet le plus immédiat fut la délivrance de brevets sur des organismes unicellulaires et les procédés afférents à ceux-ci⁶.

Le brevet de la *General Electric* est le véritable déclencheur d'adaptation du droit des brevets aux nouvelles techniques de génie génétique et, par là même, aux nouveaux procédés biotechnologiques. *C'est le "biologique" qui fait son entrée dans le champ des catégories d'inventions brevetables.*

3) 1987 : Annonce officielle de la nouvelle politique de l'USPTO en matière de brevetabilité du vivant⁷.

Tous les êtres vivants issus d'un processus non naturel "à l'exception de l'homme", en particulier les micro-organismes, sont, désormais, reconnus comme potentiellement brevetables sous le régime des **brevets d'utilité**.

Cette décision a de grandes conséquences car, désormais, *toute matière biologique ayant nécessité l'intervention de l'homme pour être mise à jour* peut être brevetable [4].

Un nouveau régime de protection sur le vivant est créé avec, pour base, la reconnaissance du vivant comme produit de l'homme.

Le matériel génétique est un nouvel objet faisant maintenant partie du domaine du brevetable, sous réserve que ses fonctions et applications soient explicitées et conduisent à une application industrielle. Pour qu'un brevet soit accordé, il convient que les critères traditionnels de la brevetabilité soient satisfaits, notamment le **critère d'utilité de l'objet revendiqué**.

B. RELÂCHEMENT DU CRITÈRE D'UTILITÉ

1) **Dans les années 1960**, les critères de brevetabilité reposent sur les notions d'utilité pratique et commerciale et des applications pratiques sont donc nécessaires pour justifier un brevet. **La décision Brenner-Manson** en est un exemple.

Le brevet portant sur une méthode de synthèse d'un nouveau stéroïde a été rejeté par la Cour Suprême des États-Unis pour la raison que l'applicant n'en avait pas établi d'utilité pratique⁸ [6]. Cet arrêt signifie que la **connaissance fondamentale ne peut pas être brevetée** quand elle constitue un simple outil de base de la science. En d'autres termes, cet arrêt visait explicitement à considérer les **découvertes** scientifiques comme ne répondant pas au critère d'utilité, du fait que celles-ci pouvaient être transformées en résultats utiles seulement après la réalisation de travaux de recherche et de développement supplémentaires.

2) **En 1982**, c'est sur la base de jurisprudence totalement inverse que se sont opérés les changements institutionnels de la brevetabilité du matériel génétique. La décision rendue par la Cour d'Appel du *Federal Circuit* (CAFC), connue sous le nom de **l'arrêt Re Brana** [2], va être en contradiction totale avec la ligne de conduite en vigueur et établit que *"l'utilité dans la loi des brevets et, en particulier, dans le contexte des inventions pharmaceutiques, inclut nécessairement la perspective des développements ultérieurs en recherche-développement"*. Cet arrêt a pour conséquence un relâchement substantiel du critère d'utilité.

3) **En 1995**, la norme de brevetabilité du vivant va connaître une nouvelle inflexion permettant l'extension de la protection. Les propositions développées ont trait à la brevetabilité des gènes et des séquences partielles d'ADN [1, 3]. L'USPTO confirme le fait qu'un gène peut répondre au statut d'objet brevetable et publie les lignes de conduite en matière d'utilité (*Utility Examination Guidelines*), à l'attention des examinateurs des demandes de brevets.

4) **En 2001**, de nouvelles règles (*Guidelines*) recommandent une application encore moins rigoureuse du critère d'utilité. D'après l'USPTO, l'utilité d'un gène, ou d'une séquence d'ADN doit être reconnue si *"l'ADN peut être utilisé pour produire une protéine utile ou un hybride proche, qui peut servir de marqueur pour un gène de maladie. Ainsi, une molécule d'ADN ne peut être considérée comme non brevetable en soi pour défaut d'utilité"*. Une extension de cette proposition de l'USPTO a trait à *l'étendue de la protection* offerte à un détenteur d'un brevet sur un gène spécifique. Sur ce point, l'interprétation de l'USPTO est sans ambiguïté : *"Les Guidelines signifient que quiconque découvre un gène est autorisé à obtenir un brevet large couvrant plusieurs applications possibles, même si leur utilisation n'est pas démontrée"*. Ainsi, le droit américain diverge de la législation européenne, dont la Directive 98/44/CE continue pour l'instant de s'opposer à la brevetabilité de la *"simple découverte d'une séquence d'un gène (...) sans application industrielle concrètement exposée"*.

⁷ En avril 1987, l'USPTO, reprenant la position de principe de la décision *Chakrabarty*, annonça officiellement sa nouvelle politique en matière de brevetabilité du vivant, en déclarant que *"The Patent and Trademark Office now considers nonnaturally occurring non-human multicellular living organisms, including animals, to be patentable subject matter within the scope of 35U.S.C 101"* (USPTO, 1987).

⁸ Dans sa décision, la Cour suprême arrêta que le déposant devait être en mesure de démontrer que l'invention soit *"operable and capable to use"* pour que le brevet soit délivré, précisant encore qu'*"un brevet n'est pas une licence de chasse, il n'est pas une récompense pour la recherche, mais une compensation pour ses applications pratiques réussies"* (383 U.S 519 (1966))

L'attribution de brevets sur des gènes impliqués dans l'apparition de maladies illustre le plus clairement ce point. Ces brevets permettent de saisir l'importance des conséquences induites par le relâchement du critère d'utilité. Contrairement aux brevets sur des gènes d'un intérêt thérapeutique avéré, les brevets concernant les gènes impliqués dans la survenue de maladie sont délivrés avant même toute démonstration d'application pratique du gène. Le détenteur de ce type de brevets ne fait que révéler l'existence d'un gène défectueux⁹. Ces brevets couvrant des gènes de maladies constituent *deux types de brevets "amont" ou, autrement dit, des brevets portant sur la base commune de connaissances utilisables uniquement pour le développement d'activités inventives*. En effet, si les gènes ou les séquences partielles d'ADN sont susceptibles de donner naissance à de nouveaux produits, il reste que leur découverte se situe très en amont de toute innovation. Dès lors, il apparaît que c'est bien un véritable dépassement de frontière qui s'est opéré avec la modification des droits de protection sur le vivant.

V. CONSÉQUENCES DE L'ÉVOLUTION DES CRITÈRES DE BREVETABILITÉ

A. EXEMPLES DE BREVETS

De nombreux exemples¹⁰ illustrent le fait que certains brevets concernant les gènes sont délivrés sans que les applications futures en soient démontrées.

1) Les gènes BRCA1 et BRCA2 de prédisposition au cancer du sein

La société américaine *Myriad Genetics* (Salt Lake City) possède, depuis 1997, des droits conférés par des brevets américains sur les deux gènes BRCA1 et BRCA2 de prédisposition au cancer du sein. Ces brevets offrent une protection très large et couvrent aussi un test de dépistage de ces mutations. En travaillant sur ces deux gènes, certains laboratoires (notamment l'Institut Curie) ont réussi à mettre au point des tests de dépistages plus fiables et moins coûteux que celui de *Myriad Genetics*. Mais, conformément au droit américain des brevets¹¹, *Myriad Genetics* a fait valoir son droit à l'exclusivité sur tout test impliquant les deux gènes BRCA. Cette société a obtenu que les laboratoires engagés dans la recherche et l'expérimentation clinique de tests à partir des gènes BRCA cessent toute activité. Cet exemple permet de montrer une conséquence directe de l'extension de la protection sur le matériel génétique. Normalement, les brevets apportent une incitation à développer des applications utiles mais certains détenteurs de brevets ont commencé à restreindre l'usage des gènes qu'ils ont découverts en imposant des licences exclusives ou des prix très élevés pour leur attribution.

2) La protéine CCR5 et la lutte contre le SIDA

En 1995, une demande de brevet est déposée par la société américaine "*Human Genome Sciences*" (HGS) sur le gène codant pour la protéine CCR5, sans qu'un objectif ait été démontré en matière de diagnostic ou de thérapie ; il était question d'une possible action anti-inflammatoire. Pendant la période d'instruction de la demande, des chercheurs travaillant dans le cadre des "*National Institutes of Health*" des États-Unis établissent que CCR5 fonctionne comme un récepteur pour la pénétration du virus HIV dans les cellules du corps humain.

Malgré cette découverte faite aux NIH, le brevet demandé est accordé à HGS et couvre toutes les fonctions du gène codant pour CCR5. L'exploitation de la découverte des chercheurs des NIH et, en particulier, la commercialisation d'une nouvelle catégorie de médicaments contre le SIDA, ne peuvent donc se faire que sous licence de HGS.

3) Gènes codant pour des facteurs de croissance

Qu'un gène code pour un facteur de croissance signifie qu'il provoque la production d'une protéine qui va se fixer sur un récepteur à la surface d'une cellule et stimuler la division cellulaire. Grâce à cet effet, on peut espérer réparer des tissus endommagés ou remplacer des tissus malades. Le facteur de croissance est donc la protéine. Celle-ci ne peut jouer son rôle qu'en se fixant à un récepteur sur la cellule, dont elle déclenche alors la multiplication.

Thomas DEUEL (*Harvard Medical School*) et ses collaborateurs ont séquencé certains des gènes codant pour des facteurs de croissance qui se fixent à l'héparine présente à la surface de nombreuses cellules et ont demandé un brevet pour la séquence de ces gènes. En 1995, la CAFC va accorder à T. DEUEL et à son équipe un brevet, non seulement pour les gènes qu'ils ont séquencés, mais sur tous les gènes ayant le même effet. Cet arrêt est d'autant plus étonnant que la Cour reconnaît, dans le même temps, que cela revient à breveter "*l'idée générale de codage de ces protéines et toutes les solutions du problème*". Dans ce cas, l'étendue de la protection est bien trop importante par rapport à la nature de l'invention. En effet, le brevet protège non seulement la simple application d'une invention pionnière, mais inclut également l'invention pionnière elle-même.

B. DÉBAT SUR LES BREVETS "AMONTS" ET LA TRAGÉDIE DES ANTI-COMMUN

Le relâchement du critère d'utilité conduit à une protection très étendue du matériel génétique et cette question de l'efficacité d'une telle protection a été largement controversée.

1) KITCH (1977), dans sa théorie des "*prospects patents*", défend l'idée qu'un monopole exclusif sur des centaines de séquences partielles d'ADN constitue un mécanisme incitatif à

⁹ Cette idée peut être clairement illustrée grâce à l'exemple des gènes BRCA que nous détaillerons plus loin.

¹⁰ F. ORSI, 2001

¹¹ Ainsi qu'à la Directive européenne sur la protection juridique des inventions biotechnologiques (1998/44/EC)

l'innovation et est donc en faveur d'un droit exclusif sur des brevets à très large spectre sous l'argument de l'efficacité de la coordination unique [9]¹². Selon lui, des brevets étendus et délivrés très «en amont» constituent des outils puissants d'incitation à innover¹³. Selon la thèse de KITCH, le brevet doit délivrer un droit exclusif, non seulement «d'exploiter» des découvertes en les développant vers des applications industrielles, mais aussi «d'explorer» les possibilités offertes par une percée scientifique donnée. Pour lui, le brevet délivre des «prospects» (des droits à «prospector»); ce qui suppose que ces brevets doivent posséder, au moins, deux caractéristiques :

- être très étendus («*large scope*»)
- être délivrés très en amont («*up stream*») sur le processus de la recherche.

Un argument supplémentaire, mis en avant par KITCH, est que la coordination pour l'exploitation (et l'exploration) des potentialités de la découverte peut efficacement se faire, car cette fonction des «droits à prospector» du brevet permet à chaque firme de signaler son champ d'investigation, signifiant aux concurrents de ne pas continuer dans cette voie ou de coordonner leur activité avec le détenteur exclusif. Une telle coordination sous l'autorité de la firme pionnière présente, pour l'auteur, l'avantage de permettre la réduction des coûts de transaction avec des firmes en charge de développer différentes voies de recherche.

2) Le point de vue d'HELLER et EISENBERG vient apporter des arguments à l'encontre de l'efficacité de ce type de brevets [8] Pour eux, la question n'est pas de savoir si la firme détenant les droits exclusifs sur de tels brevets est incitée à innover mais, plutôt, de savoir si cette situation peut conduire à une situation optimale du point de vue social. Une telle situation est difficilement concevable car les coûts de coordination qu'entraînerait ce type de brevets s'avèreraient si élevés que toute exploitation serait rendue impossible, conduisant à ce que les auteurs appellent une «tragédie de l'anti-commun». Ce concept qualifie ainsi une situation dans laquelle plusieurs acteurs, détenteurs d'une fraction de ressource, ont la possibilité de s'exclure les uns les autres, aboutissant à ce que personne n'obtienne le privilège de l'exploitation de la ressource. La situation «d'anti-commun» signifie un morcellement de la connaissance en autant de brevets sur des séquences partielles détenues par des acteurs différents. Dès lors, pour les auteurs, la prolifération de brevets *amonts* consécutifs à la privatisation de la recherche biomédicale «risque de compromettre les innovations sur la préservation, plus en aval, du cours de la recherche-développement».

3) A. RAI s'oppose à la thèse défendue par KITCH en s'appuyant sur les travaux de MERGES et NELSON [10]. Ces travaux montrent que, dans le cas d'innovations cumulatives, des brevets étendus sur des inventions de base n'ont pas conduit à l'établissement de licences et ont pénalisé les développements ultérieurs. Comme le note RAI, l'ampleur de l'échec d'un tel modèle dépend de la nature de l'industrie et, *a fortiori*, de l'ampleur du brevet amont délivré [13].

C. DÉRIVE D'UNE PROTECTION TROP LARGE DES BREVETS

Le brevet doit réaliser un arbitrage entre les incitations données aux entreprises et le bien-être social des consommateurs. Les exemples ci-dessus montrent les problèmes engendrés par une protection trop large des gènes. Pour obtenir un brevet, il n'est plus nécessaire de devoir expliciter toutes les fonctions ou applications possibles du gène. Ces brevets ne rémunèrent plus une invention utile pour la société, mais créent une rente sur la connaissance elle-même. L'exemple des gènes codant pour des facteurs de croissance illustre une dérive fréquente des offices de brevets : traiter comme pionnière une invention, au mieux marginale, mais adossée à des découvertes, quant à elles, pionnières. L'invention brevetée est à la frontière entre science ouverte (science dite universitaire, qui est librement à la disposition de tous par l'intermédiaire des publications dans des revues scientifiques) et science IPR (science où les brevets et licences assurent, certes, la divulgation des résultats [6], mais aussi l'interdiction de tout usage non autorisé par les détenteurs des brevets). Dans l'exemple des facteurs de croissance, le brevet qui a été délivré se base sur des découvertes pionnières appartenant à la science ouverte. Cet exemple illustre bien la différence de conception de l'activité de recherche existant aujourd'hui entre les Etats-Unis et l'Europe. Les Etats-Unis ont une vision très utilitariste du brevet et qui lui confère un rôle d'outil au service du développement économique des firmes industrielles.

Les brevets sont un instrument important de la stratégie concurrentielle d'une entreprise. Avec l'évolution des lois portant sur la brevetabilité du matériel génétique, il s'avère que les brevets sont délivrés très **en amont** dans le processus de recherche. Comme la concurrence est très agressive, les scientifiques veulent protéger leurs inventions avant même de connaître les fonctions et utilités d'une séquence de gène ou quel rôle cela peut avoir sur la santé. Il s'ensuit que certaines firmes industrielles se servent des brevets délivrés de manière agressive et refusent d'accorder des licences pour créer ou maintenir un avantage concurrentiel.

Une autre stratégie, utilisée par certaines entreprises, est de véritablement spéculer sur la connaissance. En effet, quelques-unes n'hésitent pas à investir énormément en recherche de manière à obtenir le plus grand nombre de brevets possibles. Mais une fois les brevets accordés (dont l'étendue de la protection est très large et leur garantit un monopole sur un marché), elles ne continuent pas à investir pour développer des applications à partir de cette découverte. Ces brevets sont appelés «**brevets dormants**». Ces découvertes ne sont jamais utilisées, ni par l'entreprise à qui le brevet a été délivré, ni par d'autres entreprises (s'il existe un refus d'accorder des licences). Il existe, dans ce cas, un manque à gagner évident pour les consommateurs, car l'innovation (ou son application) ne sera jamais commercialisée. En revanche, pour les entreprises utilisant cette stratégie, les profits sont importants. Le brevet obtenu leur procure un monopole sur un marché, et donc un profit «potentiel» énorme. Certes, elles ne commercialiseront

¹² Voir aussi les travaux de SCOTCHMER en 1991 [14] et, en 1995, ceux de CHANG [1], ou encore de DAM [3].

¹³ «The patent owner has an incentive to make investments to maximize the value of patent without fear that the fruits of the investment will produce unpatentable information appropriable by competitors» [9]

jamais l'invention. Mais ces firmes sont, pour la plupart, cotées en bourses. Et le prix de l'action dépend assez directement du nombre de brevets possédés (car cela garantit que la société "peut" faire des profits). Plus le nombre de brevets est important, plus l'action augmentera. Et la majorité des actionnaires ne sont autres que les dirigeants ou cadres de la société elle-même. Voilà comment certaines firmes, en ne commercialisant que quelques inventions (ce qui leur permet de générer un niveau de profit acceptable) et accumulant des "brevets dormants", réussissent à générer une véritable rente sur la connaissance sans jamais l'exploiter.

Ces dérives avaient été limitées tant que les recherches et les applications étaient financées par des organismes publics. Les découvertes étaient alors librement diffusées et utilisables par tous. Dans ce cas, les entreprises n'avaient pas la possibilité de s'approprier les découvertes, et leur incitation à innover était, dès lors, réduite à son minimum. Mais, les innovations étant moins nombreuses, l'amélioration du bien-être des individus était plus limitée et l'avancée des connaissances moins rapide.

CONCLUSION

L'histoire de la brevetabilité du vivant, dont on vient de rappeler les moments essentiels, nous semble fournir une illustration de la manière dont les États-Unis, dans l'objectif de transformer leur système de recherche en un instrument au service de la compétitivité de leurs firmes nationales, ont totalement bouleversé les données en matière de brevets.

La première évolution a été l'entrée du biologique dans le domaine du brevetable. Le nouveau régime ainsi créé permettait la prise de brevet sur des gènes, seulement s'ils satisfaisaient aux critères de brevetabilité traditionnels : l'inventivité, l'utilité et la nouveauté. En d'autres termes, un gène devait être caractérisé et isolé, mais les chercheurs devaient avoir mis à jour ses applications thérapeutiques et avoir réalisé les investissements nécessaires à sa commercialisation. L'incitation pour les firmes industrielles d'obtenir le brevet est alors très grande et cela les conduit à surinvestir pour tenter d'achever le processus de recherche avant les entreprises rivales.

Le deuxième changement est le relâchement substantiel du critère d'utilité. Le nouveau régime de protection permet, dès lors, de pouvoir breveter un gène sans que ses applications soient décrites. Cela a encore accentué la concurrence dans ce secteur, car les brevets sont délivrés pour des découvertes très en amont. Ces brevets garantissent, en effet, aux entreprises détentrices le marché associé à ces découvertes, et donc des profits substantiels.

L'évolution du droit relatif aux brevets portant sur le vivant a permis de créer un nouveau régime de protection dans le secteur de la biotechnologie. Mais ce nouveau régime de protection permet-il un meilleur arbitrage entre l'incitation à innover des entreprises, le bien-être social et les conséquences sur l'avancement des connaissances ?

MOTS-CLÉS : brevet, droit de propriété

KEYWORDS: patent, patentable, property rights JEL (Journal of Economic Literature Classification System): O33, O34.

ABSTRACT

Until 1980, genes were considered to be products of nature and therefore could not be patented. The entrance of the biological data in the patentable field was a significant change. In the biotechnological area, juridical evolution spurred on by the USA. Their goal was to transform their research system into an instrument at the disposal of the companies' competitiveness. This evolution was quite rapid and these last years, the number of requests and deliverance of patents relating to the living have strongly increased. The new biotechnological area always raises problems of adaptation to the legislators. Facing the novelty of patent deliverance criteria, the Authorities have tendency to grant too broad patents or to reward minor innovations. What are consequences linked to these institutional changes? Have they been performed to the detriment of the consumers? Have they been performed to the detriment of progress and broadcasting of knowledge?

BIBLIOGRAPHIE

1. CHANG H. Patent Scope, Antitrust policy and cumulative innovation. *Journal of economics*, 1995, vol 26, n°1
2. Court of Appeals for Federal Circuit, 1995, re Brana, 51 F.3d 1560. <http://www.law.cornell.edu/>
3. DAM K. Intellectual Property in an age of software and biotechnology. *Law & Economics Working Paper, University of Chicago*, 1995, n°35.
4. DASGUPTA P, DAVID P. Toward a New Economics of Science. *Research Policy*, 1987, vol 23, pp. 487-521.
5. EISENBERG R. Property Rights and the Norm of Sciences in Biotechnology Research. *Yale Law Journal*, 1987, vol 97, n°2, pp.177-231.
6. FORAY D. *The Economics of knowledge. Cambridge: MIT Press*, 2003
7. GALLINI N. The Economics of Patents: Lessons from recent US Patent Reform. *Journal of Economics Perspectives*, 2002, vol 16, n°2, pp.131-154.
8. HELLER M, EISENBERG R. Can patent deter innovation? The anti-commons tragedy in biomedical research. *Science*, 1998, vol 280, pp.698-701.
9. KITCH T. The nature and fonction of patent system. *Journal of Law and Economics*, 1977, vol 20.
10. MERGES R, NELSON R. On the complex economies of patent scope. *Columbia Law Review*, 1990, vol 90, pp 839-916.
11. MOWERY D, NELSON R, SAMPAT N, ZIEDONISA. The effects of Bayh Dole Act on US University Research and Technology Transfert. *Industrializing knowledge, MIT Press*, 1999, 269-306.
12. ORSI F. "Droit de propriété intellectuelle et marchés financiers dans les nouvelles relations science/industrie, le cas de la recherche sur le génome humain", thèse de doctorat en sciences économiques, Aix-Marseille II 2001.
13. RAI A. Fostering cumulative innovation in the biopharmaceutical industry: the role of patent and antitrust. *Berkeley Technology Law Journal*, 2001, vol 16, pp. 813-853.
14. SCHOTCHMER S. Standing on the shoulders of giants: cumulative research and the patent law. *Journal of Economic Perspectives*, 1991 vol 5, n°1.
15. Suprem Court of The Unated States *Diamond V. Charkrabarty*, 1980 447 U.S.303, <http://digital-law-online.info/cases/206PQ193.htm>
16. Suprem Court of The Unated States (1966), *Brenner V. Manson*, 338 U.S.519, <http://law.uconn.edu/homes/swilf/ip/cases/brener.htm>

Classification JEL : O33, O34

BREVETS ET INVENTIONS À L'INSTITUT PASTEUR

Danielle BERNEMAN¹ et Alain GUEDON²
Institut Pasteur

L'Institut Pasteur est l'un des plus importants centres de recherche en biologie au monde, notamment en santé publique, avec une spécialisation historique dans le domaine des maladies infectieuses. Parmi les résultats scientifiques obtenus à l'Institut Pasteur, nombreux sont ceux qui peuvent être valorisés dans l'intérêt de la communauté scientifique et, à plus grande échelle, dans l'intérêt général. Dès que le Pr. Jacques MONOD a pris la direction de l'Institut Pasteur en 1971, il a souhaité ouvrir l'Institut à la protection des inventions. Il voyait dans ce processus un moyen pour conserver à la filiale de l'Institut Pasteur créée en 1972, l'Institut Pasteur Production, un monopole d'exploitation des innovations émanant des chercheurs de l'Institut Pasteur.

Très rapidement, des travaux réalisés en biologie moléculaire par les équipes de Maurice HOFNUNG, Philippe KOURILSKY, François ROUGEON et Pierre TIOLLAIS ont mené à des résultats qui ont été protégés par l'Institut Pasteur.

Les brevets sur l'hépatite B, à la suite des travaux de P. TIOLLAIS et de son laboratoire, ont été déposés entre 1978 et 1985 et sont encore exploités industriellement. De même, les brevets sur le diagnostic des virus VIH1 et VIH2 font encore l'objet de l'exploitation industrielle de travaux réalisés entre 1983 et 1988.

