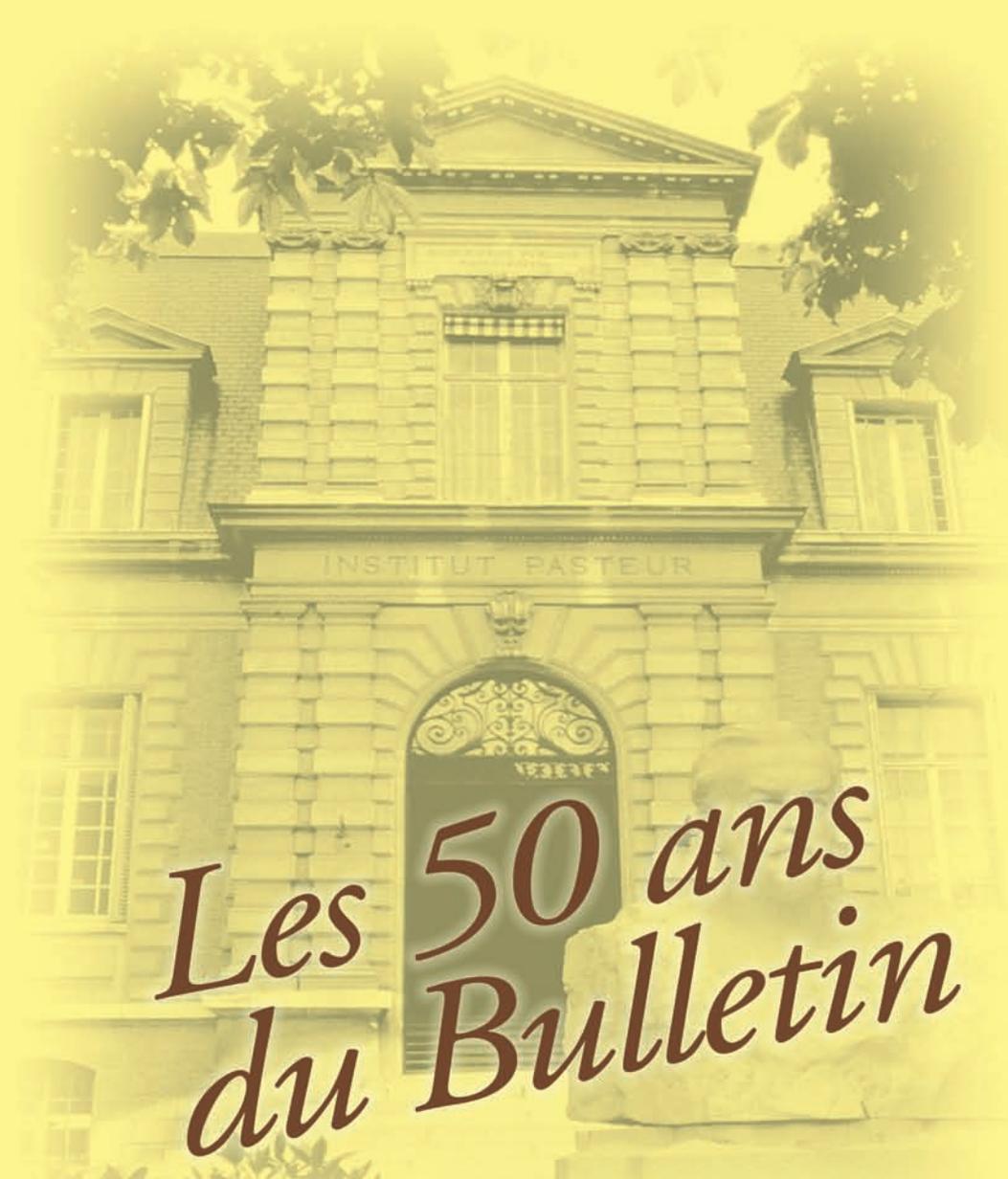
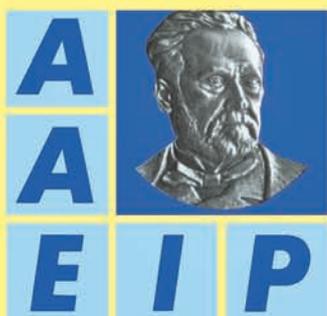

ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR



*Les 50 ans
du Bulletin*



MARS 2009
Vol. 51 - N° 198
CANCÉROLOGIE

SOMMAIRE

LE MOT DU PRÉSIDENT :

DEPUIS CINQUANTE ANS...

Michel DUBOS p. 2

CANCÉROLOGIE

● **AVANT-PROPOS : NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES
EN CANCÉROLOGIE** p. 3

Yvonne LE GARREC

● **VIROTHÉRAPIE ET CANCER** p. 4

*Nicolas BOISGERAULT, Frédéric TANGY,
et Marc GREGOIRE*

● **IMPORTANCE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE
DANS LE SUCCÈS THÉRAPEUTIQUE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE** p. 9

Laetitia AYMERIC et Laurence ZITVOGEL

● **LA VACCINATION ANTIPAPILLOMAVIRUS
UNE NOUVELLE ARME CONTRE LE CANCER DU COL UTÉRIN** p. 14

Joseph MONSONEGO

BIOGRAPHIE p. 16

● **LA PERSONNALITÉ COMPLEXE D'ÉTIENNE BURNET**

**(1873-1960), SUCCESSEUR DE CHARLES NICOLLE
À L'INSTITUT PASTEUR DE TUNIS**

Maurice HUET

L'OR DU BRÉSIL

● **QUELQUES IMPRESSIONS DU VOYAGE DE L'AAEIP
(24 MAI - 9 JUIN 2008)** p. 18

*Jacques-Étienne BORNAND, Claudine BUCHER
et Annette CATELLE*

VIE DE L'AAEIP p. 29

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR p. 34

INFORMATIONS p. 45

LIVRES
● **Nos lectures** p. 46

**CONSEIL D'ADMINISTRATION,
BIENFAITEURS ET SECRETARIAT** p. 48

COTISATION ET ABONNEMENT

Cotisation annuelle (2009)	32 euros
Abonnement (2009) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association	46 euros
Total ¹	78 euros
Abonnement d'un an : 2009 (4 numéros) pour les non membres	48 euros
Prix du numéro	12 euros

¹ Les tarifs sont dégressifs : couples adhérents (92 euros), retraités (66 euros), couples retraités (76 euros), étudiants non titulaires d'un emploi rémunéré (à partir de 12 euros).

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

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

La revue comprend 48 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0310 G 86175 - Dépôt légal 1^{er} trimestre 2009

Conception-Édition : OPAS - RCS Paris B 333 953 123
41, rue Saint-Sébastien - 75011 PARIS - Tél. 01 49 29 11 20
Éditeur Conseil : J.P. KALFON - Imprimerie : EFPP

LE MOT DU PRÉSIDENT

Depuis cinquante ans...

C'est au début de l'année 1959 que Louis PASTEUR VALLERY-RADOT¹, alors Président du Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur et Jacques TRÉFOUËL, Directeur du même Institut, parrainaient le premier numéro du « Bulletin de liaison » de notre association. Tous deux voyaient en lui le lien matériel indispensable à la véritable diaspora que représentent les anciens élèves et stagiaires de l'Institut. Rappelons un extrait du message de Jacques TRÉFOUËL figurant en éditorial de ce premier numéro :

... Pastoriens présents ou des heures passées forment une véritable phalange : elle sera désormais concrétisée, pour ces derniers, par l'Association des anciens élèves de l'Institut Pasteur et un bulletin de liaison permettra à ceux que les circonstances tiennent éloignés de nous de participer plus étroitement à la vie de la Maison qui les a accueillis pendant de plus ou moins longues périodes de leur existence. Nous les considérerons toujours comme des nôtres et je sais qu'eux aussi tiennent à rester unis non seulement à nous, mais encore entre eux ; c'est pourquoi l'initiative présentée ici doit enlever tous les suffrages : nous le souhaitons avec tout notre profond désir de resserrer l'union des Pastoriens...

Cinquante ans ont passé.

Depuis cinquante ans le Bulletin ne cesse, chaque trimestre, de **maintenir un lien** entre tous ceux qui ont reçu une formation à l'Institut Pasteur et d'**informer** les « pastoriens du dehors » sur les activités de la Maison mère et des Instituts du Réseau.

Depuis cinquante ans, chacun peut entretenir ou actualiser ses connaissances grâce à des articles scientifiques ou techniques rédigés par des spécialistes, découvrir la vie et l'oeuvre de personnalités qui ont marqué l'histoire de l'Institut Pasteur ou des disciplines pastorienes, être informé de la tenue de prochaines réunions scientifiques ou du compte-rendu de certaines autres, trouver un collaborateur, un emploi, un logement ou un matériel professionnel, apprendre l'organisation par l'AAEIP de rencontres scientifiques ou culturelles où la convivialité, voire la camaraderie, ne fait jamais défaut, suivre les activités de nos différentes commissions, connaître le programme des enseignements à l'Institut Pasteur et les nouveaux diplômés, rester au fait de l'avancée des recherches dans les laboratoires de la rue du Docteur Roux...

Depuis cinquante ans, toute l'histoire de l'AAEIP s'inscrit progressivement dans une **collection** de bientôt 200 numéros où se trouve colligée l'évolution de nos activités de liaison et de nos actions d'entraide. Mais cette collection constitue également un excellent reflet de la vie de l'Institut Pasteur et de son Réseau, de leurs origines à aujourd'hui : leurs développements et leurs restructurations, l'adaptation des disciplines pastorienes et de l'enseignement aux progrès de la technique et du savoir, ainsi qu'à l'émergence de nouvelles problématiques de santé publique. Un tel volume d'informations ne peut être valablement exploité sans l'existence d'**index**. Deux sont d'ores et déjà réalisés et périodiquement actualisés, index par auteurs et index par articles (table des matières de l'ensemble des numéros publiés)², tandis qu'un index par mots-clés est en cours d'achèvement.

Depuis cinquante ans, le Bulletin apporte sur les cinq continents un petit peu d'air de France et, parfois, une braise qui allume quelques souvenirs : le visage de tel ou tel enseignant, celui de collègues du même cours avec lesquels on a partagé des joies et des soucis, échangé des connaissances, des notes ou des moyens mnémotechniques...

Pour marquer cette étape importante de son parcours, l'AAEIP ouvrira dans les colonnes des trois prochains numéros du Bulletin une rubrique « il y a cinquante ans » qui reproduira un texte ou un document original paru dans les Bulletins de l'année 1959.

Riches de ces cinquante années d'expérience, nous poursuivrons notre effort pour que le Bulletin continue à s'adapter aux contraintes ou aux avancées du moment et pour qu'il demeure l'illustration des attaches multiples et profondes par lesquelles s'exprime l'âme de notre Association.

Michel DUBOS

¹ Petit-fils de Louis PASTEUR.

² Ces deux index sont disponibles sur le site de l'Association ou sur demande à notre secrétariat.

AVANT-PROPOS

NOUVELLES APPROCHES THÉRAPEUTIQUES EN CANCÉROLOGIE

Yvonne LE GARREC

Durant ces cinquante dernières années, la connaissance des mécanismes impliqués dans la tumorigénèse a grandement bénéficié des avancées de la biologie moléculaire. Cette approche a mis en lumière la grande diversité des processus qui, par un plus ou moins grand nombre d'étapes, conduisent à la perte du contrôle du cycle cellulaire et *in fine* à la transformation cellulaire. Alors que la chimiothérapie classique n'est pas discriminante et souvent associée à une toxicité élevée, la thérapie utilisant des molécules ou des anticorps monoclonaux dirigés contre certaines cibles identifiées du processus ou de l'environnement tumoral est un progrès indéniable, même si des effets secondaires non négligeables sont observés.

D'autre part, l'échappement des cellules cancéreuses aux divers systèmes de contrôle à l'origine des métastases ou de récurrences reste mal compris et, face à des échecs thérapeutiques encore trop nombreux, il est nécessaire d'envisager d'autres approches thérapeutiques.

À partir des années 1960, le concept de stimulation du système immunitaire a été appliqué au domaine de la cancérologie en vue d'augmenter la capacité à détruire les cellules cancéreuses, étrangères au soi. Il a suscité de nombreux travaux expérimentaux. Si l'utilisation de bactéries (BCG, corynebactéries...), d'extraits bactériens, d'endotoxine, et de diverses molécules (polyI-polyC...) a pu être prometteur dans des modèles de tumeurs transplantables chez la souris, il a en définitive, trouvé peu d'applications en clinique, à l'exception du BCG dans le cancer de la vessie.

Cependant, parallèlement à ces travaux, l'identification des facteurs impliqués dans l'environnement tumoral pouvant conduire à la destruction des cellules cancéreuses a progressé, ainsi que la mise en évidence des nombreuses cytokines indispensables au fonctionnement du réseau complexe du système immunitaire. Certaines de ces cytokines telles que le TNF, l'IL6, l'IL12, le PDGF ont suscité des espoirs. Cependant, en raison de la toxicité engendrée par leur administration, seules quelques-unes comme l'IL2 et l'interféron ont, pour le moment, un avenir thérapeutique.

Par ailleurs, la mise en évidence de divers antigènes plus ou moins spécifiques résultant du processus de transformation a conduit à rechercher une immunisation (**vaccination thérapeutique**) à l'aide de protéines, de peptides dérivés des antigènes de tumeurs. Ceux-ci sont présentés, dans un certain contexte, par des cellules «professionnelles», les cellules dendritiques, en vue d'induire une activation spécifique de cellules T cytotoxiques. Des résultats encourageants mais inconstants ont été obtenus dans des essais cliniques notamment dans le mélanome (antigènes MAGE, NY-ESO-1). D'autres voies d'approche concernent

d'autres types de tumeurs comme le carcinome à papillomavirus (protéine E7) et les nombreux adénocarcinomes.

Longtemps, chimiothérapie et immunothérapie ont été considérées comme antagonistes en raison de l'immunosuppression induite par la première. Le travail de l'équipe de L. ZITVOGEL à l'IGR présenté dans ce bulletin montre que ce concept doit être révisé à la lumière d'observations sur les effets immunogènes de certaines chimiothérapies sur les cellules cancéreuses, modifiant ainsi, dans certaines conditions, le dialogue singulier entre ces dernières et le système de défense immunitaire. Cette découverte ouvre de nouvelles perspectives thérapeutiques.

Alors que les virus sont à l'origine d'un certain nombre de tumeurs notamment chez la souris et à un moindre degré chez les humains, l'intitulé de l'article « oncovirothérapie » rédigé par l'équipe INSERM nantaise dirigée par M. GRÉGOIRE, associée à celle de F. TANGY à l'Institut Pasteur, peut paraître surprenant. Après une présentation des virus oncolytiques par nature ou après modification génétique, les auteurs présentent les résultats obtenus sur des cellules cancéreuses (ici le mésothéliome) à l'aide d'une souche du virus de la rougeole utilisée en vaccin. La destruction des cellules infectées s'accompagne d'une réponse immunitaire spécifique avec activation de cellules T cytotoxiques. Les auteurs font le point sur certains essais cliniques dans cette thérapie qui ne se veut pas exclusive.

Des progrès indéniables ont été apportés dans la lutte contre la prolifération anarchique des cellules cancéreuses. La **prévention par la vaccination**, dans certains cas, il est vrai encore limitée, a déjà fait ses preuves dans les conséquences de l'infection par le virus de l'hépatite B. Elle est désormais également envisageable dans le domaine des papillomavirus. Ici, c'est la production d'anticorps dirigés contre les antigènes de surface du virus qui s'oppose à l'infection responsable du déclenchement du processus tumoral. Le Docteur J. MONSONEGO a bien voulu apporter sa contribution de clinicien sur ce sujet d'actualité qu'il a développé lors de la réunion de régionalisation de l'AAEIP qui s'est tenue récemment à Dijon.

Chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie classique restent les premières voies d'approche thérapeutique de cette maladie dans laquelle la rupture dans un tissu du fragile équilibre « prolifération *versus* différenciation », menace l'organisme dans son entier. Les multiples chemins de la thérapie ciblée restent certainement à explorer et à développer comme doivent l'être les nouvelles perspectives présentées dans ce bulletin. De plus, il est nécessaire de mettre en oeuvre tous les moyens de prévention et de rechercher les facteurs de l'environnement qui peuvent avoir une part de responsabilité dans une maladie qui ne régresse pas.

VIROTHÉRAPIE ET CANCER

Nicolas BOISGERAULT¹, Frédéric TANGY², Marc GREGOIRE^{1,3}

Centre de Recherche en Cancérologie, Nantes
et Institut Pasteur, Paris

RÉSUMÉ

Malgré des avancées constantes dans le domaine de la cancérologie, les traitements conventionnels par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie restent encore inefficaces vis-à-vis de nombreux cancers. L'oncovirothérapie, i.e. l'utilisation de virus réplicatifs ciblant spécifiquement les cellules tumorales, ouvre de nouvelles perspectives pour une meilleure prise en charge de ces pathologies. Certains virus présentent en effet naturellement un tropisme préférentiel pour les cellules tumorales ; d'autres sont modifiables génétiquement pour présenter de telles propriétés. Plusieurs de ces virus ont déjà fait l'objet d'études précliniques et cliniques dans différents modèles tumoraux ; ces travaux rapportent des résultats encourageants et confirment l'intérêt grandissant porté à la virothérapie. Les défis à venir seront de garantir l'efficacité et la sécurité d'utilisation des virus oncolytiques afin que la virothérapie des cancers devienne à moyen terme une stratégie thérapeutique alternative sérieuse pour lutter contre cette maladie.

INTRODUCTION

L'amélioration continue des traitements conventionnels en cancérologie (chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie) permet des avancées constantes dans la lutte contre les cancers. Néanmoins, chez certains patients, et plus généralement pour certains types de cancers, ces modes de thérapie peuvent se révéler inefficaces. Le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques apparaît dès lors essentiel afin d'améliorer la prise en charge de ces pathologies. Ainsi, au cours de ces dernières années certains groupes se sont par exemple focalisés sur l'influence du micro-environnement tumoral (développement d'agents anti-angiogéniques, rôle de la matrice extracellulaire, ...) [9] ou sur la mise en place de protocoles d'immunothérapie anti-tumorale (injection de lymphocytes T, de cellules dendritiques, de cytokines, ...) [19].

La virothérapie des cancers, ou oncovirothérapie, apparaît depuis peu comme une alternative crédible aux traitements conventionnels et ce, en partie grâce à de meilleures connaissances sur les virus et sur la production de vecteurs viraux recombinants utilisables en thérapie génique. Pourtant, des observations faites dès les années 1950 avaient déjà montré l'implication de certains virus dans des cas spectaculaires d'éradication de tumeurs [2]. L'utilisation de virus réplicatifs en tant qu'agents thérapeutiques anti-tumoraux (virus oncolytiques) repose sur l'observation que certains virus se répliquent de façon préférentielle dans les cellules tumorales, les cellules normales non transformées restant par contre peu ou pas sensibles à l'infection. Ces virus exploitent en fait certaines aberrations cellulaires apparues au cours de la transformation tumorale, des aberrations qui peuvent par exemple affecter l'expression de molécules de surface utilisées comme récepteurs d'entrée ou les mécanismes de la réponse antivirale dont la voie interféron. Ces mécanismes de défense

étant par contre fonctionnels au sein des cellules normales, celles-ci restent donc théoriquement plus résistantes aux infections [3].

Les virus oncolytiques sont soit des virus ayant une **capacité naturelle à se répliquer** préférentiellement dans les cellules tumorales parce qu'ils ont été adaptés à la culture sur ce type de cellules, soit des **virus modifiés génétiquement** pour détenir cette propriété. Les modifications génétiques servent en premier lieu à améliorer la spécificité des virus vis-à-vis des cellules tumorales, en ciblant une molécule de surface particulière, en délétant certains gènes viraux nécessaires à la réplication dans les cellules saines, ou en utilisant des promoteurs viraux activables uniquement dans les cellules tumorales [12]. La modification des virus peut aussi servir à optimiser leur cytotoxicité en y insérant par exemple des gènes comme celui de la thymidine-kinase, ou à activer une réponse immunitaire avec des gènes codant pour des cytokines (IL-4, IL-12, GM-CSF, ...). Les virus de la famille herpès (HSV), le virus de la rougeole (*measles virus*, MV), ou le *vesicular stomatitis virus* (VSV) sont ainsi capables d'exprimer de tels gènes additionnels au sein de leur génome, sans que ces modifications soient un obstacle à leur réplication et à leur activité oncolytique [18].

De nombreuses études *in vitro* ont déjà montré l'efficacité potentielle de plusieurs virus oncolytiques. Certaines études cliniques de phases I et II apportent aussi des résultats encourageants. Ces différents travaux, dont quelques-uns sont détaillés ci-dessous, confirment l'intérêt des virus oncolytiques et de leur utilisation future dans des protocoles de virothérapie anti-tumorale.

1. LES PRINCIPAUX VIRUS ONCOLYTIQUES

Parmi les différents virus oncolytiques ayant fait l'objet d'études préliminaires, un grand nombre appartient à la famille des virus à ARN [18]. Cette famille de virus présente un intérêt tout particulier du fait de la formation d'ARN double brin au cours

¹ Centre de Recherche en Cancérologie, Inserm U892, Nantes

² Institut Pasteur, CNRS URA3015, Paris

³ Correspondance : Marc GREGOIRE, Centre de Recherche en Cancérologie Nantes-Angers, Inserm U892, Institut de Biologie, 9, quai Moncoussu, 44093, Nantes Cedex. Tél. 02 40 08 41 50, télécopie : 02 40 08 40 82 ; courriel : marc.gregoire@nantes.inserm.fr

du cycle de réplication. Ainsi, au sein de la cellule infectée, les molécules d'ARN double brin peuvent activer la protéine kinase PKR qui, d'une part, active l'apoptose et autorise la propagation du virus à l'extérieur des cellules infectées et, d'autre part, induit la production d'interféron de type I qui déclenche la mise en place des défenses antivirales chez les cellules adjacentes. Les déficiences au niveau de ces mécanismes antiviraux dans les cellules tumorales expliquent ainsi le tropisme préférentiel des virus à ARN pour les cellules cancéreuses et donc leur potentiel de virus oncolytique [3].

Le *Newcastle Disease Virus* (NDV), le *Vesicular Stomatitis Virus* (VSV) et le virus de la rougeole (MV) sont parmi les virus oncolytiques à ARN les plus étudiés. Il a ainsi été montré que des souches répliquatives atténuées de ces virus sont effectivement capables d'infecter efficacement et préférentiellement des cellules tumorales humaines *in vitro*, mais aussi *in vivo* dans des modèles de xénogreffes chez des souris *nude* athymiques [18]. Concernant les études cliniques, un essai de phase I utilisant la souche atténuée PV701 du virus NDV chez des patients atteints de différents cancers solides avancés a montré des résultats très encourageants, dont plusieurs cas de rémissions complètes ou partielles, seulement accompagnées d'effets secondaires légers (états grippaux, virémies transitoires dans les urines, ...) [13] ; la phase II de cet essai est en cours. D'autres virus à ARN présentent aussi des propriétés oncolytiques potentielles (réovirus, virus des oreillons, poliovirus, virus Influenza, ...) mais leur utilisation ne sera pas développée ici.

Outre les virus à ARN, certains virus à ADN présentent aussi des propriétés oncolytiques. C'est, par exemple, le cas des virus de la famille herpès (HSV), dont certains membres font l'objet d'essais cliniques de phases I et II [21], ou de certains adénovirus comme l'ONYX-015, modifié génétiquement pour se répliquer préférentiellement dans les cellules déficientes pour la protéine p53. Les nombreuses études cliniques utilisant le virus ONYX-015 montrent des résultats très concluants, notamment dans un essai mis en place chez des patients atteints de cancer à cellules squameuses de la région de la tête et du cou (*Squamous Cell Cancer of the Head and Neck region* : SCCHN) : 7 patients sur 12 ayant une protéine p53 mutée présentaient des réponses cliniques partielles, contre 0 sur 7 pour les patients avec une protéine p53 sauvage [16]. Dans cette liste non exhaustive des virus à ADN oncolytiques, on se doit de citer le virus de la vaccine qui fait lui aussi l'objet de plusieurs études [20].

Il faut noter que, contrairement à de nombreux virus oncolytiques à ARN, les virus à ADN sont rarement des virus présentant des propriétés oncolytiques directes. Il est donc généralement nécessaire de les modifier afin d'améliorer leur spécificité vis-à-vis des cellules tumorales ou de les utiliser comme vecteurs viraux oncolytiques. Dans le cas du HSV, des vecteurs intégrant des gènes cytotoxiques (thymidine-kinase) ou codant pour des molécules activatrices de la réponse immunitaire (interleukine 2, GM-CSF, ...) sont par exemple utilisés.

2. LE VIRUS DE LA ROUGEOLE (MV)

La diversité de virus possédant des propriétés oncolytiques ouvre des perspectives intéressantes dans l'optique de répondre de façon adaptée aux différents types de cancers. Cependant,

certains de ces virus présentent des caractéristiques leur offrant un spectre d'action potentiellement plus large que d'autres. C'est par exemple le cas de certaines souches vaccinales du virus de la rougeole (Fig. 1) qui présentent naturellement un tropisme préférentiel pour une grande diversité de cellules tumorales [15].

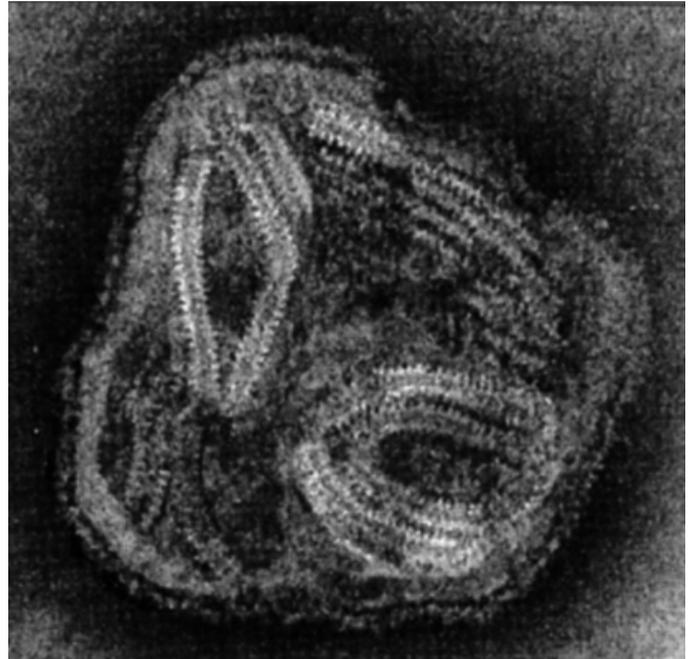


Figure 1. Le virus de la rougeole.

Image obtenue par microscopie électronique à transmission.

Le vaccin vivant atténué contre la rougeole est un des vaccins humains les plus efficaces et les plus sûrs. Il a été administré à des centaines de millions d'enfants depuis la fin des années 60. Les campagnes de vaccination sont très efficaces pour contrôler la rougeole dans les pays développés. Adaptées à la culture cellulaire *in vitro*, les souches vaccinales atténuées du virus MV dérivées de la souche Edmonston utilisent deux récepteurs distincts pour entrer dans les cellules cibles : d'une part, elles ont conservé le récepteur partagé avec la souche sauvage du virus MV, la molécule SLAM (*Single Activated Lymphocyte Molecule*) exprimée principalement à la surface des cellules immunitaires, mais elles ont également acquis la capacité d'utiliser la molécule CD46 [4]. CD46 est une protéine membranaire de régulation du complément, permettant aux cellules de se protéger de ses attaques en participant à l'inactivation des composants C3b et C4b. Or, cette molécule est surexprimée dans de nombreux types de tumeurs, la protection contre les attaques du complément conférant à ces cellules un avantage sélectif [7]. Ainsi, parallèlement à leur résistance vis-à-vis du complément, les cellules tumorales surexprimant CD46 deviennent aussi plus susceptibles aux infections par les souches vaccinales de MV. Plusieurs études ont ainsi montré que des cellules tumorales dérivées de myélome, de gliome, de glioblastome, de carcinome ovarien ou de cancer du sein étaient plus susceptibles à l'infection par les souches vaccinales de MV que les cellules des tissus sains [14].

Après son entrée dans le cytoplasme, le virus MV induit la fusion des cellules infectées avec les cellules environnantes, provoquant ainsi la formation de cellules multinucléées (syncytia). Ce processus aboutit *in fine* au déclenchement de l'apoptose dans les cellules infectées, permettant alors la libération des nouveaux virus dans le milieu extracellulaire [5]. Les souches vaccinales du virus MV sont ainsi capables de cibler spécifiquement et de lyser efficacement les cellules tumorales.

Enfin, le virus MV présente l'avantage d'être génétiquement stable, et des cas de réversion de souches vaccinales vers des formes pathogènes n'ont jamais été observés. Ainsi, du fait de sa faible fréquence de mutation d'une part, et de l'utilisation de souches vaccinales atténuées d'autre part, le virus MV présente une certaine sécurité dans le cadre d'applications à des protocoles thérapeutiques futurs. L'ensemble de ces caractéristiques fait du virus MV un virus oncolytique prometteur pour une utilisation en oncovirothérapie.

3. VIROTHÉRAPIE DU MÉSOTHÉLIOME PAR LE VIRUS DE LA ROUGEOLE

Le mésothéliome pleural malin (MPM) est un cancer agressif qui se distingue par sa résistance aux traitements anticancéreux classiques par chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie. La médiane de survie pour les patients atteints de cette pathologie est constamment inférieure à 12 mois à compter du diagnostic. Ce cancer est généralement localisé, avec une propagation des cellules tumorales limitée à la cavité pleurale et de rares cas de métastases à distance [10]. Ces caractéristiques font du MPM un candidat potentiel à une virothérapie anti-tumorale locale.

Dans un travail que nous avons récemment publié [8], nous avons montré que la majorité des lignées de mésothéliome dont nous disposons présentait une surexpression de la molécule de surface CD46, indiquant ainsi une susceptibilité accrue des cellules de mésothéliome à l'infection par les souches vaccinales du virus MV. En effet, nous avons observé que la surexpression de CD46 était corrélée à une forte efficacité d'infection de ces cellules par la souche vaccinale Schwarz du virus MV. Au contraire, les cellules normales non transformées exprimant un niveau basal de CD46 restaient peu ou pas sensibles à l'infection, confirmant ainsi le caractère oncolytique de cette souche virale. Comme attendu, les cellules tumorales infectées forment des syncytia (Fig. II) puis meurent par apoptose.

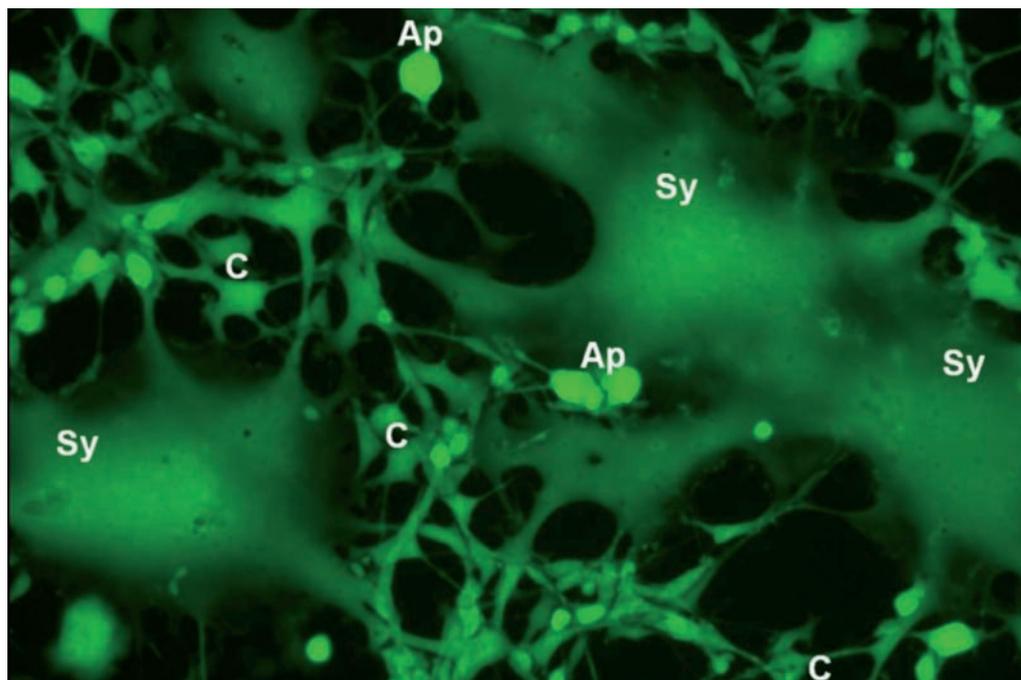


Figure II. Cellules de mésothéliome infectées par le virus de la rougeole. Les cellules de mésothéliome sont infectées par un virus de la rougeole (souche atténuée Schwarz) recombinant pour la protéine fluorescente GFP, puis observées par microscopie à fluorescence 72h post-infection. L'infection provoque la fusion des cellules infectées (cellules vertes, C), induisant ainsi la formation de cellules multinucléées (syncytia, Sy). Ce processus aboutit *in fine* à l'apoptose des cellules infectées (Ap).

Dans ce même travail, nous avons également montré que l'infection de cellules de mésothéliome par la souche Schwarz du virus MV induisait la production de molécules immunogènes au sein de ces cellules, notamment de la protéine de stress *Heat Shock Protein 70* (HSP70) connue comme molécule activatrice des cellules dendritiques (DC).

Ainsi, nous avons montré que la phagocytose de cellules apoptotiques infectées de MPM par des DC immatures humaines induit la maturation spontanée de ces DC, celles-ci devenant alors capables d'activer une réponse lymphocytaire T CD8+ spécifique d'antigène tumoral : dans notre étude, la mésothéline.

Ces résultats montrent que le virus de la rougeole, outre ses **propriétés oncolytiques directes**, est capable d'initier la mise en place d'une **réponse immunitaire spécifique** dirigée contre les antigènes de mésothéliome, renforçant ainsi l'intérêt particulier porté sur le virus MV en tant qu'agent anti-tumoral.

Ainsi, outre la cytotoxicité directe du virus vis-à-vis des cellules infectées, les propriétés anti-tumorales du virus seraient aussi en partie dues à la réponse immune développée contre les antigènes de la tumeur.

Dans cette optique, nous avons montré récemment que la libération de la molécule HMGB1 (*High-Mobility Group Box 1*) par les cellules infectées pourrait jouer un rôle prépondérant dans l'activation d'une réponse immunitaire anti-tumorale⁴, HMGB1 ayant été décrite comme essentielle pour activer efficacement le système immunitaire, notamment les cellules dendritiques, contre des cellules en état de mort cellulaire [1].

⁴ Manuscrit en préparation

Les propriétés immunogènes de certains virus cellulaires permettraient ainsi une meilleure efficacité des traitements par virothérapie à court terme, mais aussi à long terme par la mise en place d'une mémoire immunitaire contre les antigènes tumoraux.

4. ÉTUDES CLINIQUES PAR ONCO-VIROTHÉRAPIE

Bien que de nombreux travaux permettent d'envisager un avenir prometteur pour la virothérapie en tant que traitement anti-cancer, il est probable que ce mode de thérapie devra sans doute être utilisé dans un premier temps comme thérapie adjuvante aux traitements anti-tumoraux classiques.

L'adénovirus ONYX-015 a ainsi déjà fait l'objet d'un essai combiné avec le cis-platine et le 5-fluorouracile où il était observé, chez des patients atteints de SCCHN⁵, un taux de réponse plus élevé que pour les patients uniquement traités par chimiothérapie [11]. D'autres protocoles d'essai combinant des traitements par radiothérapie ou chimiothérapie et l'utilisation de virus de la famille HSV ont par ailleurs montré que les radiations ou certaines molécules amélioraient l'activité anti-tumorale des virus HSV dans différents modèles de tumeurs [17].

Concernant le virus de la rougeole, plusieurs essais cliniques sont actuellement en cours à la *Mayo Clinic* de Rochester (Minnesota, États-Unis), en particulier sur le glioblastome, le myélome multiple et les cancers ovariens. L'ensemble de ces exemples démontre l'intérêt d'inclure à moyen terme la virothérapie dans les combinaisons des différents modes de thérapie anticancéreuse.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les virus oncolytiques doivent présenter trois caractéristiques principales. Tout d'abord, ils doivent être évidemment capables de cibler spécifiquement les cellules tumorales, les cellules saines devant elles être plus résistantes à l'infection. Ces virus doivent aussi posséder une fonction lytique, naturelle ou acquise par l'insertion d'un gène toxique, afin de détruire les cellules tumorales infectées et ainsi d'éradiquer à terme une tumeur. Enfin, l'utilisation de ces virus dans un contexte thérapeutique nécessite de garantir leur sécurité, d'une part en choisissant des virus stables génétiquement mais aussi en améliorant si besoin leur spécificité pour les cellules tumorales. En plus de ces caractéristiques de base, plusieurs travaux suggèrent qu'un

virus oncolytique « idéal » doit aussi être capable de favoriser l'induction d'une réponse immunitaire dirigée spécifiquement contre les cellules tumorales [6].

Il reste encore plusieurs points à optimiser afin de définir au mieux la place qu'occupera dans le futur la virothérapie dans la lutte contre les cancers. Le défi majeur reste de sécuriser l'utilisation des virus oncolytiques dans le cadre clinique, en essayant d'améliorer au maximum leur spécificité vis-à-vis des cellules tumorales.

Les virus présentant naturellement ces capacités ouvrent la voie de la virothérapie anti-tumorale, et les avancées permanentes dans le domaine des vecteurs viraux recombinants devraient permettre à court terme d'envisager de nouvelles perspectives afin de répondre au mieux à la diversité des pathologies cancéreuses. Par ses propriétés intrinsèques, le vaccin MV apparaît ainsi comme l'un des plus prometteurs pour l'avenir de la virothérapie des cancers.

MOTS-CLÉS : Cancers ; virus oncolytiques ; virothérapie ; rougeole

KEYWORDS: Cancers ; oncolytic viruses ; virotherapy ; measles

ABSTRACT

VIROTHErapy AND CANCER

Despite permanent improvements in cancer research, conventional treatments such as surgery, chemotherapy or radiotherapy remain inefficient against numerous cancers. Oncovirotherapy, i.e. the use of replication-competent viruses that specifically target tumor cells, brings interesting outlooks to better manage these pathologies. Indeed, some viruses naturally exhibit a preferential tropism for tumor cells; others are genetically engineered to hold these properties. Some of these viruses have yet been tested in preclinical and clinical studies on different cancer models; these works bring hopeful results and confirm the growing interest in oncovirotherapy. Future challenges will be to assure efficiency and safety of oncolytic viruses, thereby allowing cancer virotherapy to become an alternative mid-term therapeutic strategy.

⁵ SCCHN : Squamous Cell Cancer of the Head and Neck region

BIBLIOGRAPHIE

1. BIANCHI ME and MANFREDI AA. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein at the crossroads between innate and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2007, **220**, 35-46.
2. BIERMAN HR, HAMMON WM, EDDIE BU *et al.* The effect of virus and bacterial infections on neoplastic diseases. *Cancer Res.* 1950, **10**, 203-204.
3. CHIOCCA EA. Oncolytic viruses. *Nat Rev Cancer.* 2002, **2**, 938-950.
4. DHIMAN N, JACOBSON RM, and POLAND GA. Measles virus receptors: SLAM and CD46. *Rev Med Virol.* 2004, **14**, 217-229.
5. ESOLEN LM, PARK SW, HARDWICK JM *et al.* Apoptosis as a cause of death in measles virus-infected cells. *J Virol.* 1995, **69**, 3955-3958.
6. FIELDING AK. Measles as a potential oncolytic virus. *Rev Med Virol.* 2005, **15**, 135-142.
7. FISHELSON Z, DONIN N, ZELL S *et al.* Obstacles to cancer immunotherapy: expression of membrane complement regulatory proteins (mCRPs) in tumors. *Mol Immunol.* 2003, **40**, 109-123.
8. GAUVRIT A, BRANDLER S, SAPEDE-PEROZ C *et al.* Measles virus induces oncolysis of mesothelioma cells and allows dendritic cells to cross-prime tumor-specific CD8 response. *Cancer Res.* 2008, **68**, 4882-4892.
9. HANNA E, QUICK J, and LIBUTTI SK. The tumour microenvironment: a novel target for cancer therapy. *Oral Dis.* 2008.
10. HOOGSTEDEN HC, LANGERAK AW, VAN DER KWAST TH *et al.* Malignant pleural mesothelioma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 1997, **25**, 97-126.
11. KHURI FR, NEMUNAITIS J, GANLY I *et al.* a controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nat Med.* 2000, **6**, 879-885.
12. LIN E and NEMUNAITIS J. Oncolytic viral therapies. *Cancer Gene Ther.* 2004, **11**, 643-664.
13. LORENCE RM, PECORA AL, MAJOR PP *et al.* Overview of phase I studies of intravenous administration of PV701, an oncolytic virus. *Curr Opin Mol Ther.* 2003, **5**, 618-624.
14. MCDONALD CJ, ERLICHMAN C, INGLE JN *et al.* A measles virus vaccine strain derivative as a novel oncolytic agent against breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2006, **99**, 177-184.
15. NAKAMURA T and RUSSELL SJ. Oncolytic measles viruses for cancer therapy. *Expert Opin Biol Ther.* 2004, **4**, 1685-1692.
16. NEMUNAITIS J, KHURI F, GANLY I *et al.* Phase II trial of intratumoral administration of ONYX-015, a replication-selective adenovirus, in patients with refractory head and neck cancer. *J Clin Oncol.* 2001, **19**, 289-298.
17. POST DE, FULCI G, CHIOCCA EA *et al.* Replicative oncolytic herpes simplex viruses in combination cancer therapies. *Curr Gene Ther.* 2004, **4**, 41-51.
18. RUSSELL SJ. RNA viruses as virotherapy agents. *Cancer Gene Ther.* 2002, **9**, 961-966.
19. SCHUSTER M, NECHANSKY A, and KIRCHEIS R. Cancer immunotherapy. *Biotechnol J.* 2006, **1**, 138-147.
20. THORNE SH, HWANG TH, and KIRN DH. Vaccinia virus and oncolytic virotherapy of cancer. *Curr Opin Mol Ther.* 2005, **7**, 359-365.
21. VARGHESE S and RABKIN SD. Oncolytic herpes simplex virus vectors for cancer virotherapy. *Cancer Gene Ther.* 2002, **9**, 967-978.

MUSÉE PASTEUR

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

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

Ce sont des cadeaux très appréciés par vos collègues étrangers.

Pensez à vous en munir lors de vos déplacements.

Ouverture au public :

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

Tél. 01 45 68 82 82. Courriel : a.perrot@pasteur.fr

IMPORTANCE DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE ANTI-TUMORALE DANS LE SUCCÈS THÉRAPEUTIQUE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Laetitia AYMERIC et Laurence ZITVOGEL
Institut Gustave Roussy, Villejuif¹

RÉSUMÉ

Le traitement du cancer se décline principalement autour de quatre stratégies : la chirurgie, la radiothérapie, la chimiothérapie et l'hormonothérapie. Souvent, ces thérapies visent à détruire directement les cellules cancéreuses. Récemment, l'importance de l'environnement tumoral, et notamment du système immunitaire dans le contrôle du développement des tumeurs a été mise en évidence. Ceci suggère de nouvelles pistes thérapeutiques en immunothérapie, fondées sur l'utilisation des propres défenses immunitaires du patient pour détruire les cellules tumorales. Nos travaux ont notamment révélé que certaines chimiothérapies induisaient une mort cellulaire immunogène permettant le développement d'une réponse lymphocytaire T anti-tumorale spécifique. Ainsi, les effets de certains agents cytotoxiques anti-cancéreux sont largement dépendants du système immunitaire. Nos travaux ont élucidé une partie des mécanismes moléculaires mis en jeu dans ces phénomènes. Ainsi, les cellules tumorales soumises à une chimiothérapie immunogène exposent à leur surface la calréticuline, une protéine du réticulum endoplasmique, ce qui permet leur reconnaissance et leur phagocytose par les cellules dendritiques. De plus, les cellules tumorales mourantes libèrent l'alarmine HMGB1 qui se lie au récepteur TLR4 sur les cellules dendritiques et permet l'apprêtement des antigènes tumoraux et l'activation des lymphocytes T spécifiques. Chez l'Homme, nous avons analysé l'impact d'un polymorphisme de TLR4 lié à une diminution de son affinité pour HMGB1. La présence de ce polymorphisme est associée à l'apparition plus fréquente de métastases chez des patientes atteintes de cancer du sein et traitées par les anthracyclines. Ces travaux permettent d'envisager avec espoir des solutions thérapeutiques combinant chimiothérapie et immunothérapie.

INTRODUCTION

Malgré les nombreux progrès dans les techniques de diagnostic et la prise en charge des patients, le cancer est devenu la première cause de mortalité en France. Ce constat montre l'importance de proposer de nouvelles solutions thérapeutiques, tout en s'interrogeant sur les moyens d'améliorer l'efficacité des traitements classiques que sont la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie. Un des obstacles au succès de ces thérapies conventionnelles est la persistance de cellules tumorales non éradiquées qui peuvent être à l'origine de rechutes ultérieures. L'élimination de cette maladie résiduelle est donc devenue un défi majeur et doit faire appel à des thérapies innovantes comme l'immunothérapie. Le système immunitaire est en effet capable de détruire les cellules tumorales et pourrait donc être utilisé [28]. L'étude des interactions entre les traitements classiques et le système immunitaire est donc essentielle pour proposer de nouvelles pistes thérapeutiques.

1. SYSTÈME IMMUNITAIRE ET CANCER

Selon le concept d'immunosurveillance anti-tumorale, le système immunitaire peut reconnaître et détruire les cellules cancéreuses avant que celles-ci ne se développent en tumeurs malignes [9]. Ce concept s'appuie sur de nombreuses données expérimentales et cliniques. Chez l'Homme, des données épidémiologiques montrent notamment que des patients immunodéprimés sont plus sujets au développement de cancer que les individus immunocompétents [21]. Par ailleurs, de nombreuses données montrent que des patients atteints de cancer développent

une réponse immunitaire anti-tumorale [26]. La présence de lymphocytes T, NK et NKT² au sein de la tumeur est souvent associée à un bon pronostic [29]. À la suite de ces observations, de nombreux protocoles d'immunothérapie, visant à stimuler directement ou indirectement les réponses immunitaires anti-tumorales, ont été testés. Classiquement, les patients reçoivent des molécules activant le système immunitaire, comme des cytokines, ou bien directement des cellules immunitaires – lymphocytes T, cellules dendritiques – préalablement activées *ex vivo* contre les antigènes tumoraux [5, 10]. Malgré l'enthousiasme théorique suscité par ces protocoles, des obstacles pratiques n'ont pas permis d'obtenir l'efficacité escomptée. En effet, une des caractéristiques des tumeurs malignes est d'échapper au système immunitaire. Les cellules tumorales peuvent présenter une diminution d'expression des molécules de CMH I par exemple [18, 23], ou induire, par la sécrétion de facteurs solubles, le recrutement ou la différenciation de cellules immunorégulatrices [25]. Le succès de l'immunothérapie semble donc résider dans sa combinaison avec des traitements capables de rompre la tolérance immunitaire induite par la tumeur et de restaurer l'immunogénicité des cellules cancéreuses [27].

2. IMPACTS DIRECTS ET INDIRECTS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE SUR LE SYSTÈME IMMUNITAIRE

2.1. LYMPHODÉPLÉTION ET ACTIVATION LYMPHOCYTAIRE

Les drogues cytotoxiques sont surtout utilisées pour leur effet direct sur les cellules tumorales. Cependant, les effets secondaires de la chimiothérapie sont nombreux, en particulier

¹ Unité INSERM U805 : Immunologie des tumeurs et immunothérapie. Institut Gustave Roussy (+12). 39 rue Camille Desmoulins, 94805 Villejuif.
Courriel : laetitia.aymeric@igr.fr

² NKT : cellule NK portant les marqueurs des cellules NK et un récepteur TCR semi-invariant

sur les cellules à haut taux de renouvellement, comme les cellules immunitaires. La lymphodéplétion induite par certains agents, comme le cyclophosphamide seul ou en combinaison avec le fludarabine [8], a longtemps été considérée comme un obstacle majeur au succès de l'immunochimiothérapie. Cependant, de nombreuses études ont montré qu'une déplétion lymphocytaire augmentait l'efficacité des protocoles d'immunothérapie active consistant à transférer des lymphocytes T autologues préalablement activés *ex vivo* [13]. Les lymphocytes T transférés dans un hôte «lymphodéplété» prolifèrent plus vite et sont plus activés que ceux transférés dans un hôte immunocompétent. Ceci s'explique en partie par la plus grande disponibilité des cytokines qui facilitent la prolifération homéostatique et l'activation des lymphocytes en périphérie, comme l'IL7 ou l'IL15, ainsi que par la diminution du nombre de lymphocytes T régulateurs à la suite de la déplétion lymphocytaire [13]. De plus, il a été montré que la combinaison d'un protocole de vaccination classique et d'un protocole de transfert adoptif de lymphocytes T chez des individus « lymphodéprimés » permettait le développement d'une réponse immunitaire mémoire contre les antigènes du vaccin [18].

2.2. CHIMIOTHÉRAPIES ET EFFET FAVORISATION LES RÉPONSES TH1

Certaines chimiothérapies ont une action positive directe sur les cellules immunitaires. Ainsi, selon une étude clinique sur des patientes atteintes de cancer du sein (stade II et III) [6], les taxanes placicel et docetaxel améliorent la prolifération des lymphocytes T et la cytotoxicité des cellules NK. Par ailleurs, la gemcitabine, un agent qui inhibe la réplication de l'ADN, a elle aussi un effet pro-Th1, en entravant la prolifération des lymphocytes B tout en favorisant l'activation des lymphocytes T [15]. Certains composés ont un effet immunostimulant indirect, par l'élimination des cellules immunorégulatrices. Ceci est le cas du cyclophosphamide à faible dose qui réduit le nombre de lymphocytes T régulateurs [14] et de la gemcitabine qui élimine les cellules myéloïdes suppressives [24].

3. CONSÉQUENCES IMMUNITAIRES DES EFFETS DE LA CHIMIOTHÉRAPIE SUR LES CELLULES TUMORALES

3.1. STRESS CYTOTOXIQUE ET RECONNAISSANCE IMMUNITAIRE

Certaines chimiothérapies induisent un stress cellulaire qui facilite la destruction des cellules tumorales par le système immunitaire. Un stress génotoxique, par exemple, peut aboutir à la surexpression de p53 dans les cellules. Cette molécule induit l'apoptose des cellules de manière intrinsèque, mais elle peut aussi favoriser la destruction des cellules par les effecteurs immunitaires [11]. L'activation de p53 peut en effet entraîner la production de cytokines, comme CCL2³ et l'IL15, qui favorisent le recrutement et l'activation des cellules NK. La présence d'un stress génotoxique peut également activer les protéines ATM⁴ et Chek1⁵ qui induisent, de manière indépendante de p53, l'expression du ligand de NKG2D⁶ à la membrane [11]. Les cellules tumorales stressées pourront alors être reconnues et détruites par les cellules exprimant NKG2D, comme les cellules NK, les lymphocytes T gamma-delta, les cellules NKT et les lymphocytes T

CD8+. De même, le stress cellulaire induit par l'inhibiteur de l'ADN méthyl-transférase, le 5-aza-2'-deoxycytidine, facilite la reconnaissance des cellules tumorales par les lymphocytes T CD8+ en restaurant l'expression des molécules de CMH I et la présentation d'antigènes tumoraux sur les cellules cancéreuses [20].

3.2. STRESS CYTOTOXIQUE ET INDUCTION D'UNE RÉPONSE IMMUNITAIRE SPÉCIFIQUE

3.2.1. Expression membranaire de la calréticuline et phagocytose par les cellules présentatrices d'antigènes

En 1973, SCHWARTZ et GRINGLEY ont comparé l'efficacité thérapeutique de deux composés de la famille des anthracyclines : la **daunorubicine** et la **doxorubicine**, contre les cellules leucémiques murines P-288, *in vitro* et *in vivo* chez des souris DBA/2 [19]. Si l'effet anti prolifératif de la daunorubicine était plus important *in vitro*, l'efficacité de la doxorubicine était supérieure *in vivo*, et ceci dépendait de l'intégrité du système immunitaire de l'hôte. Des études ultérieures ont montré que l'efficacité de la doxorubicine *in vivo* était dépendante des lymphocytes T CD8⁺ et de la présence de cellules dendritiques [7] et donc probablement du développement d'une réponse immunitaire spécifique anti-tumorale. Ces observations ont suscité les nombreux travaux ultérieurs qui ont visé à élucider les bases moléculaires de l'immunogénicité de la mort cellulaire induite par des chimiothérapies comme la doxorubicine.

En 2005, CASARES *et al.* ont montré que l'utilisation d'un inhibiteur de caspases sur les cellules de carcinomes murins CT26 traitées par la doxorubicine supprimait leur immunogénicité. Plus particulièrement, l'inhibition de l'apoptose des CT26 ne permettait plus la phagocytose des corps apoptotiques par les cellules dendritiques [7]. Les bases moléculaires de cette rapide phagocytose, qui intervient effectivement dans les minutes qui suivent l'application de la doxorubicine, ont ensuite été élucidées par Obeid *et al* [17]. Les auteurs ont réalisé une étude à large échelle des protéines exprimées à la membrane de différentes cellules tumorales à la suite de leur exposition à la doxorubicine, et ont identifié la **calréticuline**, une protéine normalement située dans le réticulum endoplasmique, et qui apparaît comme un marqueur membranaire précoce de l'action de la chimiothérapie [2]. Des études fonctionnelles ont confirmé l'importance de l'exposition de la calréticuline pour la phagocytose des cellules mourantes par les cellules dendritiques [17]. En effet, l'inhibition de l'exposition de la calréticuline par des ARN d'interférence, abolit l'immunogénicité des cellules tumorales exposées à la doxorubicine. De même, l'ajout de calréticuline recombinante à la surface de cellules tumorales soumises à des composés cytotoxiques normalement non immunogènes, comme l'étoposide ou la mitomycine C, permet une activation du système immunitaire [16]. Le mécanisme permettant l'exposition de la calréticuline a ensuite été élucidé, et consiste en la phosphorylation du facteur d'initiation de la traduction eIF2a. Des inhibiteurs de la phosphatase qui déphosphoryle ce facteur d'initiation présentent une action anti-tumorale contre des tumeurs étaw blies, en synergie avec des chimiothérapies non immunogènes [17].