I. CADRE RÉGLEMENTAIRE DE LA PROTECTION DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

Tout produit -matériel biologique inclus- ou procédé nouveau susceptible d'application industrielle doit, pour être protégé, faire l'objet d'un dépôt de demande de brevet avant divulgation orale ou écrite de l'invention. Une invention est protégeable par dépôt de brevet dans le cadre du Code de la Propriété Intellectuelle, tandis que les logiciels le sont par les droits d'auteur. Le mode de protection *ad-hoc* est déterminé en fonction des potentialités économiques de chaque innovation. Cette protection confère à l'Institut Pasteur un monopole exclusif d'exploitation limité dans le temps et pour les territoires définis. La constitution d'un portefeuille de titres de Propriété industrielle est un élément clé pour permettre une future commercialisation d'un produit.

Le savoir-faire n'est, quant à lui, protégé que par le secret et doit donc être maintenu strictement confidentiel. Son existence est, cependant, validée juridiquement par un document daté qui peut, entre autres, être déposé à l'Institut national de la propriété industrielle (INPI) sous enveloppe cachetée appelée enveloppe Soleau³. Le matériel biologique peut être, si le marché le justifie, protégé par brevet. Cependant, sa protection peut être aussi assurée par le biais de dépôt d'échantillons auprès des collections spécialisées reconnues par les autorités internationales. En France, la CNCM (Collection nationale de Cultures de Microorganismes), créée par décret en 1975, a la responsabilité d'être l'unique collection récipiendaire et le conservateur des souches citées dans des demandes de brevets. Elle est située sur le campus de l'Institut Pasteur et est en relation avec l'INPI.

II. ORGANISATION INTERNE DE L'INSTITUT PASTEUR DANS LE DOMAINE DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

Un service a été mis en place en 1973, qui a été chargé des relations industrielles et de la protection des brevets et des marques appartenant à l'Institut Pasteur, par exemple la marque "BCG" et la marque "Pasteur". Ultérieurement, ce service est devenu une Direction à laquelle le Service Brevets a été intégré. Le Service Brevets a permis de consolider par son activité l'outil "brevets" nécessaire à toute négociation industrielle. C'est dans ce contexte de science créatrice d'applications que s'est développée sa mission.

La protection intellectuelle des inventions, du savoir-faire et des matériels biologiques mis au point par les chercheurs de l'Institut Pasteur est assurée par ce service, dans le cadre actuel de la Direction des Applications de la Recherche et des Relations Industrielles (DARRI) dont M. Alain GUEDON assume la responsabilité et la politique.

L'Institut Pasteur a été le premier organisme en France à déposer des brevets portant sur des travaux liés à la biologie moderne et au génie génétique.

¹ Chef du Service des Brevets et Inventions

² Directeur de la DARRI (Direction des Applications de la Recherche et des Relations Industrielles)

³ Enveloppe à deux compartiments destinés, l'un au déposant, et l'autre à l'INPI qui la conserve 5 ans sauf prorogation.

III. LE SERVICE DES BREVETS ET DES INVENTIONS

Il est dirigé par Mme Danielle BERNEMAN et a pour objet la protection des inventions et des logiciels, la gestion et la défense du “portefeuille brevets”, ainsi que les dépôts de souches.

En 2006, le portefeuille de l'Institut Pasteur comprenait près de 500 brevets prioritaires. Il a assuré la protection, en vue d'utilisation industrielle, de plus de 1.400 matériels biologiques.

Le développement des relations scientifiques avec des laboratoires académiques étrangers a engendré également l'apparition d'inventions dont la propriété est partagée avec des centres de recherche tels que le *National Institutes of Health* (NIH) aux Etats-Unis, le CSIC⁴ (Espagne), l'Université de Milan et l'Université de Sapienza (Italie), ou encore dans le cadre du Réseau international de l'Institut Pasteur tels que l'Institut Pasteur de Tunis, l'Institut Pasteur de Dakar ou les Instituts Pasteur d'Asie (Corée, Shanghai, Hong Kong).

Tous les travaux protégés par dépôt de brevets sont issus de la recherche fondamentale et nécessitent souvent des développements supplémentaires avant d'être exploités par des industriels dans le cadre de contrats de licence. La **gestion des portefeuilles brevets** détenus en copropriété avec d'autres centres de recherche français ou étrangers est assurée par le Service Brevets et les **relations industrielles** sont prises en charge par le Service de Transfert de Technologie de la DARRI. L'activité de la DARRI s'appuie sur les résultats potentiellement applicables des laboratoires de l'Institut Pasteur. Elle les met en situation de réaliser leur développement vers des produits nouveaux, à moyen terme, dans le domaine de la thérapeutique ou du diagnostic.

Les Pasteuriens ont toujours eu conscience de la valeur économique et sociale des brevets et il est dans les traditions de l'Institut Pasteur d'exploiter, au mieux pour l'intérêt commun, la connaissance scientifique développée par cette communauté de chercheurs. Pour que l'Institut Pasteur reste compétitif dans les années à venir, il faut mettre en adéquation ces connaissances et les besoins collectifs exprimés dans les demandes des marchés industriels. Il convient également de s'appuyer sur une vision scientifique qui prévoit les domaines d'intérêt potentiels pour lesquels l'implication industrielle n'apparaîtra que plus tard. La DARRI favorise les échanges, à la fois en quantité et en qualité, entre les sociétés de développement, les grands groupes industriels et les chercheurs. Pour y parvenir, elle s'emploie à sensibiliser les scientifiques du campus aux règles de la protection et de la valorisation des inventions réalisées à l'Institut Pasteur.

La traçabilité des transferts académiques de matériel biologique peut s'effectuer par la signature de MTA [Accord

de Transfert de Matériel ou *Matériel Transfert Agreement*]. La vente à des industriels nécessite, en revanche, un contrat spécifique.

IV. ÉVALUATION SCIENTIFIQUE ET COMMERCIALE DES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE PASTEURIENNE

En amont des brevets, les membres de la DARRI et les chercheurs de l'Institut Pasteur travaillent ensemble pour identifier toute invention ou savoir-faire ayant un potentiel industriel et commercial, puis pour la protéger et la valoriser. Des études de marché préalables permettent de prospector les entreprises susceptibles de développer et de commercialiser chacune des technologies ainsi identifiées et protégées.

L'interface avec les équipes de recherche du campus et de la DARRI est assurée par un scientifique et son équipe, formés à la valorisation et jouant un rôle de relais au niveau de chacun des départements. Cette Coordination scientifique, dont le rôle est particulièrement important pour le suivi scientifique des résultats obtenus dans le cadre des relations avec des partenaires industriels, est assurée par M. Daniel LARZUL.

V. VALORISATION

La valorisation de la recherche pasteurienne auprès des industriels est l'un des piliers de la DARRI. Les revenus générés, exprimant le lien avec le milieu industriel, sont obtenus à l'Institut Pasteur par le moyen de :

- contrats : de Licence, de Recherche et Développement ou de Conseil,
- création d'entreprises “start-up”, qui exploitent les technologies et le savoir-faire de l'Institut Pasteur
- et prestations de services scientifiques et de produits de haute technicité.

A) *LE SERVICE DE TRANSFERT DE TECHNOLOGIE*, dirigé par le Dr Christian MALLY, est en charge d'industrialiser et de faire commercialiser les inventions technologiques issues des programmes de recherche menés à l'Institut Pasteur. Il assure une politique active de transfert de technologies vers l'industrie. Les technologies de l'Institut Pasteur, fruits de l'expertise et de l'excellence scientifique de ses chercheurs, sont proposées sur le plan international à des partenaires industriels susceptibles d'acquiescer une licence d'exploitation génératrice de redevances pour l'Institut Pasteur. Exploiter une technologie implique des compensations financières à travers les relations contractuelles avec l'Institut Pasteur. Ces technologies constituent également

⁴ CSIC : Centro Superior de Investigaciones Cientificas.

le point de départ de contrats de recherche établis en collaboration avec d'autres structures de recherche publiques, tels que le CNRS ou l'INSERM ou l'Assistance Publique, ou privées.

- Ce service **assure la négociation des contrats** avec les industries et leur mise en place. Il suit également l'aspect commercial de ces contrats de valorisation (licences, R&D, expertises) avec l'industrie française, et aussi avec de nombreux groupes industriels internationaux, tels que Sanofi, GlaxoSmithKline, Roche ou Bio-Rad, par exemple.

- Ces contrats permettent à l'Institut Pasteur de **financer de nouveaux projets** de recherche, qui conduisent, à leur tour, au développement de nouvelles technologies licenciables. Le transfert de matériel biologique peut faire l'objet de la signature d'un contrat de vente ou d'une licence d'utilisation. Là encore, l'Institut Pasteur percevra une contribution financière en fonction de son niveau d'originalité et des difficultés d'obtention.

- Résultats obtenus : les deux tiers des unités de recherche de l'Institut Pasteur ont déjà contribué à la constitution du "portefeuille brevets" qui est proposé en licence à la communauté industrielle mondiale. Par le biais de contrats de licence, de nombreuses entreprises ont pu exploiter les grandes découvertes issues de la recherche pasteurienne. Ainsi a-t-on pu aboutir à la commercialisation de produits majeurs dans l'amélioration de la santé humaine, tels que le test de diagnostic du Sida ou le vaccin contre l'Hépatite B, ou au développement de candidats vaccins, tels que le vaccin contre le paludisme.

- La valorisation en chiffres : les programmes de recherche et développement en collaboration avec un partenaire industriel ont représenté plus de 230 contrats de licences et de sous-licences avec des sociétés. Entre 2000 et 2006, 15 créations d'entreprises ont été effectuées, dont la plus récente est **Theravectys**, spécialisée dans la vaccinologie et dans la thérapie cellulaire par vecteur viral mettant en œuvre les travaux de Pierre CHARNEAU et de son laboratoire.

B) LE SERVICE DES ACCORDS INDUSTRIELS, autre service constitutif de la DARRI, assure le suivi administratif des accords de valorisation et le contrôle de leur gestion en veillant au respect des conditions financières des contrats. Ce service intervient également dans la mise en place des contrats de conseils entre des cadres de recherche de l'Institut Pasteur et des sociétés désireuses de bénéficier de l'expertise de l'Institut Pasteur. Il s'agit de créer des passerelles d'information scientifique utiles, tant pour l'acquisition de connaissances fondamentales, que pour permettre à des chercheurs de mieux connaître le monde de l'industrie.

C) PASTEUR BIOTOP, L'INCUBATEUR D'ENTREPRISES DE BIOTECHNOLOGIES DE L'INSTITUT PASTEUR, sous la direction de Mme Pascale ALTIER, héberge, pendant leurs deux premières années de fonctionnement, les jeunes entreprises (entreprises innovantes ou "start-up") créées pour prendre en charge la promotion des travaux issus de laboratoires de l'Institut Pasteur qui leur concède des brevets en licence afin de permettre de faire évoluer l'applicabilité de ces travaux initiaux. Cette étape est essentielle pour envisager souvent un meilleur transfert vers l'industrie et pour augmenter les chances de succès de voir un produit commercialisé. Cela implique une forte motivation des fondateurs de la "start-up", et un appui solide sur les structures économiques et financières de l'Institut Pasteur au travers du BioTop pendant cette période d'incubation.

L'incubateur a été créé en 2000 et a conduit la plupart de ces jeunes entreprises accueillies à un développement réel de leurs activités.

CONCLUSION

Le rapport public thématique de la Cour des Comptes a développé son analyse en 2007 sur la gestion de la recherche publique en sciences du vivant. Il a insisté sur l'indispensable professionnalisation des personnes impliquées dans l'activité de valorisation. Les résultats obtenus par l'Institut Pasteur ont été évalués très positivement. La taille critique atteinte par l'Institut Pasteur, ainsi que sa capacité à l'évaluation et à la prise des risques, a été appréciée.

Un équilibre est à trouver entre les efforts des scientifiques requis pour un développement de leurs inventions, les coûts de la propriété intellectuelle et de sa défense et la mutualisation des compétences pour obtenir une taille critique efficace dans une perspective de transfert de technologie performant pour les années à venir.

INFORMATIONS

Les règles de la protection et de la valorisation des inventions peuvent être consultées dans les sites ci-dessous:

- CNCPI : L'infoservice du Comité National des Conseils en Propriété Industrielle
- CORDIS : L'infoservice de l'Union Européenne en matière de transfert ITT (*Innovation and Technology Transfer*)
- INPI : L'infoservice de l'Institut National de la Propriété Industrielle

LE VACCIN CONTRE L'HÉPATITE B

Pierre TIOLLAIS

Professeur émérite à l'Institut Pasteur

L'hépatite B est un problème de santé publique d'importance mondiale. En Extrême-Orient, en Chine par exemple, ainsi qu'en Afrique subtropicale, les porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (HBV) représentent environ 10 % de la population (Fig. 1). Quand on sait que l'infection chronique par l'HBV peut conduire à une cirrhose ou à un cancer du foie, on conçoit l'importance de bénéficier d'un vaccin efficace pour prévenir la maladie.

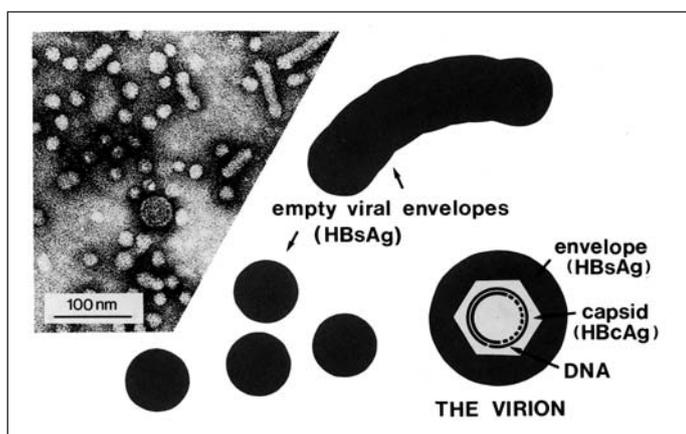


Figure 1. Les particules du virus de l'hépatite B présentes dans le sérum des porteurs chroniques (particules infectieuses et enveloppes virales vides en très large excès).

On ne dispose pas de système de culture cellulaire capable de propager le virus. Il n'est donc pas possible d'obtenir un vaccin à partir d'un virus atténué.

En 1976, Philippe MAUPAS (Tours) a conçu le premier vaccin contre l'hépatite B en purifiant les enveloppes virales vides (donc non infectieuses) à partir du sérum de porteurs chroniques. Ce vaccin était efficace mais présentait des problèmes technologiques importants, ce qui rendait sa production en industrie pharmaceutique très difficile et très coûteuse.

- En 1978, nous avons cloné le génome de l'HBV [1] et pris le premier brevet intitulé "Procédé de production d'un ADN comprenant le génome du virus de l'hépatite B et le vecteur le comportant". Les inventeurs étaient : Pierre TIOLLAIS, Alex FRITSCH, Christine POURCEL et Patrick CHARNAY. Ce brevet a été déposé le 18 décembre 1978.

- Dans un deuxième temps, avec la collaboration fondamentale de Francis GALIBERT, nous avons effectué la séquence du génome viral [2]. Ce génome est formé d'ADN circulaire de 3.200 nucléotides (Fig. 2). Ceci nous a permis de localiser le gène (gène S) qui code pour la protéine de l'enveloppe du virus.

Nous avons alors pris un 2^{ème} brevet intitulé "Séquence nucléotidique codant l'antigène de surface du virus de l'hépatite B, procédé permettant son obtention et antigène obtenu". Les inventeurs étaient Francis GALIBERT et Pierre TIOLLAIS. Le brevet a été déposé le 30 août 1979.

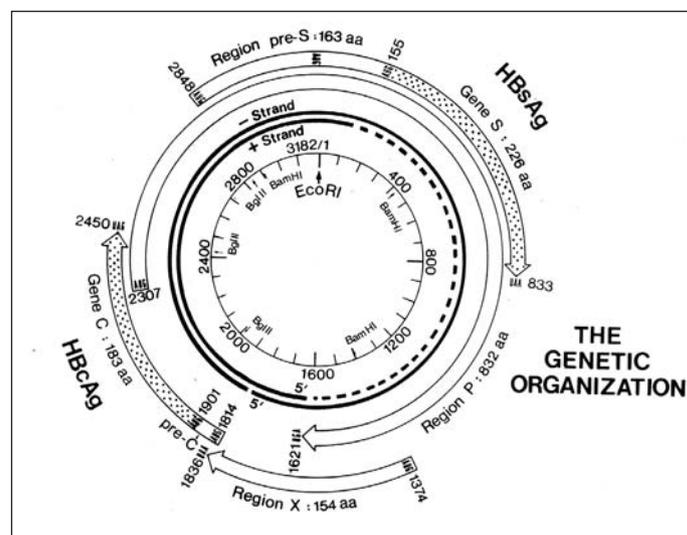


Figure 2. Le génome viral. Génome à ADN, circulaire de 3.200 nucléotides.

- L'application médicale essentielle de tout ce travail revenait bien entendu à produire un vaccin par génie génétique. Notre première approche a consisté à **exprimer dans *E. coli***, le gène S qui code pour l'**antigène de surface du virus (HBsAg)** [3]. Ce travail a été effectué essentiellement par Patrick CHARNAY. La bactérie *E. coli* synthétisait une protéine et non des particules virales. La protéine seule est très peu immunogène et ce résultat ne permit pas d'obtenir un vaccin efficace.

- Pour y parvenir, il faut fabriquer des particules virales, des enveloppes virales vides et donc non infectieuses. Pour obtenir de telles particules, il faut faire appel à des **cellules eucaryotes** (cellules animales ou levures). En collaboration avec Marie-Françoise DUBOIS (laboratoire du Professeur CHANY), nous avons obtenu la production de **particules virales non infectieuses** dans une lignée de cellules animales [4]. Ces particules contenaient l'antigène HBs et étaient absolument identiques aux enveloppes virales présentes dans le sérum des porteurs chroniques (Fig. 3). Nous avons alors pris un brevet sur la production de ces particules virales dans des cellules animales. Brevet intitulé : "Vaccin contre l'hépatite virale B, procédé et cellules eucaryotes transformées pour la production de ce vaccin". Les inventeurs étaient Pierre TIOLLAIS,

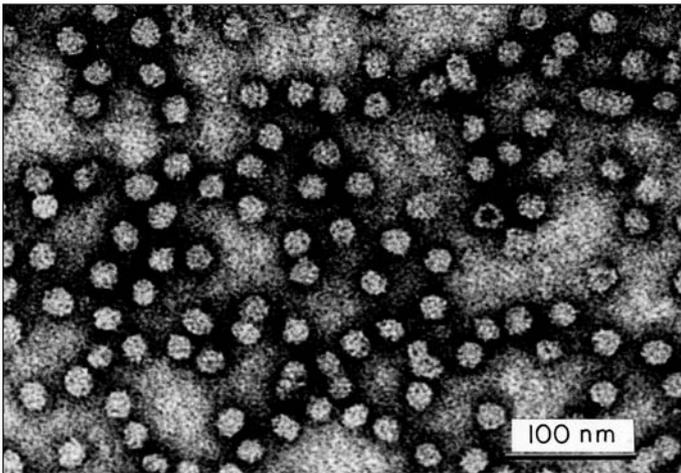


Figure 3. Le vaccin. Il est constitué de particules virales (enveloppes virales vides, non infectieuses) produit par génie génétique.

Charles CHANY, Marie-Françoise DUBOIS, Christine POURCEL et Anne LOUISE. Ce brevet a été déposé le 22 avril 1980.

• Restait à concrétiser ce travail pour obtenir un vaccin utilisable chez l'homme. Ceci a été réalisé essentiellement par Marie-Louise MICHEL dans mon laboratoire. Elle a fait appel à la lignée de cellules animales CHO (lignée hamster), qui peut être utilisée à **usage humain**. De plus, l'utilisation d'un marqueur génétique (DHFR) a permis d'amplifier les gènes viraux et donc d'augmenter la production de **particules virales**. Les régions S et pré-S₂ codant pour l'antigène de surface ont été introduites, ce qui permet la synthèse des deux protéines de l'enveloppe virale : les protéines majeure et moyenne. Ces particules, très immunogènes, sont sécrétées dans le surnageant des cultures cellulaires, ce qui facilite leur purification [5]. Nous avons pris un brevet intitulé : "*Composition utile pour la fabrication de vaccins contenant des particules portant l'antigène de surface du virus de l'hépatite B et le récepteur à l'albumine sérique humaine polymérisée, cellules animales capables de produire de telles particules et procédé pour leur obtention*". Les inventeurs étaient Eliane SOBCHAK, Yves MALPIECE, Marie-Louise MICHEL, Pierre TIOLLAIS et Rolf STRECK. Ce brevet a été déposé le 7 mars 1985.

Ce vaccin produit par génie génétique est maintenant largement utilisé, tant en France qu'à l'étranger, aux Etats-Unis par exemple. Les populations dites "à risque" en bénéficient largement, en particulier le personnel médical. Avant la vaccination, combien d'infirmières qui manipulaient du sang de patients étaient atteintes de l'hépatite B ! Ceci ne se voit plus maintenant.

Le pays qui, le premier, a effectué une vaccination de masse contre l'hépatite B est Taïwan où un résultat spectaculaire a été publié. Comme l'on sait, l'infection par l'HBV peut entraîner un cancer du foie. Une disparition presque totale du cancer du foie chez les enfants vaccinés a été observée. Ceci est le premier exemple d'une vaccination contre un cancer.

Le vaccin contre l'hépatite B, premier vaccin produit par génie génétique, est un des exemples les plus frappants de

l'application de la recherche fondamentale à un problème médical très important.

Les quatre brevets sur l'hépatite B ont été pris de 1978 à 1985 et le rôle de Mme BERNEMAN (responsable du service des Brevets à l'Institut Pasteur), dans la prolongation de leur validité a été essentiel. Pour terminer, j'ajouterai un détail qui nous a donné grande satisfaction. La prise d'un brevet n'a jamais retardé la publication dans un journal scientifique des résultats relatifs à ce brevet. Ceci est encore une fois dû à la grande compétence du service des Brevets dirigé par Madame D. BERNEMAN.

MOTS-CLÉS : Hépatite B, Antigène HBS, Expression dans les cellules eucaryotes, Cancer du foie,

KEYWORDS: HBV particles, HBs antigen, Expression in Eucaryote cells, Liver cancer.

ABSTRACT

Hepatitis B is a very important public health problem in the world. Because the absence of cell culture to propagate the virus, hepatitis B vaccine obtained by genetic engineering is the only solution. In a first step, we cloned the HBV DNA. Secondly, we determined the sequence of the genome in collaboration with Francis GALIBERT., Then, to have an efficient vaccine, we need to produce defective HBV particles (the empty envelopes) in animal cells or yeast. We constructed an animal CHO cell line which produce in large excess the empty envelopes which are used as an efficient vaccine. During this work, we have taken four patents to protect our results. Presently, this vaccine is largely used in the world.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHARNAY P, POURCEL C, LOUISE A, FRITSCH A & TIOLLAIS P. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1979, **76**, 2222-2226.
2. GALIBERT F, MANDART E, FITOUSSI F, TIOLLAIS P & CHARNAY P. *Nature*, 1979, **281**, 646-650.
3. CHARNAY P, GERVAIS M, LOUISE A, GALIBERT F & TIOLLAIS P. *Nature*, 1980, **286**, 893-895.
4. DUBOIS MF, POURCEL C, ROUSSET S, CHANY C & TIOLLAIS P. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1980, **77**, 4549-4553.
5. MICHEL ML, PONTISSO P, SOBCHAK E, MALPIECE Y, STRECK R & TIOLLAIS P. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1984, **81**, 7708-7712.
6. TIOLLAIS P, POURCEL C, DEJEAN A. *Nature*, 1985, **317**, 489-495.

EN AVAL DU BREVET : LA RECHERCHE BIOMÉDICALE

- Le nouveau cadre législatif -

Jean-Louis PÉRIGNON¹

Faculté de Médecine Paris 5 et Institut Pasteur

RÉSUMÉ

Lorsqu'un brevet est déposé en vue d'une utilisation chez l'homme, une phase de recherche biomédicale est nécessaire pour obtenir une autorisation de mise sur le marché. Cette recherche est destinée à démontrer la bonne tolérance et l'efficacité du médicament, du vaccin, ou du dispositif médical faisant l'objet du brevet. Le Code de la Santé Publique impose à la recherche biomédicale un cadre législatif, qui vient d'être révisé à l'occasion de la transposition en droit français de la directive européenne 2001/20. Les principales modifications concernent le régime d'autorisation des recherches biomédicales et la pharmacovigilance. Les contraintes de la loi sont à la mesure de l'objectif : une recherche clinique de qualité, conduite avec le double souci de la rigueur scientifique et de la protection des personnes.