3 CCL2 : MCP1 ou *Monocyte Chemoattractant protein 1*

4 ATM : *Ataxia Telangectasia Mutated* (PI3 kinase)

5 Chek1 : sérine/thréonine protéine kinase

6 NKG2D : récepteur-activateur sur cellules NK

3.2.2. Libération d'HMGB1 par les cellules tumorales apoptotiques et présentation antigénique dépendante du TLR4

L'ajout de calréticuline recombinante à la surface de cellules vivantes n'est pas suffisant pour améliorer l'immunogénicité de ces cellules *in vivo* [1]. Ceci amène à penser que des signaux additionnels libérés par les cellules mourantes sont requis pour activer le système immunitaire. En effet, à la suite de l'internalisation des antigènes, les cellules dendritiques doivent recevoir des signaux de danger induisant leur maturation, caractérisée, entre autres, par l'augmentation de leur fonction de présentation d'antigènes. Différents récepteurs sont susceptibles de reconnaître ces signaux, parmi lesquels les récepteurs de la famille des TLR, déjà impliqués dans la reconnaissance des cellules stressées ou endommagées [12]. Ainsi, l'étude de l'implication d'un de ces récepteurs dans la détection d'une mort cellulaire sous l'effet des anthracyclines et oxaliplatine a été entreprise [3] (Fig. 1). Le rôle du TLR4 a alors été identifié, notamment à la suite de l'observation que chez des souris déficientes pour ce récepteur, l'induction d'une réponse immunitaire spécifique par les cellules CT26 traitées à la doxorubicine, est abolie. De plus, l'induction d'une réponse immunitaire mémoire par des cellules tumorales mourantes est également dépendante du TLR4. En effet, chez des souris TLR4^{-/-}, une vaccination par injection de cellules tumorales mourantes n'induit aucune protection contre une injection ultérieure de cellules tumorales vivantes, contrairement à ce qui est observé dans les souris WT. Ces phénomènes ont été observés dans d'autres modèles, par exemple avec les cellules EG7 traitées à l'oxaliplatine ou irradiées, ou avec la lignée MCA 205 traitées à la mitoxanthrone [3].

Les auteurs ont ensuite étudié l'activation du clone lymphocytaire T B3Z, restreint au CMH I, en présence de cellules

dendritiques préalablement incubées avec des cellules tumorales mourantes. Ils ont ainsi pu montrer que les cellules dendritiques d'animaux déficients pour le TLR4 ou pour sa molécule adaptatrice MyD88⁷, n'induisaient pas l'activation du clone lymphocytaire, contrairement aux cellules dendritiques de souris WT [3]. Ces données ont montré l'importance du récepteur TLR4 sur les cellules dendritiques, pour la présentation croisée des corps apoptotiques issus des cellules tumorales. La signalisation en aval du TLR4 aboutit en effet au ralentissement de la fusion entre phagosome et lysosome, ce qui facilite la présentation (croisée) des antigènes [22]. Cette hypothèse a été confirmée dans notre système, notamment suite aux expériences consistant à restaurer les capacités de présentation des cellules dendritiques TLR4^{-/-} par l'ajout de chloroquine, ou de bafilomycine A1, des composés entravant l'acidification lysosomale.

Ceci a aussi été confirmé *in vivo* : en effet, l'administration de chloroquine à des souris TLR4^{-/-} améliorait l'efficacité thérapeutique de la chimiothérapie contre des tumeurs établies [3].

La recherche du ligand du TLR4 produit par les cellules tumorales mourantes a ensuite été entreprise, et a permis de mettre en évidence l'alarmine HMGB1 [3]. Cette molécule, une protéine non histone se liant à la chromatine, est libérée à la suite de dommages cellulaires, comme la nécrose. HMGB1 s'accumule dans le surnageant de différentes lignées cellulaires (EG7, CT26, MCA 205, TS/A) exposées à différents stress cytotoxiques. L'importance de HMGB1 a aussi été montrée *in vivo*, puisque la transfection des cellules mourantes par des ARN d'interférence contre HMGB1 abolit l'induction d'une réponse immunitaire par ces cellules. De plus, la vaccination des souris par l'injection de cellules tumorales mourantes n'est plus efficace si les souris reçoivent de l'anticorps bloquant HMGB1 [3].

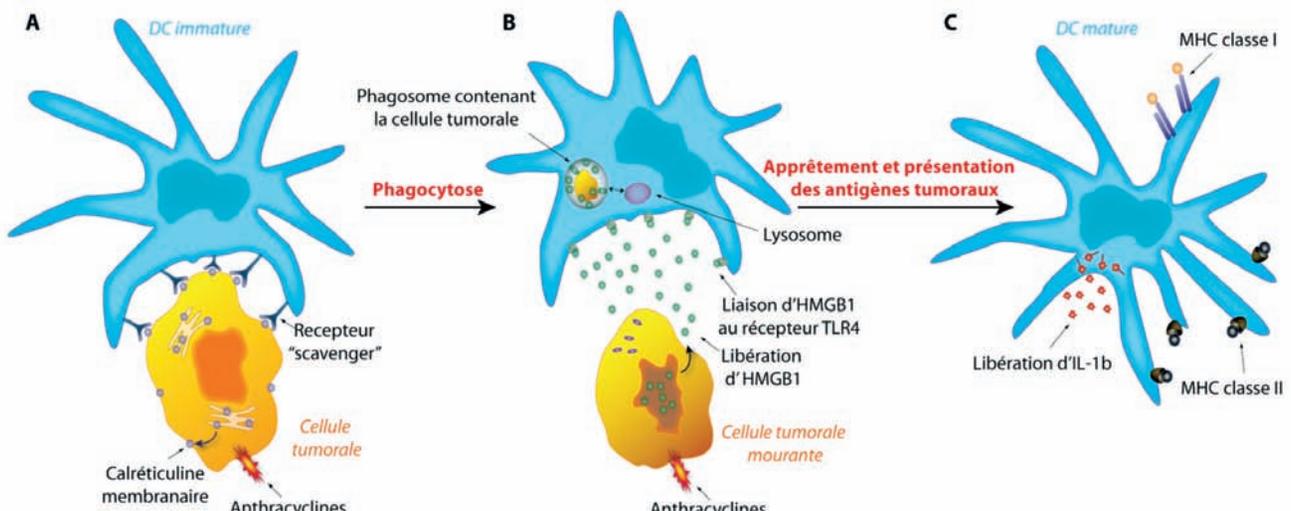


Figure 1. Interaction entre les cellules dendritiques et des cellules tumorales exposées aux anthracyclines. (A) 30 minutes à 1 heure suivant l'exposition des cellules tumorales aux anthracyclines, la calréticuline du réticulum endoplasmique est transportée à la membrane plasmique. Cette molécule est reconnue par un récepteur scavenger encore non identifié sur les cellules dendritiques, ce qui permet la phagocytose des cellules tumorales. D'autres signaux sont nécessaires pour permettre la présentation des antigènes et la maturation des cellules dendritiques. (B) HMGB1 est une protéine non-histone liée à la chromatine qui peut être libérée de la cellule en situation de stress inflammatoire. Cette alarmine est libérée des cellules tumorales exposées aux anthracyclines. HMGB1 se lie au TLR4 sur les cellules dendritiques, ce qui permet de (C) ralentir la fusion entre phagosome et lysosome dans ces cellules, et de faciliter ainsi l'apprêtement et la présentation des antigènes tumoraux. Ce signal induit également une maturation partielle des cellules dendritiques.

⁷ MYD88 : Myeloid differentiation primary response antigen

4. IMMUNOGÉNÉICITÉ DE LA MORT CELLULAIRE ET EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE DE LA CHIMIOTHÉRAPIE : DE LA RECHERCHE À LA CLINIQUE

Ces études chez la souris ont révélé le rôle clé du système immunitaire dans l'efficacité thérapeutique de la chimiothérapie et ouvrent des portes vers une application plus individualisée et plus rationnelle des thérapies classiques. En clinique, le choix d'une chimiothérapie doit s'appuyer sur des caractéristiques propres à la tumeur ainsi que sur des critères immunologiques spécifiques du patient. En effet, l'expression de la calréticuline à la surface des cellules tumorales est dépendante du type de chimiothérapie utilisée ainsi que de la nature des cellules tumorales. Une étude de la capacité des cellules tumorales traitées à exprimer la calréticuline à la suite de la chimiothérapie pourrait permettre de prévoir l'intérêt de combiner un inhibiteur de la phosphatase de eIF2a à la chimiothérapie par exemple [1].

L'étude des paramètres immunitaires du patient a montré l'importance de la voie TLR4/MyD88 activée par l'alarmine HMGB1 dans la réponse aux chimiothérapies de type anthracycline et oxaliplatine chez la souris [3]. Nous avons ensuite cherché à savoir si ceci était applicable à l'Homme. Un polymorphisme du gène *tlr4* touchant le domaine extracellulaire du récepteur est associé à une diminution de réponse au LPS [4]. Des expériences d'immunoprécipitation ont permis de montrer que l'alarmine HMGB1 libérée par les cellules tumorales mourantes se liait beaucoup moins bien au récepteur variant qu'à sa forme classique [3]. Ceci explique pourquoi des cellules dendritiques de donneurs sains, présentant la forme variante du récepteur TLR4, et préalablement incubées avec des cellules de mélanome traitées à l'oxaliplatine, ne sont pas capables d'activer des lymphocytes T CD8⁺ spécifiques de l'antigène tumoral Mart1. Au contraire, les cellules dendritiques de volontaires sains présentant la forme classique du récepteur sont capables d'effectuer cette présentation croisée, et ce, de manière dépendante d'HMGB1 [3]. L'importance de ce polymorphisme dans la réponse à la chimiothérapie a ensuite été évaluée lors d'une étude rétrospective. Nous avons analysé la survie sans récurrence à distance de 280 patientes ayant un cancer du sein sporadique, avec envahissement ganglionnaire, non métastatique, traitées par chirurgie puis chimiothérapie de type anthracyclines, en fonction de leur allèle *tlr4*. Cinq ans après la chirurgie, la fréquence de métastases était plus importante dans le groupe de patientes présentant la forme variante du récepteur. De plus, une proportion plus élevée de patientes sans métastases a été observée chez les patientes avec la forme classique du récepteur [3]. Ainsi, ce polymorphisme spécifique du récepteur TLR4, caractérisé par un déficit fonctionnel lié à une plus faible capacité de liaison d'HMGB1, est un facteur prédictif de la réponse à la chimiothérapie de type anthracycline chez l'Homme.

CONCLUSION

Différents aspects doivent être pris en compte dans le choix des traitements combinant chimio- et immuno-thérapie. Il est d'abord crucial de limiter l'usage de composés immunosuppresseurs. Ainsi, la prescription de glucocorticoïdes, fortement immunosuppresseurs, pour lutter contre les vomissements causés

par la chimiothérapie, devrait être reconsidérée. Des composés visant au contraire à favoriser l'activation du système immunitaire doivent être utilisés en priorité. Les suivis par « immunomonitoring » sur des patients recevant des chimiothérapies diverses permettront d'évaluer en détails, et de manière systématique, l'impact des différents agents cytotoxiques sur le système immunitaire. Les stratégies thérapeutiques doivent aussi chercher à restaurer l'immunogénéicité des cellules tumorales établies. Ainsi, une étude exhaustive des agents cytotoxiques induisant un stress cellulaire immunogène est à entreprendre. De même, l'étude de composés permettant de rendre immunogène un processus de mort non immunogène, est à envisager, comme par exemple l'usage de calréticuline recombinante. Enfin, l'étude des acteurs immunitaires impliqués dans la réponse à différents stress cellulaires induits par différentes chimiothérapies est indispensable afin de prévoir et éventuellement corriger les déficits immunitaires propres au patient. Par exemple, la déficience dans la réponse à HMGB1 chez des sujets présentant le polymorphisme de *tlr4* pourrait être compensée par l'utilisation de chloroquine.

MOTS-CLÉS : Apoptose, Chimiothérapie, Immunité innée, Cellules dendritiques.

KEYWORDS: Apoptosis, Chemotherapy, Innate Immunity, Dendritic Cells.

ABSTRACT

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF ANTICANCER CHEMOTHERAPY

The treatment of cancer is based of four main strategies: surgery, radiotherapy, chemotherapy and hormonotherapy. In most cases the treatment aims at directly killing or removing the cancer cells. The recent discovery that the immune system could prevent cancer development has aroused interest in cancer immunotherapy. In our laboratory, we showed that the efficiency of some chemotherapies was largely dependent on the immune system of the host, because they were inducing an immunogenic cell death. We then elucidated some of the molecular mechanisms of this immunogenic cell death. We found that dying tumor cells were expressing the endoplasmic reticulum-resident protein calreticulum on the plasma membrane, which allowed their phagocytosis by dendritic cells. The alarmin, HMGB1, was also released from dying cells and could act through the TLR4 present on dendritic cells to promote tumor antigen presentation and T lymphocytes activation. We then studied a human polymorphism of the TLR4 gene linked to a decrease affinity for HMGB1. We found that breast cancer patients bearing a loss of function mutation of the TLR4 receptor and treated with anthracyclins had a shorter disease free survival time. We think that these results may help to find new anti-cancer therapeutic solutions based on the combination of chemo- and immuno-therapy.

BIBLIOGRAPHIE

1. APETOH L, MIGNOT G, PANARETAKIS T *et al.* *Trends Mol Med.* 2008, 14, 141-51.
2. APETOH L, OBEID M, TESNIERE A. *Cancer Genomics Proteomics.* 2007, 4, 65-70.
3. APETOH L *et al.* *Nat. Med.* 2007, 13, 1050-1059.
4. ARBOUR NC *et al.* *Nat. Genet.* 2000, 25, 187-191.
5. BANCHEREAU J & PALUCKA AK. *Nat Rev Immunol* 2005, 5, 296-306.
6. CARSON WE 3RD, SHAPIRO CL, CRESPIAN TR *et al.* *Clin Cancer Res.* 2004, 10, 3401-9.
7. CASARES N *et al.* *J. Exp. Med.* 2005, 202, 1691-1701.
8. DUDLEY ME, WUNDERLICH JR, ROBBINS PF *et al.* *Science.* 2002, 298, 850-4.
9. DUNN GP, BRUCE AT, IKEDA H *et al.* *Nature Immunology.* 2002, 3, 991-8.
10. DUTCHER J *et al.* *Med Oncol.* 2001, 18, 209-219.
11. GASSER S, ORSULIC S, BROWN EJ *et al.* *Nature.* 2005, 436, 1186-1190.
12. MARSHAK-ROTHSTEIN A. *Nat. Rev. Immunol.* 2006, 6, 823-835.
13. MURANSKI P, BONI A, WRZESINSKI C *et al.* *Nat Clin Pract Oncol.* 2006, 3, 668-681.
14. NORTH RJ. *J Exp Med.* 1982, 155, 1063-1074.
15. NOWAK AK, ROBINSON BW, LAKE RA. *Cancer Res.* 2002, 62, 2353-8.
16. OBEID M, PANARETAKIS T, TESNIERE A *et al.* *Cancer Res.* 2007, 67, 7941-4.
17. OBEID M, TESNIERE A, GHIRINGHELLI F *et al.* *Nat Med.* 2007, 13, 54-61.
18. RAPOPORT AP, STADTMAUER EA, AQUI N *et al.* *Nat Med.* 2005, 11, 1162-3.
19. SCHWARTZ H.S., GRINDEY G.B. *Cancer Res.* 1973, 33, 1837-1844.
20. SERRANO A, TANZARELLA S, LIONELLO I *et al.* *Int J Cancer.* 2001, 94, 243-51.
21. SHEIL A. *World J Surg* 1986, 10, 389-96.
22. SHIRATSUCHI A *et al.* *J. Immunol.* 2004, 172, 2039-2047.
23. SO T *et al.* *Cancer Res.* 2005, 65, 5945-5952.
24. SUZUKI E, KAPOOR V, JASSAR AS *et al.* *Clin Cancer Res.* 2005, 11, 6713-21.
25. Wang HY, Lee DA, Peng G *et al.* *Immunity.* 2004
26. WANG X, YU J, SREEKUMAR A *et al.* *N Engl J Med.* 2005, 353, 1224-35.
27. ZITVOGEL L, APETOH L, GHIRINGHELLI F *et al.* *J Clin Invest.* 2008, 118, 1991-2001.
28. ZITVOGEL L, APETOH L, GHIRINGHELLI F *et al.* *Nat Rev Immunol.* 2008, 8, 59-73.
29. ZITVOGEL L, CASARES N, PÉQUIGNOT M *et al.* *Adv Immunol.* 2004, 84, 131-79.

POUR EN SAVOIR PLUS...

Notre souci d'équilibrer le volume des différentes rubriques de notre Bulletin nous conduit à limiter à trois ou quatre le nombre des articles scientifiques relatifs à la thématique retenue pour le numéro.

Pour une plus large information sur la cancérologie, nos lecteurs pourront utilement se reporter à un précédent numéro de notre Bulletin dont nous rappelons un extrait du sommaire :

Bulletin AAEIP, 4ème trimestre 2004, n°181 : ONCOLOGIE

- Cancers : de leurs origines à leur maîtrise
Guy de THE
- Leucémie lymphoïde chronique B - mécanismes de l'apoptose
Jean-Pierre KOLB
- Oncogénétique des cancers du côlon
Eric JULLIAN
- Les grandes étapes dans le traitement du cancer
Yvonne LE GARREC

Ce numéro 181 est disponible sur demande au secrétariat de l'AAEIP.

ET POUR COMPLÉTER VOTRE COLLECTION...

Nous vous informons par ailleurs que l'Association tient à votre disposition un certain nombre d'anciens numéros du Bulletin trimestriel, de l'origine de sa publication à aujourd'hui.

Les numéros 161 et 178, respectivement publiés en 1999 et 2004, comportent la liste de tous les articles publiés jusqu'en 2004, liste qui peut être actualisée à la demande.

LA VACCINATION ANTIPAPILLOMAVIRUS Une nouvelle arme contre le cancer du col utérin

Joseph MONSONEGO
Institut du Col, Paris¹

Les papillomavirus donnent lieu à d'intenses recherches tendant à démontrer leur rôle dans la survenue de tumeurs animales et humaines. L'implication du papillomavirus humain dans le cancer du col de l'utérus a valu l'attribution du prix Nobel de Médecine et de Physiologie 2008 au Professeur Harald ZUR HAUSEN. Elle justifie des recherches prophylactiques au rang desquelles figure la vaccination. Lors de la Journée scientifique régionale de notre Association (Dijon, 28 novembre 2008), le Docteur MONSONEGO a présenté les recommandations d'emploi et les limites de cette vaccination. Vous trouverez ci-après le résumé de la communication de notre confrère.

Au niveau du bas appareil génital, les papillomavirus (HPV) 16 et 18 sont les plus fréquents et les plus virulents, ils sont responsables des deux tiers des cancers du col dans le monde. Les condylomes acuminés induits par les HPV 6 et 11 affectent près de 5% des garçons et filles de moins de 25 ans, leur prise en charge est généralement longue et difficile. L'étendue et le poids de **l'infection à papillomavirus** sont considérables. L'impact psychologique et émotionnel des pathologies HPV associées est important.

Malgré le succès considérable enregistré par le dépistage précoce du cancer du col utérin, la pratique du « frottis cervical » n'a pas répondu à tous les espoirs que l'on plaçait en elle pour réduire globalement l'incidence de la maladie.

Le dépistage ne semble profiter qu'à une infime partie de la population mondiale, alors qu'une large proportion de celle-ci s'y soumet et en supporte les faiblesses.

Le fait que les lésions soient la conséquence ultime de l'infection chronique à HPV procure l'opportunité de les prévenir par la vaccination. Le vaccin HPV est le premier vaccin présenté comme une immunisation anticancer. De fait, des vaccins prophylactiques pour se protéger des lésions précancéreuses et cancéreuses associées aux HPV devraient sauver des vies, réduire des interventions coûteuses et auraient un bénéfice individuel et collectif non négligeable.

Les essais cliniques des **vaccins antipapillomavirus** (vaccin quadrivalent 6,11,16,18 Gardasil[®] et 16,18 Cervarix[®]) basés sur l'utilisation de pseudo particules virales (VLP) constituées de la protéine majeure L1d'enveloppe des virus, dénuées de tout matériel génétique viral, immunisantes mais non infectantes et non transformantes, se sont révélés remarquablement efficaces pour prévenir les précancers et cancers du col de l'utérus pour Gardasil[®] et Cervarix[®], et les dysplasies du vagin, de la vulve et des condylomes acuminés pour le vaccin Gardasil[®]. Cette efficacité n'a jamais été égalée dans l'histoire de la vaccination anti-infectieuse.

L'efficacité optimale de la vaccination est démontrée chez les jeunes filles naïves jamais exposées aux virus et seulement dans le cas des lésions associées aux types viraux du "vaccin". Des données préliminaires indiquent que la vaccination est efficace chez les femmes qui ont, dans le passé, éliminé naturel-

lement leur virus. Elle n'a pas d'effet thérapeutique, non seulement pour les lésions mais aussi chez les porteuses saines du virus. Il ne faut pas ignorer l'impact de la vaccination à protéger les lésions précancéreuses et cancéreuses du vagin et de la vulve certes moins fréquentes que celles du col utérin mais qui ne bénéficient pas d'un dépistage précoce et dont les traitements, entachés de récurrences, peuvent être traumatisants.

Des données sur la protection croisée, susceptible d'augmenter l'efficacité vaccinale, sont rapportées.

En pratique l'efficacité des vaccins est limitée par deux facteurs : tous les précancers et les cancers ne sont pas exclusivement induits par les HPV 16 et 18 et il est nécessaire de vacciner les jeunes filles avant qu'elles aient rencontré ces virus. De fait, retarder la période de bénéfice optimal du vaccin conduirait à perdre la protection que l'on pourrait en attendre. Toutefois, en **perspective clinique** il faut interpréter les résultats des essais avec critiques. Ainsi, il est exceptionnel d'être exposé à tous les types viraux du vaccin, une protection est donc toujours possible vis-à-vis des autres types de virus que l'on n'a pas rencontrés. D'autre part, le bénéfice de la vaccination chez les sujets exposés aux types viraux du vaccin (comparé à la population placebo) s'accroît avec le temps. Enfin chez les jeunes femmes de 15 à 25 ans la clairance est élevée et l'infection à HPV 16 et 18 est peu fréquente dans la population générale. (13,5% pour l'ADN et 25% avec la sérologie).

Vaccinations avant ou après les rapports s'opposent sur des concepts de bénéfice collectif ou individuel et sur des arguments d'efficacité plus que d'efficacités.

Les effets indésirables sont généralement mineurs. Un plan national et international de monitoring et d'évaluation du risque vaccinal est déjà en place. Il permettra de mesurer dans quelques années le bénéfice de la vaccination par tranche d'âge.

Des questions pratiques devront être résolues : émergence de nouveaux génotypes viraux, nécessité de vacciner les hommes, durée de la protection, importance de la protection croisée, accessibilité de la vaccination dans les pays pauvres.

Si la vaccination était laissée à l'initiative individuelle et sans couverture vaccinale suffisante, le bénéfice de réduction de la fréquence du cancer du col serait peu perceptible. Les politiques vaccinales ne seront pas identiques dans les pays pauvres

¹ jmonsonego@wanadoo.fr

où la maladie représente une des principales causes de mortalité des femmes et dans les pays riches où les programmes de dépistage ont réduit considérablement la fréquence de ce cancer.

En terme de santé publique, si le bénéfice ultime de prévention du cancer du col nécessite plusieurs années d'observation et un nombre de sujets vaccinés important, il ne faut pas ignorer que l'impact individuel sur la réduction des lésions précancéreuses sera considérable dans un délai relativement court après la vaccination, mesurable en moyenne deux à quatre années plus tard.

L'instauration d'une **vaccination systématique** des jeunes filles âgées de 9 à 15 ans avec un rattrapage progressif des cohortes de jeunes femmes âgées de 16 à 26 ans correspond à l'heure actuelle au positionnement du produit défini dans son

AMM par l'agence Européenne du Médicament. Les recommandations françaises stipulent que la vaccination devra être systématique chez toutes les jeunes filles de 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 23 ans pour celles qui n'ont pas eu de rapports ou des rapports depuis moins d'un an.

En terme de santé publique, le succès de la vaccination sera perceptible à son acceptabilité et au degré d'implication des professionnels. Un vaste programme d'éducation des patientes et de formation des soignants sera nécessaire. Parce que les vaccins ne protégeront pas de tous les HPV associés au cancer du col, le dépistage se maintiendra au rythme et dans les conditions fixées. Vaccination et dépistage, actions complémentaires et synergiques, constituent désormais les nouveaux standards de prévention de la maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. AULT KA; Future II Study Group. *Lancet*. 2007 ; 369(9576):1861-8.
2. FUTURE II Study Group. *N Engl J Med*. 2007 ; 356(19):1915-27.
3. GARLAND SM, HERNANDEZ-AVILA M, WHEELER CM, PEREZ G, HARPER DM, LEODOLTER S, TANG GW, FERRIS DG, STEBEN M, BRYAN J, TADDEO FJ, RAILKAR R, ESSER MT, SINGS HL, NELSON M, BOSLEGO J, SATTLER C, BARR E, KOUTSKY LA. Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ecto cervical Disease (FUTURE) I Investigators. *N Engl J Med*. 2007 ; 356(19):1928-43.
4. HARPER DM, FRANCO EL, WHEELER C, *et al*. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004 ; 364 : 1757-65.
5. HARPER DM, FRANCO EL, WHEELER CM, *et al*. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18 : follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006 ; 367 : 1247-55.
6. JOURA EA, LEODOLTER S, HERNANDEZ-AVILA M, *et al*. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007 ; 369 : 1693-702..
7. MONSONEGO J, *Traité des infections génitales à Papillomavirus, Springer Ed Paris, Octobre 2007*
8. MONSONEGO J. *Emerging Issues on HPV Infections, Karger Ed Basel, April 2006*
9. PAAVONEN J, JENKINS D, BOSCH FX, *et al*. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 369(9580):2135-7.
10. VILLA LL, COSTA RL, PETTA CA, ANDRADE RP, AULT KA, GIULIANO AR, WHEELER CM, KOUTSKY LA, MALM C, LEHTINEN M, SKJELDESTAD FE, OLSSON SE, STEINWALL M, BROWN DR, KURMAN RJ, RONNETT BM, STOLER MH, FERENCZY A, HARPER DM, TAMMS GM, YU J, LUPINACCI L, RAILKAR R, TADDEO FJ, JANSEN KU, ESSER MT, SINGS HL, SAAH AJ, BARR E. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005 ; 6:271-8.
11. VILLA LL, COSTA RL, PETTA CA, *et al*. High sustained efficacy of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus types 6/11/16/18 L1 virus-like particle vaccine through 5 years of follow-up. *Br J Cancer* 2006 ; 95 : 1459-66.