I. INTRODUCTION

Dans le domaine de la valorisation de la recherche, le brevet est le plus souvent l'aboutissement de recherches qui n'ont pas été menées chez l'homme. La recherche biomédicale se situe alors en aval du brevet, elle a pour objectif de démontrer la bonne tolérance et l'efficacité du médicament, ou du vaccin, ou du dispositif médical, faisant l'objet du brevet, afin d'aboutir à une autorisation de mise sur le marché.

Notons que cette phase d'étude est également nécessaire lorsque le brevet est l'aboutissement d'une recherche faite chez l'homme : la recherche biomédicale se situe alors successivement **en amont et en aval** du brevet. Il est évident qu'une recherche chez l'homme ne peut se concevoir que dans un strict cadre législatif. L'objet de cet article n'est pas de détailler celui-ci ; nous chercherons plutôt à montrer comment les principales modifications introduites récemment dans la loi aident à saisir l'esprit de cette législation.

II. HISTOIRE D'UNE LÉGISLATION

L'histoire de la législation française sur la recherche clinique commence avec le projet du sénateur Claude HURIET d'une loi destinée à autoriser les recherches de phase I (étude de la tolérance) sur les volontaires sains, qui se faisaient jusqu'alors en dehors de tout cadre législatif.

Au Parlement, le champ d'application de ce projet sera étendu, de telle sorte que la loi votée en décembre 1988, "loi Huriet-Sérusclat", concernera plus généralement "la protection des personnes qui se prêtent à des recherches biomédicales", c'est-à-dire non seulement celles portant sur des médicaments, mais les recherches de physiopathologie, de chirurgie, d'épidé-

Les essais cliniques

- * **Étude de phase I** : les essais sont menés sur un nombre limité de sujets sains, sous strict contrôle médical. L'objectif de l'étude de phase I est d'évaluer la sécurité d'emploi du produit, son devenir dans l'organisme, son seuil de tolérance ainsi que les effets indésirables.
- * **Étude de phase II** : les essais cliniques sont réalisés sur des patients afin de tester l'efficacité du produit et de déterminer la dose optimale. L'étude de phase II consiste à déterminer la posologie et à contrôler les effets secondaires.
- * **Étude de phase III** : menés sur de larges populations de patients, les essais cliniques de phase III permettent de comparer l'efficacité thérapeutique de la molécule au traitement de référence ou bien à un placebo. Ces essais sont souvent menés dans de nombreux centres d'études.
- * **Étude de phase IV** : les essais cliniques sont réalisés dans des conditions proches de la prise en charge habituelle. Ces essais ont pour objectifs de repérer d'éventuels effets indésirables rares non détectés durant les phases précédentes et de préciser les conditions d'utilisation pour certains groupes de patients à risques.

miologie, etc. La loi française a largement inspiré la directive européenne 2001/20, finalement transposée en droit français par la loi du 9 août 2004². Il est intéressant de noter que la directive européenne du 4 avril 2001 concernait la "conduite d'essais cliniques de médicaments à usage humain" et que, comme

¹ Unité de Parasitologie biomédicale, 25, rue du Docteur Roux, 75724 PARIS CEDEX 15. Tél. 01 45 68 84 47, courriel : perignon@pasteur.fr

² Cette dernière correspond aux articles L1121-1 à L5211-3 du Code de la Santé Publique.

16 ans plus tôt, le Parlement français a choisi de rédiger une loi encadrant toutes les recherches cliniques. Cependant, il a profité de l'occasion pour corriger certains défauts de la loi de 1988 qui la rendait d'application difficile, en particulier pour les recherches qui ne concernaient pas le médicament. Il est important de noter également que pendant l'été 2004 ont été promulguées presque simultanément la loi mentionnée ci-dessus, concernant toute recherche qui porte "atteinte au corps humain", et, le 6 août, la révision de la loi "relative à la bioéthique", où est traitée la question de la recherche sur "des éléments ou des produits du corps humain" ainsi que la loi "relative à la protection des personnes physiques à l'égard des traitements de données à caractère personnel", c'est-à-dire les trois textes législatifs qui organisent la recherche biomédicale en France.

III. DEUX CATÉGORIES DE RECHERCHE BIOMÉDICALE

Dans le contexte général de ce numéro, c'est-à-dire la valorisation de la recherche, les recherches biomédicales destinées à démontrer l'intérêt d'un médicament ou d'un dispositif médical entreront dans la catégorie des "**recherches interventionnelles**". On entend par là les recherches qui soumettent les personnes qui s'y prêtent (volontaires sains ou malades) à des contraintes et éventuellement à des risques liés à la recherche elle-même : elles sont l'objet principal de la loi. On peut cependant noter que la révision d'août 2004 a permis d'alléger certaines contraintes que la loi de 1988 imposait aux recherches de type académique. D'une part, elle exclut de son champ les **recherches "non interventionnelles"**, dont la définition la plus complète est donnée par la directive européenne 2001/20 : "*Étude dans le cadre duquel le ou les médicaments sont prescrits de la manière habituelle conformément aux conditions fixées dans l'autorisation de mise sur le marché. L'affectation du patient à une stratégie thérapeutique donnée n'est pas fixée à l'avance par un protocole d'essai, elle relève de la pratique courante et la décision de prescrire le médicament est clairement dissociée de celle d'inclure le patient dans l'étude. Aucune procédure supplémentaire de diagnostic ou de surveillance ne doit être appliquée aux patients et des méthodes épidémiologiques sont utilisées pour analyser les données recueillies*". D'autre part, la loi révisée prévoit une procédure allégée pour les études interventionnelles "portant sur les soins courants" (lorsque l'investigateur peut démontrer que la pratique qu'il veut évaluer est déjà validée et d'usage courant).

IV. RÉGIME D'AUTORISATION DES RECHERCHES BIOMÉDICALES

A. DE LA DÉCLARATION À L'AUTORISATION

Une modification particulièrement importante de la loi concerne le régime des recherches au regard de l'administration de la santé : on est passé d'un régime de *déclaration* à un régime d'*autorisation* administrative préalable à la recherche médicale. Dans le régime précédent, l'investigateur soumettait son projet de recherche à un "Comité consultatif de protection

des personnes dans la recherche biomédicale" (CCPPRB), puis le promoteur adressait aux autorités de santé (AFSSAPS ou DGS) une *déclaration* d'intention de débuter la recherche en question, en y joignant l'avis de CCPPRB. Le nouveau régime est plus contraignant, puisque le promoteur doit désormais obtenir à la fois une *autorisation* des autorités de santé, et un *avis favorable* du "Comité de protection des personnes (CPP)" (qui remplace le CCPPRB) (Fig. 1).

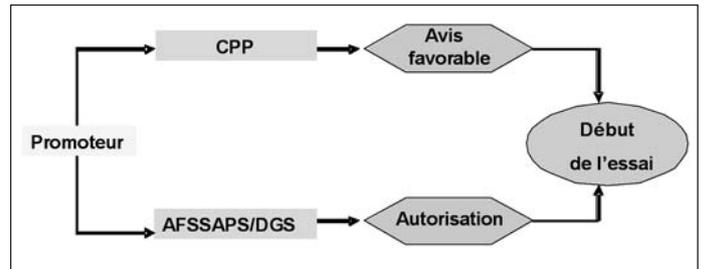


Figure 1. Procédure de soumission d'un projet de recherche biomédicale. Le promoteur soumet (simultanément ou successivement) le projet de recherche au Comité de protection des personnes et à l'autorité administrative. Il ne peut faire débuter l'essai par l'investigateur qu'après avoir obtenu à la fois l'avis favorable du premier, et l'autorisation de la seconde.

B. DU CCPPRB AU CPP

C'est l'occasion de souligner l'importance que le législateur a voulu donner au CPP. On peut auparavant noter que la directive européenne parle de "comité d'éthique", mais que la loi française a préféré garder la distinction de fonction entre une instance chargée de veiller au respect de la loi (le CPP), et une instance chargée de donner un avis sur des questions éthiques (par exemple, le Comité consultatif national d'éthique). C'est souligner la diversité des missions du CPP, qui doit se prononcer sur les aspects éthiques mais aussi scientifiques des projets de recherche, et veiller au respect de la loi et du règlement.

La révision de la loi a été l'occasion d'une intense réflexion sur le rôle du CPP, qui s'est traduite par deux modifications significatives.

- La première concerne **la composition** même des comités, puisque le rapport "membres médicaux ou scientifiques/membres non scientifiques" est passé de 2 à 1, traduisant la volonté d'une plus grande représentation des personnes autres que médicales ou scientifiques.

- La seconde concerne le quorum. En effet, le comité ne peut rendre d'avis en l'absence d'au moins un représentant des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé. Par une sorte de contrepartie, la présence d'un membre compétent en biostatistique ou épidémiologie est également nécessaire.

Parmi la liste très précise des points sur lesquels le CPP doit fonder son avis, il faut insister sur l'évaluation des bénéfices et des risques attendus, notion qui a remplacé pertinemment celle de "bénéfice individuel direct", qui menait bien souvent à des impasses. Au total donc, la loi a renforcé le rôle du CPP, en rendant son avis favorable nécessaire au même titre que l'autorisation des autorités de santé.

Composition du CPP

Premier collègue :

- 1° Quatre personnes ayant une qualification et une expérience approfondie en matière de recherche biomédicale, dont :
 - au moins deux médecins,
 - au moins une personne qualifiée en biostatistique ou épidémiologie,
- 2° un médecin généraliste,
- 3° un pharmacien hospitalier,
- 4° un infirmier.

Second collègue :

- 5° une personne qualifiée en raison de sa compétence à l'égard des questions d'éthique,
- 6° un travailleur social,
- 7° un psychologue,
- 8° deux personnes qualifiées en raison de leur compétence en matière juridique,
- 9° deux représentants des associations agréées de malades et d'usagers du système de santé.

NB : chaque membre possède un suppléant ; une pratique courante est que les suppléants participent, s'ils le souhaitent, aux réunions du CPP.

C. LES CRITÈRES D'ÉVALUATION

Le CPP évalue le protocole de recherche lui-même, ainsi que l'information délivrée aux personnes qui se prêtent à cette recherche, selon les critères suivants, indiqués par la loi :

- 1) Le protocole de recherche (conformité à l'article L.1123-7)
 - Pertinence de la recherche, caractère satisfaisant de l'évaluation des bénéfices et des risques attendus et bien-fondé des conclusions
 - Adéquation entre les objectifs poursuivis et les moyens mis en œuvre
 - Qualification du ou des investigateurs
 - Modalités de recrutement des participants
 - Montants et modalités d'indemnisation des participants
 - Constitution ou non d'un comité de surveillance indépendant
 - Protection des personnes, notamment la protection des participants
 - Adéquation, exhaustivité et intelligibilité des informations écrites à fournir
 - Procédure à suivre pour obtenir le consentement éclairé
 - Justification de la recherche sur des personnes incapables de donner leur consentement éclairé
 - Nécessité éventuelle d'un délai de réflexion
 - Nécessité éventuelle de prévoir, dans le protocole, une interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou une période d'exclusion

- 2) L'information des personnes qui se prêtent à la recherche (conformité à l'article L. 1122-1)
 - Objectif, méthodologie, durée de la recherche
 - Bénéfices attendus, contraintes et risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme
 - Eventuelles alternatives médicales
 - Modalités de prise en charge médicale prévues en fin de recherche, si une telle prise en charge est nécessaire, en cas d'arrêt prématuré de la recherche, et en cas d'exclusion de la recherche
 - Avis du CPP et autorisation de l'autorité compétente
 - Droit d'avoir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant sa santé, que détient l'investigateur
 - Le cas échéant, interdiction de participer simultanément à une autre recherche ou période d'exclusion, et inscription dans le fichier national des personnes participant à une recherche biomédicale
 - Droit de refuser de participer à une recherche ou de retirer son consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité ni aucun préjudice de ce fait
 - Droit d'être informé des résultats globaux de la recherche
 - Les informations communiquées sont résumées dans un document écrit remis à la personne dont le consentement est sollicité.

V. PROCÉDURES DE PHARMACOVIGILANCE

Afin de se mettre en conformité avec la directive européenne 2001/20, la loi française a introduit des procédures précises et contraignantes de pharmacovigilance, imposant une distinction des événements indésirables graves attendus et inattendus, une définition des effets indésirables attendus pour chaque protocole de recherche avant sa mise en œuvre, une notification des événements inattendus après un codage dans un dictionnaire médical spécifique (MEDRA) à l'EMA (Agence européenne du médicament) et non plus seulement à l'AFSSAPS. Ces procédures contraignantes étaient familières à l'industrie pharmaceutique, mais elles sont apparues comme une nouveauté pour la recherche issue du secteur public.

VI. UTILISATION DE PRODUITS DU CORPS HUMAIN

• **La révision législative** a également concerné les recherches qui requièrent la constitution ou l'utilisation de ressources biologiques d'origine humaine. Selon la loi du 6 août 2004 relative à la bioéthique, *Les termes "collections d'échantillons biologiques" désignent la réunion, à des fins scientifiques, de prélèvements biologiques effectués sur un groupe de personnes identifiées et sélectionnées en fonction des caractéristiques cliniques ou biologiques d'un ou plusieurs membres du groupe, ainsi que des dérivés de ces prélèvements.*

Certaines des recherches utilisant des produits du corps humain entraient dans le cadre de la "loi Huriet", mais beaucoup se faisaient dans une sorte de clandestinité ; l'apport essentiel de la loi de bioéthique sur ce point est de donner un cadre législatif à ce type de recherche. Cela comporte une

déclaration des collections au Ministère de la recherche, ce qui suppose déjà un inventaire des multiples collections déjà constituées, immense travail actuellement en cours dans les hôpitaux et les instituts de recherche.

• **Sur le plan éthique**, la question posée est celle du changement de finalité. Les prélèvements biologiques proviennent le plus souvent des activités de soin ; lorsqu'un fragment d'un tel prélèvement est utilisé à des fins de recherche, la finalité n'est plus celle du soin, mais de la recherche. De manière un peu subtile, la loi n'impose pas d'obtenir un consentement écrit de la personne pour mener à bien la recherche : une information du patient avec recueil oral de sa non-opposition suffit. En outre, la loi prévoit qu'il peut être dérogé à l'obligation d'information lorsque celle-ci se heurte à l'impossibilité de retrouver la personne concernée, ou lorsqu'un CPP, consulté par le responsable de la recherche, n'estime pas cette information nécessaire.

VII. CONCLUSION

Le nouveau cadre législatif, malgré les nombreuses contraintes qu'il impose, offre la possibilité de valoriser la recherche dite fondamentale par une recherche clinique de qualité, conduite avec le double souci de la rigueur scientifique et de la protection des personnes. Cela se traduit par une professionnalisation de la recherche clinique, qui demande un effort considérable de la part des hôpitaux et des établissements de recherche. L'Institut Pasteur est parfaitement en accord avec sa mission de santé publique en participant à cet effort

ABSTRACT

Clinical research is a necessary phase, between a patent and the commercialization of the corresponding drug, vaccine or medical device. The French law regarding clinical research has been recently revised, in order to be in accordance with the European directive 2001/20. The legal constraints aim at insuring both a high scientific level, and the protection of the subjects who consent to enter the biomedical research protocols.

MOTS-CLÉS : recherche biomédicale, législation française.

KEYWORDS: biomedical research, french legislation.

Glossaire

Promoteur : personne physique ou personne morale qui prend l'initiative d'une recherche biomédicale sur l'être humain, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.

Investigateur : personne physique qui dirige et surveille la réalisation de la recherche sur un lieu.

AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé) : autorise les recherches sur les produits de santé.

DGS (Direction générale de la santé) : autorise les autres recherches.

EMA : Agence européenne du médicament.

CPP : Comité de protection des personnes

BIBLIOGRAPHIE

- Code de la Santé Publique, en ligne sur <http://www.legifrance.gouv.fr>
- La Lettre de la Délégation à la Recherche Clinique d'Ile-de-France, en ligne sur <http://www.dirc.aphp.fr> . Numéros 2005 (1), 2006 (2), 2007 (2).



CNRS Formation Entreprises

- | | |
|---|--|
| du 11 au 14 mars 2008
à ORLEANS (45) | Techniques avancées d'imagerie in vivo par bioluminescence et fluorescence pour la recherche biomédicale et l'innovation pharmaceutique |
| du 18 au 19 mars 2008
à ORLEANS (45) | Application du dichroïsme circulaire à l'étude des molécules biologiques |
| du 12 au 16 mai 2008
à PARIS (75) | Séparation des protéines par électrophorèse bidimensionnelle |
| du 19 au 23 mai 2008
à GIF SUR YVETTE (91) | Les biopuces : théorie et pratique |
| du 19 au 23 mai 2008
à MARSEILLE (13) | Connaissance de l'animal de laboratoire spécialisation chirurgicale |
| du 14 au 18 avril 2008
à PARIS (75) | Caractérisation des protéines par spectrométrie de masse dans le contexte de la protéomique |
| du 26 au 30 mai 2008
à VILLEJUIF (94) | Microscopies électronique et à force atomique appliquées aux complexes ADN-Proteines |
| du 16 au 20 juin 2008
à PARIS (75) | RMN et modélisation de biopolymères |
| du 23 au 27 juin 2008
à ORSAY (91) | PCR quantitative en temps réel |

Centre de ressources en formation

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

Catalogue, programmes et inscriptions :

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

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

LA SCIENCE EST-ELLE ENCORE UNE CULTURE ?

Alain BUSSARD

Professeur honoraire de l'Institut Pasteur

RÉSUMÉ

Alors que la Science et la Technologie croissent maintenant d'une façon exponentielle, conditionnant tout l'avenir de la planète, leur entrée dans l'inconscient collectif, et donc dans l'éthique, croît de façon linéaire. Pire encore, les conséquences négatives des applications de la Science deviennent de plus en plus reconnues. Devant ce terrible dilemme, l'auteur décrit ce qu'est la situation morale et matérielle du chercheur scientifique et expose ce qu'il en connaît. Il évoque quelques pistes d'espoir.

Dans le monde moderne, la science n'est pas une activité comme une autre. Elle conditionne toute la civilisation d'aujourd'hui et, bien plus, de demain. Tout va en dépendre : la vie, la mort, la reproduction des espèces, le sexe des enfants, le climat, etc.

Il serait plus raisonnable que l'opinion publique, les décideurs (qui en sont la pâle représentation), les médias (qui la forment), s'en rendent compte. En dehors de l'art, de la musique, du spectacle, du théâtre et du cinéma qui sont des activités légitimement reconnues par tous comme la base de notre culture et qui sont le sel de notre brève existence, les "intellectuels", essentiellement une petite "mousse" parisienne, ne semblent même pas réaliser que la science, jusqu'à la fin du 19^{ème} siècle, n'était pas seulement le moule du monde moderne, mais aussi une des activités intellectuelles les plus hautes de l'esprit humain. C'est tellement vrai que la philosophie recule régulièrement devant la science et que la métaphysique n'existe pratiquement plus. Finalement, il n'existe plus, en philosophie, que l'histoire des sciences et l'épistémologie.

LA SCIENCE EST-ELLE DEVENUE UNIQUEMENT UN COMMERCE ?

Si la science, aux yeux de nos contemporains est, essentiellement, la base d'un commerce, c'est peut-être qu'ici, nos hommes politiques et nos décideurs, tout particulièrement ceux formés par l'ENA, censés être des "intellectuels", n'ont jamais imaginé que la science soit une culture ! Aucune des structures gouvernementales "culturelles", à commencer par le ministère chargé de celle-ci, n'a jamais imaginé qu'elle pourrait être impliquée dans le développement de la recherche scientifique.

Cette attitude est loin d'être innocente si elle est concertée. Je crains, malheureusement, que la situation soit en réalité plus grave que ce que je décris, du moins en France. Ici, la science est une activité secondaire. Elle peut se soutenir, en marge, par de petits efforts financiers, si la situation budgétaire n'est pas trop désespérée et par un vague souvenir de quelques grands hommes qui, comme Charles DE GAULLE, avaient considéré comme essentiel pour le prestige de leur pays, de lui faire conserver un rang convenable dans le concert des nations. Ce comportement est bien terminé. L'aspect financier de la crise de la recherche scientifique en France n'est donc pas seulement économique et le mouvement pour la défense de la recherche en France, ainsi que les syndicats des chercheurs, ne voient qu'un aspect du problème. Il est vrai que les mesures prises par le

gouvernement n'apportent aucune croissance réelle, en euros constants, des crédits consacrés à la science et, en fait, consacrent une diminution du budget consacré à la vraie recherche (une partie des fonds nouveaux étant dévolue aux applications techniques des découvertes), mais ceci ne représente qu'une partie de la crise profonde qui frappe la science en France. Le fond du problème est un changement dramatique de l'image de la science dans l'univers socio-culturel des français au début du 21^{ème} siècle.

HISTOIRE DE L'IMAGE DE LA SCIENCE DANS LES SOCIÉTÉS

A. POSITION "PALEONTOLOGIQUE" DE LA SCIENCE

• Depuis l'émergence de l'*Homo sapiens* et, vraisemblablement, de son cousin l'*Homo néanderthalensis*, le **mythe et les technologies étaient probablement intimement intriqués**. L'homme trouvait naturel de faire partie intégrante de l'univers, d'où sa passion pour les grands mouvements des astres que l'on trouve très tôt dans la plupart des civilisations (Stonehenge, etc.) (Photo 1). "L'homme chasseur" était intimement lié à la technique, en particulier aux outils de la chasse, d'où le perfectionnement et la sophistication des pointes de flèches, des couteaux et des grattoirs, entre autres, qui s'étendent sur des dizaines de milliers d'années. Si l'on admet que, chez l'homme primitif, la réflexion sur l'ordre du monde (observation astronomique) et l'activité quotidienne de la lutte pour l'existence étaient intimement liées, le divorce actuel, dans les civilisations industrielles, entre technologie et concepts scientifiques, est complètement absurde. Pourtant, la position distincte de la science et de la technologie dans l'inconscient collectif des sociétés a mis un temps considérable à émerger chez l'homme.



Photo 1 : Stonehenge. Ce monument mégalithique circulaire a été érigé entre 3.100 et 1.500 avant J-C, au nord de Salisbury (Angleterre). Le cercle extérieur est formé de pierres géantes d'environ 50 tonnes (Coll. Britannia History).

• Je ne suis guère compétent dans ce domaine, mais il me semble que le grand tournant qui a vu la science prendre une place autonome dans l'univers conceptuel de l'humanité date d'il y a 2.500 ans dans la société hellénique : elle se construit sur l'**idée de mesure** (l'arpentage dans une société de cultivateurs qui voulaient pouvoir reconnaître la surface de leurs terrains et en conserver la trace) appuyée sur une géométrie en rapide expansion qui apportait des principes vérifiables partout, par tous et reproductibles dans le temps, ce qui constitue l'essence même de la science d'aujourd'hui.

En fait, la science expérimentale, liée aux mathématiques, s'exprime aussi complètement dans l'Ecole pythagoricienne, par exemple dans l'étude des intervalles musicaux.

• Après quinze siècles d'autorité absolue de la pensée d'ARISTOTE dans le monde occidental, il s'est passé, au début de la Renaissance, un miracle inattendu : l'établissement de l'idée que la **recherche expérimentale** pouvait devenir la source de la connaissance¹ ! Naturellement cette idée n'était pas établie dans l'esprit de tout le corps social, mais quelques esprits éclairés, des clercs, pour la plupart, puisque c'est l'Eglise qui tenait l'Université en Europe occidentale, commençaient à s'en rendre compte.

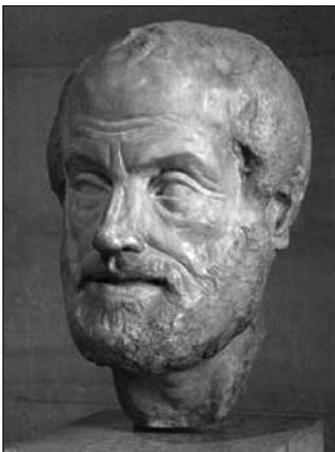


Photo 2 : ARISTOTE, d'après un original en bronze de Lysippe. Ce philosophe grec naquit à Stagire, Macédoine, en 384 avant J.-C. et mourut à Chalcis, Eubée, en 322 avant J.-C. (Coll. Wikipedia).

Technique et esprit scientifique (peut-on dire déjà culture ?) vont alors de pair et, en fait, font partie de la même démarche parce qu'ils s'appuyaient sur les mêmes piliers. Qu'un brouillard épais entoure et obscurcisse la démarche hésitante de l'alchimiste vers le "grand œuvre" et la transmutation du plomb vers l'or, il n'empêche que ce dernier travaille comme un chimiste : il expérimente ! Dans tout son verbiage ésotérique, PARACELSE introduit un composant nouveau : l'esprit critique. En particulier, c'est la débâcle du principe de l'autorité et de la toute puissance d'ARISTOTE (PHOTO 2).