LA PERSONNALITÉ COMPLEXE D'ÉTIENNE BURNET (1873-1960) - Successeur de Charles Nicolle À l'Institut Pasteur de Tunis -

Maurice HUET

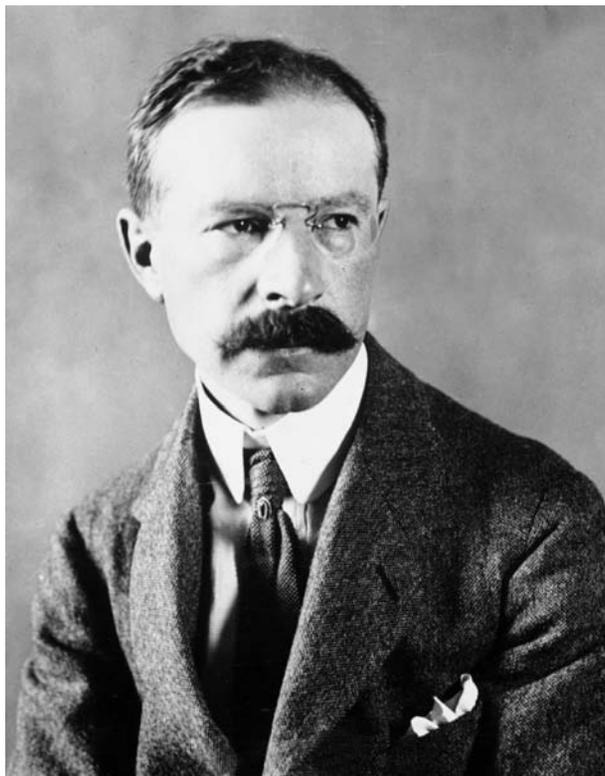
Servi par une intelligence exceptionnelle, Étienne BURNET fit de brillantes études au lycée de Sens, puis prépara à Paris l'Ecole Normale Supérieure, section Lettres. Il y fut reçu premier (et second à l'Agrégation de Philosophie). Mais reculant devant une carrière toute tracée d'enseignant, il prit la décision surprenante de se lancer dans des études de médecine.

Devenu docteur en médecine mais attiré par la recherche, il entra en 1903 à l'Institut Pasteur à Paris. Après une année de formation (alors cours de Microbie technique) où il se fit remarquer par ses aptitudes évidentes, il fut immédiatement embauché, puis affecté au laboratoire de METCHNIKOFF. Il régnait dans ce service une atmosphère très conviviale, entretenue aussi par Mme METCHNIKOFF qui recevait volontiers chez elle les élèves de son mari. Parallèlement, il poursuivait son intérêt pour la littérature et les arts en fréquentant des salons parisiens comme celui de Mme CAILLAVET.

Ses travaux sur la syphilis et la tuberculose le poussèrent à publier deux ouvrages : *La lutte contre les microbes* (1908) et *Microbes et toxines* (1911). Même si le contenu est aujourd'hui dépassé, on y voit de grandes qualités d'observation et d'exposition.

Cette période de dix ans très riche fut arrêtée net par la guerre de 1914. Mobilisé immédiatement, Étienne BURNET servit d'abord dans une ambulance chirurgicale en première ligne. En 1915, on le plaça enfin dans un laboratoire de l'armée. Puis CALMETTE le désigna pour servir à l'Armée d'Orient. C'est ainsi qu'il fut envoyé à Corfou et à Salonique où sévissaient typhus, paludisme, dysenterie et même choléra. Là, le hasard lui fit rencontrer une jeune infirmière russe, amie de Mme METCHNIKOFF, qu'il épousa en 1917 pendant une permission en France.

On peut imaginer avec quelle joie Étienne BURNET reprit, la guerre terminée, ses travaux à l'Institut Pasteur et sa vie mondaine à Paris, agrémentée par la présence de Lydia son épouse. Hélas, en 1919, une hémoptysie brutale révéla une tuberculose pulmonaire. A cette époque, il n'existait aucun traitement spécifique de cette maladie. On croyait seulement à l'influence du



Coll. archives photographiques Institut Pasteur

climat et celui d'Afrique du Nord passait pour être bénéfique dans les affections pulmonaires. On l'envoya donc se soigner en Tunisie ; et là, recommandé par Paris, il prit contact avec Charles NICOLLE. Il s'apprêtait à repartir en France bien rétabli, quand fut créé à Tunis un nouveau service consacré à l'hygiène. Charles NICOLLE le persuada d'en accepter la direction. Étienne BURNET exerça donc la fonction de Directeur de l'Hygiène en Tunisie pendant tout son séjour, même quand il fut nommé Sous-directeur de l'Institut Pasteur de Tunis.

NICOLLE et BURNET avaient tout pour s'entendre : le même intérêt pour la recherche médicale et un grand attrait pour les Lettres. Ce fut le cas pendant un certain temps. Puis ces deux tempéraments, peut-être trop forts, se heurtèrent violemment. On ne possède de ce désaccord que la version de Charles NICOLLE par sa

correspondance. Il parle à plusieurs reprises des « délires » de BURNET. Récriminations infondées ? A peut-être aussi joué, dans l'autre sens, la jalousie littéraire. Alors que Charles NICOLLE avait beaucoup de mal à faire publier ses ouvrages, les romans d'Étienne BURNET étaient très bien accueillis par la critique, dans les journaux parisiens et même étrangers. On peut mesurer l'hostilité, pour ne pas dire la haine, de la part de BURNET, par son refus obstiné d'assister aux manifestations célébrant les 25 ans de direction de Charles NICOLLE à la tête de l'Institut Pasteur de Tunis. Ni les conseils de ses amis français et tunisiens, ni les pressions de l'Institut Pasteur de Paris, qui avait envoyé une forte délégation, ne purent fléchir sa détermination.

Le départ de BURNET était donc inévitable. Mais il menait une vie très agréable à Tunis : de nombreux amis, plutôt intellectuels de gauche, et un petit cercle musical autour de son épouse, Lydia, excellente pianiste. Il avait écrit avec succès *La Tour blanche*, souvenirs de son service à l'Armée d'Orient. Puis *Loin des Icônes* et *La Porte du Sauveur* inspirés par les Russes Blancs qui, ayant fui la révolution, s'étaient installés en Tunisie par la force des choses. Sans enfants, les BURNET s'occupaient activement d'une jeune tunisienne et l'avaient envoyée à Paris poursuivre ses études. Cette protégée est devenue la première femme tunisienne médecin. Très militante, Lydia BURNET ne cachait pas son

admiration pour la Russie soviétique et ne se mêlait pas à la colonie russe de Tunisie.

Étienne BURNET avait déjà pris des contacts avec la Société des Nations. L'attribution du prix Nobel de Médecine à Charles NICOLLE en 1928 emporta sa décision et il accepta un poste à Genève, à la Section d'Hygiène, l'embryon de la future Organisation Mondiale de la Santé. Pendant huit ans, il parcourut le monde et réalisa un travail remarquable, en particulier sur la lèpre, la brucellose et l'importance de l'alimentation. Il avait conservé sa maison à Tunis qui abritait sa magnifique bibliothèque et y revenait au hasard de ses congés. Il rendit plusieurs visites à Charles NICOLLE, la dernière amicale et touchante peu de temps avant la mort de celui-ci, mais on ne peut pas dire que les deux hommes se soient réconciliés.

Février 1936. Charles NICOLLE est vraiment très affaibli. Tout le monde, lui y compris, sait que la fin est proche. Qui lui succédera à la tête de cet institut d'importance historique ? Plusieurs de ses collaborateurs ont la compétence scientifique suffisante, mais aucun ne pourrait être accepté par les autres. Le nom de BURNET s'impose donc peu à peu et il a la faveur de Paris.

Ce fut certainement pour Étienne BURNET une grande joie de retrouver Tunis et de diriger cette maison qu'il avait quittée dans de si mauvaises conditions. Mais tout ne s'est passé aussi bien qu'il pouvait l'espérer. Il n'arriva pas à dominer les fortes rivalités entre les anciens collaborateurs de Charles NICOLLE. Et surtout la guerre compliqua encore la situation. Tout se passa à peu près normalement, comme dans la France non-occupée, jusqu'à l'arrivée des Allemands en novembre 1942. Il est clair que le Service de Santé de l'armée allemande a pris contact avec l'Institut Pasteur pour la fourniture éventuelle de produits biologiques. Les responsables se sont probablement intéressés au tout nouveau vaccin contre le typhus mis au point par P. DURAND et H. SPARROW. Comment répondre à des demandes, inacceptables en principe, lorsqu'elles concernent la santé et la vie d'êtres humains ? Je ne sais rien de la réaction d'Étienne BURNET mais, connaissant ses idées, je suis persuadé qu'il s'est comporté de façon correcte et honnête dans cette situation très délicate.

Ce ne fut pas l'avis de tout le monde. Le bruit courut, après la libération de Tunis, que BURNET avait collaboré, qu'il avait hébergé des officiers allemands et bien d'autres calomnies. Il se justifia facilement de toutes ces fausses accusations. Mais le mal était fait et quand il fut mis à la retraite fin 1943, il prit cela très mal, y voyant une sanction personnelle imméritée.

Retiré dans sa villa Calypso au-dessus du Belvédère, il profita de ce repos forcé pour écrire un essai remarquable sur Don Quichotte, paru en 1953. On le croisait dans le jardin de l'Institut Pasteur lorsqu'il venait à la bibliothèque consulter revues et périodiques. Puis ces visites s'espacèrent.

Dès le début des années 50, Étienne BURNET avait pris nettement parti pour l'indépendance de la Tunisie, ce qui lui valut une bastonnade dans la rue par une bande d'énergumènes. La réprobation fut unanime, même de la part des plus durs tenants de la présence française.

Mais on ne savait pas que, faute d'avoir cotisé pour une retraite, les années passant, ce ménage exceptionnel vivait pres-

que dans la misère. Le Président BOURGUIBA, alerté, décida de leur octroyer une pension décente.

Étienne BURNET mourut en 1960. À la demande du Gouvernement Tunisien et pour rendre hommage à un homme qui avait consacré sa vie au service de la Tunisie et du monde entier, il fut inhumé un an plus tard dans le jardin de l'Institut Pasteur de Tunis au cours d'une cérémonie émouvante.

Son épouse disparut en 1972. Cherchant toujours à s'effacer devant celui pour lequel elle éprouvait une admiration sans bornes, elle demanda d'être placée dans la même tombe que son mari mais exigea que son nom ne soit pas gravé sur la pierre tombale, qu'il n'y ait pas la moindre mention à son sujet. Cette volonté singulière a été respectée.

SOURCES

Lydia BURNET – *Étienne BURNET, un humaniste français de ce temps*. Bascone & Muscat, Tunis 1939.

Maurice HUET – *Le pommier et l'olivier. Charles NICOLLE, une biographie*. Sauramps Médical, Montpellier, 1995.

Archives de l'Institut Pasteur de Tunis, tomes 38 (1961), 39 (1962), 60 (1983) et 71 (1994).

L'OR DU BRÉSIL Quelques impressions du voyage de l'AAEIP (24 mai - 9 juin 2008)

Jacques-Étienne BORNAND,
Claudine BUCHER et Annette CATELLE

« Nous sommes dans un monde auquel je n'appartiens déjà plus. Celui que j'ai connu, celui que j'ai aimé, avait 2,5 milliards d'humains. Le monde actuel compte 6 milliards d'humains. Ce n'est plus le mien. Et celui de demain, peuplé de 9 milliards d'hommes et de femmes - même s'il s'agit d'un pic de population, comme on nous l'assure pour nous consoler - m'interdit toute prédiction... ».

Claude LEVI-STRAUSS .¹

Samedi 24 mai 2008 :

Aéroport de Paris : le vol est modifié, il aboutira à Rio de Janeiro et non à Sao Paulo, et l'heure de départ est avancée... La réalité brésilienne est déjà parmi nous au départ ! Vol de nuit à travers la France d'abord, puis la Péninsule ibérique, l'Atlantique le long de la côte occidentale de l'Afrique, la rive sénégalaise ; un lever de lune rousse, en tout début de décroissance, offre une image magnifique par le hublot, avec l'évocation d'une traversée maritime de l'Atlantique vers l'Amérique latine (les Indes....) et les astres comme boussole.

Dimanche 25 mai 2008 :

Rio de Janeiro. À l'aéroport, achat du premier quotidien brésilien, *O Globo*. On y trouve une page complète sur Glauber ROCHA, metteur en scène de la génération du «nouveau cinéma brésilien» des années 60 (*Antonio das mortes, Terre en transe...*).

Envol pour Foz de Iguazu², État de Paraná.

LES CHUTES D'IGUAÇU

• Rive brésilienne du Rio Iguazu

Dans une boucle du Rio Iguazu, une succession de 275 chutes d'eau s'engouffrent en cascades dans les gorges de la vallée, avec une mise en scène de vacarme et de brouillard irisé selon les sites. Les chutes se déversent les unes dans les autres, tantôt en minces filets, tantôt en larges et hautes cascades écumeuses. Sur le fond minéral du tableau, un décor de flore et de faune subtropicales constituent le *Parque Nacional do Iguazu* (Parc national d'Iguazu)³.

Tout ce spectacle se déroule à la frontière entre le Brésil et l'Argentine. Notre première approche se fait le long du Rio sur sa rive brésilienne, en face des chutes dévalant des gorges de la rive argentine, chaque rive offrant des atouts complémentaires pour un spectacle naturel grandiose.

• Lundi 26 mai 2008 : rive argentine

En passant le pont *Tancredo Neves*, trait d'union entre la ville de **Foz do Iguazu** (Brésil) et celle de **Puerto Iguazu** (Argentine), nous gagnons le Parc national. Un petit train à vapeur fonctionnant au gaz naturel nous mène au bord de la forêt subtropicale, à proximité des cataractes. Aux arrêts des gares, les employés sirotent le bol de *mate*⁴. À l'arrivée, le spectacle panoramique de la veille est vu depuis la «scène», à côté ou en face d'une chute, sur un pont ou une passerelle qui traverse la rivière, large de 1.200 m. à cet endroit pour atteindre la gorge du Diable. La chute d'eau de 700 m. de large et de 90 m. de hauteur se rétrécit en bas en un entonnoir de 65 m. où son grondement devient furieux. L'eau tourbillonnante est éclairée d'un arc-en-ciel surplombé par un nuage de brume et d'embruns qui vous enveloppent de façon oppressante. Loin du vacarme des eaux, des caïmans se «dorent» au soleil dans un bras mort du rio... Bruits de la forêt...



Photo 1. Les chutes d'Iguazu : vue depuis la rive brésilienne (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

¹ *Loin du Brésil*, entretien avec Véronique MORTAIGNE, *Le Monde*, 22 février 2005.

² À l'aéroport de Foz de Iguazu nous attend notre premier guide « brésilien », Thierry, parlant parfaitement le français mais avec une pointe d'accent brésilien / portugais. Surprise : il s'agit d'un jeune Suisse venu rendre visite à un oncle, ingénieur, travaillant dans des chantiers brésiliens pour l'entreprise ABB (fusion des groupes industriels suédois Asea et suisse Brown Boveri), il y a sept ans. Il est resté au Brésil, devenu brésilien par le truchement de l'Uruguay. Comme tout est simple !

³ Cette merveille hors mesure a été inscrite par l'Unesco au patrimoine mondial en 1986.

⁴ Herbe séchée infusée dans de l'eau bouillante que l'on boit à l'aide d'un calumet en métal.

De retour sur le territoire brésilien, visite du **Parque das Aves** (parc aux Oiseaux) présentant des élevages extraordinaires d'espèces diverses dans des enclos, des parcs, des bosquets qui se sont développés à partir de collections britanniques du siècle dernier. On peut même y voir des toucans...

Mardi 27 (et jeudi 29) mai 2008 : **SALVADOR DE BAHIA**⁵

Envol de Foz do Iguaçu pour São Paulo puis **Salvador**⁶ (État de Bahia).

Salvador, capitale coloniale du Brésil de 1549 à 1763, est perchée au sommet de falaises. «Perle noire» du Brésil, races et cultures s'y sont mêlées ici plus qu'ailleurs, créant une ambiance spéciale faite de mysticisme et de musique.

Après être passés devant le **fort de Montserrat**, nous montons vers les anciennes rues coloniales : maisons aux balcons en fer forgé de style néo-classique allemand, entourées d'arbres centenaires (fromagers), descente vers la côte, passage devant l'Escalator, puis succession de tristes maisons coloniales délabrées (objets de spéculation par les Espagnols). Nous remarquons de nombreuses favelas et une petite église abandonnée sur laquelle pousse de l'ail.

Nous visitons le vieux **fort de San Antonio da Barra** qui héberge un musée océanographique. À notre passage, le marchand de noix de coco remporte un franc succès.

En fin de journée, nous montons visiter l'église **Nossa Senhor de Bonfim** (Notre Seigneur du Bon Secours) datant de 1745 et constituant l'un des édifices de pèlerinage les plus fréquentés du pays. Sa «*Chambre des Miracles*» atteste l'intercession divine par une multitude d'ex-voto sous forme de photographies des bénéficiaires sauvés ou guéris, de figures et de plâtres d'organes divers, sans oublier les bracelets porte-bonheur en tissus multicolores et chatoyants (Photo 2).



Photo 2. Salvador : la « chambre des miracles » de l'église Nossa Senhora do Bonfim (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

Le **marché populaire de Sao Joaquim**, très vivant, très coloré, très «odoriférant» ne vend pas ses produits, ses légumes, ses volailles et autres animaux de consommation, sous emballage plastique avec certificat de production ! On y trouve également des objets de vannerie et un bric-à-brac de statues religieuses afro-chrétiennes (symboles de la fusion du catholicisme et des religions africaines). Ce phénomène de syncrétisme est apparu quand les esclaves durent travestir leurs divinités en saints catholiques pour pouvoir pratiquer leur culte. Ainsi la divinité africaine *Iemajia* devient la Vierge.

Étrange découverte du caoutchouc présenté en forme de boudin ! Dans cette ambiance exubérante, de belles images d'enfants, de vieilles femmes ridées, mais au regard si profond !

Ville Haute

La **Place Terreiro de Jesus** avec l'église Saint-François datant du XVIII^e siècle et construite en pierres importées du Portugal, et une chapelle annexe contenant la vie de Saint-François retracée sur des «azulejos», célèbres carreaux de faïence portugais, l'ensemble formant l'idéal d'une «église d'or» portugaise avec l'association de sculptures sur bois, de dorures abondantes et de faïences portugaises.

Sur la place, une agente de police enceinte et pas très éloignée du terme de sa grossesse accomplit calmement sa fonction de gardienne de la paix !

Nous flânon dans le vieux quartier du **Largo do Pelourinho**, où se concentrent les demeures coloniales aux façades colorées parfois décorées de bas-reliefs en stuc et de magnifiques balcons en fer forgé ; elles illuminent d'abruptes et tortueuses rues pavées (Photo 3).

Le **Pelourinho** (place où l'on fouettait les esclaves) est un joyau avec ses églises baroques toutes parées d'or, ses couvents, ses petites rues étroites fourmillantes de vie, ses galeries d'art, ses cafés en plein air.



Photo 3. Salvador : Une vue du Pelourinho. (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

⁵ NDLR. Pour une lecture plus agréable du compte-rendu, nous regroupons dans le même chapitre les visites panoramiques et les visites spécifiques de certains sites, même lorsqu'elles ont eu lieu à des dates différentes.

⁶ À l'aéroport de Salvador de Bahia, notre nouvelle guide «brésilienne», Lise, historienne de l'art, est issue d'une famille de médecins et pharmaciens italiens installée au Brésil à la fin du Risorgimento italien. Sa première performance pour une présentation du Brésil vu de l'Etat de Bahia et de Salvador, première capitale du Brésil, a été de nous chanter, dans le car nous menant de l'aéroport à notre hôtel de Salvador, quelques chansons brésiliennes dont certaines tirées de films réalisés par Glauber ROCHA.

Sur une place, une superbe et plantureuse «Mama africaine» vend des beignets de farine et haricots ; le peintre de tableaux naïfs a installé son chevalet dans la rue. En passant, nous admirons la façade bleue de l'église *Notre-Dame du Rosaire des Noirs*.

À proximité de la plage de Barra, du phare et du vieux fort Santo Antonio da Barra, se trouve le *Museu Carlos Costa Pinto* (sur l'une des principales artères de la ville haute, où est notamment située l'Alliance Française de Salvador). Ce musée est établi dans la propriété d'une riche famille portugaise, la famille Costa Pinto, et met en valeur sa collection : dès l'entrée au rez-de-chaussée, le dallage en marbre de Carrare donne le ton. La visite du musée nous permet d'admirer du mobilier de haute tenue, de la vaisselle de porcelaine peinte à la main, des cristaux, des bijoux d'argent très élégants, dont une grande collection de broches faites pour orner le corsage de femmes esclaves, biens de luxe indiquant au vu et au su de tout le monde la richesse de leur maître...

Début de soirée au *Teatro Miguel Santana*, Fondation pour un ballet folklorique de Bahia : spectacle de rythme, musique, chant et danse, particulièrement de *capoeira*⁷ («danse des coqs») qui est une marque profonde d'engrammes africains bien présents dans la société bahianaise, comme le jeu de divinités africaines transmises par le candomblé, expression religieuse afro-brésilienne.

Après le spectacle, dîner dans la vieille ville coloniale, quartier bien animé à deux pas du théâtre. Cuisine bahianaise savoureuse avec ses stigmates africains : crêpes au crabe de mer, mérrou, manioc, riz, sauces... La cuisine régionale bahianaise a la réputation d'être parmi les plus réputées du Brésil !

Ville basse

Descente de la Ville haute par l'*Elevator Lacerdo*, construction monumentale des années 30 style «Art déco» avec une allure un rien mussolinienne, munie d'ascenseurs de grande capacité qui amènent rapidement les utilisateurs au niveau de la Ville basse après une dénivellation de 72 m., à deux pas du *Mercato Modelo*, de la place, du port et de la *Baia de Todos os Santos*. Le *Mercato Modelo* était installé préalablement dans les anciennes bâtisses des douanes du port, plusieurs fois détruites par des incendies. Le marché actuel, reconstruit en béton en 1971 sous la forme d'un grand complexe jaune, s'étale sur trois niveaux. Au premier étage, un restaurant avec une grande terrasse, dirigé par un couple exilé d'Angola⁸ où il pratiquait l'exportation du café. Depuis la terrasse, beau coup d'oeil sur la place et ses nombreuses activités de marché ou de loisir (par exemple, des couples de danseurs de capoeira), sur le port, sur la mer.

Mercredi 28 mai 2008 : LA CAMPAGNE BAHIANAISE

Excursion dans les environs de Bahia par la route à la

découverte de la nature et des exploitations agricoles : canne à sucre, cacaoyers, manioc, orangers, bambous, hévéas. Évocation d'une des périodes de richesse du Brésil (particulièrement l'Amazonie) celle qui est due au caoutchouc, le XIXe et la première moitié du XXe siècle. Heureux souvenir de l'Indochine, où Alexandre YERSIN acclimate les hévéas et en perfectionne la culture pour proposer finalement ses premières boules de gomme à Monsieur MICHELIN au début des années 1900.

Visite intéressante d'une *plantation (et musée) de cacao* et d'une *ferme où l'on cultive le manioc*. Découverte de *Santo Amaro*, ville natale de Caetano VELOSO et de sa soeur Maria BETHANI, vedettes de la musique et de la chanson brésiliennes. Belles maisons à volets bleus, rues pavées, placettes, demeures coloniales revêtues de stuc blanc, façades art déco à motifs géométriques. De nombreuses habitations sont délabrées, il n'en reste que les murs extérieurs.

Cachoeira

Ville installée le long du *Rio Paraguaçu*, Cachoeira fut un temps capitale de l'état de Bahia. Son passé colonial constituant un riche patrimoine lié, entre autres, à la prospérité de son port fluvial qui la reliait à la côte atlantique (Salvador se trouve à 120 km. par la route). Architecture coloniale très intéressante, particulièrement celle de certains lieux saints du XVIIIe siècle, dont l'ancien couvent carmélite *Convento Nossa Senhora do Carmo*. Ce couvent fut successivement transformé en une caserne pendant la guerre d'indépendance au début du XIXe siècle, puis en un hôpital, et actuellement, en hôtel de qualité ; dans le réfectoire transformé en restaurant, nous avons dégusté de délicieuses spécialités gastronomiques⁹ dans une ambiance fort agréable. Nous avons pu admirer de nombreuses boiseries sculptées caractéristiques et de remarquables parois recouvertes d'«azulejos», tant dans les bâtiments religieux de cette grande institution, que dans les bâtiments devenus laïcs.

L'après-midi, visite de *Nossa Santora da Conceição da Monte*, couvent *Do Carmo* (église du tiers-ordre des carmélites) ; dans la sacristie, un Christ aux yeux bridés, sculpté à Macao.

Cette ville, renaissance, vivante, aux multiples églises, aux jolies maisons coloniales (dont certaines parfaitement restaurées), parée d'innombrables drapeaux s'agitant dans le vent, nous séduit par sa gaieté (Photo 4).



Photo 4. Cachoeira : Pousada do Convento (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

⁷ La «capoeira» est née à l'époque des jeux de combats ou d'exercices physiques des esclaves. L'interdiction de se battre qui leur a été intimée par l'Autorité les a contraints à masquer cette activité martiale par une transformation en danse souple, gracieuse, acrobatique en mimant des postures et des gestes agressifs. Cela a abouti à une danse afro-brésilienne aux allures de combat très habile, très mobile. Cette tradition est restée vivante à Salvador et à Rio, non seulement dans les salles de spectacle, mais souvent dans les rues et les places de la ville.

⁸ Portugal - Angola - Brésil, l'Histoire continue...

⁹ Pot au feu de 10 légumes tropicaux. Nous avons aussi goûté à la *capirinha*, boisson alcoolisée faite à base de citron vert, de *cachaça* (alcool de canne), de sucre de canne et de glaçons.

L'exceptionnelle architecture baroque de cette ville lui a valu une inscription au patrimoine mondial par l'Unesco. Elle a compté parmi ses habitants deux figures fameuses : ANASTACIA, symbole de la résistance des esclaves et ANA MERI, l'une des pionnières de l'aide humanitaire.

Sur la rive opposée du Paraguaçu, le village de **São Felix** où se dresse le **Centro Cultural Dannemann**¹⁰. Cet ancien bâtiment de la Companhia Brasileira de Charutos Dannemann s'ouvre sur une salle d'exposition d'art contemporain. Au premier étage, un atelier de roulage et de finition de cigares de plusieurs types, occupé par des ouvrières. Le spectacle de danse d'un de nos collègues séduit par l'invite d'une des artistes du cigare aurait été loin de constituer une publicité anti-tabac... Sur une terrasse adjacente à l'atelier se trouve un petit jardin botanique couvert rassemblant des échantillons de plantes menacées d'extinction dans les régions de *Mata Atlantica et Mata Fina* : un parrainage est proposé aux visiteurs pour replanter un arbre ou une plante dans ces régions afin d'y sauvegarder la forêt tropicale.

Vendredi 30 mai 2008 : **RIO DE JANEIRO**

Arrivée à l'aéroport Alberto Santos-Dumont.

Notre nouvelle guide «brésilienne», Susanna, parle le français avec un léger accent d'Europe centrale.

Le cordon ombilical de l'AAEIP étant toujours perméable, le premier mouvement de ses membres débarquant à Rio ne peut que les diriger vers **l'Institut Oswaldo Cruz**¹¹, à Manguinhos, dans la banlieue industrielle de Rio de Janeiro.

Un spectacle féerique nous attend : au sommet d'une colline *arborisée* se trouve un édifice qui évoque la Transylva-

nie. Il s'agit de l'Institut Oswaldo Cruz qui apparaît sous la forme d'un immense château de style mauresque portugais, construit en 1900 (Photo 5).

Accueil très chaleureux par nos collègues brésiliens, rencontres surprises¹², présentations officielles mais cordiales¹³, déjeuner, puis visite des anciennes animaleries et autres installations, de la nouvelle bibliothèque, au travers du campus étalé sur la colline, avec le Dr Sylvio Celso GONÇALVES DA COSTA comme guide.

OSWALDO CRUZ, CARLOS CHAGAS ET CARLOS CHAGAS FILS

Dans le domaine de la santé, Oswaldo CRUZ et Carlos CHAGAS sont des exemples remarquables de la réussite de la collaboration franco brésilienne.

Oswaldo CRUZ (1872-1917)

Diplômé de la Faculté de Médecine de Rio de Janeiro en 1892 (thèse sur la dissémination microbienne par les eaux), Oswaldo CRUZ arrive à l'Institut Pasteur en 1896 (Louis PASTEUR était décédé en 1895) et y reste deux ans ; il suit le « grand cours » d'Émile ROUX. De retour à Rio de Janeiro en 1899, il installe le premier laboratoire d'analyses de la ville et le service de microbiologie et anatomie pathologique de la Polyclinique générale. En octobre de la même année, la peste bubonique fait son apparition au Brésil dans le port de Santos. Aussitôt, O. CRUZ crée le laboratoire de sérothérapie à Rio de Janeiro, dans la ferme de Manguinhos. Un autre laboratoire de fabrication du vaccin est installé à Sao Paulo puis, en 1900, naît l'Institut Sérothérapique Fédéral dirigé par Oswaldo CRUZ. Le problème des maladies infectieuses se pose de manière aiguë et notamment celui de la fièvre jaune. Il en identifie le moustique vecteur (*Aedes aegypti*) et rapidement élimine ce fléau des ports brésiliens. Nommé Directeur Général de la Santé Publique, O. CRUZ propose que l'Institut Sérothérapique soit transformé en *Institut pour les maladies infectieuses tropicales*. L'Institut de Pathologie Expérimentale créé en décembre 1907 est rebaptisé Institut Oswaldo Cruz (IOC) en mars 1908. Les installations modernes sont inaugurées en 1910. En décembre 1930, l'Institut Oswaldo Cruz passe sous la juridiction du Ministère de l'Éducation et Santé Publique. En 1970 naît la Fiocruz (Fondation Institut Oswaldo Cruz) englobant l'IOC, l'École Nationale de Santé Publique et divers instituts.

Carlos CHAGAS (1879-1934) et maladie de Chagas

Elève d'Oswaldo CRUZ, Carlos CHAGAS participe à la première campagne antipaludique en 1906 et se rend dans l'État de



Photo 5. Rio de Janeiro : l'Institut Oswaldo Cruz (Coll. J & F Pory)

¹⁰ Gerhard (Géraldo) Dannemann est né à Brême (Allemagne). Il a commencé à réaliser son rêve de « produire les meilleurs cigares du monde » dans la petite ville de São Felix, en 1863, et devint bientôt le maire très respecté de cette ville. Pendant plus d'un siècle, le succès des cigares Dannemann n'a pas faibli : le groupe s'est étendu, le travail du tabac s'est développé du Brésil à l'Europe, à l'Indonésie, à l'Afrique et à l'Amérique centrale. Il est présent dans une cinquantaine de pays, possède 10 unités de production de cigares et emploie actuellement environ 9.000 salariés. Et selon l'image du Centre culturel Dannemann de São Felix, les Centres Dannemann se multiplient en Europe pour la satisfaction philosophique, la culture et le confort des fumeurs de cigare...

¹¹ Il y a plus de cent ans que l'Institut Pasteur et la Fondation Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) ont noué des relations privilégiées. Actuellement, l'autorité de tutelle de la FIOCRUZ est le Ministère brésilien de la santé. Son activité de recherche scientifique (fondamentale et appliquée) dans le domaine médical, l'élaboration de directives dans la politique de santé publique, la production de vaccins et de médicaments, lui font jouer un rôle majeur en Amérique latine à titre de centre collaborateur de l'OMS, d'École nationale de santé publique et de structure de soins.

¹² Le Dr Claudio SOLARI, un des compatriotes du Tessin de J.E.B., qui a fait une longue carrière professionnelle à la FIOCRUZ

¹³ Présentation à la Directrice de l'Institut, le Docteur Tânia CREMONINI AURAUJO-JORGE, accompagnée des deux Vice-directeurs (Dr Christian M. Gabriel NIEL et Dr Ricardo LOURENÇO), ainsi qu'au Président de la Fiocruz (Dr Paulo BUSS)

Minas Gerais en 1908 pour lutter contre ce fléau. Son attention est attirée par un insecte hématophage dans lequel il dépiste un protozoaire qu'il retrouve dans le sang d'un enfant atteint d'une nouvelle maladie tropicale. Il appelle le parasite pathogène *Trypanosoma Cruzi* pour honorer Oswaldo CRUZ. Fait unique dans l'histoire de la médecine, il découvre successivement, en moins de 10 mois, d'abord le vecteur d'un agent pathogène, puis l'agent pathogène lui-même, son réservoir animal, et enfin, la maladie humaine : la trypanosomose américaine, appelée maladie de Chagas dès 1909. Néanmoins, jusqu'en 1925 il croit que la principale source d'infection est la piqûre de l'insecte (réduve) et non ses déjections comme Émile BRUMPT l'a affirmé en 1915 et la symptomatologie clinique de la maladie sera révisée par ROMANA en 1935. CHAGAS découvre également le parasite *Pneumocystis*, responsable de très graves pneumopathies.

Carlos CHAGAS Filho (1910-2000)

Médecin, physicien, mathématicien ; après un séjour en Europe et notamment à Paris, il est à l'origine de la création d'un laboratoire de biophysique à Rio de Janeiro. Il publie des travaux remarquables dans le domaine de la biologie et acquiert une renommée scientifique internationale. Il contribue à une collaboration entre la Fiocruz et l'Institut Pasteur dans le domaine des maladies tropicales et infectieuses.

Edith BAR-GUILLOUX

Promenade sur la plage de *Copacabana*, mais, déception, il pleut ; la plage est déserte et triste.

À la nuit tombée, montée en car, sous la pluie, à travers les ruelles escarpées du quartier populaire pittoresque de *Santa Teresa*, pour aboutir à un restaurant-terrace haut placé sur le flanc d'une colline, d'où nous apercevons, entre nos parapluies, le panorama nocturne de la ville et de la baie de Rio.

Samedi 31 mai 2008 :

Cette fin de semaine passée dans des conditions météorologiques peu stimulantes - averses, ciel gris ou nuageux, pluie - nous conduit à réviser certains stéréotypes concernant Rio de Janeiro et à modifier notre programme en l'adaptant aux conditions climatiques...

Nous partons pour un tour de la ville :

- la *Baie de Guanabara* et un aperçu du «*Pain de Sucre*»,
- l'église *Ingrega e Mosterio de sao bento* aux grilles extérieures en fer forgé sculptées en France,
- la très impressionnante *Igreja Nossa Senhora da Candelaria*, autrefois cathédrale, grande église à deux tours et un dôme élevé, construite entre 1775 et 1811 au bord de la mer ; après les remblais successifs et les modifications du relief de la ville, l'église se trouve aujourd'hui assez éloignée de la rive,
- le *centre culturel*, banque du Brésil,
- la *place du XV novembre* qui se cache au cœur d'un dédale de nombreuses rues à demeures coloniales et qui héberge le *Paco impérial*, palais néo-classique datant de 1743, siège des gouverneurs généraux du Brésil avant devenir palais impérial,
- la *chambre des députés*, devant laquelle se déroule une manifestation estudiantine devant la statue de TIRADENTES,
- la *Catedral Metropolitana* -ou nouvelle cathédrale-, construite dans un quartier moderne de la ville et inaugurée en 1979 par Jean-Paul II. Il s'agit d'un immense édifice en forme de

pyramide pouvant accueillir 20.000 personnes. Ses vitraux de 60 m de haut illuminent l'intérieur d'une lumière arc-en-ciel. Une grande cérémonie d'ordination de prêtres vient d'y prendre fin, nous laissant la possibilité de visiter le sanctuaire.

- l'*opéra*, le *musée des beaux-arts* et l'église *Nossa Senhora do Carmo*.

Repas dans une confiserie et brasserie Art nouveau.

Ascension au *Corcovado*

Montée en funiculaire (de construction suisse !), à travers une forêt tropicale urbaine jusqu'au sommet du Corcovado, pic de 709 m de haut, surmonté des 38 m du *Christo Redentor* inauguré en 1931 (Photo 6). Point de vue exceptionnel sur la ville, la côte, la région, la mer, se prêtant à une excellente leçon de topographie. Quartiers résidentiels de Batafoga et Copacabana, lac Rodrigo de Freitas et Ipanema, le Pain de Sucre, sur le flanc duquel s'étale la plus grande favela du monde (quartier du mont Urca).



Photo 6. Rio de Janeiro : O Cristo redentor (Coll. J. & F. Pory)

L'église et le *monastère Saint-Benoît*, construits entre 1617 et 1663 sur une colline représentant un des rares reliefs du centre de la ville qui n'ont pas été «victime du progrès» et détruits par arasement pour la construction. Dans cet édifice, l'ensemble des sculptures de bois dorées à la feuille est une merveille. À l'extérieur, vue sur la baie de Rio.

Dimanche 1er juin 2008 :

Le *Pain de Sucre*. Dès le départ, de la pluie ; arrivée dans les nuages. Seule vue : les fils du téléphérique dans le ciel.

Le *Jardin botanique (Jardim Botânico)*, passage trop bref mais enthousiasmant. «*Ici, il y a tout ce que la forêt vierge peut abriter, mais sans ses horreurs, sans son immensité, sans son caractère impraticable, sans ses dangers*» (Stefan ZWEIG, 1941). Rencontre avec de tout petits singes cachés dans les arbres, magnifiques orchidées. Repas dans un restaurant de churrascarias, spécialités de toutes sortes de viandes cuites à la broche.

Le *Musée d'art contemporain* dû à Oscar NIEMEYER, construit entre 1991 et 1996 à Niterói, de l'autre côté de la baie de Guanabara. Un pont récent de 14 km traversant la baie raccourcit le trajet reliant Rio à Niterói. Le musée, dressé face à l'océan, presque dans l'océan, est une bonne application de la plasticité du béton, arme chérie de l'architecte (Photo 7).

Il présente des expositions d'artistes actuels ou des pièces de sa collection. Mais à première vue, le chef d'oeuvre dominant reste l'édifice : ovni posé sur un promontoire naturel. Nous y accédons par une rampe circulaire qui permet d'admirer le panorama sur 360°, avec une vue qui pourrait être magnifique, sur la baie de Rio et sur le Pain de sucre, noyés aujourd'hui dans la brume.

NIEMEYER disait à son sujet : «vous pouvez aimer ou ne pas aimer, mais vous n'avez jamais vu rien de semblable».



Photo 7. Niterói : le Musée d'art contemporain (Coll. J. & F. Pory)

Le *Musée national d'histoire*, qui présente, dans son ensemble d'édifices coloniaux, des collections d'archives historiques, de tableaux et portraits des personnages au pouvoir, de documents de l'Histoire coloniale, de poteries, une pharmacie ancienne, de très belles photos d'indiens, le musée des carrosses...

Lundi 2 juin 2008 :

Départ et survol de la baie de Rio de Janeiro. À l'approche de Brasilia, spectacle étonnant sur les champs cultivés, véritables cercles de couleurs différentes.

BRASILIA

Notre guide «brésilienne», Maria, soixante-huitarde, fille d'un Chinois et d'une Anglo-saxonne, est mère de dix enfants «adoptés», dit-elle.

Originale par sa création, nouvelle par son architecture, étrange dans sa conception, Brasilia¹⁴ ne laisse pas indifférent... (Photo 8). Oscar NIEMEYER qui fête ses 100 ans en ce 15 décembre en est l'architecte. «Ce n'est pas l'angle droit qui m'attire, ni la ligne droite inflexible créée par l'homme, explique NIEMEYER, qui continue de se rendre quotidiennement à son

bureau de Copacabana pour superviser ses projets actuels. *Ce qui m'attire, c'est la ligne courbe et sensuelle. La courbe que je rencontre dans les montagnes de mon pays, dans le cours sinueux de ses fleuves, dans les nuances du ciel, dans le corps de la femme aimée».*

- Nous passons par la *Place des 3 pouvoirs* (exécutif, législatif et judiciaire), bordée de divers bâtiments :

- le *Congrès national*, immense gratte-ciel regroupant l'administration du *Sénat* (avec sa coupole fermée ou retournée) et la *Chambre des Députés* que nous avons visitée : 2 tours parallèles, l'une en coupole creuse, l'autre en dôme, une galerie recouverte d'«azulejos» parcourant cet édifice,
- deux autres bâtiments, très élégants, situés derrière le Congrès National : le *Tribunal suprême* et le *Palais de la Présidence* (*Palais do Planalto*),
- le *Ministère des Affaires Étrangères* (avec un escalier superbe).

- Le *sanctuaire de Dom Bosco*¹⁵, lumineuse chapelle cubique aux vitraux bleus et violets (véritable chef d'oeuvre).

- La *Cathédrale Métropolitaine* à la forme très atypique de tipi indien, avec son dôme, et ses 16 nervures externes en arcs-boutants paraboliques de béton, séparées de vitraux.



Photo 8. Brasilia : la coupole de la Chambre des Députés et la cathédrale métropolitaine en forme de tipi indien (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

AMAZONIE

Envol pour **Manaus** (État de *Amazonas*), transfert par car, puis par bateau jusqu'à un lodge dans l'éco-parc au coeur la forêt amazonienne en bordure du Rio Taruma, affluent du Rio Negro.

Mardi 3 juin 2008 :

Après une courte nuit réparatrice, petit-déjeuner en compagnie de perroquets charardeurs et de singes agressifs...

¹⁴ Au Brésil, après deux siècles de rêve d'une nouvelle ville sur le Panalto central, désert, une première étude est commandée à des scientifiques en 1891 par le premier gouvernement républicain brésilien. Le territoire étudié s'étendait dans l'Etat du Goais où coulent les trois plus grands fleuves du Brésil, l'Amazone, le Parana et le São Francisco. Un demi-siècle plus tard (1946), une étude aérienne de la région est effectuée.

À partir de ce moment-là, l'histoire de Brasilia se cristallisera autour de quelques noms dont ceux de Juscelino KUBITSCHKEK, élu à la présidence du Brésil en 1955, Lucio COSTA, urbaniste, Roberto BURLE MARX, paysagiste, Oscar NIEMEYER, architecte (entre autres...), élève de LE CORBUSIER.

La réalisation de cet énorme chantier débuta en 1956, NIEMEYER s'occupant des grands édifices publics, et COSTA des plans urbanistiques de la ville. En 1960, la ville compte 160.000 habitants et prépare sa mutation en capitale du Brésil. En 1987, elle est inscrite au catalogue du patrimoine mondial par l'UNESCO.

¹⁵ Don Bosco, prêtre italien, annonciateur en 1883 d'une nouvelle civilisation à l'endroit où Brasilia a été construit ultérieurement.

Notre nouveau guide brésilien est un métis indien/portugais, «cabocle» en dialecte local. Très sympathique, ayant vécu en Guyane, il nous donne consignes et explications pour notre marche en forêt amazonienne.

La vie en forêt amazonienne

Il fait beau, mais chaleur humide, bain de moiteur, presque un sauna. Jambes et bras bien couverts pour éviter les piqûres d'insectes et les morsures de serpents !! Nous partons pour une marche de quelques heures en forêt amazonienne, en file indienne (!), écoutant les explications de botanique : arbres tropicaux aux multiples espèces (15 variétés de cèdres, acajous). Exercices de cosmétologie par coloration de la peau ou des ongles avec de l'écorce du «bois de braise», leçons de phytothérapie (le *roucou*, arbre dont les feuilles donnent une substance colorante rouge, telle l'éosine, utilisée par les indiens pour se colorer la peau et également pour se désinfecter), plantes pour soigner le diabète... ; «plantes à feu»...

Rencontre avec un serpent dangereux, des tortues, des oiseaux, des fourmis rouges très venimeuses dans un tronc d'arbre et de nombreux autres insectes.

Dans un *village d'Indiens*, spectacle de danses d'intérêt essentiellement touristique ; achats d'articles d'un bel artisanat. C'est l'occasion de réaliser de magnifiques photos d'enfants (photo 9) et de fleurs. Longue promenade le long du Rio Negro.



Photo 10. Amazonie : « Encontro das Aguas ». (Coll. M. & J. DUBOS)

Mercredi 4 juin 2008 :

Embarquement sur un bateau plat pour atteindre le *Rio Negro*. Fleuve, parfois large de plusieurs km, dont la teinte noire est due à la décomposition des végétaux. Nous passons devant Manaus : de nombreuses maisons sur pilotis, un pont flottant, des marchés flottants, des chantiers navals, une station d'essence sur bateau, des gratte-ciels, des favelas défilent sous nos yeux.

C'est en aval de Manaus que le *Solimoes* prend enfin son nom d'*Amazone* après avoir reçu les eaux du Rio Negro (long de 2.200 km) (Photo 10). L'*Encontro das Aguas* (rencontre des eaux), est un spectacle étonnant, unique : juxtaposition de 2 couleurs et de 2 courants. Une partie des eaux du Rio Negro stagne au confluent, et la masse des eaux limoneuses du Solimoes représente une telle énergie, qu'elle interdit aux eaux sombres de la pénétrer. Les deux courants vont se côtoyer ainsi dans le même lit (avec quelques taches égarées à leur lisière), sur 80 kilomètres avant de se mélanger.



Photo 9. Forêt amazonienne : syncretisme de l'enfant « cabocle » et de l'arbre (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

Au retour, pêche aux piranhas, mais peu de succès. Nous regagnons notre lodge, superbe coucher de soleil. De nuit, nouvelle balade en bateau : écoute de la forêt, très vivante, très impressionnante : cris d'oiseaux et d'autres animaux, bruissement de l'eau et de la forêt. Recherche de caïmans à la lueur des projecteurs : les yeux brillants de ce reptile suffisent à l'identifier...

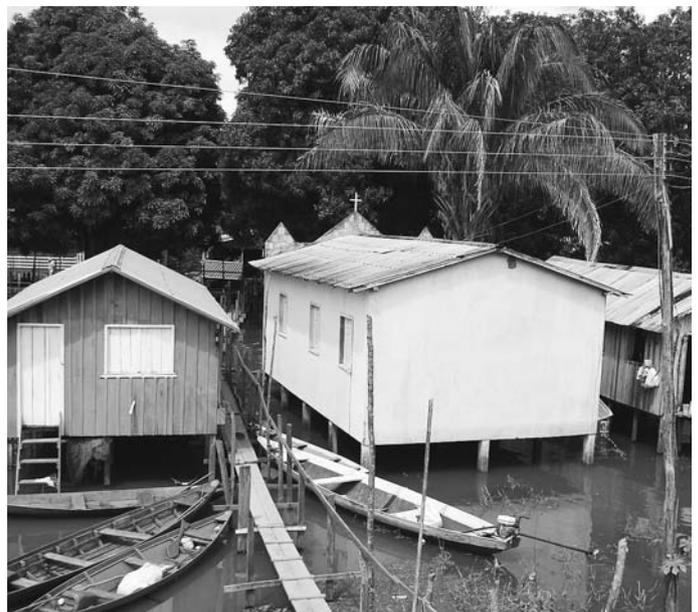


Photo 11. Forêt amazonienne : village « cabocle » (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

Les plus chanceux ont vu des dauphins roses s'égayer dans les flots, le long de la ligne de démarcation... Splendide !!!

Nous longeons les berges de l'Amazone en croisant le bateau qui amène les enfants des villages environnants à l'école. Nous débarquons dans un superbe *village sur pilotis*¹⁶ (Photo 12)- avec une petite église sur pilotis -, où nous découvrons, pendant quelques heures, la vie des cabocles. Trois générations de cette population villageoise nous accueillent agréablement. Tout le monde travaille, des familles partent au marché sur une barque, le linge sèche sur le bord des fenêtres. Nous découvrons le contenu d'une cabosse de chocolat et la fabrication artisanale du caoutchouc. Paysages superbes. Quelques boeufs, chevaux et volailles sont réfugiés sur la terre ferme. C'est vivant, mais la vie semble très difficile... Il s'agit d'une tendance politique actuelle de replacer dans des villages de forêt la population indienne déracinée, devenue sous-prolétariat de la capitale Manaus, et de sauvegarder une vie de famille et de groupe, les traditions, la langue et la connaissance de la forêt. La scolarité des enfants est garantie par l'Etat qui l'organise, ainsi que le transport des écoliers par bateau du village à l'école qui regroupe les enfants de plusieurs villages.

Déjeuner dans un restaurant sur pilotis.

Retour vers Manaus. Le spectacle de *l'Encontro das Aguas* sous un ciel plombé et orageux est toujours aussi fascinant.

Jeudi 5 juin 2008 : **Manaus**

Notre guide brésilienne : Franceska, cabocle, de père européen et de mère indienne.

Manaus, ville indienne d'Amazonie, doit sa fortune puis son déclin au caoutchouc : le latex tiré des plantations d'*Hevea brasiliensis*, fut massivement exploité entre le XVIII^e siècle et le début du XX^e siècle.



Photo 12. Manaus : Le théâtre (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

Visite de la ville

Le *Teatro Amazonas*, opéra néo-classique à l'italienne, fut inauguré en 1896, peu après l'Exposition universelle de Paris. Façade à galeries et colonnes, fronton sculpté, coupole dorée (Photo 12). La peinture du dôme représente les quatre pieds de la Tour Eiffel vus d'en-bas... Au cours de sa tournée en Amérique du Sud (1917-1920), le ténor Enrico CARUSO, invité comme soliste pour une représentation, refusa de descendre de son bateau en arrivant à Manaus, épouvanté par la rumeur qui circulait à propos de la présence de choléra en cette ville. Les pavés des rues situées près de l'opéra, encore visibles à certains endroits, étaient recouverts de dalles de caoutchouc pour éviter que le bruit des fiacres ne dérange les spectateurs.

Après être passés devant le **marché municipal Adolfo Lisboe**, inspiré des anciens pavillons Baltard à Paris, nous visitons un marché où abondent poissons, viandes, fruits exotiques, graines, céréales, herbes, épices, légumes de toutes sortes, taros, ignames, régimes de bananes, oranges vertes...

Jolie *fontaine* près de l'Opéra, représentant les 4 continents : Europe, Asie, Amérique, Afrique.

MINAS GERAIS

La capitale de l'Etat du *Minas Gerais* est Belo Horizonte.

Notre guide brésilienne : Vania Marx. Est-elle la plus brésilienne de nos guides, c'est à dire de la famille de Roberto BURLE MARX, l'un des piliers de la fondation de Brasilia, et qui n'avait pas été passif auparavant à Belo Horizonte ?

C'est l'or d'abord, puis le diamant qui ont fait la fortune du grand État du *Minas Gerais* durant le XVIII^e et le XIX^e siècle.

À l'hôtel de Belo Horizonte, lors du petit-déjeuner, nous avons la surprise et le plaisir de voir arriver le Docteur Lucio CANÇADO CATELLANO. C'est l'un de nos jeunes collègues, venu spécialement de l'Université fédérale de Triangulo Mineiro à Uruera, pour nous rencontrer. Il a voyagé une partie de la nuit en autocar couchette pour l'occasion et s'est plu à souligner l'esprit de famille qui règne dans notre Association.

Vendredi 6 juin : **Mariana / Ouro Preto**

À proximité de la ville d'Ouro Preto, visite, à **Passagem**, d'une *mine d'or* du XVIII^e siècle qui fonctionnait encore il y a une vingtaine d'années, et qui est actuellement désaffectée : descente en train de chantier à 120 mètres sous terre, observation des divers lieux de minages, explications et démonstration de la technique d'extraction de l'or. En surface, petit musée d'outils, de balances, d'objets et de documents concernant les activités des chercheurs d'or.

Ouro Preto : Coeur de la ruée vers l'or dès la fin du XVII^e siècle, la ville fondée en 1711 s'appelait Vila Rica. Bien après la découverte d'une pierre bizarre, noire, qui s'était révélée après

¹⁶ En 1960, l'anthropologue Darcy RIBEIRO déclare que, parmi les 230 tribus d'Indiens reconnues en 1900, un tiers d'entre elles ont disparu pour de multiples raisons : territoires, frontières agricoles, esclavage, destruction de forêts, politique d'élimination.

Selon le régime politique, l'économie, la loi ou les décrets d'application et les enjeux de la société, la situation des Indiens a beaucoup varié durant le XX^e siècle.

Le recensement de la population en 2000 révèle une surprise : la population indienne se trouve augmentée de 138% par rapport à 1990 ! Mais une des difficultés majeures réside dans le paradoxe d'adapter la société indienne, la société de la forêt, à la vie moderne.

expertise être de l'or noirci par l'oxyde de fer du sol, le nom de la ville changea : à partir de 1823, elle s'est appelée Ouro Preto, c'est-à-dire «Or noir».

Visite du centre de cette ravissante ville coloniale, étalée au creux de collines verdoyantes et sur leurs flancs (Photo 13).



Photo 13. Ouro Preto : Maisons de style colonial à balcons en fer forgé (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

- Dominant la **Praça Tiradentes** au centre de laquelle se trouve la statue de José Joaquim DA SILVA XAVIER¹⁷, se dresse l'ancien **palais du Gouverneur**. Transformé en **École des mines**, il possède un riche musée de minéralogie et de documents de l'histoire minière de la région.
- La **Casa dos Contos**, institution qui prélevait les impôts et frappait monnaie durant la longue période de prévalence de l'or.
- Le **Teatro Municipal (Casa da Ópera)**, le plus ancien théâtre d'Amérique latine, petit, charmant, édifié en 1769, dont la sonorité (sans microphone !) rendait parfaitement, même au «poulailler», les nuances de la voix de François POTY dans sa déclamation poétique brillante !
- Parmi les treize églises baroques que compte la ville d'Ouro Preto, certaines sont des édifices remarquables :
 - Le Largo São Francisco (église franciscaine),
 - L'**Igreja da Ordem Terceira de São Francisco de Assis da Penitência** qui a la réputation d'être l'une des plus belles d'Amérique latine, achevée en 1820, et considérée comme l'oeuvre majeure d'ALEIJADINHO¹⁸.

Samedi 7 juin 2008 :

Très tôt, nous empruntons la **route de l'or du Minas Gerais** : l'**estrado royal**, construite pour acheminer le métal précieux vers l'océan puis vers le Portugal (mille tonnes d'or ont

été extraites des mines brésiliennes en un peu plus d'un siècle, entre 1700 et 1822 !). Cette route serpente au milieu d'immenses espaces montagneux et difficiles d'accès ; l'état réhabilite cette ancienne route de l'or, y installe des pancartes explicatives, déplace des blocs de pierres cyclopéens, déterre d'anciennes chaussées, consolide des ponts...

Sao Joao del Rei est aujourd'hui une petite ville prospère. De toutes les cités de l'or, c'est celle qui a le mieux négocié, après 1750, l'épuisement des filons, la transition vers une nouvelle économie grâce à l'arrivée du chemin de fer et le développement de l'élevage laitier.

Cette petite ville de style baroque dispose de 7 églises toutes intéressantes.

- L'**Igreja de Sao Francisco de Assis**, construite en 1774, avec ses deux tours rondes intégrées à la façade, sa structure équilibrée, l'ornement de son portail, ses sculptures en stéatite (pierre savon), illustre pleinement l'oeuvre d'ALEIJADINHO (Photo 14). L'intérieur de l'église est sobre, aucune dorure : il n'y avait plus d'argent...



Photo 14. Sao Joao del Reil : Eglise de Saint François (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

- L'église carmélite **Nossa Senhora do Carmo** qui, comme la précédente, fut commencée par le père d'ALEIJADINHO, architecte, et terminée par son fils. Petit **Museu de Oratório** à deux pas du porche d'entrée de l'église.
- L'église **Nossa Senhora do Pilar**, achevée en 1733. Les ornements baroques, les têtes de dragons, les angelots joufflus sont notamment les réceptacles des dorures à profusion qui décorent ce sanctuaire.