Si l'alchimiste emprunte un cours nouveau, la médecine de la Renaissance l'imite. Elle invente l'examen minutieux du corps humain : c'est la dissection, malgré les interdits de l'Eglise. Elle se poursuit très rapidement et reçoit le secours de l'art avec REMBRANDT, LEONARD DE VINCI, etc. Ainsi, depuis la Renaissance, la science comme culture prend sa place dans l'univers intellectuel.

B. LES SIÈCLES D'OR : DE NEWTON Á LOUIS PASTEUR

Du 17^{ème} siècle à la fin du 19^{ème} siècle, ce sont trois siècles d'or pour la culture scientifique : recherche fondamentale, applications de la recherche et technologies sont si intimement mêlées qu'elles ne sont même pas considérées comme distinctes par ceux qui les pratiquent.

L'exemple des œuvres de Madame du CHATELET est particulièrement impressionnant ; son travail sur l'énergie des corps en mouvement s'appuyait sur les expériences du savant hollandais S. GRAVESAND qui montraient que l'énergie cinétique d'un mobile (appelé à l'époque "force vive") était mesurée par la pénétration du poids en chute libre sur de l'argile. Madame du CHATELET, par des expériences très astucieuses qu'elle conçut (je pense) et qu'elle réalisa elle-même, démontra que cette énergie était proportionnelle au carré de sa vitesse (mv^2).

Dans le cercle des lettrés qui l'entouraient dans son salon célèbre, personne ne pouvait envisager que la science ne fit pas partie de la culture comme le faisaient les lettres, la poésie, l'art, la musique, etc. Cette merveilleuse disposition du siècle des Lumières dominait en Europe : France, Angleterre, Italie, Russie, Prusse, etc., et ne trébucha, en France du moins, qu'avec le destin dramatique de LAVOISIER et CONDORCET, entre autres.

Dans sa fameuse conférence de 1959 à Cambridge ("Two cultures"), C.P. SNOW soutient que le fossé séparant la culture littéraire (appelée aujourd'hui "culture" tout court en France) et la science, date de la naissance, en Angleterre, de la civilisation industrielle au 19^{ème} siècle. Au début de ce siècle, la révolution industrielle a commencé à se faire jour plus tôt que dans le reste de l'Europe et a suscité une violente réaction des ouvriers exploités et écrasés (l'organisation des "luddites" en est un exemple²). Les écrivains anglais ont pris parti rapidement contre l'esclavage épouvantable auquel étaient soumis hommes, femmes et enfants de la classe ouvrière, confondant ainsi science comme système de connaissance et ses applications techniques.

Il est vrai qu'un basculement social s'est produit à la fin du 18^{ème} siècle. Alors que la science était pratiquée par des amateurs, des clercs souvent, puis des aristocrates de la Renaissance à la fin

¹ Pour ARISTOTE, la "Physique" et la "Métaphysique" n'ont aucune relation hiérarchique. La **physique** était le premier tome de sa série de cours magistraux. La **métaphysique** constituait le second tome. Les sujets étaient différents, mais se suivaient (méta, au sens grec).

² Le luddisme est un mouvement de révolte des ouvriers et artisans anglais (1811-1812) connu pour ses destructions de machines (métiers à tisser notamment). Ses membres sont appelés luddistes ou luddites (Cf. Wikipédia).

du 18^{ème} siècle (de GALILÉE à LAVOISIER par exemple), la science a commencé à être un métier où l'on était payé pour faire de la recherche scientifique, en général, d'abord, comme universitaire : Louis PASTEUR en est un exemple particulièrement frappant. En effet, un facteur nouveau s'était fait jour au 19^{ème} siècle : l'augmentation rapide du coût de la recherche expérimentale. Alors que, jusque-là, le prix des appareils, des réactifs etc., était relativement raisonnable et pouvait être supporté par les dilettantes qui s'adonnaient à la recherche, celui-ci devint important dans la dépense consacrée à la science : investissements en bâtiments, en personnel d'accompagnement, en appareils, en animaux, en produits chimiques etc.

PASTEUR, qui avait bien compris l'ampleur du problème, s'adressa au mécénat. Grâce à l'extraordinaire image mondiale qui l'auréolait, il réussit à mener à bien cette aventure avec la création de l'Institut Pasteur ! Pourtant, un tel succès ne devait pas ni se reproduire aisément ni devenir une issue permanente. Le problème du coût croissant de la recherche scientifique conduisit cette dernière à devenir un problème économique plutôt qu'une affaire culturelle.

Cependant, il nous reste un aspect à élucider : pourquoi les élites et, en fait, la société française, voient-elles la science plus avec méfiance qu'avec sympathie ?

LE MONDE DES CHERCHEURS

Puisque cette activité est devenue un métier et que ce métier conduit souvent à des conséquences de caractère industriel et commercial, se limite-t-il à cela ? Certainement pas. L'ennui est que l'image du chercheur dans la société n'est pas, la plupart du temps, celle qu'il a de lui-même. Cette situation est particulièrement ambiguë, précisément dans les domaines conduisant à des applications pratiques comme la biologie.

Je me suis demandé depuis longtemps, comment des sciences comme la cosmologie ou la physique théorique pouvaient recevoir des financements (en particulier de l'Etat), alors qu'on comprend très bien que la recherche d'un médicament contre l'Alzheimer reçoive un soutien immédiat de l'opinion (conformément à la sempiternelle attente des journalistes). Le soutien du public à l'astronomie doit être dû à un très profond intérêt, dans l'inconscient collectif, pour comprendre la place de l'homme dans l'univers. Il est malheureusement regrettable qu'il n'en soit pas de même en biologie en ce qui concerne la nature du vivant !

En effet, pour les chercheurs, il existe dans le monde entier, deux stratégies pour protéger leurs découvertes. Soit **on utilise le dépôt d'un brevet** pour protéger la propriété d'une société sur une molécule découverte, surtout en ce qui concerne le brevet américain, soit on met le produit le plus rapidement possible sur le marché car l'urgence est primordiale, surtout dans le domaine pharmaceutique. On sait que dans ce dernier cas, il existe une période de grâce au cours de laquelle un auteur, ou plusieurs, peuvent, pendant un an après la publication de leur

découverte, breveter celle-ci. Dans les conditions actuelles où il est rare qu'un article soit publié moins de six mois avant sa communication aux éditeurs d'un journal scientifique, cela permet, grâce au "téléphone arabe" régnant dans le milieu scientifique, à des chercheurs peu scrupuleux de copier des éléments clés de la découverte dont ils ont eu connaissance pour essayer de se l'approprier.

LA SCIENCE DANGEREUSE

L'explosion d'un des réacteurs (N° 4) de la centrale nucléaire de Tchernobyl, le 26 Avril 1986 et sa combustion pendant 10 jours, libérant 400 fois la quantité d'isotopes radioactifs libérés par l'explosion intentionnelle de la bombe atomique d'Hiroshima est un fait. Le nombre de victimes instantanées (de l'ordre de 100.000) de la bombe est sans commune mesure avec celle de Tchernobyl (de l'ordre de quelques centaines). Par contre, les effets à long et moyen terme sur la santé publique dans la région et peut-être dans toute l'Europe occidentale, sont difficile à quantifier. Ce n'est pas le lieu d'entrer dans ce débat. Il faut cependant noter que Tchernobyl a créé un énorme fossé entre l'opinion publique, les médias, les politiques et les scientifiques. Dans ce débat, on voit un conflit de pensée très profond : les scientifiques essaient de quantifier les phénomènes et, fondamentalement, d'introduire la **mesure** : celle des quantités de rayonnement, de leur énergie, etc. Les "écologistes verts" ignorent et, surtout, ne veulent en aucun cas évoquer les quantités en cause, ni surtout accepter l'idée d'une radioactivité naturelle existant depuis la nuit des temps dans toutes les matières, minérales, atmosphériques et vivantes.

La césure est complète entre la forme de pensée des scientifiques (domaine de la mesure) et celle des écologistes (domaine de "l'affect"). La grande majorité des écologistes ignorent tout de la radioactivité : nature du rayonnement (alpha, bêta et gamma), énergie de ceux-ci, effets biologiques, radioactivité naturelle, mesures, unités de mesures etc., mais surtout, **ILS NE VEULENT PAS SAVOIR**, alors que ces informations sont à la portée de tout le monde par internet. En fait, ils vivent dans un monde de rêve, dominé par l'idée de complot organisé par des puissances maléfiques dont il ne faut rien croire, en particulier si ce sont des organismes tels que le CEA qui, par définition, est suspect.

L'ignorance manifestée par les partis politiques, tels les Verts, en France, sur la radioactivité, est ahurissante ! Avec de tels mentors, il n'y a rien d'étonnant à ce que l'opinion publique soit désorientée !

Dans le grand public, le discrédit qui atteint la science d'aujourd'hui, à cause de ses applications techniques, est loin d'être limité à l'énergie nucléaire. Par exemple, le délire entretenu sur les OGM, la vogue des "produits bio", le choix des produits "naturels", le désir d'éviter les produits "chimiques", sont des constantes entretenues par les médias de communication : presse, radios, télévision. Des journalistes peu scrupuleux ou, le plus souvent, avides de scoops sensationnels, entretiennent ces phobies.

Curieusement, c'est donc par ses applications, d'abord considérées comme salvatrices (en particulier dans ses retombées médicales) de 1850 à 1950, que la science s'est retrouvée, à la fin du 20^{ème} siècle, profondément attaquée. Il ne faut donc pas s'étonner que le soutien et le développement de la recherche scientifique n'engendrent pas un grand enthousiasme dans l'opinion publique et que le gouvernement n'engage que quelques mesures "cosmétiques" d'aide à la recherche pour que l'opinion se désintéresse du problème. C'est donc une très importante pente que les mouvements d'aide à la recherche ont à remonter.

LE MÉTIER DE CHERCHEUR

D'emblée, cette terminologie semble bizarre ! En effet, les chercheurs eux-mêmes, en tous cas les plus âgés ou ceux d'âge moyen, ne se définissent pas seulement comme exerçant un "métier". Il est vrai, cependant, que durant toute sa carrière, un chercheur exerce un métier : il gère son travail expérimental, ceux des élèves, s'il en dirige (souvent de plus en plus, l'âge avançant), mais aussi, et malheureusement, c'est une maladie qui se développe très rapidement, il est chargé (surchargé maintenant) de tâches administratives stérilisantes, dont les demandes de crédits (nationaux, européens, internationaux) croissent de façon folle. Il est courant, maintenant, qu'un chercheur, en milieu de carrière, consacre au moins la moitié de son temps à des tâches administratives ! Si l'on ajoute les déplacements pour congrès, colloques, gestion de sociétés savantes et d'organismes publics ou privés, on voit que le chercheur d'aujourd'hui mène une vie de fou (celle d'un patron de PME par exemple). Enfin, une des parts les plus nobles de ce métier est l'enseignement. Quel que soit le type d'enseignement pratiqué : universitaire classique, guide à la recherche de petits groupes d'individus, de thésards, etc., il est inconcevable qu'un chercheur ne communique pas ses connaissances à ceux qui se destinent à son métier, mais aussi, si faire se peut, à tous les esprits curieux.

Quand cette liste impressionnante est terminée, que reste-t-il au chercheur comme temps pour réfléchir, créer des concepts et imaginer les expériences pour les tester ?

LA CRÉATIVITÉ DU CHERCHEUR : EST-CE UN ARTISTE ?

La créativité du chercheur est évidemment la qualité principale qu'on lui demande et qu'il souhaite avoir. On a souvent évoqué le rapport pouvant exister entre le scientifique et l'artiste : peintre, musicien, poète, etc. Il est certain qu'il peut y avoir une certaine parenté entre ces diverses activités. Cette parenté est d'abord très déprimante pour le chercheur. En effet, il est courant d'admettre que les scientifiques ont une créativité relativement très courte (sans parler des mathématiciens qu'on estime "éteints" après 35 ans) et que l'on accorde une vie créatrice plus longue aux chimistes et aux biologistes. Les

décideurs s'accorderont volontiers pour penser qu'un scientifique n'est plus guère créateur après 50 ans. Il est donc naturel de considérer qu'il peut se contenter de tâches administratives et, naturellement, de l'enseignement où l'expérience et la maturité font merveille.

Pendant, à l'évidence, alors absurde, en particulier sur le plan économique, de rétrécir aussi drastiquement la vie d'un chercheur qui n'est guère opérationnel qu'après 30 ans (avec la durée des études universitaires et l'obtention de tous les diplômes) et ne l'est plus guère après 50 ans. Quel gâchis ! A ceci, on répondra qu'il en est de même de la plupart des cadres moyens du privé. Le contre-exemple étant politique, surtout en France où la gérontocratie règne sans partage.

Il est vrai que l'on a constaté des activités créatrices chez des artistes fort âgés : dans la peinture, LÉONARD DE VINCI, dans la musique : VERDI, etc. Peut-être y a-t-il, tout de même, une nature particulière dans la découverte scientifique. Celle-ci exige un mélange complexe d'originalité, de culture et d'intuition, réellement inconnu jusqu'ici ; ceci est normal, sinon toutes les découvertes auraient été faites aujourd'hui, si nous en connaissions les recettes.

Quelques chercheurs ayant fait des découvertes majeures se sont interrogés sur le mécanisme mental qui les avaient conduits à cette découverte. Certains ont évoqué une intuition non analysable, à des périodes distinctes de celles du travail expérimental, par exemple au cours d'insomnies nocturnes. Malheureusement, ce mécanisme, aujourd'hui, échappe à toute analyse objective valable. Peut-être, les progrès vertigineux actuels de la neurophysiologie biochimique et biophysique des mécanismes cognitifs et ceux de l'imagerie médicale vont-ils nous aider dans cette quête.

AUTOPSIE DE LA DÉCOUVERTE - VERTU DE LA "SERENDIPITY"³ -

S'il est vrai que la démarche ordinaire du chercheur vers la découverte est un processus organisé, il se trouve que l'exploitation volontaire de l'inattendu a certainement joué un rôle dans des découvertes majeures. Ceci est illustré par les travaux sur les vaccins par Louis PASTEUR, entre autres.

Si la "serendipity" joue un rôle important dans la recherche scientifique, il devient alors encore plus difficile de planifier celle-ci et, par conséquent, de la financer. Tous les programmes pré-établis sont donc des faux-semblants organisés par les pouvoirs publics ou privés pour donner une justification à leurs choix. Pourrait-on leur en vouloir puisqu'il faut bien "habiller" leur politique pour la faire accepter par l'opinion. Ce que l'on peut demander à ces décideurs, c'est de ne pas être les propres dupes de leur démarche. Malheureusement, ils ne sont pas formés pour cette analyse, le monde de la science leur étant, particulièrement en France, complètement étranger.

³ Découverte accidentelle et heureuse dans un contexte qui ne semble pas s'y prêter. Le mot anglais *serendipity* a pour origine un conte persan où le Roi de Serendip (Ceylan), envoie ses trois fils à la recherche de la plus belle chose sur terre et leur demande de la lui rapporter. Sur le chemin, ils ne cessent de trouver des indices en apparence sans rapport avec leur objectif, mais en réalité nécessaires (Cf. Wikipédia).

SCIENCE ET GASPILLAGE

Une des raisons fondamentales de la recherche sur programme est d'éviter le gaspillage. Pour un gestionnaire, cette attitude est justifiée. Est-elle, cependant, complètement adéquate ? Il me semble qu'il faille distinguer quatre types de dépenses engendrées par la recherche : locaux, grands équipements, fonctionnement, salaires. Les justifications de ces quatre types de charges sont différentes.

- Les locaux ont un caractère, sinon définitif, en tous cas, de longue durée.
- C'est aussi le cas des grands équipements bien que ceux-ci se renouvellent plus rapidement, étant donné l'évolution de plus en plus rapide de la technologie. Il est évident qu'il faut, dans ces dépenses, éviter tout gaspillage ou gonflement injustifié.
- Il reste alors le problème des salaires. Les financiers sont toujours très sensibles à l'engagement de salariés, particulièrement lorsqu'il s'agit de fonctionnaires, car ils savent qu'ils engagent une dépense d'une durée certaine, de 30 ans pour la vie du chercheurs, à laquelle il faut ajouter 15 à 20 ans de pension de retraite, compte tenu de l'allongement de l'espérance de vie.

Quoi qu'il en soit, il paraît impossible d'empêcher que la recherche fondamentale n'entraîne un certain gaspillage. Le résultat d'une expérience étant souvent inattendu, comment pourrait-on imaginer que toute cette mécanique puisse être planifiée ? Si ce gaspillage est inévitable, on peut aussi remarquer aussi que ses résultats intellectuels et économiques peuvent être considérables, une fois la découverte réalisée. Une grande partie du monde moderne est né de découvertes inattendues : la radioactivité, les ondes hertziennes, la lampe à gaz rares, certaines vaccinations, etc. Il faudra donc accepter un certain gaspillage dans la gestion des hommes.

Les adversaires des grands organismes de recherche (CNRS, INSERM, etc.), ont fait grand cas des "chercheurs payés à ne rien faire". Ceci est un mauvais procès, car s'il existe quelques rares fainéants, il en existe beaucoup plus qui publient peu (signe actuel de la paresse), tout en jouant un grand rôle en stimulant les jeunes chercheurs, en créant une atmosphère de culture scientifique autour d'eux et aussi, la plupart du temps, en pratiquant un enseignement de troisième cycle ou de thèse, dirigé vers les jeunes.

De toutes façons, les procédures de recrutement et de promotion de chercheurs sont, en France, très discutables. Elles sont basées sur la quantité des publications ("*publish or perish*") indice de citation attribué à la revue. Ce principe est évidemment absurde. Quant à la qualité des articles, elle est jugée par les comités de lecture des grandes revues internationales : *Science*, *Nature*, *PNAS*, *Cell*, etc., ce qui, en fait, gouverne la promotion des chercheurs au lieu d'en charger les commissions spécialisées des grands organismes de recherche dont c'est la fonction officielle.

En tout cas, il est vital d'augmenter très notablement le nombre total des chercheurs et de ne pas se contenter d'un simple remplacement des chercheurs partant en retraite. Il faut

aussi, impérativement, augmenter l'attractivité de la recherche scientifique auprès des jeunes qui commencent à se détourner de ces carrières. Le montant des salaires doit être très augmenté pour se rapprocher des salaires du privé. Quant à la stabilité des carrières, qui est un point très sensible pour les syndicats, il faut accepter qu'elle ne soit pas totale (c'est-à-dire une carrière à vie), mais qu'elle soit augmentée, par exemple, avec des contrats d'un nombre d'années raisonnable (5 ans par exemple). Cette augmentation nette du nombre des chercheurs doit également : 1) viser le retour des chercheurs français actuellement provisoirement à l'étranger ; 2) convaincre les chercheurs étrangers de poursuivre une carrière en France.

CONCLUSION

La recherche scientifique n'est pas seulement une culture, c'est aussi, par les technologies qui en découlent, le socle même de la civilisation qui est la nôtre. Tout notre avenir en dépend. La plupart des grands pays occidentaux en sont convaincus : Etats-Unis, Angleterre, Allemagne, etc., mais aussi Japon. Quant aux deux hyper puissances actuellement en développement : Chine et Inde, elles vont certainement jouer un rôle éminent dans la science du 21^{ème} siècle.

La France va-t-elle essayer de redresser son déclin dans ce domaine par un effort financier, administratif et culturel drastique ou accepter son recul dans le concert des nations ?

ABSTRACT

Even if Science and Technology are now growing in an exponential way, shaping the whole future of the Planet, their recognition by the collective memory and therefore in Ethics, grows in a linear way. Still worse, the dramatic consequences of some technological results become more and more acknowledged. Looking at this terrible dilemma, the author describes what he thinks of the situation of the scientist whom he knows. He mentions some faint paths of hope.

MOTS-CLÉS : Chercheur - Connaissance - Culture - Ethique - Recherche scientifique - Science dangereuse - Techniques.

KEYWORDS: Scientist.

La rédaction du Bulletin serait heureuse de poursuivre la réflexion sur la culture scientifique. Les commentaires des chercheurs pourront être publiés dans la rubrique Tribune libre d'un prochain numéro du Bulletin.

FÉLIX D'HERELLE ET LES PASTEURIENS

*Docteur Alain DUBLANCHET¹
Biologiste honoraire des Hôpitaux
Emiliano FRUCIANO²*

Félix d'HERELLE (1873-1949) est-il un pasteurien "atypique" ? Est-il même un pasteurien ? Il avait quarante ans quand il obtint un emploi à temps plein à l'Institut Pasteur de Paris en 1914. C'est alors qu'il fit la description du bactériophage. Très rapidement, et pour diverses raisons, ses relations avec les membres les plus éminents de l'époque furent tendues. Au point qu'il quitta l'Institut Pasteur en 1922.

LA DÉCOUVERTE DU BACTÉRIOPHAGE

Dans un article paru dans ce même bulletin [9], après avoir rétabli la vérité quant à ses véritables origines, nous avons quitté Félix d'HERELLE alors qu'il venait de découvrir le bactériophage. Auparavant, durant douze années, F. d'HERELLE avait travaillé officiellement en Amérique latine : Guatemala (1901-1907), Mexique (1908-1911) et Argentine (1912-1913). Pendant cette même période, il avait fait des séjours de quelques mois à l'Institut Pasteur de Paris comme assistant libre (1909, 1911 et 1912). Après avoir mis fin à sa carrière sud-américaine, et juste avant l'entrée en guerre de la France, il s'était rendu, au printemps 1914, à l'Institut Pasteur d'Alger puis, en août, à celui de Tunis, où il avait rencontré Charles NICOLLE³ [2]. A la déclaration de la guerre, il est engagé à l'Institut Pasteur de Paris, dans le service d'Alessandro Taurelli SALIMBENI, et dirigera le laboratoire des vaccins à partir de sa fondation par ce dernier en 1916.

Mais F. d'HERELLE n'était déjà plus un inconnu du monde scientifique. Il avait alors à son actif quelques publications "sérieuses". Il avait observé le phénomène de bactériolyse qu'il attribua au bactériophage. Comme il était d'usage à l'Académie des Sciences, sa communication avait été présentée le 3 septembre 1917 par un membre de l'Académie [3]. Quoi de plus naturel qu'elle le fût par Émile ROUX, alors directeur de l'Institut Pasteur de Paris ? En 1919, il étudie, avec Édouard POZERSKI DE POMIANE, le comportement du bactériophage sous l'influence des changements de température [7].

Une brillante carrière, bien que tardive (il avait alors 44 ans) semblait s'annoncer.

INITIALISATION DE LA PHAGOTHÉRAPIE

La Grande Guerre ayant pris fin, toujours employé à l'Institut, il poursuivit ses travaux sur le bactériophage, d'abord *in vitro* puis *in vivo*, et formula l'hypothèse de la guérison naturelle de certaines maladies infectieuses. Convaincu d'avoir fait une observation originale, dès lors, il s'intéressa avant tout à ce qu'il appela le "phénomène de la guérison" des maladies bactériennes.

Au printemps 1919, en tant que biologiste à l'Institut, il eut à s'occuper à une épidémie de typhose aviaire qui sévissait en France. Il profita de cette occasion pour généraliser ses conclusions quant à l'histoire naturelle de la guérison par le bactériophage. Quelques mois plus tard, d'HERELLE a initié ses toutes premières tentatives de "phagothérapie humaine" chez des enfants à l'Hôpital Necker-Enfants Malades dans le service du Pr Victor HUTINEL, non sans avoir préalablement absorbé et fait absorber le bactériophage à son entourage pour en vérifier l'innocuité⁴ [2]. Cinq enfants atteints de dysenterie bacillaire furent traités avec succès. Les résultats très positifs seront publiés deux années plus tard, en 1921, dans le premier livre de d'HERELLE [5].

Était-il mal à l'aise en l'absence d'une formation suffisante ? Se sentait-il mal perçu par la communauté pasteurienne parisienne ? Avait-il besoin d'ouvrir son champ d'action ? Toujours est-il qu'à la fin de l'année 1919, il obtint une entrevue avec Alexandre YERSIN, de passage à Paris, qui lui proposa une mission en Indochine⁵ [2].