¹⁷ José Joaquim DA SILVA XAVIER, « arracheur de dents » de métier (*tiradentes*), a été le meneur des « infidèles » (*inconfidentes*) de la région, qui complotaient pour rompre avec la Couronne portugaise très exigeante quant à sa part de la récolte d'extraction d'or (le « quinto »). Il fut arrêté et exécuté à Rio de Janeiro le 21 avril 1792.

¹⁸ Antonio Francisco LISBOA, « O ALEIJADINHO » (le « petit estropié »), « le lépreux constructeur de cathédrale » (Blaise CENDRARS), né en 1730 (1738 ?) d'un père Portugais et d'une esclave Noire, a souffert d'une maladie chronique, mal expliquée, apparue lorsqu'il avait environ 47 ans et qui aboutit à lui faire perdre l'usage de ses doigts, de ses mains, de ses pieds et à lui déformer le visage. Tout son travail d'artiste - architecture, sculpture, dessin, peinture, menuiserie, ébénisterie - fut poursuivi malgré les difficultés motrices et la perte de force en utilisant des artifices techniques et mécaniques, en attachant ses outils à ses avant-bras...

Son oeuvre, réalisée uniquement dans la région minière du Minas Gerais, représente une somme de chefs-d'oeuvre d'une immense valeur. L'artiste s'inspira parfois du baroque allemand à partir de gravures religieuses éditées et diffusées dans le monde catholique durant la seconde moitié du XVIIIe siècle.

Tout l'or que les paroissiens donnaient à leur église était en quelque sorte une «déduction fiscale» en relation avec le «*quinto*» obligatoire prélevé par la monarchie portugaise.

Nous nous dirigeons ensuite vers la gare convertie en un musée ferroviaire, riche en documents bien présentés, exposant du matériel et des locomotives à vapeur des XIX^e et XX^e siècles. Départ pour un voyage «historique» en train à vapeur (13 km, voie étroite, 30 min.), dans des wagons rénovés et avec du personnel «d'époque» jusqu'à **Tiradentes**, petite ville qui a pris le nom du plus illustre de ses citoyens, ce héros de l'indépendance du Brésil, natif du lieu.

Dès notre arrivée, nous sommes séduits par cette cité très animée ; tout y est couleur : carrioles, boutiques d'artisanat, rues pentues recouvertes de gros pavés glissants, façades gaies (bleues, jaunes, ocres, violines), petits oratoires, chapelles, arbres en fleurs, *statue du célèbre TIRADENTES*. Nous montons encore et encore vers l'église *San Antono* (remarquable et rare petit orgue baroque). Du parvis, superbes panoramas.

Reprenant la route pour Belo Horizonte, nous nous arrêtons, de nuit, à **Congonhas do Campo**, pour deviner dans la pénombre l'un des derniers chefs-d'œuvre d'ALEIJADINHO : la *Basilique Senhor Bom Jesus de Matosinhos*, édifice ex-voto d'un Portugais gravement malade et miraculeusement guéri. Au pied de l'escalier menant au parvis, deux prophètes, Isaïe et Jérémie, qui sont les premiers des *douze prophètes* sculptés par ALEIJADINHO en stéatite entre 1800 et 1805. Cette basilique, figure sur la liste du patrimoine mondial de l'Unesco. Grosse déception de ne pas pouvoir mieux profiter de cet ensemble, mais l'astucieux sacristain nous vend la brochure... petite consolation !!!

Dimanche 8 juin 2008 : **Belo Horizonte**

Jusqu'en 1897, Ouro Preto resta la capitale de l'État du *Minas Gerais*¹⁹. Cette année-là, les dirigeants de l'État inaugurèrent la première ville planifiée du Brésil. Née sur une planche à dessin comme nouvelle capitale du Minas Gerais, elle constitue aujourd'hui la troisième métropole du pays.

Visite rapide de la ville, moderne : *Place de la Liberté*, avec le Palais gouvernemental, la Bibliothèque municipale publique, le marché artisanal du dimanche. Le parc *arborisé* avec un petit lac artificiel et des barques à rames. Quartier «chic» de *Mangabeiras* d'où Jean-Paul II s'adressa à des millions de fidèles en 2000.

Déplacement en car, à une dizaine de km du centre de la ville dans le quartier moderne de *Pampulha*, oeuvre d'Oscar NIEMEYER, qui comprend un grand lac artificiel entouré d'arbres, un casino devenu musée de l'art, et surtout l'église

Saint-François d'Assise, achevée en 1943 : forme de croix, structure semi-lunaire des volumes, tuiles bleues, clocher séparé... (Photo 15). Célébrée comme oeuvre d'art remarquable, l'Eglise brésilienne refusa longtemps de la consacrer. Cela est fait aujourd'hui !

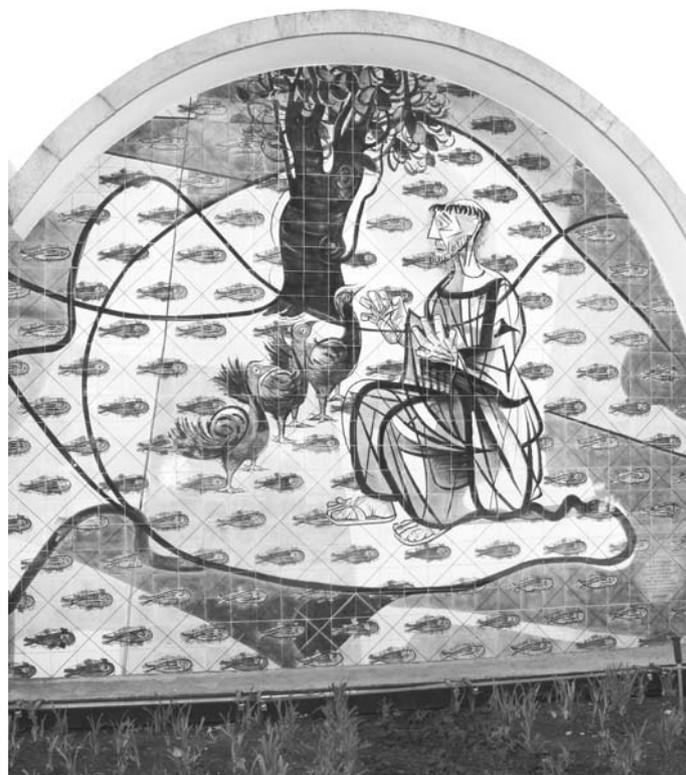


Photo 15. Belo Horizonte. « Azulejos » de la petite église Saint François d'Assise, détail de la fresque (Coll. Cl. BUCHER & A. CATELLE)

Sur la route de l'aéroport, qui se trouve à une quarantaine de km du centre de Belo Horizonte, nous croisons un vaste chantier qui est l'ébauche d'une nouvelle place centrale, gouvernementale, administrative, politique, de la capitale Belo Horizonte. Le dynamisme de la modernisation ne connaît pas de frein au Brésil...

Aéroport de Belo Horizonte : envol pour São Paulo puis pour Paris.

¹⁹ Le Président Juscelino KUBITSCHKEK, avant d'être élu en 1955 à la suite du suicide du Président Getúlio VARGAS, avait été maire de Belo Horizonte, puis Gouverneur de l'État du Minas Gerais.

Alors qu'il était maire de Belo Horizonte, il réunit, dans les années 40, un groupe d'architectes et d'artistes pour poursuivre le développement de sa ville et, parmi d'autres projets, de réaliser « le plus agréable des parcs du Brésil » : **Pampulha**.

Les personnages de ce groupe - Lucio COSTA, Oscar NIEMEYER, Roberto BURLE MARX - sont les mêmes qui seront, quinze ans plus tard, la cheville ouvrière de l'élaboration de Brasília, nouvelle capitale du Brésil.

EN SOUVENIR DE NOTRE VISITE À L'INSTITUT OSWALDO CRUZ

Notre collègue, le Dr Sylvio Celso GONÇALVES DA COSTA nous a permis d'être reçus à l'Institut Oswaldo Cruz et s'est montré un guide attentionné, nous faisant apprécier de nombreuses collections scientifiques, en particulier celle des hôtes vecteurs des maladies tropicales. Il a par ailleurs offert à l'AAEIP un magnifique album de photographies :

«*A ciência a caminho da roça : imagens das expedições científicas do Instituto Oswaldo Cruz ao interior do Brasil entre 1911 e 1913*²⁰ (La science en route vers les champs : photos des expéditions scientifiques de l'Institut Oswaldo Cruz à l'intérieur du Brésil entre 1911 et 1913).

En publiant 112 photos prises pendant les principales expéditions scientifiques au Brésil au XXème siècle, les responsables de l'Institut Oswaldo Cruz²¹ ont voulu montrer les liens qui unissaient cet institut aux instances gouvernementales de la toute jeune république, impliquées dans l'action médico-sanitaire lors de grands chantiers.

En 1910 débuta la construction de la voie ferrée Madeira-Mamoré en forêt amazonienne. Oswaldo CRUZ fut chargé d'étudier les causes de mortalité anormalement élevée

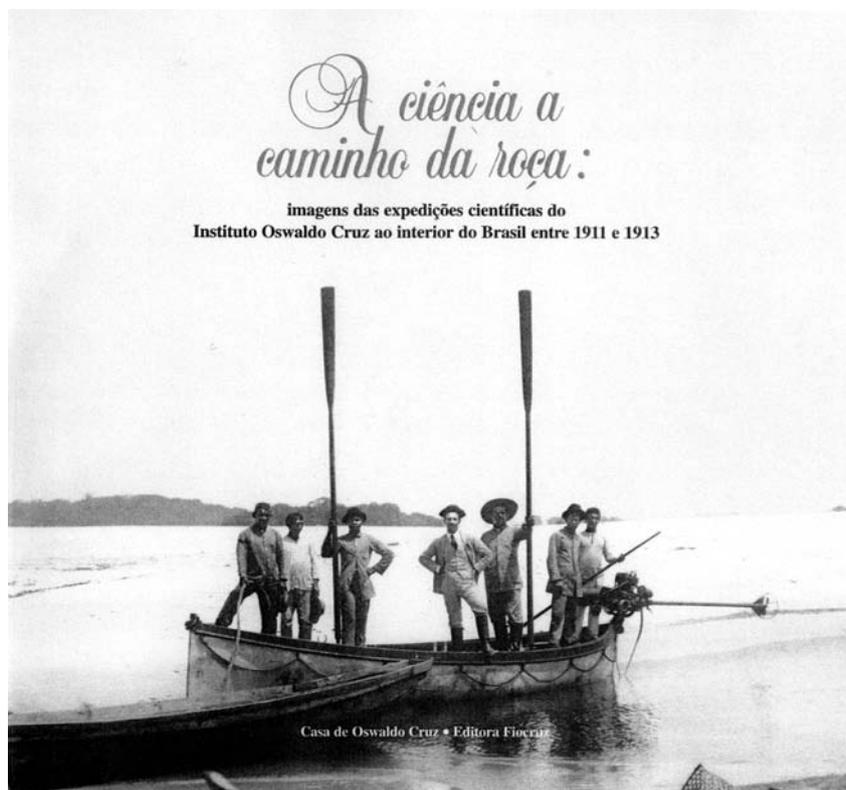
des ouvriers (paludisme, infections diverses transmises par les moustiques...).

En 1912 dans le but de réduire le nombre de décès «considérés comme absurdes» chez les ouvriers qui cultivaient les hévéas et récoltaient le caoutchouc, Carlos CHAGAS (de l'Institut Oswaldo Cruz), Pacheco LEO (Ecole de Médecine de Rio de Janeiro), Joao PEDRO DEALBUQUERQUE (de la Direction générale de Santé publique), accompagnés d'un photographe, parcoururent une grande partie du bassin amazonien pour établir les conditions de travail des populations.

En 1912 également eurent lieu trois expéditions scientifiques pour lutter contre la sécheresse dans le Nordeste : études des conditions météorologiques, géologiques, topographiques et hydrologiques, inventaire des retenues d'eau existantes et projets de nouveaux barrages.

Edith BAR-GUILLOUX

NDLR. Cet album peut être consulté au secrétariat de l'AAEIP et Mme BAR se fera un plaisir de faire quelques traductions si nécessaire.



²⁰ Editora Fiocruz, Casa de Oswaldo Cruz Ed., (2002) - ISBN 85-7541-012-1 (154 p.).

²¹ La Casa de Oswaldo Cruz, créée en 1985, a pour but la conservation du fonds photographique et le développement des archives iconographiques de l'Institut Oswaldo Cruz. La collection Oswaldo Cruz possède un ensemble de 20.000 photos, documentaire magnifique sur une époque où photographier était capturer le réel. Ces photographies superbes qui ont résisté au temps, à la chaleur et à l'humidité ont un aspect magique.

VIE DE L'ASSOCIATION

I. ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2009

L'Assemblée générale 2009 de l'Association se tiendra à Paris le **Vendredi 15 mai 2009**, à l'École d'Application du Service de Santé des Armées (1 place Alphonse Laveran, 75005 Paris).

La convocation et le programme vous seront adressés prochainement.

Réservez dès à présent la date du **15 mai prochain** et soyez nombreux à témoigner votre attachement à l'AAEIP.

2. VIE DES COMMISSIONS

2.1. JOURNÉE SCIENTIFIQUE RÉGIONALE DE L'AAEIP À DIJON (28 NOVEMBRE 2008)

Cette journée scientifique s'est tenue sur la proposition de notre collègue Yves MICHIELS, Professeur associé à la Faculté de Pharmacie de Dijon, qui en a, par ailleurs, assumé toute l'organisation.

La manifestation a bénéficié du soutien de l'UFR de Pharmacie de Dijon et de la société SANOFI-PASTEUR-MSD. Elle a rassemblé plus de 100 participants dans l'amphithéâtre Courtois gracieusement mis à notre disposition par Mme le Professeur Evelyne KOHLI, Doyen de la Faculté de Pharmacie.

Six conférences figuraient au programme scientifique. Deux des conférenciers ont traité du rôle des lymphocytes T régulateurs dans les infections virales et les cancers et quatre de la vaccinologie : concept, programmes de vaccinations, conduite vaccinale face aux infections à rotavirus et aux cancers du col de l'utérus, bilan et perspectives dans la protection contre l'infection à HIV. Tous les exposés, de grande qualité didactique, ont traduit le souci permanent d'appliquer les derniers acquis de la recherche au domaine de la santé publique.

L'AAEIP adresse ses vifs remerciements au Professeur Yves MICHIELS, à Mme le Doyen Evelyne KOHLI, aux conférenciers et à la société Sanofi-Pasteur-MSD, dont les contributions respectives ont permis que cette journée scientifique régionale connaisse un franc succès.

2.1.1. Lymphocytes T régulateurs et virus (Professeur Evelyne KOHLI)

Les lymphocytes T régulateurs (Tregs) jouent un rôle important dans la régulation et la suppression des réponses aux antigènes du soi et du non-soi. Différentes sous-populations de lymphocytes Tregs CD4 et CD8 ont été décrites, parmi lesquelles des lymphocytes Tregs naturels (nTregs, exprimant CD25 et le facteur de transcription Forkhead box P3 (FoxP3)) et des lymphocytes Tregs induits en périphérie à partir de lymphocytes T naïfs. Ces sous-populations diffèrent par leur origine, leur phénotype et leur mécanisme d'action.

L'hypothèse d'une régulation négative des réponses effectrices anti-virales a fait l'objet de nombreux travaux depuis le début des années 2000. Ces travaux ont surtout porté sur les infections virales persistantes pour lesquelles un déséquilibre effecteurs/régulateurs pourrait participer à l'établissement et/ou au maintien de la persistance virale. Ainsi les Tregs ont été notamment étudiés chez la souris au cours de la leucémie murine de Friend (FLV), de la chorioméningite lymphocytaire (LCMV) et d'infections herpétiques (HSV) ainsi que chez l'homme au cours des hépatites virales B et C et de l'infection à VIH.

• **Chez la souris**, le rôle des Tregs et plus particulièrement d'une sous-population Tr1-like produisant de l'IL-10 dans le maintien de la persistance a été rapporté pour le LCMV (clone 13 souche Amstrong). Une intervention thérapeutique visant à bloquer l'IL-10 permet la résolution de l'infection et permet de plus à un vaccin ADN, inefficace lorsqu'il est administré seul, d'accélérer la résolution de l'infection (vaccination thérapeutique).

Au contraire, les Tregs ont été montrés avoir un rôle pro-

tecteur dans deux modèles murins d'infection herpétique. Dans la kératite herpétique, la déplétion en Tregs CD25+ induit une aggravation des lésions oculaires et l'effet anti-inflammatoire de la molécule FTY720 pourrait être dû à sa capacité à convertir les cellules T conventionnelles en Tregs FoxP3+. Par ailleurs et de façon inattendue, il a été montré récemment dans un modèle d'infection vaginale à HSV que les Tregs avaient un rôle majeur d'orchestration des réponses précoces anti-virales en les redirigeant sur le site de l'infection. La déplétion en Tregs FoxP3+ induit en effet une infection fatale en bloquant les réponses dans les ganglions drainants.

• **Chez l'homme**, les virus VHB et VHC peuvent donner une infection aiguë ou une infection persistante selon les individus. Une réponse trop importante et/ou trop précoce des Tregs pourrait jouer un rôle dans l'établissement de la persistance. De nombreux travaux ont rapporté des différences concernant les Tregs entre patients guéris et patients infectés chroniquement. Cependant les conclusions de ces études sont limitées notamment par l'absence de marqueur spécifique des Tregs chez l'homme, Foxp3 pouvant être exprimé sur les cellules T activées. De plus, les études ont été réalisées à distance de la contamination, l'augmentation des Tregs pouvant alors être la conséquence de la persistance et au contraire à ce stade avoir un effet bénéfique, anti-inflammatoire.

Au cours de l'infection à VIH, des résultats contradictoires ont été rapportés, notamment une augmentation des Tregs FoxP3+ pouvant expliquer la diminution des réponses anti-virales ou au contraire une diminution des Tregs expliquant l'hyperréactivation des CD4 et la facilitation de l'infection. Une telle

diminution a été rapportée au cours de l'infection à SIV.

Enfin, différentes sous-poussées de lymphocytes Tregs CD8+ ont été décrites au cours des infections à VHB, VHC et VIH.

Au total, bien que des Tregs spécifiques d'antigènes viraux soient certainement induits dans toutes les infections virales, à ce jour ils ont surtout été étudiés au cours des infections persistantes. Si certaines études chez la souris suggèrent une implication des Tregs dans le maintien de la persistance ainsi que la possibilité d'une intervention thérapeutique anti-IL-10 associée ou non à une vaccination thérapeutique, les études réalisées chez l'homme notamment au cours des infections à VHB, VHC et VIH ne permettent aucune conclusion. Enfin, la description récente de l'importance des Tregs dans la coordination des réponses précoces anti-HSV représente un élément nouveau et inattendu sur leur rôle dans les réponses anti-virales.

2.1.2. *Lymphocyte T régulateurs et Cancers - La réponse immunitaire antitumorale : un modèle d'inefficacité ? (Pr B. BONNOTTE)¹*

Principaux points abordés par le conférencier :

- la preuve de l'existence d'une réaction immunitaire antitumorale,
- la mise en évidence des lymphocytes T régulateurs (Treg) et leurs marqueurs chez l'homme,
- les mécanismes d'action des Treg sur les cellules de la réponse immunitaire (inhibition de la prolifération des lymphocytes T effecteurs, inhibition des cellules NK et des phagocytes),
- l'augmentation des Treg dans le sang ou dans les tissus tumoraux,
- les facteurs favorisant la différenciation des Treg induits au cours des cancers,
- quelques essais de thérapie antitumorale dirigée contre les Treg,
- les cellules suppressives dérivées des cellules myéloïdes (MDSC) : leur nature, leurs circonstances d'apparition, leurs marqueurs, leur action sur les autres cellules...,
- les interactions entre Treg et MDSC,
- les perspectives d'avenir en matière d'immunothérapie des cancers.

2.1.3. *Le concept de vaccinologie (Professeur Pierre SALIOU)*

Le concept de vaccinologie ne peut être bien appréhendé sans une mise en perspective historique.

Si la variolisation qui remonterait au X^{ème} siècle en Chine, peut être considérée comme l'ancêtre de la vaccination, son véritable acte de naissance date de 1796. Après avoir observé que la vaccine des vaches protégeait contre la variole, JENNER démontra expérimentalement que l'administration de pulpe vaccinale à des enfants les protégeait ultérieurement contre une inoculation de liquide de pustule de varioleux. PASTEUR établit scientifiquement le principe de la vaccination. Il créa ce nom en hommage à Jenner et appliqua ce principe à la rage. La première vaccination humaine fut réalisée avec succès en juillet 1885. Tout

au long du XX^{ème} siècle, de nombreux vaccins furent mis au point et incontestablement, la vaccination a représenté le plus grand succès de la santé publique. Mais jusqu'aux débuts des années 1970, cette vaccination était essentiellement réservée aux pays développés. La campagne d'éradication de la variole, initiée en 1967 et poursuivie jusqu'au dernier cas en Somalie en 1977 a pu démontrer, malgré de nombreux scepticismes, qu'il était possible de vacciner toute la population mondiale. Aussi, dès 1974 à Alma-Ata, les autorités mondiales de santé sous l'égide de l'OMS ont décidé « d'élargir » la vaccination contre la variole à 6 maladies meurtrières pendant la petite enfance et bénéficiant d'un vaccin efficace (tuberculose, diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, et rougeole). Ce fut la naissance du Programme Élargi de Vaccination (PEV) dont le calendrier et les structures pour l'appliquer furent mis en place progressivement dans tous les pays du monde. C'est à cette époque que Jonas SALK et Charles MÉRIEUX définirent le concept de vaccinologie, néologisme qui apparaît pour la première fois dans la littérature médicale en 1977 et aujourd'hui largement utilisé. « *La vaccinologie ne consiste pas uniquement à inventer de nouveaux vaccins. Elle doit prendre en compte tous les aspects biologiques, épidémiologiques, socio-économiques, logistiques, éducatifs et éthiques qui concourent à l'amélioration de la protection vaccinale de toutes les populations humaines* ».

Au XXI^{ème} siècle, alors que le PEV a repris son essor après un fléchissement dans les années 90 et que de nombreux vaccins ont récemment fait leur apparition (rotavirus, papillomavirus, combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle par exemple), il n'est plus pensable d'appliquer un programme de vaccination dans quelque pays que ce soit sans des études épidémiologiques et socio-économiques préalables, sans une formation des personnels à tous les échelons et sans respect des règles d'éthique, en particulier lors des études cliniques.

2.1.4. *Les infections à rotavirus - Prise en charge et vaccination (Pr F. HUET)*

Résumé non communiqué

2.1.5. *Du cancer du col de l'utérus et maladies associées à la mise en œuvre de la vaccination (Docteur Joseph MONSONEGO, Institut du Col, Paris)*

Voir article page 14 du présent bulletin

2.1.6. *Vaccins VIH/SIDA : vers de nouvelles approches vaccinales (Professeur Marc GIRARD)*

Malgré tous les espoirs, les progrès de la recherche pour un vaccin contre le VIH/sida viennent de connaître un ralentissement sérieux dû à l'arrêt prématuré de l'étude de Phase IIb d'un vaccin vectorisé Adenovirus 5 (Ad5)-HIV, qui devait induire la production de lymphocytes T CD8+ capables de contrôler les charges virales chez les vaccinés qui s'infecteraient. Cet échec fait suite à celui qui concernait un vaccin sous-unité à base de gp120, qui devait induire la production d'anticorps circulants neutralisants chez les vaccinés. Devant l'insuccès de ces deux premières générations de vaccin VIH, une troisième génération pourrait voir le

¹ Résumé de la communication non parvenu, mais diaporama disponible sur demande au secrétariat de l'AAEIP.

jour en mettant l'accent sur l'immunité muqueuse et en tentant d'établir une double barrière, humorale et cellulaire, au niveau des muqueuses génitale et intestinale, qui représentent les points d'entrée principaux du VIH.

2.2. ENTRAIDE

2.2.1. Demande de matériel numérique informatique par les étudiants. La commission propose aux membres de l'AAEIP de faire don de matériel informatique en bon état et non obsolète dont ils n'auraient plus l'emploi. Dans ce but, dès qu'un adhérent souhaite faire don d'un ordinateur portable ou d'un appareil photo numérique (matériels les plus demandés), il peut envoyer les caractéristiques du matériel en question (Marque, modèle, année, spécificité) au secrétariat de l'AAEIP. Lorsqu'un élève sollicitera le besoin en matériel, le donateur sera contacté pour organiser le transfert du matériel.

2.2.2. Bourse au logement. Vous disposez d'une chambre ou d'un studio à Paris ou en région parisienne susceptibles d'être loués à un étudiant ? Vous accepteriez d'accueillir chez vous un

étudiant ? Contactez notre secrétariat qui transmettra vos propositions aux élèves ou stagiaires (Master, doctorants, post-doctorants) de l'Institut Pasteur. Offres et demandes de logement sont aussi valables pour les autres régions ! Toutes les offres et demandes sont disponibles soit par téléphone soit sur le site Internet de l'AAEIP.

2.3. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 15 janvier 2009, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association (dont un boursier de l'Association) :

- M. Julien GALLAUD, scientifique, cours « Microbiologie générale » (2008) et stagiaire dans l'unité « Pathogenèse de Helicobacter » (2008-2009),
- Mme Wafa KHAALI, scientifique de nationalité marocaine, cours « Immunologie approfondie » (2008-2009),
- M. Guillaume POSTIC, scientifique, cours « Microbiologie générale » (2007).

3. UN ANCIEN ÉLÈVE À L'HONNEUR

L'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur est heureuse de faire part de la nomination au grade de Chevalier de la Légion d'honneur du Professeur Jacques THÈZE (cours IP 1969).

La cérémonie a eu lieu le 23 janvier 2009 à l'Institut Pasteur et le Professeur J. THÈZE a reçu sa décoration des mains de Monsieur Jean-François DELFRAISSY, Directeur général de l'Agence Nationale de Recherche sur le Sida et les Hépatites, en

présence de Madame le Professeur Alice DAUTRY, Directrice générale de l'Institut Pasteur. Les Professeurs Françoise BARRÉ-SINOUSI et François JACOB, prix Nobel de Médecine, assistaient aussi à cette cérémonie.

L'allocution de Monsieur J.F. DELFRAISSY et la réponse du Professeur J. THÈZE seront à disposition sur demande au secrétariat de l'AAEIP.

4. UNE HISTOIRE D'AMITIÉ EN SOUVENIR DE M. GAUMONT

Dr Antoine Fritz PIERRE

J'arrivai à l'Ecole d'Alfort le 4 novembre 1959 après avoir pris logement dans un petit hôtel sis au carrefour d'Alfort, juste à l'entrée du pont du même nom ; j'occupai une chambre au premier étage avec, d'une fenêtre vue sur la Marne et, d'une autre, vue sur l'activité bruyante du carrefour avant sa modification. Non loin de là, l'église Sainte Agnès, un peu retirée dans une petite rue et perdue parmi les immeubles ; seule la flèche de son clocher permet de la distinguer de son environnement. C'est là que le dimanche 10 novembre 1959, après la messe de 10 h, je rencontrai le Dr GAUMONT² accompagné de l'abbé DEMEZY qui avait dit la messe. Je ne pouvais pas passer inaperçu dans la petite assemblée qui piétinait sur le parvis de l'église à la sortie de l'office, les fidèles se saluant, devisant, causant en s'échangeant des nouvelles.