"L'année 1919 tirait à sa fin quand YERSIN, qui dirigeait les Instituts Pasteur d'Indochine vint faire un court séjour à Paris. L'Indochine ! C'était justement le pays de mes rêves : on y rencontre le choléra, la peste, des épidémies variées, comme ce terrible barbone⁶ [...]. J'allai vite voir YERSIN, sous prétexte de lui demander quelques renseignements épidémiologiques. Je tâtai le terrain et la conversation prit bientôt un tour favorable : YERSIN regrettait que le petit nombre de bactériologistes en Indochine ne permit pas de faire des recherches qui pourtant s'imposaient, et il me cita le barbone qui décimait les buffles, les seuls animaux qui puissent être utilisés pour le travail des

¹ Ancien Chef de Service au Centre Hospitalier, de Villeneuve Saint-Georges 94195 cedex

Correspondance : Alain DUBLANCHET 46 rue Céline Robert, 94300 Vincennes. Courriel : adublanchet@noos.fr

² Étudiant à l'École des Hautes Études en Sciences Sociales (EHESS) - bureau 724 (master SPPS) - 54, boulevard Raspail, 75006 Paris. Courriel : fruciano@ehess.fr

³ Page 326 bis du livre cité en référence 2

⁴ Page 405 du livre cité en référence 2

⁵ Pages 409-410 du livre cité en référence 2

⁶ Septicémie hémorragique frappant essentiellement les bovins et les buffles domestiques, due à *Pasteurella multocida* (sérotype B ou E) et dénommée "barbone" par les auteurs italiens. La maladie aiguë se traduit par de la fièvre, un écoulement nasal, de la dyspnée et un oedème de la gorge et du poitrail qui peut entraîner la mort en une journée. Il existe des porteurs sains. D'autres espèces peuvent être atteintes (équidés, suidés, camélidés...). La maladie sévit surtout en Afrique et en Asie. Elle peut être guérie par antibiothérapie et prévenue par la vaccination (d'après Jean BLANCOU).

rizières. C'était le préambule que je désirais : je lui dis ce que je voulais faire et me proposai. Cela le séduisit et il fut convenu que j'irais passer l'année 1920 en Indochine comme chargé de mission par le Gouvernement général".

DÉBUT DES CONFLITS PASTEURIENS

L'année 1920 passée dans ce pays fut déterminante. La mission avait débuté comme le souhaitait d'HERELLE et dans une confiance totale, comme l'atteste la lettre [15] adressée par A. YERSIN à A. CALMETTE le 15 mars 1920 : "Que devient la mission d'HERELLE ? Voici, sauf avis contraire de vous, ce que nous pourrions lui attribuer comme traitement : 2.000 frs par mois. Sa mission durera le temps qui lui sera nécessaire pour l'accomplissement de son travail, donc aucune limite de temps".

Mais, après quelques mois, d'HERELLE faisant "cavalier seul", la suspicion s'installa et la mission se termina dans un climat d'hostilité alimentée par des lettres de A. YERSIN

adressées à A. CALMETTE, alors sous-directeur de l'Institut à Paris. Qu'on en juge par cette lettre du 27 janvier 1921 [17] : "D'HERELLE va s'embarquer dans 3 jours pour la France. Il part de Saïgon dans des conditions qui me paraissent fâcheuses... Je trouve le procédé un peu extraordinaire. Ce brave d'HERELLE semble avoir complètement oublié qu'il dépend de Nhatrang, car c'est nous qui payons sa solde, son voyage de retour, etc... J'imagine que, à Saïgon, on ne se rend pas suffisamment compte de ces données bien que j'aie écrit à d'HERELLE pour le mettre en garde ; il est probable que, de là, provient l'attitude, peu correcte à mon avis, que d'HERELLE et LELOUET ont pris vis-à-vis de nous" (Fig.1).

Mais que s'était-il passé réellement durant cette année cruciale ? D'après A. YERSIN, le comportement de d'HERELLE en Indochine ne semblait pas conforme avec celui d'un chargé de mission. Ne s'était-il pas plaint auparavant dans une lettre du 8 novembre 1920 [16] : "Vous savez que d'HERELLE dit avoir

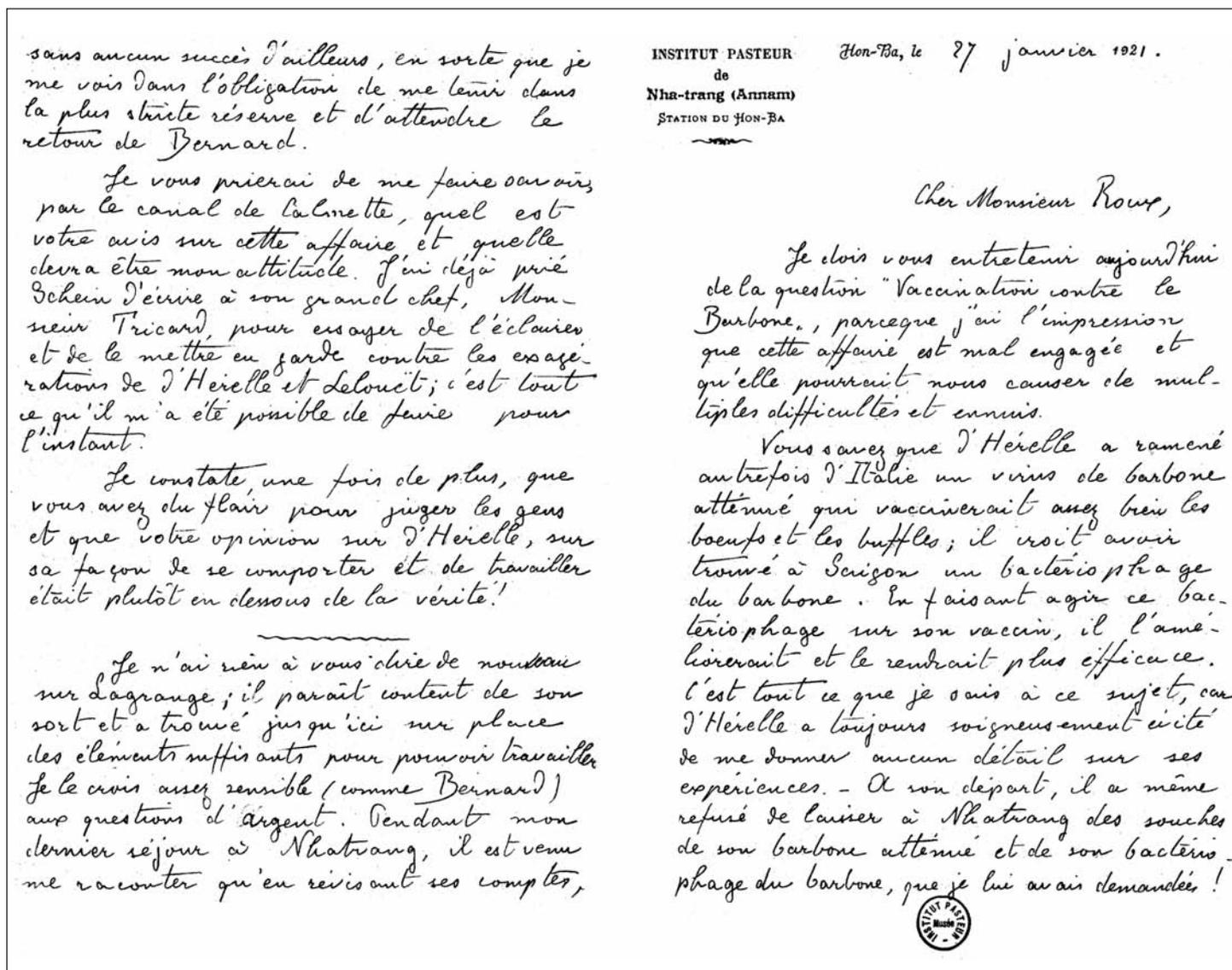


Figure 1 : Fac-similé d'un extrait d'une lettre d'A. YERSIN à E. ROUX écrite le 27 janvier 1921 (A.I.P. : IND.D1 25.201, référence 17)

trouvé un bactériophage dans le barbone. J'ai appris vaguement et indirectement que, en collaboration avec LELOUET, il avait entrepris des expériences de vaccination du 'Barbone' [...] Mais tout cela de la façon la plus vague et sans aucun détail précis. Ma stupéfaction a donc été grande lorsque j'ai lu, dans l'Éveil économique de l'Indochine, l'article dont je vous envoie ci-joint copie. Vous voyez tout le ridicule qu'il y a à parler d'une expérience de 'Pouilly le Fort' en Cochinchine et effectuée devant quels juges !!"

Après son séjour d'une année en Indochine, de retour en France, la réception pasteurienne fut plutôt fraîche, et à la requête de d'HERELLE de reprendre son travail à l'Institut, le directeur E. ROUX, lui demanda de s'adresser à son ennemi CALMETTE s'il souhaitait trouver un laboratoire d'accueil. Félix d'HERELLE dut quémander une paillasse qu'il obtint dans le laboratoire d'É. POZERSKI DE POMIANE, ce qui lui permit d'avoir encore quelques mois un pied à l'Institut. Dans sa biographie, F. d'HERELLE, lui-même, fait état de ces relations plus que délicates avec A. CALMETTE :

"Entre-temps, je rédigeai mon ouvrage sur la bactériophagie⁶ : le manuscrit fut terminé en juin, mais il fallait le faire éditer. J'attendis un moment favorable, sous la forme d'une absence de CALMETTE. Enfin, vers le milieu de juillet, il partit en vacances. J'allai voir ROUX qui habitait toujours le petit appartement d'interne, à l'hôpital, je lui présentai mon manuscrit. Il m'accueillit de manière bourru, mais au fond sympathique. "Il y a bien longtemps qu'on ne vous a vu", me dit-il. Je lui répondis que je venais tous les jours à l'Institut, mais que je m'abstenaiss de venir l'importuner ayant bien compris qu'il était inutile d'insister pour obtenir un laboratoire. "En effet, car cela regarde CALMETTE. Laissez-moi votre manuscrit, je le lirai". Je retournai le voir huit jours plus tard, il me tendit le manuscrit : "Je vous autorise à le faire publier dans la collection des Monographies de l'Institut Pasteur, mais je ne veux m'occuper de rien et il est inutile que vous en parliez à quiconque. Allez vous-même chez l'imprimeur, Barnéoud à Laval, dites que vous venez de ma part, et faites le nécessaire. Mais dépêchez-vous". J'avais compris : il fallait que tout fût terminé avant que CALMETTE ne l'apprenne"⁷ [2].

D'après d'HERELLE lui-même, cette hostilité semble avoir pris naissance quelque temps auparavant, dans des conversations imprudentes qu'il avait eues avec des collègues. Il leur aurait fait part de son avis sur la dangerosité potentielle du BCG. Albert CALMETTE avait dû l'apprendre et son comportement fut dès lors ouvertement hostile, ainsi que l'écrit d'HERELLE dans son manuscrit⁸ [2].

"La réception qui me fut faite à l'Institut Pasteur fut bien différente de celle que j'aurais été en droit d'espérer. Un événement s'était passé pendant mon absence : CALMETTE, qui avait été jusque là directeur de l'Institut Pasteur de Lille, avait été désigné comme sous-directeur de celui de Paris. L'évolution s'était brusquement accélérée avec l'entrée de CALMETTE, esprit étroit et borné, qui n'admettait pas la contradiction, mais accordait tout à la flatterie : il ne travaillait jamais lui-même, les expériences qu'il suggérait devaient donner les résultats qu'il escomptait, peu importait la manière dont elles étaient faites, sinon l'assistant était remercié, ce qui arriva à plus d'un."

Le jugement de F. d'HERELLE sur A. CALMETTE n'était pas des plus flatteurs. Doit-on l'attribuer à des griefs portés *a posteriori* ?

A la même époque, se développa une controverse initiée par Tomaso KABESHIMA (un biologiste japonais en stage à Paris) et reprise par Jules BORDET sur la nature du bactériophage. Il faut dire que d'HERELLE, dans une lettre adressée à E. ROUX fin 1920 [6], contestait ouvertement la nature immunitaire de la guérison des maladies infectieuses qui valut le prix Nobel à J. BORDET⁹ en 1919 : *"J'ai lu avec étonnement les deux communications de Mr BORDET. Il est regrettable que les notes que je vous ai envoyées au sujet des expériences de Mr KABESHIMA n'aient pas été présentées en temps voulu. Pour moi, qu'on reconnaisse le bien fondé de mon hypothèse aujourd'hui ou dans quelques mois, peu m'importe ; mais les délais de publication peuvent avoir beaucoup plus d'importance que pour d'autres. Si Mr BORDET, par exemple, avait eu connaissance de ces notes, cela l'aurait incité peut-être à plus de prudence ..."*.

Comme si cela ne suffisait pas, la paternité de la découverte du bactériophage fut contestée. Cette nouvelle controverse prit corps au cours d'une réunion de la Société Belge de Biologie. Certains [10] se sont demandés si F. d'HERELLE avait eu connaissance de l'article de Frederik TWORT (1877-1950) paru en 1915 [14] avant que BORDET et CIUCA ne le soulignent en 1921 [1]. La découverte récente faite par Thomas HÄUSLER¹⁰ (communication personnelle) d'un fragment de lettre dans les archives relatives à TWORT à la Wellcome Library de Londres est des plus troublantes. En date du 5 mars 1918 et sous l'en-tête de l'Institut Pasteur de Paris, la signature de son auteur est absente du fragment, mais l'écriture est cependant bien celle de d'HERELLE. Ainsi, en 1918, d'HERELLE était donc en possession de cet article ainsi qu'en témoigne la lecture suivante : *"Monsieur ROUX m'a remis de votre part un tiré à part de votre mémoire. J'ignorais complètement votre très intéressant travail..."*

⁶ Il s'agit du premier livre de Félix d'HERELLE publié en 1921 [5]

⁷ Page 487 du livre cité en référence 2

⁸ Pages 484-485 du livre cité en référence 2

⁹ Il découvrit le microbe de la coqueluche et la réaction de fixation du complément. Il fut récompensé par le prix Nobel pour ses travaux sur les mécanismes de l'immunité.

¹⁰ Thomas HÄUSLER, Redaktor Wissenschaft, Radio DRS 2, Novarastrasse 2, CH-4059 Basel. Il a écrit un excellent livre sur la phagothérapie. Version anglaise parue en 2006 : *Viruses vs. superbugs: a solution to the antibiotic crisis?*

Dans ce même courrier, d'HERELLE s'engageait à signaler ce travail à l'occasion de sa première communication. Or, malgré 16 notes parues ultérieurement dans les bulletins de la Société de Biologie ou ceux de l'Académie des Sciences, il n'en fait mention que tardivement dans une réponse [8] qu'il fit après la révélation de BORDET et CIUCA [1] à la réunion de la Société Belge de Biologie du 26 mars 1921.

Si rien ne permet d'affirmer que d'HERELLE eut connaissance et s'inspira de ce travail paru en 1915, il est évident qu'il ne l'ignorait pas quelques mois seulement après la parution de son propre article [3] en 1917. Pourquoi n'en fit-il pas mention dès qu'il en eut connaissance ?

S'il est incontestable que la primauté d'une description (aussi peu précise et beaucoup moins "prophétique" que celle de d'HERELLE) du phénomène lytique revient à l'anglais TWORT, on ne peut disputer à d'HERELLE la constance qu'il mit à promouvoir la phagothérapie. Mais la controverse fut entretenue toute une décennie. Les pasteuriens de Bruxelles (A. GRATIA, J. BORDET, M. CUICA) en furent les plus grands, mais non les seuls animateurs.

RUPTURE AVEC L'INSTITUT PASTEUR

C'est alors que brusquement, en 1922, et dans cette ambiance peu favorable, une proposition de l'université de Leyde, offrit l'opportunité à Félix d'HERELLE de quitter l'Institut Pasteur de Paris. Toutes les années suivantes, il est resté cependant très actif, développant la phagothérapie loin des pasteuriens, en Égypte, en Inde, aux États-Unis, en URSS, etc. Il supervisa la production de suspensions bactériophagiques à usage thérapeutique et commercialisées par les laboratoires Robert & Carrière. Félix d'HERELLE fut proposé au comité Nobel 10 années consécutives [9]. Il fut invité dans le monde entier, honoré par de nombreux Instituts, nommé à des postes prestigieux comme celui de professeur à Yale (1928-1933) où fut créée spécialement pour lui la chaire de protobiologie.

Parmi les pasteuriens, s'il avait des amis, il fut néanmoins l'objet d'une hostilité croissante de la part de nombre d'entre eux, son attitude ayant contribué sans doute à l'alimenter. L'apogée de cette hostilité peut être située en 1932 date à laquelle fut publié le rapport de Paul-Christian FLU et de Ernest RENAUX concluant à l'identité des phénomènes observés par F. TWORT et d'HERELLE et révélée par A. GRATIA dix années plus tôt.

Même son ancien élève et ami, Georgiy ELIAVA, n'eut pas que des propos favorables à l'encontre de celui qu'il appelait "maître". Une lettre non datée [11], écrite à É. DUJARDIN-BEAUMETZ alors que d'HERELLE était encore à Yale permet d'en apprécier toute la mesure :

"J'ai bien lu la "réclame" de d'Herelle-Mazure¹¹ ; en général, les dernières démarches de d'HERELLE m'ont fait beaucoup de peine : j'estime énormément son talent de chercheur, j'admire le coup d'œil génial qu'il a eu en observant le phénomène nouveau de la bactériophagie, mais il est d'autant plus impardonnable pour lui de monnayer sa gloire et, surtout, de la ternir..."

Vous avez dû remarquer que nos relations avec d'HERELLE, au sujet desquelles vous avez dû entendre dans le passé, n'avaient pas gardé l'ancienne netteté, la franchise, la cordialité d'antan, basées sur la confiance mutuelle absolue et un respect illimité de ma part ; cette gêne que j'éprouvais visiblement n'avait aucune raison personnelle (au contraire d'HERELLE s'est toujours conduit à mon égard de la façon la plus parfaite) ; mais, j'éprouvais la sensation que d'HERELLE avait bien changé : il ne lui suffisait plus d'obtenir des recherches un résultat honnête et écrit dans un sens critique, tant soit peu ; il exigeait une approbation absolue de l'idée préconçue, anticipant, si nécessaire, sur les faits ; le dogme était infaillible dans les moindres détails, c'est les faits qu'il était préférable de retoucher".

Il semblerait que l'on ait alors reproché deux attitudes à F. d'HERELLE. Son esprit entrepreneur, étranger à celui des pasteuriens, et qu'il développait dans le laboratoire du Bactériophage avec la collaboration des laboratoires Robert & Carrière. Mais plus graves sont les accusations de falsification des résultats expérimentaux. Faut-il leur accorder un crédit ? Peu d'éléments autorisent à le faire.

Mais que penser de ces allusions, peu voilées s'il en faut, exprimées par Émile LAGRANGE à A. CALMETTE dans une lettre [12] après que son auteur eut remplacé d'HERELLE au laboratoire du Service sanitaire maritime et quarantenaire d'Égypte (Suez). Elles corroborent le fait qu'il semble bien improbable, comme je l'ai déduit dans l'article précédent, que d'HERELLE ait pu suivre des études de médecine :

"J'ai lu non sans surprise les curieux renseignements que vous me donnez sur d'HERELLE. Certes, on s'aperçoit vite que cet esprit d'ailleurs remarquable, a un goût prononcé pour le charlatanisme. Mais de là à croire que d'HERELLE n'est pas médecin, il y a loin.

J'avais, il est vrai, entendu plus d'une fois circuler ce bruit, mais venant de vous et affirmé de façon aussi catégorique, cela me paraît vraiment extraordinaire. Pour entrer ici¹² comme chef de service bactériologique (place qui a été créée pour lui et supprimée à son départ), il a dû montrer patte blanche devant un comité de médecins et qui du fait qu'ils sont de simples médecins et de 2^{ème} ordre pour beaucoup, n'en tiennent que davantage au parchemin traditionnel. Si d'HERELLE n'est pas médecin, il a dû commettre un faux".

On voit que les contentieux sont lourds. Par contre, si d'HERELLE avait pris des distances vis-à-vis de l'Institut, il n'était pas oublié dans les grandes occasions... par exemple pour la célébration de la première vaccination (50^{ème} anniversaire) anti-rabique en 1935.

¹¹ Théodore MAZURE, gendre de Félix d'HERELLE, était responsable du laboratoire des bactériophages situé dans le XV^e arrondissement, dépendant des établissements Robert & Carrière.

¹² Service sanitaire maritime et quarantenaire d'Égypte (Suez).

Ultime revanche, il fit une conférence intitulée : *Le Bactériophage dans la nature* (Fig. 2) le 27 novembre 1947 dans le grand amphithéâtre de l'Institut Pasteur et reçut le 13 décembre 1948, quelques mois avant sa mort, le prix Petit-d'Ormoys de l'Académie des Sciences.

REMARQUES ET INTERROGATIONS

Comment est-il possible que l'Institut Pasteur n'ait pas su retenir, malgré ses mérites, le découvreur du bactériophage et le promoteur de la phagothérapie ? A-t-il été considéré comme un usurpateur et un chercheur de mauvaise foi ? Est-ce la singularité du personnage, son comportement difficilement contrôlable et sa formation autodidacte ? Sont-ce des pasteurien, conventionnels et jaloux de ce concurrent atypique ? Nul doute que l'absence d'appartenance à une équipe de scientifiques n'a pas été favorable à son acceptation. Enfin, la dissimulation de ses véritables origines, était-elle connue de certains d'entre eux ? DUCKWORTH [10] fait mention que pour André LWOFF, lui-même, d'HERELLE pouvait avoir été malhonnête. Mais ce ne sont que des impressions qui ne font pas l'unanimité.

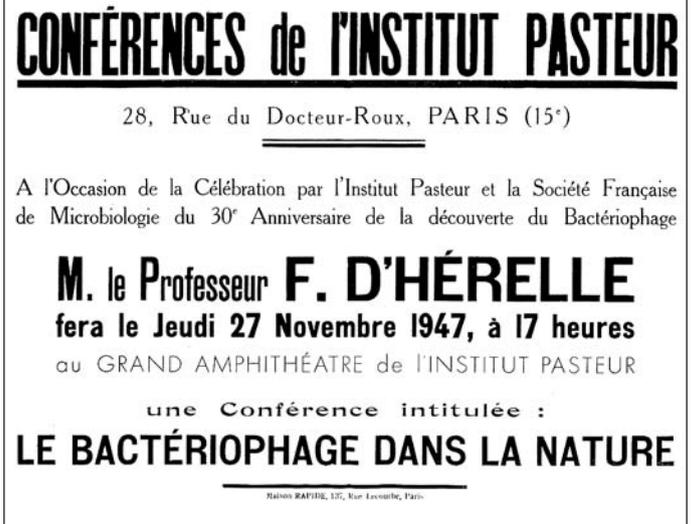


Figure 2 : Affiche de la conférence "le Bactériophage dans la nature" prononcée le 27 novembre 1947 par d'HERELLE dans le Grand Amphithéâtre de l'Institut Pasteur.

BIBLIOGRAPHIE

- BORDET J et CIUCA M. Remarques sur l'historique de recherches concernant la lyse microbienne transmissible. *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1921, **84** : 745-7.
- d'HERELLE F. Les pérégrinations d'un Microbiologiste, 1940-1946. Manuscrit non publié.
- D'HERELLE F. Sur un microbe invisible antagoniste des bacilles dysentériques. *C.R. Académie des Sciences*, 1917, **165**, 373-375.
- d'HERELLE F. Sur une épizootie de typhose aviaire. *Comptes rendus de l'Académie des Sciences Paris*, 1919, **169**, 817-819.
- d'HERELLE F. *La bactériophagie : son rôle dans l'immunité*. 1921, Paris : Masson & Cie.
- D'HERELLE F. Lettre à ROUX, du 1^{er} décembre 1920, Archives de l'Institut Pasteur de Paris : IND.D1 25.390
- d'HERELLE F et POZERSKI E. Action de la température sur le bactériophage. *Compte-rendu de la Société de Biologie de Paris*, 1921, **85** : 1011-1013.
- d'HERELLE F. Sur l'historique du bactériophage. *Comptes rendus de la Société de Biologie Paris*, 1921, **84**, 863-864.
- DUBLANCHET A. La vraie vie de Félix d'HERELLE avant la découverte du bactériophage, *Bulletin AAEP*, 2003, **45**, 175, 80-82.
- DUCKWORTH DH. "Who discovered bacteriophage?" *Bacteriological Review*, 1976, 40, **4**, 793-802.
- ELIAVA G. Lettre à DUJARDIN-BEAUMETZ non datée, Archives de l'Institut Pasteur de Paris : 29.187
- LAGRANGE E. Lettre à CALMETTE du 14 septembre 1928, Archives de l'Institut Pasteur de Paris : DR.OM.1
- SUMMERS WC. Félix d'HERELLE and the Origins of Molecular Biology, 1999, CT : Yale University Press, New Haven
- TWORT FW. An investigation on the nature of the ultra-microscopic viruses. *The Lancet*, 1915, **2**, 1241-1243.
- YERSIN A. Lettre à CALMETTE le 15 mars 1920, Archives de l'Institut Pasteur de Paris : IND.D1 25.188
- YERSIN A. Lettre à CALMETTE le 8 novembre 1920, Archives de l'Institut Pasteur de Paris : IND.D1 25.197
- YERSIN A. Lettre à ROUX le 27 janvier 1921, Archives de l'Institut Pasteur de Paris : IND.D1 25.201

Les Pasteuriens cités dans l'article :

BORDET Jules (1870-1961)	LAGRANGE Emile (? - ?)
CALMETTE Albert (1863-1933)	NICOLLE Charles (1866-1936)
CIUCA Mihai (1883-1969)	POZERSKI DE POMIANE Édouard (1875-1964)
DUJARDIN-BEAUMETZ Édouard (1868-1947)	ROUX Émile (1853-1933)
ELIAVA Georgiy (1892-1937)	TAURELLI SALIMBINI Alessandro (1867-1942)
GRATIA André (1893-1950)	YERSIN Alexandre (1863-1943)

VIE DE L'ASSOCIATION

I. VIE DES COMMISSIONS

A. CONFÉRENCE RÉGIONALE EN BRETAGNE ARMORICAINE À VANNES



Photo 1. Vue de l'assistance.
Vannes, 12 octobre 2007 (Coll.H. CORBÉ)

1. JOURNÉE SCIENTIFIQUE "ACTUALITÉS MICROBIOLOGIQUES"¹ 12 OCTOBRE 2007

● Ouverture par Madame Annick GUILLOU-MOINARD (Vice-présidente du Conseil général du Morbihan et Conseillère régionale)

Après une brève présentation du Morbihan, Madame GUILLOU-MOINARD dit tout l'honneur pour la région d'accueillir ce colloque qui présente deux intérêts majeurs : -pour le département du Morbihan dont une des principales activités est l'agro-alimentaire, ainsi que -pour la jeune Université de Bretagne Sud (UBS) et ses laboratoires de recherche.

● Clôture de la matinée scientifique par Monsieur François GOULARD, (Député-maire de Vannes et ancien ministre délégué à l'Enseignement supérieur et à la recherche)

Il souligne l'excellent souvenir qu'il garde des relations entretenues avec l'Institut Pasteur dans le cadre de sa fonction et toute l'aura dont bénéficie l'Institut Pasteur en France, comme à l'étranger.

● Prévention du risque *Campylobacter* en filière avicole - Contexte et perspectives (Docteur Philippe FRAVALO, AFSSA², Ploufragan)

Campylobacter est une bactérie micro-aérophile responsable de la campylobactériose, maladie d'origine alimentaire couramment associée à la consommation de produits de volaille.

Dans le genre, les deux espèces thermotolérantes *C. jejuni* et *C. coli* sont particulièrement impliquées. La maladie évolue

favorablement dans la très grande majorité des cas. Cependant, le syndrome de Guillain-Barré (paralysie flasque avec séquelles neurologiques fréquentes) serait précédé dans 17 à 50% des cas d'une campylobactériose. Ecartant ce point particulier, l'intérêt majeur en santé publique de la maîtrise de cet agent zoonotique est d'ordre économique.



Photo 2.

Philippe FRAVALO
(Coll.H. CORBÉ)

Les études de typage moléculaire réalisées à partir de collections d'isolats de différentes origines permettent de décrire clairement la contamination de l'homme par les *Campylobacter* issus des filières avicoles et de justifier les efforts de maîtrise ciblés sur ces productions.

Campylobacter est un hôte très fréquent du tractus digestif des animaux sauvages, de compagnie et de rente. Les productions avicoles sont particulièrement concernées : celles ayant accès à un parcours extérieur sont systématiquement contaminées par cette bactérie, alors que seulement 70% environ des lots produits en claustration hébergent *Campylobacter*.

Le profil de contamination d'un lot est assez caractéristique : avec une grande sensibilité de cette bactérie au vide sanitaire, la détection dans les échantillons de fiente n'apparaît qu'à partir de 2 semaines d'âge des animaux ; la diffusion dans le bâtiment est alors rapide et le titre moyen 10^5 *Campylobacter* par gramme de fientes est atteint de façon homogène.

A l'abattoir, au cours du processus d'abattage, les fientes d'oiseaux entraînent une contamination des carcasses puis des produits de découpe avec peau. Par l'observation des évolutions quantitatives de *Campylobacter* à la surface des produits au cours de l'abattage/transformation, il peut être considéré qu'une évolution favorable de 2 Log ufc/gramme de fiente au niveau de l'élevage permettrait en cascade, *Campylobacter* ne se multipliant pas, d'atteindre la maîtrise du risque pour le consommateur. En effet, les produits de découpe sans peau distribués sont rarement contaminés et, le cas échéant, le sont par des quantités faibles de *Campylobacter* (moins de 2 Log ufc/g).

Différentes stratégies pour atteindre la maîtrise de cet agent en fin d'élevage font l'objet d'investigations dans le Laboratoire National de Référence de Ploufragan (22). La première concerne les essais de flores de barrières pour l'exclusion compétitive de

¹ La coordination des comptes-rendus scientifiques a été réalisée par Monique THIBON et Hubert CORBÉ et le texte des résumés a été validé par les conférenciers eux-mêmes.

² Unité Hygiène et qualité des produits avicoles et porcins

Campylobacter. Les premiers résultats ont montré l'efficacité de telles flores pour éviter la colonisation précoce. Ces études ont également révélé la nécessité de maîtriser l'implantation de la flore initiale et de maîtriser celle-ci quand il s'agit d'étudier le deuxième grand thème d'investigation : la résistance génétique des volailles à la colonisation par cette bactérie. Enfin, la troisième approche consiste à cribler des additifs pré ou probiotiques ainsi que des composants alimentaires pour leur capacité pressentie d'exercer une action curative sur le portage de *Campylobacter* avant le départ à l'abattoir.

Devant la pression réglementaire (règlement CE 2160/03), les solutions à envisager doivent être rapidement opérationnelles, la compréhension des mécanismes qui sous-tendent cette efficacité devenant alors la perspective des études à conduire dans le futur.

● Quoi de neuf chez les *Salmonella* ?

(Docteur François-Xavier WEILL³,
Institut Pasteur)



Photo 3.
François-Xavier
WEILL
(Coll. H. CORBÉ)

- la taxonomie,
- l'épidémiologie,
- la résistance aux antibiotiques
- des techniques de diagnostic récentes

1) La taxonomie

Le genre *Salmonella* est composé de 2 espèces (*enterica* et *bongori*). L'espèce *enterica* est subdivisée en 6 sous-espèces (*enterica*, *salamae*, *arizonae*, *diarizonae*, *houtenae* et *indica*). L'ensemble de ces espèces et sous-espèces est composé de plus de 2.500 sérotypes. Les sérotypes Typhimurium et Enteritidis constituent 70% des sérotypes isolés chez l'homme en France. Les formules antigéniques de ces sérotypes sont réunies dans le tableau de Kauffmann-White qui sera remplacé par le tableau de "White Kauffmann-Le Minor" (NB : Le Pr. LE MINOR ayant décrit beaucoup plus de sérotypes de salmonelles que KAUFFMANN et WHITE).

2) L'épidémiologie

Environ 150 cas de fièvre typhoïde sont dénombrés annuellement et sont pratiquement tous importés en France (très rares cas autochtones).

Les Salmonelloses (estimation de 30.000 à 45.000 cas annuels confirmés) conduisent à environ 5.000 hospitalisations et au décès de 500 sujets (source InVS). Elles représenteraient la première cause d'infection intestinale bactérienne (les gastro-entérites à *Campylobacter* sont probablement plus nombreuses mais ne sont pas aussi facilement détectables dans les

laboratoires d'analyses médicales). Ce sont les classes d'âge de 1-5 ans qui représentent 27 à 30% des isollements de salmonelles (isolement dans les selles le plus souvent), ensuite dans le sang (6/7%).

Elles font l'objet d'un suivi particulier grâce à un réseau dense (mis en place en particulier grâce aux soins du Pr LE MINOR) de 1.100 laboratoires privés et de 300 laboratoires hospitaliers (soit environ 30 % des laboratoires d'analyses médicales en France).

Les toxi-infections alimentaires collectives (TIAC) figurent sur la liste française des maladies à déclaration obligatoire (au moins 2 personnes malades après avoir partagé un repas en commun). A déclarer à la DDASS ou à la DSV par les cliniciens, biologistes, chef d'établissement ou particuliers.

Les principaux sérotypes en cause :

- Sérotype Enteritidis : lié aux œufs (en diminution)
- Sérotype Typhimurium, ubiquitaire, a un réservoir animal large (bovins, porcs, volailles, animaux sauvages, rongeurs, reptiles)
- Sérotype Hadar a pour réservoir la dinde (chiffres heureusement effondrés depuis 1997, car souche multi-résistante aux antibiotiques)
- Sérotype Typhi : 150 cas par an ; la multi-résistance aux antibiotiques est en augmentation (souches asiatiques). A occasionné de petites épidémies (d'une dizaine de cas) liées à des lieux de restauration : -en 2003 à Paris XVI^{ème}, porteur sain originaire du Sri Lanka (souche sensible aux antibiotiques) - et en 2006 à Paris, porteur sain, également originaire du Sri Lanka (souche résistante aux quinolones)
- Sérotype Agona : en 2005, épidémie de 110 cas chez des nourrissons, avec pour origine, une poudre de lait contaminée.

3) La résistance aux antibiotiques est due à la mauvaise utilisation des AB chez l'animal (salmonelles non-typhiques ayant un réservoir animal) ou chez l'homme (sérotypes strictement humains, Typhi et Paratyphi A)

Anecdote sur des souches bretonnes résistantes au C3G, concernant des enfants adoptés d'origine malienne, la résistance provenait de la mauvaise utilisation des C3G (l'orphelinat demandait de la...Ceftriaxone® en cadeau !)

4) Avancées techniques

Un point très intéressant des récentes avancées concerne une technique de sous-typage, le MLVA⁴ (microsatellites) permettant une meilleure discrimination sur les souches clonales qui ont un même profil en électrophorèse en champ pulsé. A noter le développement au CNR d'une nouvelle technique de typage et sous-typage en une



Photo 4.
Yves GERMANI
(Coll. H. CORBÉ)

³ Coresponsable du Centre National de Référence des Salmonella ; courriel : fxweill@pasteur.fr

⁴ Multiple locus variable number of tandem repeats analysis

⁵ Unité Pathogénie Microbienne Moléculaire / Réseau International des Instituts Pasteur. 25/28 rue du Dr Roux, 75724, Paris Cedex 15 (ygermani@pasteur.fr).

seule étape dont le principe n'a pas été détaillé, car dépôt en cours d'un brevet.

Question : identification par technique infra-rouge

Analyse d'un substrat complexe (ADN, ARN, protéines) ; doutes sur la reproductibilité d'une telle méthode.

● **Escherichia coli agents de diarrhées**

(Yves Germani, Institut Pasteurs)

Selon les facteurs de virulence exprimés et le mode d'interaction cellulaire (adhésion, invasion, production de toxines), les *Escherichia coli* (*E. coli*), agents d'entérites peuvent être à l'origine d'un syndrome cholériforme, d'un syndrome dysentérique, de diarrhée sanglante, de diarrhée aiguë ou persistante. De nombreux processus cellulaires (synthèse des protéines, transduction de signaux, fonction du cytosquelette, division cellulaire, sécrétion d'ions, transcription, apoptose, fonction des mitochondries) sont affectés. Sept classes de pathovars (ou pathotypes) sont individualisés pour les souches responsables de diarrhée chez l'homme : les *Escherichia coli* entéro-pathogènes (EPEC), EPEC atypiques (ATEC), entéroinvasifs (EIEC), entérotoxigènes (ETEC), entéroagrégatifs (EAgEC), à adhérence diffuse (DAEC), locus d'effacement entérocytaire (LEE) positifs et LEE négatifs producteurs de toxine Shiga (STEC).

Contrairement aux genres entéro-pathogènes telles *Salmonella enterica* spp, *Shigella* spp, *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter* spp, *Vibrio* spp l'identification taxonomique fondée sur les seuls caractères morphologiques, culturels, biochimiques ou antigéniques ne suffit pas pour identifier un *E. coli* agent d'entérite. Le grand nombre de facteurs de virulence codés par des gènes associés à des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons, îlots de pathogénicité, bactériophages) a pour conséquence une multitude de combinaisons de ces gènes rencontrés parmi les souches pathogènes de *E. coli*. Ces très grandes diversités et la plasticité génétique des souches rendent difficiles l'identification et la caractérisation des pathovars.

La mise en place et la conduite du diagnostic doivent prendre en compte les connaissances épidémiologiques sur les différents pathovars, le choix des facteurs de virulence ou des caractères phénotypiques comme supports de l'identification, et les méthodes actuellement disponibles en fonction du contexte du diagnostic (coproculture standard, analyses complémentaires, urgence, investigations à visées épidémiologiques).

● **Gastro-entérites virales : pathogénèse et impact environnemental** (Docteur Soizick LE GUYADER, IFREMER, Nantes)

L'eau et les aliments jouent un rôle de plus en plus important dans la dissémination des virus entériques. Le changement dans les habitudes alimentaires, l'accroissement du besoin en eau mais aussi une meilleure identification des épidémies expliquent en partie ce phénomène. Les principaux virus humains impliqués dans ces épidémies sont les virus des gastro-



Photo 5.
Soizick
LE GUYADER
(Coll.H. CORBÉ)

entérites : majoritairement les norovirus mais aussi rotavirus, astrovirus ou adenovirus. A l'heure actuelle les norovirus (anciennement appelés SRSV, virus Norwalk like) constituent l'agent majeur des gastro-entérites non bactériennes toute classe d'âge confondu. Ces petits virus nus, très résistants et très infectieux circulent dans la population de façon majoritaire pendant l'hiver. L'absence de modèle animal, l'incapacité à les multiplier en culture cellulaire et leur diversité génomique rendent encore difficile leur détection.

En période hivernale, de très grandes quantités de virus vont être rejetées dans les eaux usées et être collectées par les stations d'épuration. Après rejet dans le milieu extérieur, ces virus ne se multiplient pas mais s'agrègent ou adhèrent à la matière particulaire, ce qui va augmenter leur capacité de résistance aux traitements d'épuration (chlors, ozone, UV). Le traitement permet de diminuer la charge en particules mais parfois n'est cependant pas suffisant. Ainsi il n'est guère surprenant que ces virus arrivent dans le milieu aquatique où ils peuvent être transportés à des distances importantes de leur point de rejet. L'homme peut ensuite de nouveau entrer en contact avec ces virus *via* l'eau (contamination des nappes souterraines), des fruits et légumes (irrigation avec une eau contaminée) ou encore les coquillages (eaux côtières souillées par des rejets).

Les coquillages, filtrant de larges volumes d'eau pour se nourrir, sont en effet très sensibles à ces contaminations et peuvent parfois être responsables de foyers de gastro-entérites. Les recherches mises en place depuis plusieurs années au laboratoire ont permis de développer des méthodes pour rechercher ces virus (à l'état de traces), mais aussi pour essayer de comprendre les mécanismes de contamination afin de prévenir et de préserver la santé du consommateur. Ainsi en période d'épidémie de fortes pluies semblent constituer un risque accru de contamination des coquillages. Cependant, de nombreux facteurs demeurent encore inconnus. L'environnement joue un rôle indéniable dans la transmission des virus. Une meilleure compréhension et connaissance du devenir de ces virus dans le milieu extérieur est nécessaire pour prévenir de nouvelles épidémies.

● **Arbovirus tropicaux : risque de transmission en zone tempérée** (Professeur Claude CHASTEL, Université de Brest)

Du fait de la rapidité et de l'accroissement continu du trafic aérien international, n'importe quelle arbovirose tropicale peut, théoriquement, être importée en France ou dans d'autres pays européens, par des malades en phase de virémie. Sur place, s'il existe des vecteurs compétents, une épidémie peut se développer comme ce fut le cas dans le nord-est de l'Italie, pour le virus Chikungunya (plus d'une centaine de cas autochtones, août 2007).

Toutefois, si l'on tient compte de la situation épidémiologique présente, les introductions récentes de ce type d'infection sur



Photo 6.
Claude CHASTEL
(Coll.H. CORBÉ)

notre territoire, même si elles ont été parfois numériquement très importantes (Chikungunya, 2006), sont restées limitées à des cas sporadiques et à d'exceptionnels cas secondaires. Aussi, cet exposé sera-t-il limité à seulement 5 arboviroses tropicales, les faits étant suffisamment éclairants des dangers qui nous menacent : la dengue, les infections à virus Chikungunya, la fièvre hémorragique Congo-Crimée, la fièvre jaune et la fièvre de la Vallée du Rift.

La dengue est la première des arboviroses tropicales par son extension géographique (toute la zone intertropicale) et par son impact sanitaire. Environ 2,5 milliards de personnes sont exposées à cette flavivirus dans le monde et l'on dénombre chaque année entre 250.000 et 500.000 cas de dengue classique et de dengue hémorragique avec ou sans choc. Le taux de létalité (1 à 5 % dans la dengue hémorragique) dépend largement des possibilités locales de prise en charge des personnes malades. Les cas importés en France métropolitaine (~300 par an) et en Europe occidentale (483 entre 1999 et 2002) sont des formes classiques, plus rarement des formes hémorragiques, des atteintes neurologiques ou oculaires. Les touristes, les agents commerciaux, les militaires en *opex* (opération extérieure) et les femmes enceintes sont particulièrement à risque, les contaminations provenant principalement du Sud-est asiatique. Les risques d'extension épidémique sur notre sol sont, pour le moment, limités, mais un vecteur très efficace, *Aedes albopictus*, est présent en plusieurs points du territoire national et dans de nombreux pays de la région méditerranéenne. Il n'y a ni vaccin ni traitement spécifique.

Les infections à virus Chikungunya (CHIK) avaient jusqu'à présent relativement peu retenu l'attention. Tout a changé en 2005-2006, lorsque cet *alphavirus* s'est échappé du Kenya (2004), a commencé à envahir plusieurs îles du Sud-ouest de l'océan Indien : République Islamique des Comores, Mayotte, Maurice, les Seychelles et, surtout l'Île de la Réunion, avant de s'étendre à l'Inde du Sud (2005-2007). A la Réunion, il a provoqué une très grave épidémie, avec 266.000 cas officiellement recensés et probablement beaucoup plus. A cette occasion, on a vu émerger des formes cliniques nouvelles et graves : encéphalites de l'adulte, lésions cutanées extensives, atteintes hépatiques et rénales, transmission materno-fœtale, et **260** décès, plus ou moins directement imputables au virus CHIK. Par ailleurs, ce virus a largement diffusé dans le monde : **898** cas ont été répertoriés en France et plus de **40** en Europe occidentale, généralement bénins. Le vecteur responsable de l'épidémie de la Réunion, *Ae. albopictus*, est actuellement implanté dans la région PACA⁶, en Languedoc-Roussillon et dans plusieurs pays méditerranéens. Il est installé depuis 4 ans en Emilie-Romagne où il vient de manifester ses excellentes capacités vectorielles. Il n'y a ni vaccin ni traitement spécifique.

La fièvre hémorragique Congo-Crimée, due à un *navivirus* transmis par des moustiques est active en Europe centrale, en

Russie, au Moyen-Orient et en Afrique. Elle n'a été importée en France qu'une seule fois, en novembre 2004. Cette introduction d'un virus hautement pathogène, bien qu'exceptionnelle, a fait ressortir les faiblesses de notre système de surveillance épidémiologique. En effet, la patiente, évacuée d'un hôpital de Dakar sur le CHU de Rennes, n'a vu son infection diagnostiquée correctement qu'après un délai de **18 jours**. Par chance, il n'y a pas eu d'infections nosocomiales dans le personnel hospitalier ni d'infections secondaires chez ses nombreux contacts.

La fièvre jaune demeure une menace permanente pour le reste du monde du fait de la persistance de foyers épidémiques en Afrique et en Amérique latine. Elle peut être importée sous forme de cas isolés, dans les régions tempérées du globe, du fait de l'inconscience de certains touristes séjournant en région d'endémie, sans avoir été vaccinés. Il existe pourtant un excellent vaccin, d'accès facile, bien supporté et remarquablement efficace. Par contre, il n'existe pas de traitement spécifique et la plupart de ces cas importés sont des cas mortels.

La fièvre de la Vallée du Rift est due à un *phlebovirus* transmis à l'homme par des piqûres de moustiques ou par contact étroit avec des animaux domestiques infectés. Elle n'a pas encore été importée en Europe, mais elle est périodiquement active en Afrique et au Moyen-Orient. Des militaires français en *opex* au Tchad ont été infectés en 2001-2002. Cette virose provoque des manifestations hémorragiques, des atteintes hépatiques, encéphalitiques et oculaires. Il n'y a pas de traitement spécifique.

On ne peut se protéger de ces arboviroses que si l'on est convenablement informé des risques encourus lorsque l'on séjourne dans leurs zones d'endémie respectives. Sur place, il est essentiel de se protéger des piqûres de moustiques et des morsures de tiques, d'éviter les contacts avec le bétail et d'être vacciné, lorsqu'il existe une vaccination adéquate (fièvre jaune, encéphalite japonaise).

● **La résistance aux antibiotiques : une maladie émergente**

(Docteur Bruno PÉRICHON et Professeur Patrice COURVALIN, Institut Pasteur⁷)

La résistance des bactéries aux antibiotiques, et plus particulièrement la multi-résistance, est devenue depuis quelques années un grave problème de santé publique dans le monde entier. Cette résistance multiple est d'ailleurs est un des facteurs responsables de la réémergence d'anciennes maladies infectieuses.

Cibles des antibiotiques. Les antibiotiques peuvent être groupés par famille sur la base de leur structure chimique (?-lactamines, aminosides, tétracyclines, quinolones...) mais également selon leur cible au niveau de la bactérie. On va ainsi distinguer les antibiotiques :
- actifs sur la paroi bactérienne (β -lactamines, glycopeptides, fosfomycine...)
- qui inhibent la synthèse protéique (aminosides, macrolides, lincosamides, streptogramines, chloramphénicol, tétracyclines,...)



Photo 7.
Bruno PÉRICHON
(Coll. H. CORBÉ)

⁶ Région Provence-Alpes-Côte d'Azur.

⁷ Unité des Agents antibactériens.

- qui inhibent la transcription ou la ségrégation chromosomique (quinolones, rifampicine, sulfamides, triméthoprime,...)
- qui agissent sur la membrane plasmique (polymyxines,...)

En terme de résistance, on ne raisonne donc pas en molécules isolées, mais plutôt en classe d'antibiotiques.

Mécanismes de résistance. La résistance aux antibiotiques peut résulter de :

- l'altération de la cible de l'antibiotique
- la modification enzymatique de l'antibiotique
- l'imperméabilité de la membrane à la molécule
- l'efflux actif de l'antibiotique hors de la bactérie

L'acquisition de la résistance peut se faire soit par la survenue d'une mutation dans le génome de la bactérie soit par l'acquisition d'ADN étranger (plasmides, transposons). Dans le premier cas, la transmission sera verticale (c'est-à-dire d'une cellule mère à une cellule fille) alors que dans le deuxième cas, elle sera à la fois verticale et horizontale (c'est-à-dire entre bactéries de même espèce ou de genres différents).

Résistance et coût biologique. Il est maintenant clairement établi que l'acquisition d'une résistance aux antibiotiques entraîne pour la bactérie un coût biologique. Ce coût peut être dû à (i) l'acquisition d'une nouvelle fonction, (ii) une mutation dans un gène ayant une fonction essentielle, ou (iii) l'acquisition d'ADN exogène entraînant non seulement un coût dû au mécanisme de résistance mais également dû à la réplication et à la maintenance des éléments eux-mêmes.

La fréquence d'apparition d'une bactérie résistante dans une population bactérienne dépend de plusieurs facteurs tels que la quantité d'antibiotique utilisée, le coût biologique de la résistance, et la faculté de la bactérie de compenser le coût biologique, c'est-à-dire de récupérer sa "fitness". Une évolution compensatoire peut survenir pour réduire ou annuler le coût biologique, permettant ainsi la stabilisation de la bactérie résistante dans la population. Le retour à la sensibilité est alors très peu probable.