J'étais visiblement un nouveau venu qui ne connaissait

certes personne, mais l'abbé et M. GAUMONT étaient déjà avertis de ma présence, car le début de mon histoire était affiché parmi les avis sur les tableaux du club des élèves de l'Ecole d'Alfort en ces termes : « Quelques étudiants haïtiens cherchent chambres chez particuliers ». Notre conversation allait rapidement se dérouler sur les possibilités d'hébergement et rendez-vous était pris pour une prochaine rencontre dans la semaine même avec M. GAUMONT. Cela allait être l'occasion de faire plus amplement connaissance. Et le dimanche suivant, l'abbé et M. GAUMONT me présentèrent, après la messe, à M. et Mme MARCENAC, qui habitaient juste en face de l'entrée principale de l'Ecole d'Alfort et qui furent mes futurs logeurs. Les démarches à cette fin étaient conduites par l'abbé et M. GAUMONT, les deux jouant à fond les intermédiaires et donnant à tour de rôle leur propre caution(morale) ou garantie(matérielle) me concernant.

² Lyon 1946, IP 1948, 1959 et 1966

M. MARCENAC avait été un ancien professeur de chirurgie à l'Ecole d'Alfort³. Devenu professeur honoraire, il était recherché et utilisé à prix d'or par les sociétés de course sur les terrains de Maison-Laffitte, d'Auteuil et de Vincennes. Pendant les cinq années que j'ai passées chez ce couple, le professeur MARCENAC mettait la dernière main à son œuvre maîtresse « L'Encyclopédie du cheval » rédigée en collaboration avec H. AUBLET, parue en 1964 et rééditée depuis. Il travaillait le soir très tard ; parfois il m'arrivait de me mettre au lit avant lui. L'unique fille du couple avait épousé un professeur d'anatomie de l'Ecole, le professeur FLORENTIN qui m'estimait bien ; il fut emporté rapidement par un cancer professionnel à la gorge, incommodé qu'il fut par le formol qu'il utilisait beaucoup dans ses coupes et plans anatomiques.

Mes relations avec M. GAUMONT allaient s'amplifiant. Inutile de souligner que M. GAUMONT était un catholique pratiquant d'une ferveur exemplaire et discrète. Très vite, il m'invita à participer à ses sorties du dimanche dans des clubs catholiques et autres rencontres œcuméniques ; c'était l'époque ! À l'occasion de son décès, je me suis mis à relire les correspondances qu'il m'adressait de temps en temps.

Il me proposait telles ou telles rencontres ou me rappelait de ne pas oublier telle réunion après telle messe avec telle association. C'est ainsi qu'il m'avait introduit au Cercle Saint-Jean Baptiste où des conférences étaient organisées le premier dimanche de chaque mois après la messe réglementaire dans une chapelle sise au 16, rue Saint Jean-Baptiste de la Salle, dans le 8^e arrondissement de Paris. Là-bas, nous écoutions avec ferveur notre aumônier, le R.P DANIELOU devenu évêque.

J'ai relu avec beaucoup d'émotion une lettre du 4 janvier 1961 dans laquelle il m'annonçait une conférence particulière du Père DANIELOU à l'occasion d'une messe orthodoxe qui fut magnifiquement célébrée. Dans cette lettre, il s'enquit aussi des nouvelles de mes vacances de Noël passées à Sars-Poteries, près d'Avesnes dans le Nord. Ce fut lui qui m'avait dirigé et recommandé auprès de l'abbé MÉRIAUX, dévoué et sympathique curé de ce petit village très accueillant. L'abbé MÉRIAUX avait ouvert sa paroisse à des expériences de rapprochement œcuménique avec des étudiants de toutes nationalités et de toutes confessions. Je m'y suis fait d'inoubliables amis.

Le temps passant, je terminai mes études vétérinaires et désirai poursuivre une spécialisation à l'Institut Pasteur. L'inscription était soumise à certaines conditions. J'en parlai à M. GAUMONT qui me trouva, par l'intermédiaire d'un de ses collègues et ami, un contrat circonstancié à l'Institut Pasteur d'Algérie, alors dirigé par feu le Dr NEEL. Au terme de ce contrat, je fus inscrit à l'IP à Paris. A la fin de ma spécialisation, le même ami m'a recommandé au Laboratoire Central de Recherches Vétérinaires (LCRV) à Maisons-Alfort, là où travaillait justement M. GAUMONT. Je fus accueilli avec une confraternité chaleureuse par le directeur et son adjoint, Dr Alexandre LUCAS⁴ et Dr Louis DHÉNIN⁵. Sans le faire exprès, ils m'affectèrent au service de M.

GAUMONT, alors directeur de recherches. Ce service s'occupait de brucelloses et de leptospiroses. M. GAUMONT dirigeait une équipe très dynamique d'une dizaine de personnes qui appréhendait le diagnostic de ces affections dans leurs moindres manifestations. Ce fut pour lui l'occasion de mettre au point nombre de procédés de diagnostic sérologique, immunologique, bactériologique.

Il a ainsi contribué à appliquer ces tests à un grand nombre et participa à leur automatisation. Tous ses travaux ont été diffusés dans des articles dans plusieurs revues vétérinaires françaises ou étrangères. C'était un homme de terrain qui ne reculait devant aucun risque, même la brucellose ; il était d'ailleurs un "infecté chronique" avant la vaccination humaine contre cette affection. Il m'avait fait « tourner » à travers tous les laboratoires du service. Il me facilitait aussi des stages à l'IP même, au laboratoire de M. MAILLOUX (leptospirose), au laboratoire des rickettsioses et plus tard chez M. TURPIN, à l'annexe de Garches, avec Mlle KRUGGER, pour les tests de neutralisation sérologique appliqués aux souris dans l'identification des bactéries anaérobies utilisées dans certains vaccins animaux.

Dans mon travail, M. GAUMONT m'avait laissé toute latitude dans mes choix et dans mes recherches. Au moment d'organiser le service des contrôles biologiques au LCRV, il m'a laissé partir dans le service de feu Mme Léone DHENNIN⁶ sous la supervision du Dr GAYOT⁷, aussi disparu. Celui-ci fut mon ancien professeur de Statistiques à l'Institut d'élevage et de médecine vétérinaire des pays tropicaux (IEMVT) sur le site d'Alfort dans ce temps là (1966/67). Ce fut aussi un ancien chercheur à l'Institut Pasteur d'Algérie. Là, je l'ai relayé dans le temps au laboratoire de production des vaccins antivariolique et anticlaveux que dirigeait le Dr Jean GLÉDEL⁸.

Après une expérience de trois années avec M. GAYOT, je retrouvai M. GAUMONT qui me confia, avec l'accord de Mme DHENNIN, le laboratoire de diagnostic bactériologique des Brucella. Laboratoire pas seulement potentiellement dangereux, car un triste jour cinq personnes se trouvèrent brusquement infectées. Il fallait sécuriser ce laboratoire où circulaient trop de monde. Nous avons réduit le personnel à deux personnes, une technicienne éprouvée -Mme TIXIER- pour la préparation des milieux et la maintenance de la stérilisation totale du lieu, et moi-même. La vaccination antibrucellique de nous deux était de rigueur. Pendant deux années, nous avons ainsi conduit le travail jusqu'au terme de l'expérience que M. GAUMONT menait sur des épreuves d'efficacité de plusieurs vaccins antibrucelliques, en collaboration avec le professeur PILET de l'Ecole vétérinaire d'Alfort.

À la fin de l'année 1975, j'ai quitté le LCRV pour un poste d'expert à la FAO en Côte d'Ivoire. Je suis allé remplacer un éminent spécialiste anglais de la péripneumonie contagieuse bovine, en l'occurrence, le Dr LINLEY, qui dirigeait le Laboratoire de Pathologie animale, annexe de Korhogo, dans le nord du pays. Dès lors, mes rapports avec M. GAUMONT devinrent purement épistolaires et se limitèrent aux cartes et lettres de

³ Alfort 1909 et IP 1926

⁴ Alfort 1933 et IP 1934

⁵ Alfort 1937 et IP 1938

⁶ Alfort 1938 et IP 1939

⁷ Alfort 1939 et IP 1943

⁸ Lyon 1951 et IP 1955/56 et 1975

nouvel an. Evidemment, chaque fois que j'étais de passage à Paris, je ne ratais jamais l'occasion de lui rendre visite au LCRV. Ce fut aussi le moment de revoir d'anciens collaborateurs pour évoquer les moments exaltants que nous avons vécus ensemble sur les paillasses ou dans les animaleries.

Ces cartes ou lettres étaient toujours suivies de réponses chaleureuses pleines d'attention jusqu'à, il y a trois ans. Plusieurs lettres ou cartes restèrent sans réponse. La figuration de son nom comme conseiller au bulletin de l'AAEIP me rassura un peu, car je ne savais pas exactement à qui m'adresser jusqu'à ce jour malheureux où Mme Choisy m'apprit que M. GAUMONT était à l'hôpital de Limeil-Brévannes. Je lui ai rendu visite et nous restâmes près de deux bonnes heures à bavarder ; son élocution quoique quelque peu pénible, ne l'empêchait nullement d'être visiblement réconforté par ma visite. Ce fut à ce moment

que j'ai compris l'origine de son mal. Il se reprenait à peine, juste pour partir en convalescence chez des amis dans le Sud de la France. Il m'avait laissé un numéro de téléphone qui ne m'avait pas permis de communiquer avec lui. Les choses restèrent en l'état jusqu'à sa communication du 24 janvier 2007 qui m'a rassuré, eu égard à sa bonne humeur et à son optimisme. Assez curieusement, j'ai imprimé son mail et l'ai déposé sur mon bureau sans le savoir, le jour même de sa mort, le 16 septembre dernier. C'était pour lui téléphoner et lui annoncer une visite de ma part. Cela n'eut pas lieu et par une négligence irréparable, j'ai raté l'ultime rendez-vous avec lui le jour de ses funérailles à l'église Sainte Agnès, lieu de notre première rencontre. Puisse cet hommage de gratitude à sa mémoire m'absoudre auprès des siens ou de nos amis communs et que son âme repose en paix.

Un livre qui, 70 ans après sa première publication, reste plus que jamais d'actualité...

DESTIN DES MALADIES INFECTIEUSES

Charles NICOLLE

« Il aurait été surprenant que l'homme dont le génie s'emploie tout autant au mal qu'au bien n'ait pas cherché une arme de destruction contre ses semblables dans les acquisitions de la science des maladies infectieuses.... Gardons-nous de conclure que la guerre microbienne est impossible et que dans le secret de certains laboratoires, malgré les protestations publiées, elle n'est pas partout préparée ». Ces propos du visionnaire que fut Charles NICOLLE, Prix Nobel de médecine, oh combien d'actualité, vous pourrez les trouver dans un livre « *Destin des maladies infectieuses* » publié en 1933 et dont l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur a eu l'heureuse idée de faire une nouvelle édition en Juillet 1993.

Du haut de sa chaire du Collège de France, Charles NICOLLE a dit bien d'autres choses sur la naissance, la vie et la mort des maladies infectieuses il y a plus de 70 ans et nous ne saurions trop conseiller à ceux qui ne le connaissent pas de lire et garder en bonne place dans leur bibliothèque ce livre d'un grand pastorien dont la modestie est depuis sans cesse démentie par la permanente actualité de ses travaux et de ses réflexions. N'a-t-il pas écrit « *il faut la foi puérile des savants pour imaginer que leur nom, le souvenir de leurs œuvres particulières seront conservés après eux* »...

Ce livre vous permettra, quels que soient les thèmes envisagés, d'apprécier une qualité dans l'expression et un style qui sont un hommage renouvelé à la langue française.

Il reste encore quelques exemplaires de cette réédition dont les bénéficiaires sont destinés au service d'entraide de l'Association.

Pour les acquérir il suffit d'en faire la demande à l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur (25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. / téléc. : 01 45 68 81 65 ; courriel : vchoisy@pasteur.fr). Il vous en coûtera la somme de 28 euros. Frais d'expédition en sus : 3,20 euros.

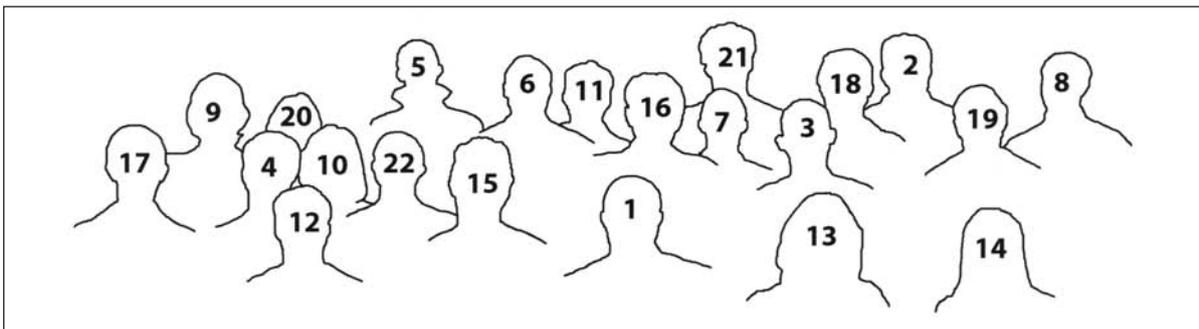
NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

I. ENSEIGNEMENT

1.1. LES ÉLÈVES

■ LES ÉLÈVES DU COURS «ARTHROPODES VECTEURS ET SANTÉ HUMAINE» ET LEURS ENSEIGNANTS

- 7 AVRIL - 13 JUIN 2008 -



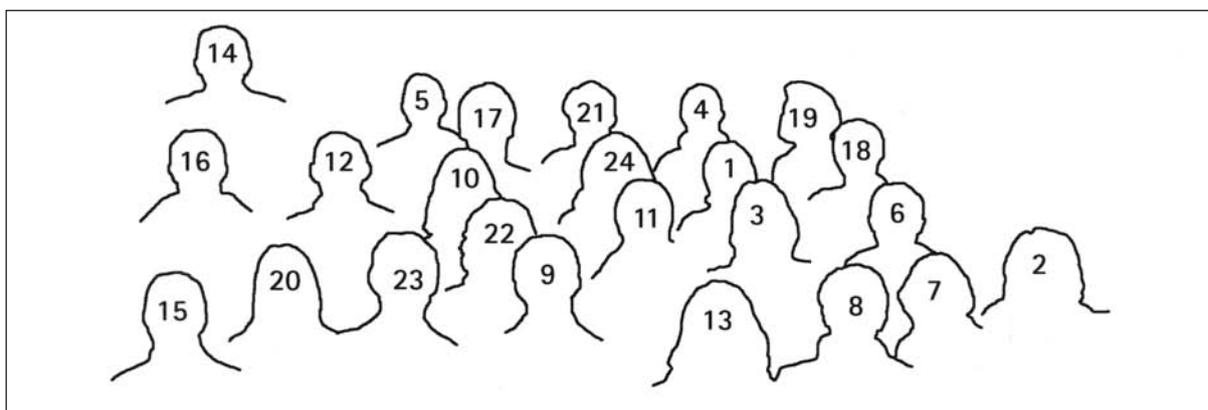
1. ASSI Serge (Côte d'Ivoire)
2. BOUTONNIER Alain [IP]
3. CARON Yannick
4. CORRE-CATELIN Nicole [IP]
5. FALL Assane Guèye (Sénégal)
6. GADIAGA Libasse (Sénégal)
7. GAYE Abdoulaye (Mauritanie)
8. IZRI Aezki

9. JEANNIN Charles
10. LALLEMAND Catherine [IP]
11. LEQUEUTRE Isabelle [IP]
12. MATHIEU Bruno
13. MOUTAILLER Sara
14. NGOAGOUNI Carine (Centrafrique)
15. PERRIN Yvon
16. REITER Paul [IP] (Directeur du Cours)

17. ROBERT Vincent [IRD] (Directeur-Adjoint du Cours)
18. ROIZ PEREDA David (Espagne)
19. SANCHEZ Nicole [IP]
20. SERVAIS Christine [IP]
21. SUDRE Bertrand
22. VANGA ép. BOSSON Abo Henriette (Côte d'Ivoire)

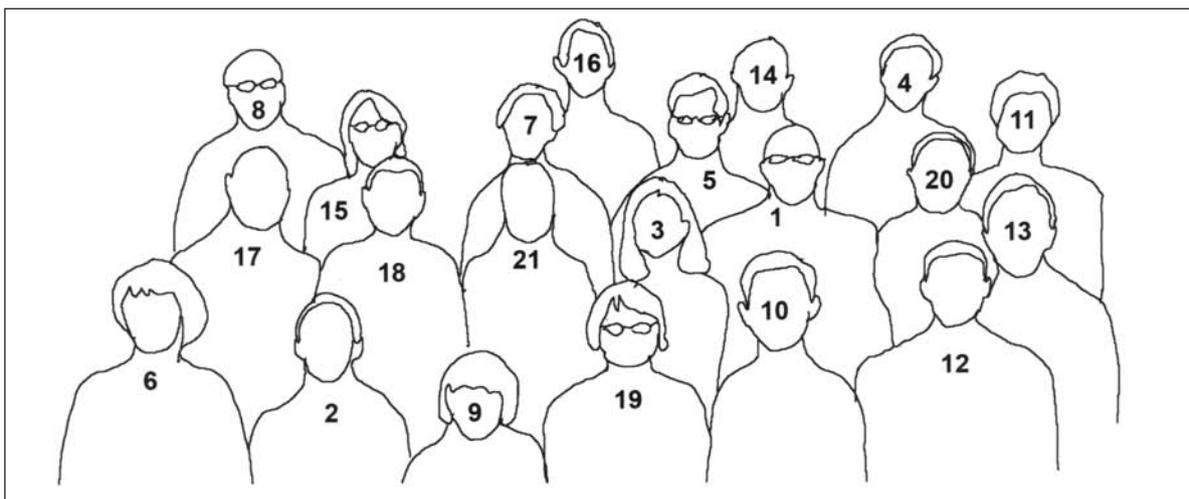
■ **LES ÉLÈVES DU COURS «MYCOLOGIE MÉDICALE»
ET LEURS ENSEIGNANTS**

- 3 MARS - 11 AVRIL 2008 -



- | | |
|---|--|
| 1. ALMOUSSA Murielle [IP] | 13. GARCIA HERMOSO Dea [IP] |
| 2. ANANE-AYADI Sonia (<i>Tunisie</i>) | 14. GUILLARD Bertrand |
| 3. BOURGEOIS Nathalie | 15. HOINARD Damien [IP] |
| 4. BOUYOU AKOTET-LOEMBE Marielle (<i>Gabon</i>) | 16. LORTHOLARY Olivier [IP & Hôp. Necker/Paris] |
| 5. BOUYSSIÉ Reine [IP] | 17. MOQUET Olivier |
| - BRETAGNE Stéphane [IP & Hôp. Mondor/Créteil] (absent) | 18. NEJI-FRIKHA Sourour (<i>Tunisie</i>) |
| 6. DANNAOUI Eric [IP] | 19. NUGUES Viviane [IP] |
| 7. DESNOS-OLLIVIER Marie [IP] | 20. RAOUX-BARBOT Dorothee [IP] |
| 8. DROMER Françoise [IP] | 21. RATSIMA-RAKOTONAVALONA Hariniaina (<i>Madagascar</i>) |
| 9. FEKKAR Arnaud | 22. SIMON Annick |
| 10. FERNANDEZ RIVAS Gema (<i>Espagne</i>) | 23. TALARMIN Jean-Philippe |
| 11. FILLAUX Judith | 24. ZOUGAGHI Laïla (<i>Maroc</i>) |
| 12. GANTIER Jean-Charles [IP] | |

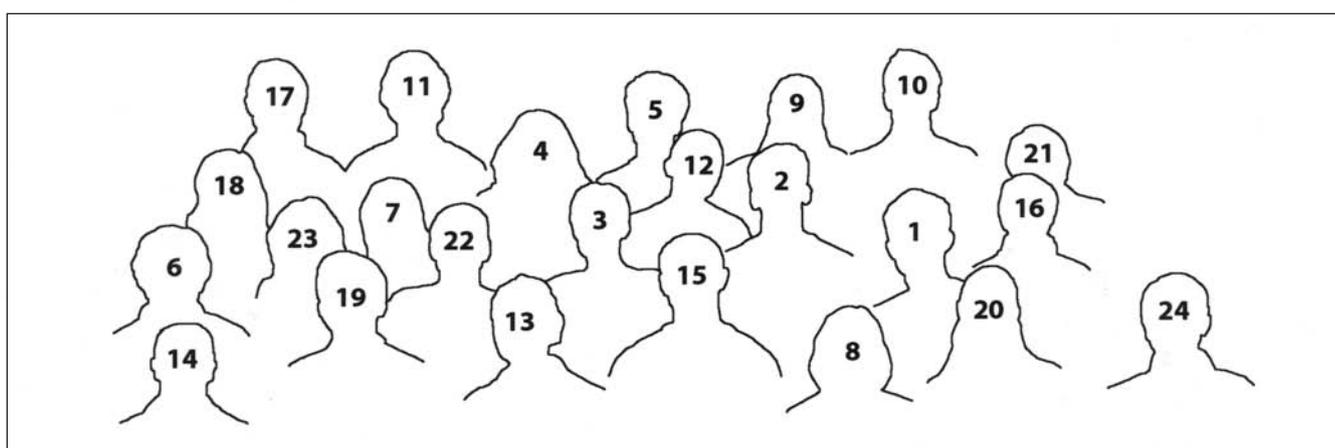
**■ LES ÉLÈVES DU COURS «VIROLOGIE SYSTÉMATIQUE»
ET LEURS ENSEIGNANTS**
- 7 AVRIL - 27 JUIN 2008 -



- | | | |
|--|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1. M. ADJOGOUA Edgard (Côte d'Ivoire) | 8. M. DERRAR Fawzi (Algérie) | 15. Mlle LARDON Zélie |
| 2. Mme ANDRIAMANDIMBY Soa (Madagascar) | 9. Mme DO Line Anh Ha (Vietnam) | 16. M. MAHIEUX Renaud (I.P) |
| 3. Mme ANES ép. BOULAHBAL Dahbia Leïla (Algérie) | 10. M. DUONG Veasna (Cambodge) | 17. M. MANUGUERRA Jean-Claude (I.P) |
| 4. M. BAAZIA Yazid (Algérie) | 11. M. FAOUZI Abdellah (Maroc) | 18. Mlle MATHLOUTHI Imen (Tunisie) |
| 5. M. BERTHET Nicolas | 12. M. FAYE Oumar (Sénégal) | 19. Mme PONSART ép. POSIERE Claire |
| 6. Mme BIGAILLON Christine | 13. M. GESSAIN Antoine (I.P) | 20. M. TINE Roger (Sénégal) |
| 7. Mlle CORNUAU Caroline | 14. M. GHOLAMI Alireza (Iran) | 21. Mlle TOMBARI Wafa (Tunisie) |

■ LES ÉLÈVES DU COURS «DEVELOPMENT & PLASTICITY OF THE NERVOUS SYSTEM» ET LEURS ENSEIGNANTS

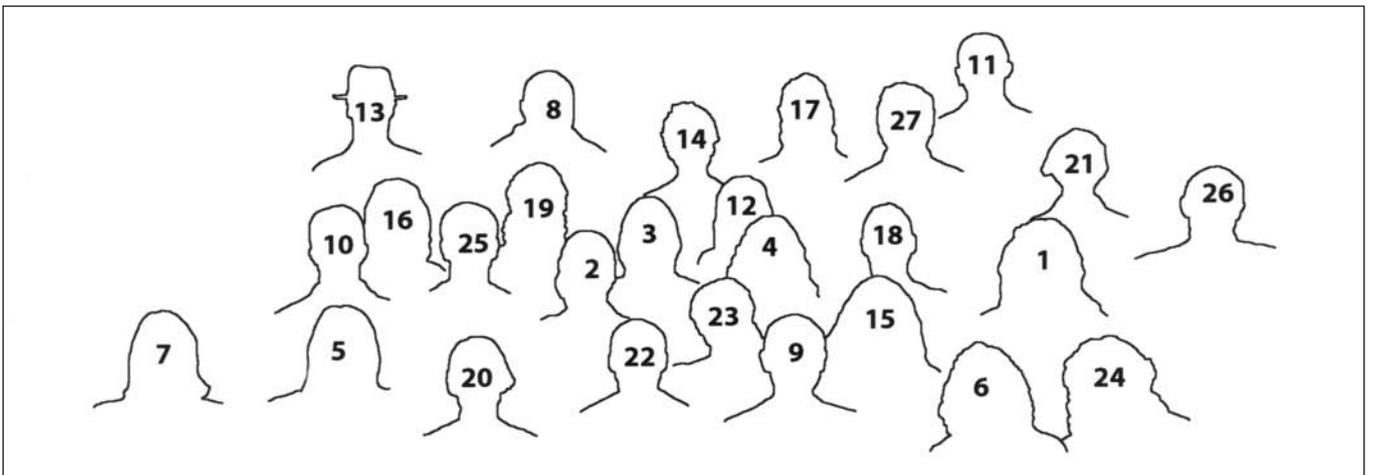
- 15 SEPTEMBRE - 17 OCTOBRE 2008 -



- | | | | | | | | | |
|----|------|--|-----|------|---|-----|------|---|
| 1. | M. | BAULIER Gildas | 9. | Mlle | GAINCHE Laura | 17. | M. | MOU David (<i>Etats-Unis</i>) |
| - | Mme | BERDAA ép. SAHE Aurélie (<i>absente</i>) | 10. | M. | GRAS Julien | 18. | Mlle | PAVLICEK Beth (<i>Etats-Unis</i>) |
| 2. | M. | BLOT Antonin | - | Mlle | HARROCH Sheila ([P] <i>absente</i>) | 19. | M. | PROVILLE Rémi |
| 3. | Mlle | CAHILL Emma (<i>Irlande</i>) | 11. | M. | HERMANN Bertrand | 20. | Mlle | PUIG Stéphanie (<i>France-Mexique</i>) |
| 4. | Mlle | CHAMMA Ingrid (<i>France-Liban</i>) | 12. | Mlle | JACOB Céline | 21. | Mme | SERVAIS Christine ([P]) |
| 5. | M. | EDDINE Raphaël (<i>France-Pays-Bas</i>) | 13. | Mlle | LARRIERU Anne | 22. | Mlle | SILM Kätlin (<i>Estonie</i>) |
| 6. | M. | FIRESTEIN Stuart (<i>Conférencier</i>) | 14. | M. | LLEDO Pierre-Marie ([P]) | 23. | Mlle | TOLI Ntiana (<i>Grèce-Pologne</i>) |
| 7. | Mlle | FERREIRA Margot (<i>Uruguay</i>) | 15. | M. | LORACH Henri | 24. | M. | TREMBLEAU Alain ([ENS]) |
| 8. | Mlle | FREAL Amélie | 16. | Mme | MERIAUX Véronique ([P]) | | | |