Résistance croisée. Dans le phénomène de résistance croisée, un seul mécanisme biochimique confère la résistance à toute une classe d'antibiotiques, c'est-à-dire à tous les membres d'une famille. L'utilisation d'un antibiotique va donc sélectionner la résistance aux antibiotiques de la même classe. Cependant, dans certains cas, un antibiotique peut sélectionner la résistance à d'autres classes d'antibiotiques. C'est ainsi le cas de la résistance par efflux actif de l'antibiotique qui est généralement responsable d'un bas niveau de résistance à une large variété d'antibiotiques (résistance croisée étendue).

Co-résistance. Celle-ci est due à la présence dans le même hôte de plusieurs mécanismes de résistance conférant chacun la résistance à une classe donnée d'antibiotiques. Les gènes sont souvent adjacents et leur expression peut être coordonnée. Les intégrons, qui sont des systèmes de capture *in vivo* et d'expression de gènes de résistance, représentent un exemple type d'élément où les gènes de résistance sont physiquement

liés et exprimés à partir d'un seul promoteur. Il est important de noter que les intégrons sont souvent portés par des éléments génétiques mobiles (plasmides, transposons).

Dissémination. Le chromosome bactérien n'est pas transférable par conjugaison. La dissémination de la résistance peut s'effectuer grâce aux éléments génétiques mobiles accessoires. On peut donc distinguer trois niveaux de dissémination de la résistance : bactérienne, plasmidique et génique. L'extraordinaire dissémination de la résistance est due au fait que chacune de ces trois disséminations est infectieuse et exponentielle.

Enfin, il a été montré que l'antibiotique, qui assure déjà la pression de sélection nécessaire à la dissémination des bactéries résistantes, peut, également, être capable d'induire le transfert des gènes de résistance.

L'ensemble de ces caractéristiques montre que la résistance aux antibiotiques est une maladie qui sera difficile à guérir.

2. LE PROGRAMME CULTUREL

La journée du samedi 13 et la matinée du dimanche 14 ont été consacrées à la découverte du pays des Vénètes. Sur une vedette de la Compagnie des Îles nous avons sillonné, sous un soleil d'abord timide puis bientôt éclatant, la petite mer intérieure du golfe du Morbihan parsemée d'une multitude d'îles couvertes de pins maritimes, de mimosas, de camélias et de palmiers (Photo 8). La côte découpée à l'extrême ménage des mouillages sûrs à des flottilles de navires de plaisance et de pêche à Conleau, à Arradon, à l'île d'Arz ou à l'île aux Moines. Le cairn de l'île de Gavrinis et le cromlech semi-immérgé d'Er Lannic rappellent le riche passé néolithique de l'endroit. Pour terminer, la pointe de Kerpenhir déroula le panorama enchanteur de l'entrée du golfe animée par les flots tumultueux d'un fort jusant.

Le site mégalithique de Locmariaquer s'enorgueillit du plus grand menhir de la planète. Haut de trente mètres, il se brisa lors d'un séisme daté de 4.200 ans avant notre ère. Des fragments d'autres menhirs brisés furent réutilisés par nos ancêtres pour élever le cairn voisin et celui de Gavrinis. Recouverts d'une masse de pierres sèches, ces cairns abritent une allée de dolmens conduisant vers une chambre funéraire dont les parois sont décorées de gravures somptueuses mais énigmatiques.

Les 1.300 anneaux du port de la Trinité sur Mer (la Mecque de la voile) suscitèrent l'évocation de la saga d'Éric Tabarly et des fabuleux records transatlantiques et autour du monde des maxi multicoques Hi-tech en matériau composite conçus et fabriqués par le chantier naval Multiplast de Vannes. Les mâts géants de quatre de ces multicoques dominaient les accastillages trinitains.



Photo 8. A bord de la vedette sur le Golfe du Morbihan (Coll. P. DUC-GOIRAN)

Une promenade sur le sable fin de la station balnéaire de Carnac-Plage permet d'apprécier l'architecture néo-bretonne des villas et des hôtels étoilés tout en admirant la baie de Quiberon qui connut en 56 av. J.-C. le combat naval victorieux des galères de Jules César contre les lourds voiliers des Vénètes et, en 1795, la victoire du général républicain Lazare Hoche sur les émigrés royalistes et les chouans de Georges Cadoudal. Les quelque trois mille menhirs des alignements du Méneac, de Kermario et de Kerlescant mirent un point d'orgue à cette journée (Photo 9).



Photo 9. Alignements de Le Menec (Coll. M. DUBOS)

Le lendemain matin, l'histoire bimillénaire de la ville de Vannes nous fut contée par une conférencière de talent. Les vestiges des fortifications gallo-romaines, les remparts, les tours et les bastions médiévaux, la cathédrale gothique au sein d'un labyrinthe de ruelles surplombées par les étages des maisons à pans de bois illustrèrent l'évocation des épopées de l'Armorique antique et de la Bretagne ducale (Photos 10 et 11).



Photo 10. Les anciens lavoirs de la ville de Vannes (Coll. P. DUC-GOIRAN)



Photo 11. Vannes : Maisons à colombages (Coll. M. DUBOS)

B. COMMUNICATION

Journées internationales de biologie 2007

L'AAEIP était présente, pour la deuxième année, au CNIT de Paris-La Défense à l'occasion des Journées internationales de biologie (JIB) du 6 au 9 novembre 2007.

Ce salon propose des conférences scientifiques⁸ de haut niveau et réunit environ 1.500 exposants : -des laboratoires pharmaceutiques présentant les appareils et réactifs les plus récents dans le domaine de la biologie polyvalente, -des stands de logiciels informatiques, de livres et de documentation diverse..., -ainsi que des stands associatifs.

Nous disposions d'un stand très attractif. Il était abondamment décoré de reproductions photographiques de Louis PASTEUR et d'Emile ROUX, qui furent convoitées par plusieurs de nos visiteurs et de photos de groupes d'élèves ayant suivi différents cours ces 50 dernières années. Une présentation synoptique de l'Association et de ses activités, objectif principal de notre présence sur ce stand, était bien mise en valeur. Nous avons également affiché le programme de la récente journée scientifique régionale de Vannes (avec photos) et le dernier bilan des activités d'Entraide.



Photo 12. L'accueil au stand de l'AAEIP : Claude MARQUETTY et Paul-Emile LAGNEAU (Coll. Cl. MARQUETTY)

⁸ Le résumé de plusieurs d'entre-elles vous sera communiqué dans un prochain numéro.

Notre présence aux JIB illustre l'effort accompli par l'AAEIP en matière de communication. Les informations fournies oralement étaient complétées par la mise à disposition de plusieurs numéros du Bulletin trimestriel (plus de 200 ont été distribués) et de divers documents posés sur un présentoir.

Nous avons eu la satisfaction d'accueillir de nombreuses personnes de tout âge qui avaient suivi un enseignement de l'Institut Pasteur et qui avaient repéré avec un réel plaisir l'emplacement de notre stand dans le catalogue général du Salon. Quant aux biologistes ou scientifiques non pastoriens, leur curiosité à découvrir notre Association se doublait d'un très vif intérêt pour les articles scientifiques de notre Bulletin. Le professeur ZENATI, d'Alger, resta longtemps à notre stand en nous expliquant combien elle avait apprécié la formation dispensée à l'Institut Pasteur d'Algérie.

Sur le plan des retombées matérielles immédiates, nous avons enregistré une nouvelle demande d'adhésion et la vente de quelques exemplaires de l'ouvrage de Charles NICOLLE, *Le Destin des maladies infectieuses*, réédité par l'AAEIP en 1993.

Plusieurs d'entre nous ont pu interrompre leur présence au stand pour assister à des conférences scientifiques : les leishmanioses en Algérie (l'Algérie était à l'honneur aux JIB 2007), l'Institut Pasteur d'Algérie (par le professeur ZENATI) ou l'antibiorésistance (par le professeur COURVALIN, IP Paris).

Ce fut un salon dont le bilan apparaît d'ores et déjà satisfaisant pour l'Association, tant pour ce qui concerne le "faire-savoir" que pour l'entretien de liens intellectuels et amicaux, sans négliger pour autant l'intérêt matériel à court terme.

Par ailleurs, ces JIB sont une occasion supplémentaire que saisit l'AAEIP pour contribuer au rayonnement de la mission pastoriennne (grâce à la diffusion de notre Bulletin qui accorde une place importante aux "Nouvelles de l'Institut Pasteur") et à celui de l'Institut Pasteur (grâce à la mise à disposition de documents d'appel à philanthropie et à mécénat).

Je souhaite remercier ici Mmes CHOISY, BAR, THIBON, DE SAINT SARGET, MM. BARME, LAGNEAU, CHIPPAUX et DUBOS qui ont assuré la préparation, l'organisation et la logistique de notre espace publicitaire aux Journées internationales de biologie 2007.

Claude MARQUETTY

C. 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 (dont un boursier de l'AAEIP) :

- M. Soualiho DOSSO, docteur en médecine de nationalité ivoirienne, cours "Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque", 2007,
- M. Vincent LEYMARIE, docteur en médecine, cours "Mycologie médicale" 1996.

D. ENTRAIDE

1. Attribution de bourses et prêts d'honneur

Sur les seize demandes d'allocation qui nous ont été adressées (dont un désistement), 14 étudiants ont été auditionnés et douze dossiers ont reçu une réponse favorable. Onze bourses (d'un montant allant de 100 à 800 €) et un prêt d'honneur de 500 € ont été distribués à ce jour.

Neuf bourses ont été attribuées à des étrangers de nationalité diverse (Grèce, Cote d'Ivoire, Tunisie, Bolivie, Argentine, Comores, Iran, Maroc), deux à des françaises et le seul prêt d'honneur a été attribué à un français.

L'âge des bénéficiaires varie de 22 à 46 ans.

Le total alloué, à la mi-novembre 2007, a donc été de 5.150 € pour les bourses et de 500 € en prêt d'honneur.

2. Offres de 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-ondes). Prix agence moins 20%. Tél. 03 83 27 20 56.

II. ILS NOUS ONT QUITTÉS

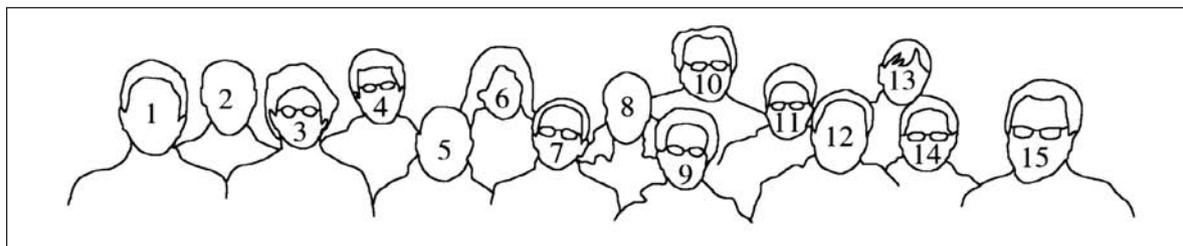
- Monsieur Jean BALIS, docteur vétérinaire (cours IP 1948 et 1958 et stage 1958), décédé le 29 septembre 2007,

Que la famille éprouvée veuille bien trouver ici l'expression de notre sympathie et nos sincères condoléances.

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

I - ENSEIGNEMENT

■ ÉCOLE PASTEURIENNE D'INFECTIOLOGIE CIRCULATION DES AGENTS INFECTIEUX ET MAÎTRISE DU RISQUE - JANVIER - FÉVRIER 2007 -

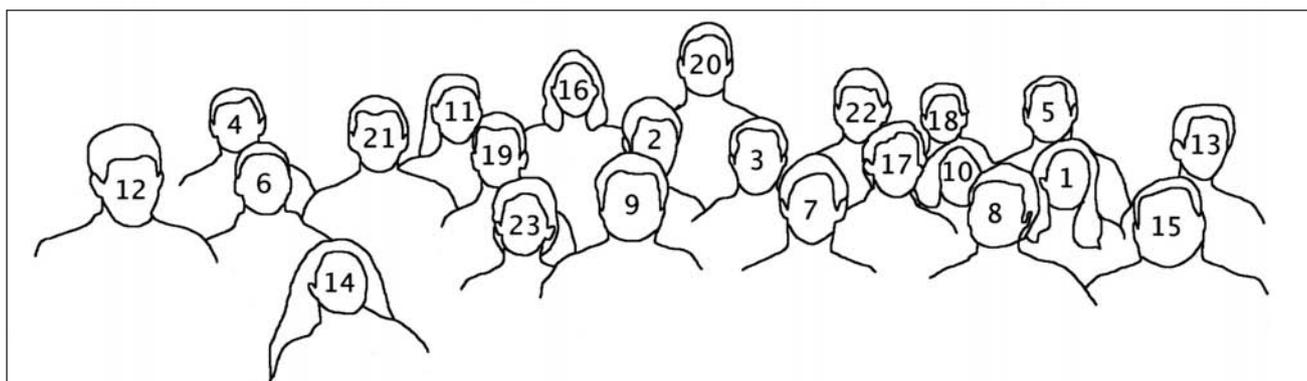


- | | |
|--------------------------------------|--|
| 1. M. Antoine GESSAIN* | 9. Mme Fabienne COURMARCEL** |
| 2. M. Lazhari BOUIBA (Algérie) | 10. M. Philippe REINERT (conférencier) |
| 3. M. Guillaume FOURNIE | 11. Mlle Cissé SOW |
| 4. M. François SALICIS | 12. Mlle Voahangy ANDRIANAIVOARIMANANA
(Madagascar) |
| 5. M. Soualiho DOSSO (Côte d'Ivoire) | 13. Mlle Nathalie SOISMIER |
| 6. Mlle Céline MARCHAL | 14. Mlle Eveline SOMO YOUNBI (Cameroun) |
| 7. Mlle Wahiba LOUERGUIOUI (Algérie) | 15. M. René HOUIN* |
| 8. Mlle Emilie de LA LLAVE | |

* Co-directeur du cours

** Secrétaire de l'Ecole Pasteurienne d'Infectiologie

■ LES ÉLÈVES DU COURS "INFORMATIQUE EN BIOLOGIE"
ET LEURS ENSEIGNANTS
- 8 JANVIER - 27 AVRIL 2007 -



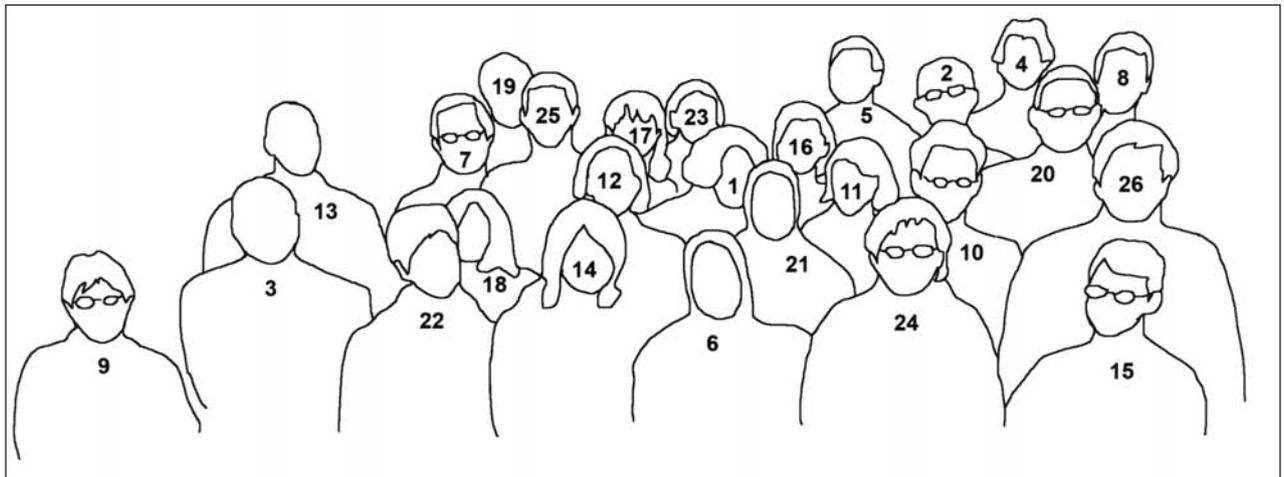
1. ARIF Myriam
2. BASTIANELLI Giacomo
3. BLONDEAU Édouard
4. CAUDRON Bernard
5. CLEMENT-ZIZA Mathieu
6. COULIBALY N'GOLO Antoine
7. DELETOILE Alexis
8. FORNER Karl

9. GHEDIRA Kaïs
10. GIOTI Anastasia
11. GRIBALDO Simonetta
12. LABELLE Pierre
13. LECHAT Pierre
14. LETONDAL Catherine
15. MALABAT Christophe
16. MAUFRAIS Corinne

17. MOREIRA David
18. MOREIRA Sandrine
19. NAMOUCHI Amine
20. NÉRON Bertrand
21. ROSE Thierry
22. ROUILLIER Philippe
23. SACERDOT BLANCHET
Christine

■ LES ÉLÈVES DU COURS "BACTÉRIOLOGIE MÉDICALE"
ET LEURS ENSEIGNANTS

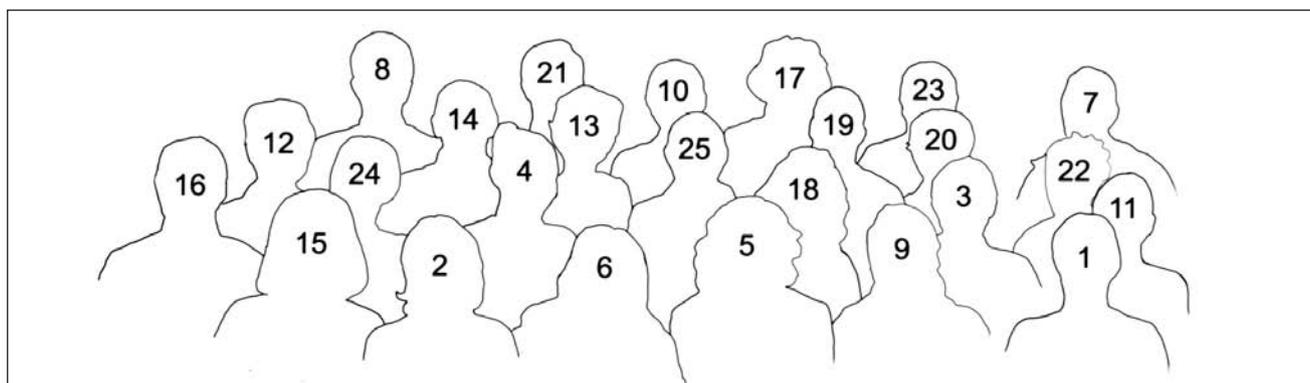
- 19 FÉVRIER - 13 AVRIL 2007 -



- | | | |
|--|---|---|
| 1. ALLAUZET Corentine | 10. GUILLARD Thomas | 19. PAUL Gérard (*) |
| 2. ALLIX Sébastien | 11. HEJL ép. GARCIA Carine | 20. PHILIPPON Alain (Groupe Hosp. Cochin-St Vincent de Paul-Paris) |
| 3. AROUNA Omar (Niger) | 12. KA Roughyatou (Sénégal) | - POYART Claire (Groupe Hosp. Cochin- St Vincent de Paul-Paris)(Absentee) |
| 4. ARFI Laurent | 13. KARAM Farba (Sénégal) | 21. QRICHATE ép. N'HARI Hassania (Maroc) |
| 5. BEAU Frédéric | 14. KEMPF Marie | 22. SALAMEH Maha (Syrie) |
| 6. BELLACHE ép. RABIDI Souad (Algérie) | 15. KIREDJIAN Martine (IIP) | 23. SERVAIS Christine (IIP) |
| 7. CAZAUX Jérôme | 16. LAZIZI ép. BENARIM Salima (Algérie) | 24. TEXEIRA ép. MECHIN Ana Paula |
| 8. GAILLOT Olivier (*) | 17. LEQUEUTRE Isabelle (IIP) | 25. TREILLES Michaël |
| 9. GOVINDIN Mariannick (IIP) | 18. MINIF Basma (Tunisie) | 26. TRIEU-CUOT Patrick (IIP) |

*(Enseignant)

■ LES ÉLÈVES DU COURS "MYCOLOGIE MÉDICALE"
ET LEURS ENSEIGNANTS
- 26 FÉVRIER - 6 AVRIL 2007 -



- | | |
|---|---|
| 1. ALMOUSSA Murielle [IP] | 14. GANTIER Jean-Charles [IP] |
| 2. BENELMOUFFOK Amina (Algérie) | 15. GARCIA HERMOSO Dea [IP] |
| 3. BIENVENU Anne-Lise | 16. HOINARD Damien [IP] |
| 4. BISSER Sylvie | 17. JUSTE Matthieu |
| 5. BONHOMME Julie | 18. LANTERNIER-MEKONTSO DESSAP Fanny |
| 6. BOUMENDIL Soraya (Algérie) | 19. LAWTON Philippe |
| 7. BRETAGNE Stéphane [IP & Hôp. Henri Mondor/Créteil] | 20. L'OLLIVIER Coralie |
| 8. BUFFET Pierre | 21. LORTHOLARY Olivier [IP & Hôp. Necker/Paris] |
| 9. DANESI Patrizia (Italie) | 22. NUGUES Viviane [IP] |
| 10. DANNAOUI Eric [IP] | 23. PONS Denis |
| 11. DESNOS Marie [IP] | 24. RAOUX Dorothée [IP] |
| 12. DROMER Françoise [IP] | 25. RODRIGUEZ-NAVA Veronica (Mexique) |
| 13. ENACHE-ANGOULVANT Adela (France/Roumanie) | |

II. THÈSES SOUTENUES A L'INSTITUT PASTEUR

- du 25 octobre au 19 novembre 2007 -

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité, laboratoire dans lequel la thèse a été soutenue	Département
BROCHET Mathieu	Génomique des populations et flux géniques chez <i>Streptococcus agalactiae</i> (7/11/2007)	Génomique des microorganismes pathogènes	Génomes et génétique
CHALABAEV Sabina	Les protéines Hca chez la bactérie entomopathogène <i>Photorhabdus luminescens</i> : stress oxydant, toxémie et utilisation de l'acide cinnamique (7/12/2007)	Génétique des génomes	Génomes et génétique
CWERMAN-THIBAUT Hélène	Mécanisme moléculaire de l'induction de l'expression de l'opéron <i>has</i> de <i>Serratia marcescens</i> (9/11/2007)	Membranes bactériennes	Microbiologie
DURAND Christelle	Etudes génétiques des protéines synaptiques dans l'autisme : Implication de SHANK3 (9/11/2007)	Génétique humaine et fonctions cognitives	Génomes et génétique
KERREST Alix	Mécanismes moléculaires impliqués dans les réarrangements de répétitions de trinuécléotides chez la levure <i>S. cerevisiae</i> (30/11/2007)	Génétique moléculaire des levures	Génomes et génétique
LEFEVRE Julien	Etude structurale et fonctionnelle de la protéine HasB, impliquée dans l'acquisition de l'hème chez <i>Serratia marcescens</i> (5/12/2007)	Résonance magnétique nucléaire des biomolécules	Biologie structurale et chimie
YOU Conghui	Etude de la réparation et du recyclage de la méthionine chez <i>Bacillus subtilis</i> (25/10/2007)	Génétique cellulaire et moléculaire	Génomes et génétique

III. RECHERCHE

A. *MICROCYSTIS AERUGINOSA* : UNE HISTOIRE QUI NE MANQUE PAS DE SEL

Le séquençage de la cyanobactérie *Mycrocystis aeruginosa*, agent hépatotoxique, réalisé par la Génopole Pasteur fait apparaître un îlot génomique caractéristique d'un transfert dans le sens eucaryote-procaryote. L'étude poursuivie par l'unité des Cyanobactéries (Nicole TANDEAU DE MARSAC) en collaboration avec l'Institut de Biologie de Berlin montre que ce transfert implique deux gènes codant pour des protéines du cytosquelette : l'actine et la profiline. Il pourrait s'agir d'une adaptation à des variations répétées de salinité de l'habitat dont cette cyanobactérie est issue (lac Braackman aux Pays-Bas) (*Campus* n° 67)

B. LES VIRUS FOAMY, DU SINGE À L'HOMME

Une étude menée au Cameroun en collaboration avec l'IRD et le Centre Pasteur du Cameroun vient de confirmer la présence de rétrovirus encore mal connus, les virus Foamy, dans des populations humaines vivant à proximité de singes. Deux pour cent des habitants avaient des anticorps contre le

virus simien Foamy Virus (SVF). Les auteurs précisent que les griffures ou morsures de grands singes adultes sont responsables d'un contact entre le sang humain et la salive de ces singes, entraînant la transmission des SVF à l'homme. Il apparaît primordial de connaître les effets cliniques de cette infection virale persistante (*Campus* n°67).

C. PALUDISME : L'INTÉRÊT DU CANDIDAT-VACCIN MSP3

SE CONFIRME

Le développement à l'Institut Pasteur d'une vaste étude immuno-épidémiologique vient de confirmer l'intérêt d'un candidat-vaccin contre le paludisme, nommé MSP3¹. Les anticorps dirigés contre MSP3 et produits par les sujets exposés sont étroitement associés à la protection contre la maladie et ce, y compris chez le jeune enfant, contrairement aux anticorps dirigés contre d'autres candidats-vaccins. Ces résultats, qui confirment ceux des premiers essais cliniques, apportent l'espoir de pouvoir induire, dès le jeune âge, une bonne protection contre le paludisme.

¹ - Laboratoire de Parasitologie bio-médicale, Institut Pasteur, Paris : Christian ROUSSILHON, Claude OEUVRAY, Jean-Louis PÉRIGNON et Pierre DRUILHE
 - Laboratoire d'Ecologie parasitaire évolutive, Pierre et Marie Curie Université Paris VI : Christine MÜLLER-GRAF
 - Unité d'épidémiologie, Institut Pasteur de Dakar, Sénégal : Adama TALL et Christophe ROGIER
 - UR 077 Paludologie Afro-tropicale, Institut de Recherche pour le Développement, Dakar, Sénégal : Jean-François TRAPE
 - Statenseruminstitut, Copenhagen, Danemark : Michael THEISEN
 - Unité d'immunologie parasitaire, Institut Pasteur de Dakar, Sénégal : Aissatou BALDE

D. LE VIRUS CHIKUNGUNYA ET LE MOUSTIQUE TIGRE :

INVESTIGATIONS DANS L'Océan Indien ET EN FRANCE

Des équipes de l'Institut Pasteur² ont montré qu'une mutation du virus Chikungunya, facilitant sa pénétration dans le moustique vecteur, pourrait expliquer l'explosion épidémique constatée début 2006 dans l'Océan Indien. Elles apportent,

par ailleurs, des données importantes suggérant la possibilité d'une transmission verticale du virus, de la femelle infectée à sa descendance. Leurs résultats sont publiés dans PLoS ONE. Ces chercheurs ont, parallèlement, évalué la capacité des moustiques présents dans le sud de la France à transmettre le virus.

IV. DÉCISIONS ET NOMINATIONS

A. NOMINATION DU RESPONSABLE DU SERVICE DE TRANSFERT DE TECHNOLOGIE

Christian MALLY a été nommé, en septembre 2007, chef du Service de Transfert de technologie (STT), au sein de la Direction des applications de la recherche et des relations industrielles. Docteur en pharmacie, diplômé de pharmacologie et de l'Institut français de gestion, il a un cursus hospitalier (interne des hôpitaux), puis industriel en R&D, développement clinique et *business development*. Il a ainsi créé et dirigé le Centre de toxicologie du groupe Lipha puis il a été responsable du *business development* de Merck Lipha pendant une décennie (BIP 21/09/2007).

B. CRÉATION DE LA PLATE-FORME CENTRE D'IMMUNOLOGIE HUMAINE

• La plate-forme "Centre d'Immunologie Humaine" (CIH), a été créée à compter du 1^{er} novembre 2007 pour une durée de quatre ans. Elle est placée sous la responsabilité de Matthew ALBERT, Directeur de recherche à l'INSERM. Lars ROGGE, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, en sera le responsable adjoint. La plate-forme fonctionnera avec l'aide d'un comité

scientifique ; rattachée à l'Imagopole, elle fera partie du département d'Immunologie (BIP 28/9/2007).

C. CRÉATION DE 3 UNITÉS DE RECHERCHE

Lors de sa séance du 12 octobre 2007, le conseil d'administration, sur proposition de la directrice générale, et après consultation du conseil scientifique, a prononcé la création de :

- l'unité de recherche d'"Immunorégulation" à compter du 1^{er} novembre 2007. Cette unité est dirigée par Lars ROGGE, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, et sera rattachée au département d'immunologie.
- l'unité de recherche de "Génétique du développement de la drosophile" à compter du 1^{er} janvier 2008. Cette unité sera dirigée par François SCHWEISGUTH, Directeur de recherche au CNRS, et sera rattachée au département de biologie du développement.
- la re-création de l'unité de recherche de "Génétique des déficits sensoriels" à compter du 1^{er} novembre 2007. Cette unité, dirigée par Christine PETIT, Professeure à l'Institut Pasteur, a pris le nom de "Génétique et physiologie de l'audition" et est rattachée au département de neuroscience (BIP 26/10/2007).

V. DISTINCTIONS

A. PRIX DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES POUR MARC DELARUE

Le 16 octobre 2007, Marc DELARUE, responsable de l'unité de Dynamique structurale des macromolécules, a reçu le prix L. LA CAZE, A. POLICART-LACASSAGNE. Décerné par l'Académie des Sciences, ce prix quadriennal récompense des travaux de biologie physico-chimique. L'Académie a mentionné les travaux de M. DELARUE d'une part sur les polymérasés et d'autre part sur la classification des tRNA-synthétases et ses implications dans l'origine du code génétique (BIP 19/10/2007).

B. PRIX DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES POUR PHILIPPE BOUSSO

Le 16 octobre, le prix J-M. LE GOFF a été décerné par l'Académie des Sciences à Philippe BOUSSO, responsable du

groupe à 5 ans "Dynamique des réponses immunes". Ce prix quadriennal récompense notamment ses travaux sur les interactions cellulaires mises en jeu lors des réponses lymphocytaires T (BIP 26/10/2007).

C. PASCALE COSSART REÇOIT LE PRIX ROBERT KOCH 2007

Le prix Robert Koch est remis chaque année par la fondation Robert Koch -qui fête ses 100 ans cette année-. Il récompense des travaux importants effectués dans le domaine des maladies infectieuses et de la biomédecine. Il a été décerné le 9 novembre 2007 à Berlin à Pascale COSSART, responsable de l'unité des Interactions bactéries-cellules (Inserm U604, INRA USC2020) pour l'ensemble de ses travaux sur les mécanismes d'invasion des cellules par les bactéries pathogènes.

² - Institut Pasteur Paris :

- Département de Virologie (programme Chikungunya) : Marie VAZEILLE
- Unité de Génétique moléculaire des Bunyavirus : Sara MOUTAILLER, Daniel COUDRIER et Anna-Bella FAILLOUX
- Cellule d'Intervention Biologique d'Urgence : Claudine ROUSSEAU
- Unité Histotechnologie et pathologie : Huot KHUN et Michel HUERRE
- Unité Interactions moléculaires flavivirus-hôtes : Philippe DESPRÉS

- DASS de La Réunion, Saint-Denis, La Réunion : Julien THIRIA et Jean-Sébastien DEHECQ

- IRD, Montpellier : Didier FONTENILLE

- Centre National des Arbovirus et virus des Fièvres hémorragiques, UBIVE. Institut Pasteur, Lyon : Isabelle SCHUFFENECKER

D. LE GRAND PRIX INSERM DE LA RECHERCHE MÉDICALE 2007 DÉCERNÉ À CHRISTINE PETIT

Le grand prix Inserm de la recherche médicale rend hommage à un acteur de la recherche scientifique française dont les travaux ont permis des progrès remarquables dans la connaissance de la physiologie humaine, en thérapeutique, et plus largement, dans le domaine de la santé. Cette année, ce prix a été décerné à Christine PETIT, responsable de l'unité de Génétique et physiologie de l'audition (Inserm UMRS 587) et professeure au Collège de France. Récompensant l'ensemble de ses travaux, ce prix lui a été remis le 4 décembre 2007.

E. MÉDAILLE DE BRONZE DU CNRS POUR SANDRINE ETIENNE-MANNEVILLE ET EDUARDO PIMENTEL CACHAPUZ ROCHA

La médaille de bronze du CNRS récompense le premier travail d'un chercheur, qui fait de lui un spécialiste de talent dans son domaine. Cette récompense représente un encouragement du CNRS à poursuivre des recherches bien engagées et déjà fécondes. Elle a été décernée à Sandrine ETIENNE-MANNEVILLE, Responsable du groupe à 5 ans "Polarité et migration cellulaire", ainsi qu'à Eduardo PIMENTEL CACHAPUZ ROCHA, Responsable du groupe à 5 ans "Génomique évolutive des microbes". Cette distinction leur a été remise le 19 novembre 2007.

VI. NÉCROLOGIE

La direction de l'Institut Pasteur a la grande tristesse de faire part du décès, survenu le 3 septembre 2007, de Jacques AUGIER, Chef de service honoraire à l'Institut Pasteur, Chevalier de l'Ordre national du Mérite.

Jacques AUGIER entre à l'Institut Pasteur en 1946 comme Boursier de la Fondation Roux.

La recherche du bacille tuberculeux par la fluorescence a été le sujet de sa thèse de médecine. La technique décrite alors est la méthode de référence encore utilisée. Ses travaux de recherches sur le BCG ont conduit à l'isolement en 1991 de la souche 1173P2 utilisée comme vaccin. La production de ce vaccin BCG a été effectuée à l'Institut Pasteur jusqu'en 1985 puis poursuivie à l'Institut Pasteur Production.

Jacques AUGIER a été responsable de la production à l'Institut Pasteur de la tuberculine et du PPD (Dérivé protéique purifié) à usage humain et vétérinaire ainsi que de leur contrôle. Ses travaux de recherche, son expérience sur les tuberculines ont contribué à servir la réputation de l'Institut aussi bien en France qu'à l'étranger.

Chef de laboratoire, puis Chef de service, Jacques AUGIER a poursuivi ses travaux de recherches sur le BCG et les Tuberculines dans l'unité de la Tuberculine qu'il a dirigée jusqu'à sa retraite, en 1986.

L'AAEIP s'associe à la Direction et au personnel de l'Institut Pasteur pour présenter à la famille de Jacques AUGIER l'expression de ses condoléances.

VII. DIVERS

A. MÉCÉNAT DANONE-INSTITUT PASTEUR

Le 12 septembre 2007, Danone et l'Institut Pasteur ont annoncé une action de soutien aux recherches menées à l'Institut Pasteur *via* la marque Actimel de Danone. (BIP 14/09/2007).

B. PASTEUR LE MAG' N°3

Le 3^{ème} numéro du magazine trimestriel PASTEUR LE MAG' est intitulé «Des hommes et des gènes». Le dossier de ce numéro est consacré à la génétique humaine et met en lumière des approches originales menées dans ce domaine à l'Institut Pasteur. Pour toute information sur cette publication, contacter Nathalie FEUILLET (01 45 68 81 09, feuillet@pasteur.fr) (BIP 14/09/2007).

C. APPEL À PROJETS CRVOI (CENTRE DE RECHERCHE ET DE VEILLE SUR LES MALADIES ÉMERGENTES DANS L'OCÉAN INDIEN)

Le Groupement d'intérêt scientifique intitulé «Centre de recherche et de veille sur les maladies émergentes dans l'Océan Indien » (GIS CRVOI) a été créé en janvier 2007 par les Ministères de la Recherche et de la Santé, entre les partenaires institutionnels de France métropolitaine dont l'Institut Pasteur et les partenaires de l'Île de La Réunion, en vue de promouvoir la recherche sur les maladies infectieuses émergentes dans l'océan Indien. Le CRVOI vient de mettre en ligne son 1^{er} Appel à Projets de recherche intitulé "Maladies infectieuses émergentes transmises par des vecteurs arthropodes dans la

zone géographique de l'océan Indien." L'appel s'adresse aux structures de santé et aux laboratoires de recherche métropolitains et à ceux de la région océan Indien agissant en partenariat. Il est consultable sur le site de l'AIIRD (www.aird.fr). La date limite de soumission des projets de recherche est fixée au 31 janvier 2008. Pour toute information relative à cet appel d'offre, écrire à : crvoi@la-reunion.ird.fr (BIP 26/10/2007).

D. CESSIION DE TEXCELL AUX DIRIGEANTS DE LA SOCIÉTÉ

L'Institut Pasteur est à l'origine de la création de la société Texcell, spécialisée dans l'expertise et le contrôle de sécurité virale. Après plusieurs années difficiles, Texcell a réussi à se faire reconnaître comme acteur de référence sur son marché, et à gagner son autonomie financière. Fort de ces résultats, l'Institut Pasteur vient de céder la majorité de ses parts aux dirigeants de la société ainsi qu'à leur partenaire, la banque Saint-Olive, donnant à Texcell de nouveaux moyens financiers pour assurer son développement futur tout en permettant à l'Institut de récupérer l'investissement réalisé depuis l'origine de cette création d'entreprise (BIP 5/10/2007).

E. L'INSTITUT PASTEUR S'ENGAGE POUR LE DÉVELOPPEMENT D'UN VACCIN CANDIDAT CONTRE LE PALUDISME

Sanofi Pasteur, division vaccins du groupe Sanofi, a annoncé le 15 octobre 2007 la signature d'un accord de collaboration avec l'Institut Pasteur pour le développement d'un vaccin contre le paludisme. Grâce aux travaux menés ces dix dernières

années à l'Institut Pasteur, plusieurs antigènes prometteurs pourraient conduire au développement de vaccins contre cette maladie qui touche près de 40% de la population mondiale. Selon les termes de l'accord, l'Institut Pasteur donne accès à Sanofi Pasteur à des antigènes identifiés de *Plasmodium falciparum*, parasite responsable des formes mortelles de paludisme. Site web : <http://www.sanofipasteur.com> (BIP 19/10/2007).

F. CAMPAGNE DE COMMUNICATION "DÉPARTS D'HIVER"

Dans la continuité de 2006 et aux mêmes dates, l'Institut Pasteur a lancé, en novembre 2007, sa deuxième vague de

campagne de communication "départs d'hiver" doublée d'un appel à dons. Cette année, l'axe majeur repose sur un sondage réalisé pour l'Institut Pasteur par l'IFOP (Institut français d'opinion publique) et publié sous le titre "*La santé des français en voyage*" dans le *Figaro Magazine*. Il devait être diffusé dans un support d'information nationale avant une diffusion élargie. Outre le sondage, la campagne prévoit une nouvelle version du film publicitaire remanié et la refonte du site www.santevoyages.org (BIP 26/10/2007).

Remise à l'Institut Pasteur d'un diplôme décerné à Félix D'HERELLE

Le 9 octobre 2007 s'est tenue, dans la Salle des Actes, une cérémonie au cours de laquelle le Docteur Hubert MAZURE, arrière petit-fils de Félix D'HERELLE, a remis à l'Institut Pasteur un diplôme décerné à son arrière grand-père par le Temple de la renommée médicale canadienne.



Photo 1 : Diplôme décerné à Félix D'HERELLE par le Temple de la renommée médicale canadienne

Le professeur Patrick FORTERRE, directeur du département de Microbiologie à l'Institut Pasteur, rappela les circonstances dans lesquelles Félix D'HERELLE, entré à l'Institut Pasteur en 1914 dans le service de SALIMBENI, en tant que chef de laboratoire, découvrait et caractérisait le phénomène de la bactériophagie.

La première note relative à cette découverte, parue en 1917, fut suivie de plusieurs autres, toujours présentées par le Docteur ROUX. Dans ces communications, Félix D'HERELLE relatait ses expériences sur l'allure du phénomène de bactériophagie, sa généralité, les caractères du bactériophage, sa nature, les particularités de son mode d'action et les réactions de défense des bactéries parasitées. Ces diverses recherches, y compris celles auxquelles il s'est livré au cours d'une mission en Indochine en 1920, furent réunies en un travail publié en 1921 dans les monographies de l'Institut Pasteur sous le titre : "*La Bactériophagie : son rôle dans l'immunité*".

Le docteur Hubert MAZURE³ insista sur le regain d'intérêt que connaissent aujourd'hui les bactériophages en raison du nombre croissant de souches bactériennes devenues multirésistantes aux antibiotiques.

Les échanges se sont poursuivis, de façon informelle et cordiale, entre les membres de la "famille" D'HERELLE (Hubert MAZURE, sa mère, son épouse, Madame Arlette SIRAUDIN, petite-fille de Félix D'HERELLE et son époux) et l'assistance où l'on remarquait notamment le professeur et Madame WOLLMAN, le professeur Georges COHEN, Mademoiselle Marie-Hélène MARCHAND, Madame Annick PERROT, le docteur Alain DUBLANCHET, le docteur Laurent DEBARBIEUX, Stéphane KRAXNER... L'AAEIP était représentée par son président.

La visite du Musée Pasteur a achevé le programme d'accueil réservé aux descendants de Félix D'HERELLE et aux invités.

M.D.



Photo 2 : "La famille" d'HERELLE dans la Salle des Actes. Hubert MAZURE, arrière petit-fils de Félix D'HERELLE, entouré à sa droite par sa mère et Mme Arlette SIRAUDIN (petite-fille de Félix D'HERELLE) et, à sa gauche, par son épouse et M. Gérard SIRAUDIN.

³ Directeur commercial de "Special Phage Services Pty. Ltd", Brookvale NSW 200100 Australie.

L'Institut Pasteur fête ses 120 ans en 2008

Plusieurs grands colloques seront organisés par l'Institut Pasteur en 2008, dans le cadre de son 120^{ème} anniversaire. Ces manifestations seront aussi des occasions de parler de l'Institut au travers de ses réalisations et de ses projets scientifiques.

Janvier

Début des commémorations

Du 28 au 30 avril 2008

L'héritage de METCHNIKOFF en 2008

Cent ans après l'attribution du prix Nobel de physiologie et de médecine à Elie METCHNIKOFF pour ses travaux sur les phagocytes, l'héritage de ce pionnier de l'immunologie cellulaire prend tout son sens. C'est à lui que l'on doit les débuts de la compréhension de l'immunité cellulaire, impliquant des globules blancs qui détruisent les corps étrangers, notamment bactériens.

Du 19 au 21 mai 2008

25 ans de VIH

Il y a 25 ans, la découverte du VIH transformait radicalement le monde de la recherche. Plus qu'un "flash back" sur l'année 1983, ce cycle de conférences propose de faire le point sur les connaissances actuelles du virus et sur les dernières avancées en matière d'essais cliniques.

Du 19 au 23 mai 2008 (à confirmer)

Pasteurdon 2 : Grande opération de collecte de fonds destinée à soutenir les activités de l'Institut Pasteur.

26 juin 2008

Réseau international des Instituts Pasteur : Conférence scientifique internationale

Le 17 septembre 2008

Soirée de Gala au théâtre des Champs-Élysées à Paris au bénéfice de l'Institut Pasteur

Septembre/Octobre 2008 (à confirmer)

Pose de la première pierre du **futur centre de recherche sur les maladies émergentes à l'Institut Pasteur**

Du 11 au 13 novembre 2008

7^{èmes} Conférences Louis Pasteur : "Comprendre et contrôler les maladies infectieuses : un programme pour le XX^{ème} siècle"?

Ce colloque réunira les meilleurs experts mondiaux en épidémiologie, santé publique, microbiologie et immunologie. Il aura pour objectif de présenter les concepts et les méthodologies les plus modernes dans ces domaines : -de discuter l'effet que ces méthodes pourraient avoir sur notre capacité à surveiller l'émergence de nouvelles maladies infectieuses, -comprendre leur pathogénie aux niveaux moléculaire et cellulaire, -modéliser et contrôler les épidémies, -découvrir de nouveaux traitements médicamenteux, disséquer le fonctionnement du système immunitaire de l'hôte, -et générer de nouveaux vaccins.

Le 14 novembre 2008

La santé : un défi majeur pour le développement durable dans le monde.

Ce colloque sera centré sur les préoccupations de santé publique à l'échelle mondiale le vendredi 14 novembre 2008, jour "anniversaire" de l'inauguration de l'Institut Pasteur en 1888.

22 et 23 novembre 2008

Portes ouvertes pour accueillir le grand public dans les laboratoires de l'Institut Pasteur.

Et, tout au long de l'année :

Des **conférences en province** sur des thèmes relatifs à l'histoire et aux activités de recherche de l'Institut Pasteur. Ces conférences seront données par des pasteurien(ne)s, chercheurs, conférencière(s) et documentaliste(s) du Musée Pasteur.

Des **expositions** à l'Institut Pasteur.

INFORMATIONS

I. CONGRÈS ET COLLOQUES¹

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

□ 4 - 5 mars à Varsovie (Pologne)

14th International Plasma Protein Congress (IPPC)

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

□ 6 - 8 mars à Milan (Italie)

Infections, rheumatism and autoimmunity

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

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

□ 8 - 11 avril à l'Institut Pasteur

Génomes 2008 - Functional Genomics of Microorganisms

→ Site web : <http://www-dsv.cea.fr/colloques-appels-d-offres/colloques>

□ 13 - 14 avril à Varadero (Cuba)

International Workshop on Vaccine Adjuvants and Parasitic Vaccines

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

□ 28 avril - 2 mai 2008 à San Diego, CA (Etats-Unis)

Annual meeting of the American Association of Immunologists (Experimental Biology 2008)

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

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

☐ 30 mai - 4 juin 2008 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>

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

☐ 7 - 11 juin à Barcelone (Espagne)

XXVII Congress of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI 2008)

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

II. CONFÉRENCES

• DU CÔTÉ DE CHEZ MONSIEUR PASTEUR²

☐ 12 mars 2008 à 15h00

De Madame BOUCICAUT à la Duchesse de WINDSOR : les mécènes connus et inconnus de l'Institut Pasteur, par Marie-Hélène MARCHAND, Secrétaire général honoraire de l'Institut Pasteur.

☐ 26 mars 2008 à 15h00

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

☐ 3 avril 2008 à 15h00

Le vase Pasteur, "ce poème de cristal", par Emile Gallé par, Annick PERROT, conservateur du Musée Pasteur.

☐ 21 mai 2008 à 15h00

PASTEUR, sauveur du vin français, par Elisabeth LIBER, conférencière du Musée Pasteur.

☐ 11 juin 2008 à 15h00

PASTEUR, héros national, par Annick PERROT, conservateur du Musée Pasteur.

LIVRES

NOS LECTURES

☐ **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.

De nouvelles pandémies sont-elles à redouter ? Pourquoi pas ? De nouveaux virus font leur apparition dans le monde, avec leur cortège de catastrophes, mais d'où viennent-ils ? Bien souvent, ils sont là depuis très longtemps, tranquillement installés dans une zone, responsables d'une zoonose dont l'homme ne se préoccupait pas. Mais l'invasion par l'homme de régions réservées jusqu'alors à certaines espèces animales des forêts tropicales, les colonisations intempestives, les guerres, l'expansion de l'agriculture ont permis à des virus ou des bactéries dépendant jusqu'alors du monde animal ou végétal de rechercher de nouvelles cibles pour leur survie.

Au XVI^{ème} siècle, la fièvre jaune et la dengue, lors de la traite des Noirs, puis la variole chez les Indiens, la variole et la rougeole chez les Noirs des Amériques ont fait leur apparition.

Au XX^{ème} siècle, nous avons vu l'émergence des fièvres hémorragiques en Afrique, puis du sida. Récemment, la maladie provoquée par le virus Chikungunya, qui sévissait de façon endémique en Afrique de l'Est, s'est transformée en épidémie mortelle et a été exportée en Europe (Ravenne, 2007).

L'Homme s'est approprié la planète, il modifie et détruit allègrement les écosystèmes qui assuraient la survie des espèces et va maintenant payer la rançon de son égoïsme et de son irresponsabilité. Que laisserons-nous à nos enfants ? L'ouvrage de Claude CHASTEL nous amène à réfléchir et à accepter nos responsabilités et, peut-être, à réagir avant qu'il ne soit vraiment trop tard.

M. THIBON

² Sans réservation. Participation aux frais : 5 euros. Renseignements : 01 45 68 82 83 ; courriel : musee@pasteur.fr Par mesure de sécurité, une carte d'identité est demandée à l'entrée. Les responsables de groupe peuvent convenir d'une date de conférence hors programme.

PRÉSIDENT FONDATEUR : Pierre BRYGOO, Docteur en Médecine †

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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

A) MEMBRES DU BUREAU

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

- 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
- 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*

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

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

BIENFAITEURS

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

ADRESSE ET SECRÉTARIAT

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

Tél. et télécopie : 01.43.27.72.37 - Tél. 01.45.68.81.65. Site Web : 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