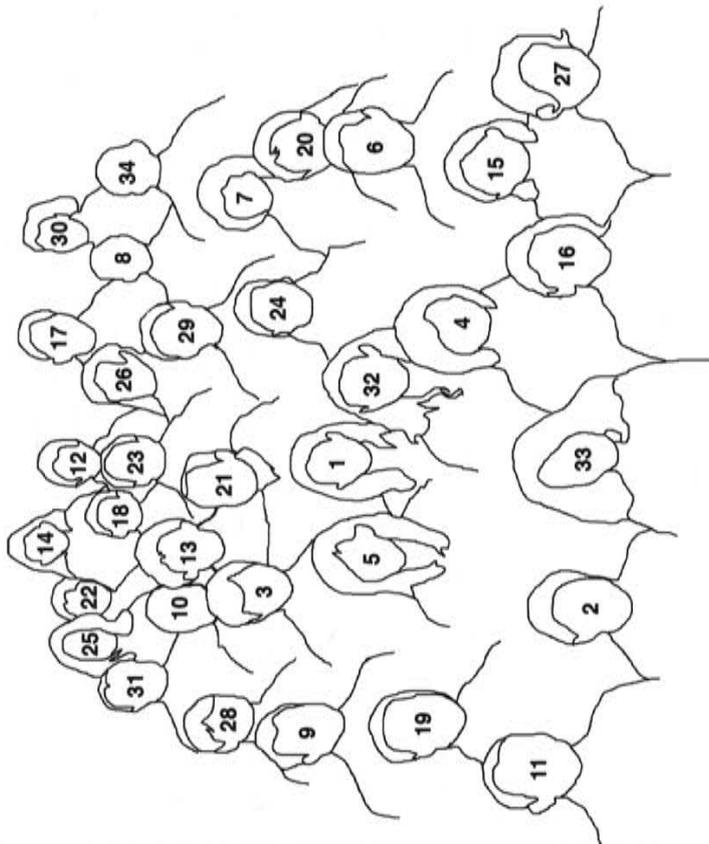
■ **LES ÉLÈVES DU COURS «VIROLOGIE FONDAMENTALE»
ET LEURS ENSEIGNANTS**

- 1^{ER} SEPTEMBRE - 14 NOVEMBRE 2008 -



- | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| 1. Mlle AIT MEBAREK | Mazhoura | 10. M. EZZIKOURI | Sayeh (<i>Maroc</i>) | 19. Mlle LUCO | Sophie |
| 2. Mlle BAHUON | Céline | 11. M. FARES | Wasfi (<i>Tunisie</i>) | 20. Mlle MOISY | Dorotheé |
| 3. Mlle BERNARD-STOECKLIN | Sibylle | 12. Mlle GNADIG | Nina (<i>Allemagne</i>) | 21. Mlle OZDEN | Simona (IP) |
| 4. Mlle BREGNARD | Christelle | 13. M. GROULT | Guillaume | 22. M. QUETIER | Ivan |
| 5. Mlle BONNET | Amandine | 14. Mlle GUTIERREZ | Ramona (<i>France-Espagne</i>) | 23. Mlle RUEDA | Patricia (<i>Espagne</i>) |
| 6. Mme CERVANTES-GONZALEZ | Minerva (IP) | 15. Mlle HOLMBLAT | Barbara | 24. Mme SALA-SCHAEFFER | Monica (IP) |
| 7. Mlle CLAVEL | Sandrine (IP) | 16. Mlle KOSTRZAK | Anna (IP) | 25. M. SOUQUE | Philippe (IP) |
| 8. M. DIOP | Gora (<i>Sénégal</i>) | 17. Mlle LAUDE | Hélène | 26. M. TORDO | Noël (IP) |
| 9. M. DUTRIEUX | Jacques | 18. Mlle LEVI | Laura | 27. M. VARTANIAN | Jean-Pierre (IP) |

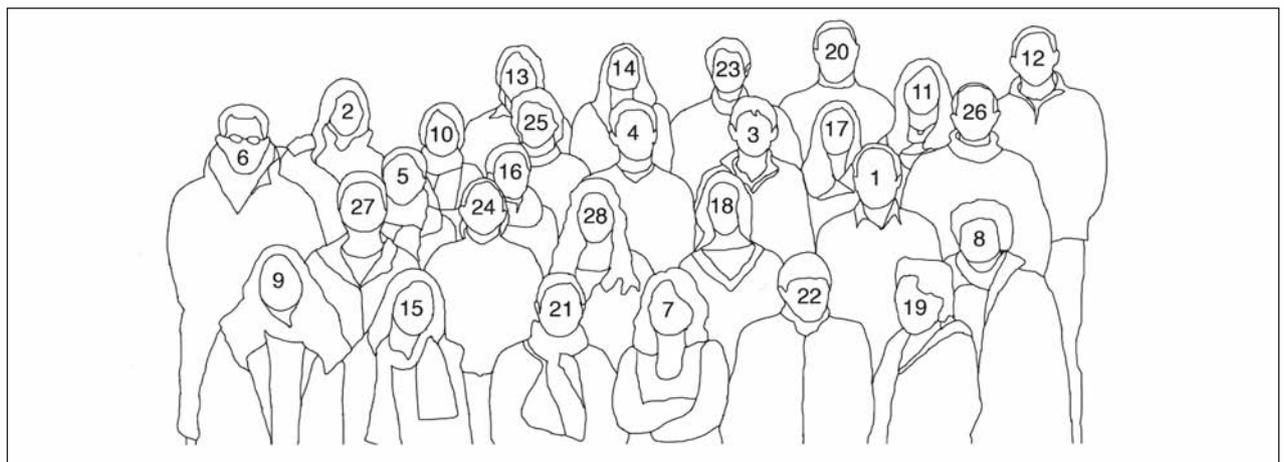
■ LES ÉLÈVES DU COURS «MICROBIOLOGIE GÉNÉRALE» ET LEURS ENSEIGNANTS
- 1^{ER} SEPTEMBRE - 17 NOVEMBRE 2008 -



- | | | |
|------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| 1. ALLALI Deborah | 13. GUERILLOT Romain | 25. MARTINEZ-JEHANNE Vanessa (†) |
| 2. AUDRAIN Bianca | 14. GUGGER Muriel (†) | 26. MAZODER Philippe (†) |
| 3. BUFFET Jean-Philippe | 15. GUYET Aurélie (†) | 27. MIGNOT Ingrid |
| 4. COLLET Clémence | 16. HECKEL Emille | 28. MOUNIER Jodèle (†) |
| 5. DIEPPEDALE Jennifer | 17. HUMBERT Jean-François (†) | 29. NYAM Toan |
| 6. DUSSURGET Olivier (†) | 18. KIREDJUAN Marine (†) | 30. NUGUES Viviane (†) |
| 7. ECOBICHON Chantal (†) | 19. LARROUDE Solène | 31. POUPPEL Olivier (†) |
| 8. EL GHACHI Meriem (†) | 20. LE BOUGUENEC Chantal (†) | 32. RIPERT Gabrielle |
| 9. GALLAUD Julien | 21. LE CHEVALIER Fabien | 33. SANCHEZ Nicole (†) (absente) |
| 10. GOMINET Myriam (†) | 22. LEQUEUTRE Isabelle (†) | 34. THIBERGE Jean-Michel (†) (absent) |
| 11. GOMPERT'S BONECA Ino (†) | 23. LEROUX Hugo | |
| 12. GOUNIN Edith (†) | 24. MAOUCHE Samia | |

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

- 3 NOVEMBRE - 16 DÉCEMBRE 2008 -



- | | | |
|---|--|----------------------------|
| 1. AINAHI Abdelhakim | 11. ISRAEL Laura | 20. PERROT CORNU Benjamin |
| 2. BATISTA Luciana | 12. KOUNDRIOUKOFF Stéphane* (CNRS - Institut Curie, Paris) | 21. RANDRIAN Violaine |
| 3. BLOCH Nicolin | 13. LAINE Randy | 22. SCHURRA Catherine [IP] |
| 4. CAZES Alex | 14. LE HIR Maëva | 23. SENEAL Adrien |
| 5. CHANTRE JUSTINO Mariana | - LEMARCHAND Claire (absente) | 24. SOMMERMEYER Vêrane |
| 6. COUX Rémi Xavier | 15. MERCATI Oriane | 25. VERMEULEN Pierre |
| 7. DER LOUGHIAN Christelle | 16. MERZOUK Sarra | 26. WAXIN Hervé [IP] |
| 8. FAIRHEAD Cécile [IP] | 17. MOISON Céline | 27. XU Cong |
| 9. GAY Sophie* (CNRS - Institut Curie, Paris) | 18. NAVA Caroline | 28. ZOUAZ Amel |
| 10. HENROT Pauline | 19. NUGUES Viviane [IP] | |

* Enseignants

Absents sur la photo :

ARCANGIOLI Benoît [IP], BERNHEIM Alain* (CNRS - Institut Gustave Roussy, Villejuif), BOURGERON Thomas [IP], COULLIN Philippe* (INSERM U.782, Clamart),
HAMON-BENAIS Chantal* (Kretech Biotechnology - Amsterdam, Pays-Bas), TOLEDO Franck* (CNRS - Institut Curie, Paris), TOUJANI Saloua* (CNRS - Institut Gustave Roussy, Villejuif)

2. RECHERCHE

VACCIN CONTRE LA SHIGELLOSE (DYSENTERIE BACILLAIRE) : UN ESSAI CLINIQUE PROMETTEUR

Les résultats d'un essai clinique visant à évaluer l'efficacité d'un vaccin oral contre *Shigella dysenteriae* sérotype 1, bactérie responsable de la forme épidémique de la shigellose ou dysenterie bacillaire, viennent d'être publiés dans la revue *Vaccine*¹. La shigellose est une infection intestinale invasive aiguë qui se manifeste par des diarrhées souvent sanglantes. *Shigella dysenteriae* sérotype 1 est l'espèce responsable de la forme la plus grave de la maladie, provoquant des épidémies brutales et incontrôlables marquées par des taux d'attaque et de mortalité très élevés par rapport aux autres sérotypes de *Shigella* et aux autres pathogènes digestifs en général.

Un candidat-vaccin contre *Shigella dysenteriae* de type 1 a été mis au point par Philippe SANSONETTI et son équipe à l'Institut Pasteur (INSERM 786). Il s'agit d'un vaccin vivant atténué, obtenu par inactivation ciblée de certains gènes de la bactérie impliqués dans sa virulence. Il s'avère bien toléré et

induit une réponse immunitaire dont le niveau laisse présager une protection satisfaisante après une seule administration. L'essai de phase II a été mené par l'Institut Pasteur, en collaboration avec l'Inserm et l'AP-HP, à l'hôpital Cochin Paris (Dr Odile LAUNAY) et au *St George's Vaccine Institute* à Londres, dirigé par le Dr. David LEWIS. Les chercheurs ont désormais l'espoir de pouvoir développer un vaccin efficace et facile à administrer contre les flambées épidémiques de dysenterie bacillaire observées dans les situations de drames humanitaires (catastrophes, guerres civiles, camps de réfugiés), le plus souvent dues à ce sérotype par ailleurs résistant à la plupart des antibiotiques, y compris aux fluoroquinolones.

La prochaine étape est le lancement d'un second essai de phase II, qui visera à utiliser deux doses vaccinales et une dose de rappel administrée quelques semaines après la dose initiale. Ce candidat vaccin, peu coûteux et facile à utiliser sera facile à utiliser sur le terrain, puisqu'administré par voie orale.

Pour en savoir plus sur la shigellose, lire la fiche de documentation de l'Institut Pasteur.

3. PROJETS

3.1. SEPTIÈME PROGRAMME « CADRE DE RECHERCHE ET DE DÉVELOPPEMENT » (7^e PCRD)

Lancé en 2007, ce 7^eme Programme de la Commission Européenne se poursuivra jusqu'en 2013. La large participation des équipes pasteurienne aux premiers appels à propositions permet aujourd'hui à l'Institut Pasteur d'être impliqué dans 36 projets FP7. Il recevra à ce titre plus de 12 millions d'euros de subvention. L'Institut Pasteur est ainsi coordinateur de 5 projets, impliquant plusieurs équipes pasteurienne et, pour certains, plusieurs instituts du Réseau International (brièvement décrits ci-après), partenaire de 20 autres projets et a obtenu des financements dans le cadre du programme People (Actions Marie Curie) pour 11 projets.

Projets en coordination :

- NOVSEC-TB : projet visant le développement de nouveaux outils de diagnostic, de vaccins et de médicaments pour la prévention et le contrôle de la **tuberculose** (<http://www.pasteur.fr/recherche/NOVSEC-TB/>), coordonné par Roland BROSCHE.
- PreMalStruct : projet pour l'élaboration d'approches vaccinales et thérapeutiques ciblées visant à inhiber les interactions entre les hématies parasitées et les cellules de l'hôte au cours

du **paludisme** gestationnel (<http://www.premalstruct.org/>), coordonné par Benoît GAMAIN.

- Arbo-Zoonet : projet pour le contrôle des **zoonoses virales émergentes** transmises par les vecteurs, coordonné par Michèle BOULOY.
- Leishdrug : projet proposant une approche interdisciplinaire ciblée sur l'exploitation du kinome² de la Leishmanie pour le développement de **traitements anti-parasitaires** (<http://www.leishdrug.org>), coordonné par Gérard SPAETH.
- EMbaRC : projet "Infrastructures" pour l'amélioration de la caractérisation des **ressources biologiques**, coordonné par Chantal BIZET. Site web : http://webcampus.pasteur.fr/jcms/c_155713/fp7 (BIP 28/11/2008).

3.2. PREMIER APPEL « ADVANCED GRANTS » de l'European Research Council (ERC)

• Parmi les projets récompensés par cet appel prestigieux et hautement compétitif, figure le projet "Homeoepith", dirigé par **Philippe SANSONETTI** (responsable de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire, Inserm 389) et qui vise à identifier les mécanismes moléculaires et cellulaires par lesquels les bactéries commensales du microbiote intestinal maintiennent l'homéostasie de l'axe épithélial cryptovillositaire et comment cette homéostasie est rompue par les pathogènes. Ces connaissances seront essentielles pour envisager de développer de nouvelles thérapeutiques stimulant les défenses anti-infectieuses et les mécanismes de restitution de l'épithélium à la suite d'une agression.

• Également à l'honneur, **Pascale COSSART** (responsable de l'unité des Interactions bactéries-cellules, Inserm U604,

¹ *Safety and immunogenicity of SC599, an oral live attenuated Shigella dysenteriae type-1 vaccine in healthy volunteers : results of a phase 2, randomized, double-blind placebo controlled trial* » : *Vaccine*, 2009, sous presse.

² Kinome : ensemble des protéines kinases

INRA USC2020) et son projet sur l'utilisation du modèle *Listeria* pour aborder des facettes nouvelles de l'interaction des pathogènes avec leurs hôtes aussi bien au niveau bactérien, cellulaire, tissulaire ou organisme entier. Ces études porteront d'une part sur la bactérie elle-même (rôle des ARNs dans la

régulation...) et d'autre part sur le rôle au cours de l'infection de composants, d'organelles cellulaires et de voies de transduction encore peu explorés. Une facette du projet portera sur l'impact des commensaux lors de l'infection orale par *Listeria* dans des souris gnotobiotiques (*BIP 19/12/2008*).

4. NOMINATION - CRÉATION

4.1. DIRECTION FINANCIÈRE : NOUVELLE ORGANISATION

Lors de la séance du 12 décembre 2008, le Conseil d'Administration a validé la nomination de **Valérie GADAUD** au poste de Directeur Financier à compter du 1^{er} janvier 2009 en remplacement de Dominique BLOSSIER, ayant fait valoir ses droits à la retraite.

4.2. CRÉATION DU CENTRE NATIONAL DE RÉFÉRENCE DES PAPILLOMAVIRUS HUMAINS À L'INSTITUT PASTEUR

Le Comité des Centres Nationaux de Référence et le Directeur Général de l'Institut de Veille Sanitaire (InVS) ont décidé de créer, au sein de l'unité « Génétique, papillomavirus et cancer humain » de l'Institut Pasteur, un Centre national de référence (CNR) des papillomavirus humains (HPV). Dans le contexte de la récente arrivée des premiers vaccins contre l'infection par les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus, ce CNR contribuera à la surveillance des HPV en France.

Plus de quarante types de HPV sont susceptibles d'infecter les muqueuses génitales. Le CNR HPV a pour mission de développer un réseau de laboratoires d'analyses virologiques pour surveiller la présence des papillomavirus chez les femmes vaccinées et non vaccinées. Ces analyses doivent permettre de surveiller l'éventuelle émergence de nouveaux génotypes ou de

variants des virus présents dans les vaccins. Des études épidémiologiques chez des femmes non vaccinées ou immunodéprimées (infectées par le VIH ou greffées, par exemple) doivent en outre permettre d'estimer la prévalence et la nature des HPV présents au niveau de la sphère génitale. Le CNR HPV assurera des missions d'expertise, de surveillance, d'alerte des pouvoirs publics, de formation et d'assistance technique aux laboratoires. Il est notamment chargé d'évaluer les performances des différents tests de diagnostic susceptibles d'arriver sur le marché. Il devra développer de nouvelles techniques de génotypage des virus pour le diagnostic, et de titrage des anticorps pour le suivi des personnes vaccinées. Ces travaux fourniront des données utiles à l'InVS pour l'évaluation de la politique vaccinale. Ils permettront également de définir les génotypes devant être inclus dans les vaccins de deuxième génération contre les papillomavirus. Le CNR HPV est placé sous la co-responsabilité du **Dr Michel FAVRE**, responsable de l'unité de Génétique, Papillomavirus et Cancer Humain à l'Institut Pasteur, et du **Dr Isabelle HEARD**, praticien hospitalier à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière.

Site web : pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00002u-07f/ (*BIP 23/01/2009*).

5. DISTINCTIONS

5.1. YVES GERMANI LAURÉAT DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE MÉDECINE

Décerné par l'Académie nationale de médecine, le prix Deschiens récompense des travaux relatifs aux maladies infectieuses ou parasitaires. Il a été remis le 16 décembre 2008 à Yves GERMANI pour ses recherches à l'origine d'avancées remarquables dans le domaine du diagnostic rapide des **étiologies des diarrhées** et ses études sur l'épidémiologie appliquée à la prise en charge médicale de la maladie et à sa prévention vaccinale (*BIP 19/12/2008*).

5.2. BENOÎT GAMAIN ET LLUIS QUINTANA-MURCI REÇOIVENT LA MÉDAILLE DE BRONZE DU CNRS

La médaille de bronze 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.

Deux chercheurs de l'Institut Pasteur ont reçu la médaille de bronze 2008 du CNRS : Benoît GAMAIN (Unité de Biologie des interactions hôte-parasite - URA 2581) pour ses travaux sur le décryptage des interactions hôte-parasite qui ont lieu au cours du paludisme gestationnel et Lluis QUINTANA-MURCI (Chef de l'unité postulante de Génétique évolutive humaine - URA 3012), pour ses travaux sur la diversité génétique des populations et sur l'identification de gènes, dont certains sont impliqués dans les relations hôte-pathogènes.

5.3. MASSIMO VERGASSOLA REÇOIT LE PRIX DES SCIENCES DE L'INFORMATION ET DE LEURS APPLICATIONS

Dans le cadre de ses actions pour encourager et inciter les initiatives en matière de recherche, la Fondation d'entreprise EADS, en partenariat avec l'Académie des sciences, récompense trois personnalités scientifiques qui ont contribué de manière exceptionnelle au dynamisme et au rayonnement de la recherche en France.

Parmi les lauréats, Massimo VERGALOSSA, responsable de l'unité de Génétique in silico, directeur de recherche CNRS, récompensé le 25 novembre 2008 par le prix des Sciences de l'information et de leurs applications pour l'ensemble de ses recherches et pour ses travaux sur l'infotaxie (BIP 28/11/2008).

5.4. LA COMMUNICATION DE L'INSTITUT PASTEUR PRIMÉE : PRIX EMPREINTES 2008 « CAMPAGNE CORPORATE SANTÉ » POUR LA SAGA 120 ANS

Pour la 12^e année consécutive, l'Association des agences conseil en communication (AACC) Santé, le Syndicat national de la presse médicale (SNPM) et l'Union des

annonceurs (UDA) se sont associés pour organiser le Prix Empreintes qui récompense les meilleures campagnes de communication du secteur de la santé.

L'Institut Pasteur a été récompensé le 15 décembre 2008 pour sa campagne intitulée « La saga des 120 ans » dans la catégorie « Campagne Corporate santé ». C'est la première fois que l'Institut Pasteur reçoit un tel prix.

Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000021-001/actualites/les-120-ans-de-l-institut-pasteur/lancement-des-120-ans> (BIP 19/12/2008).

6. DIVERS

6.1. LE BEAU SUCCÈS DES JOURNÉES PORTES OUVERTES

Les 22 et 23 novembre 2008, 22.000 visiteurs ont été accueillis par les 753 pasteuriens qui se sont mobilisés au cours de ces deux journées pour présenter leurs activités sur une base informative, créative et très souvent ludique, donner des conférences (18 conférences grand public et 8 conférences destinées aux lycéens), ou assurer la coordination logistique au niveau du campus ou des sites.

Le musée a, pour sa part, accueilli 3.144 visiteurs et 1.200 expérimentateurs d'un jour ont découvert, avec enthousiasme, l'amplification génique pour détecter l'agent de la peste, mis en œuvre un ELISA, ou préparé leur propre ADN. De nombreux visiteurs ont témoigné tout au long de la semaine de la qualité de l'accueil qu'ils ont reçu dans les laboratoires et les espaces qui leur étaient ouverts et souligné la disponibilité, l'enthousiasme et les qualités pédagogiques déployées par les pasteuriens (BIP 28/11/2008).

6.2. LES CONFÉRENCES EN PROVINCE LIÉES AUX 120 ANS CONTINUENT

Depuis plus de dix ans, l'Institut Pasteur propose aux Universités du temps libre (UTL) un programme de conférences

sur des thèmes relatifs à son histoire et ses activités de recherche. Ces conférences s'adressent essentiellement à un public senior, et ont majoritairement lieu en province. Elles sont données par des chercheurs pasteuriens ainsi que des conférencières et documentalistes du Musée Pasteur.

À l'occasion des 120 ans de l'Institut Pasteur, ces conférences en province ont connu un véritable succès. Les organisateurs ont reçu de très nombreuses demandes et près de 200 conférences ont été programmées partout en France. Certaines d'entre elles ont également eu lieu à l'étranger, en Suisse, en République tchèque et même au Japon. Récemment, plusieurs lycées et collèges ont demandé à bénéficier de telles conférences. Trente cinq pasteuriens se sont mobilisés pour animer ces rencontres avec le grand public. Au total, près de 20.000 personnes ont suivi ces conférences. De nombreux rendez-vous sont déjà planifiés pour les prochaines rentrées des UTL, preuve supplémentaire du succès de ces conférences (BIP 19/12/2008).

7. PUBLICATIONS

7.1. LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR (LIP) N°63 VIENT DE PARAÎTRE

Ce numéro du magazine des donateurs de l'Institut Pasteur comporte un dossier consacré à la grippe et met en lumière les enjeux des recherches menées sur ce sujet à l'Institut Pasteur. Il passe également en revue les 10 Pasteuriens ayant reçu le prix Nobel. La LIP 63 accompagne le dernier appel à dons de l'année 2008 qui a été adressé le 5 décembre dernier à 200.000 donateurs.

→ Évelyne AUBIN (eaubin@pasteur.fr) (BIP 05/12/2008).

7.2. PASTEUR LE MAG' N°7 EST PARU

L'histoire occupe une large place dans ce numéro avec un rappel des travaux qui ont valu le prix Nobel à Françoise BARRÉ-SINOSSI et Luc MONTAGNIER ainsi que quelques photos

illustrant le quotidien de pasteuriens depuis l'inauguration de l'Institut. Également au sommaire : le modèle original du Danio zébré, l'actualité de l'Institut Pasteur de Shanghai ouvert il y a quatre ans et les travaux d'un jeune Cubain passionné qui se penche sur les mécanismes de défense de tumeurs contre le système immunitaire.

→ Nathalie FEUILLET (poste 8109, feuillet@pasteur.fr).

Site web externe : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000021-01v/actualites/pasteur-le-mag>

7.3. LES CONFÉRENCES DE FRANÇOISE BARRE SINOSSI ET LUC MONTAGNIER

Vous pouvez accéder aux conférences des lauréats du prix Nobel de médecine : http://nobelprize.org/award_ceremonies/lectures_2008.html (BIP 12/12/2008).

8. VISITES

VISITE DU MINISTRE DE LA SANTÉ DE CÔTE D'IVOIRE

M. Rémi Allah KOUADIO, ministre de la santé de Côte d'Ivoire, est venu le 2 décembre 2008 à l'Institut Pasteur. Le Pr. Mireille DOSSO, Directrice de l'Institut Pasteur de Côte d'Ivoire, accompagnait la délégation. Ils ont été reçus par Alice DAUTRY, François AILLERET, ainsi que Philippe DESPRÈS,

responsable de l'unité Interactions moléculaires flavivirus-hôtes, Marc GRANDADAM et Charlotte RENAUDAT, responsables adjoints du CNR Arbovirus, Marc JOUAN et Eliane COEFFIER. Le ministre a remercié vivement l'Institut Pasteur pour l'aide apportée par le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) lors des récentes épidémies de dengue et fièvre jaune en Côte d'Ivoire (*BIP 12/12/2008*).

9. GÉNÉROSITÉ

FRANCE-SOIR SOUTIENT L'INSTITUT PASTEUR

Pour la sortie de son 20.000^{ème} numéro, France-Soir a organisé, du 29 janvier au 6 février 2009, au sein de la mairie du XV^e arrondissement à Paris, l'exposition intitulée

« *Les 50 Unes les plus marquantes de France-Soir* ». À cette occasion, 10 « Unes collectors » ont été mises aux enchères au profit de l'Institut Pasteur.

10. NÉCROLOGIE

La direction de l'Institut Pasteur a la grande tristesse de faire part du décès de

• **Madame Antoinette RYTER**, Professeur honoraire à l'Institut Pasteur. Née le 2 septembre 1924 à Genève (Suisse), Antoinette RYTER, née BOISSONNAS, est décédée le 6 décembre 2008. Son nom est étroitement lié aux travaux de pionnier de l'exploration de la cellule bactérienne et d'autres micro-organismes par la microscopie électronique. En 1958, Antoinette RYTER est étudiante dans le groupe d'Edouard KELLENBERGER et participe à la mise au point de la fixation dite de Ryter-Kellenberger, qui permet l'analyse de l'organisation ultrastructurale de la cellule procaryote. Pionnière de la thèse sur publications, elle obtient son titre de docteur ès sciences à l'université de Genève en 1964. Sur l'invitation d'André LWOFF, elle entre à l'Institut Pasteur en 1960 dans le service de Photomicrographie sur un poste CNRS et devient Maître de recherche en 1967. Elle est promue Chef de laboratoire de l'Institut Pasteur en 1972 et assure la responsabilité de l'unité de Microscopie électronique dans le département de Biologie moléculaire. Elle est nommée Professeur en 1981 puis Professeur honoraire en 1990. Elle a été Chef du département de Biologie moléculaire de 1977 à 1979, membre de l'« Assemblée des Cent » (1987-1992), conseiller scientifique auprès du Directeur général François GROS, en 1979, et a été nommée en 1979 Directeur du cours de Microscopie électronique de l'Institut Pasteur.

Spécialiste de l'ultrastructure de la cellule procaryote, elle a identifié les relations entre l'organisation dynamique de

la cellule et les fonctions des organites qui la composent. Ces recherches ont donné lieu à des collaborations avec François JACOB sur la partition du noyau bactérien pendant la division cellulaire, et avec Pierre SCHAEFFER sur la sporulation bactérienne. Toujours pionnière, elle a également étudié les relations hôtes-pathogènes, tant en ce qui concerne les leishmanies ou les mycobactéries dans les macrophages (en collaboration avec Michel RABINOVITCH, Jean-Pierre DEDET, Jean-Claude ANTOINE et Hugo DAVID), que les shigelles dans les cellules HeLa (avec Philippe SANSONETTI). Elargissant ses recherches à la cellule eucaryote, elle a travaillé sur *Dictyostelium discoideum* (avec Luis PERREIRA et Philippe BRACHET), sur les nématodes (avec François JACOB), et sur la membrane post-synaptique du poisson électrique (avec Jean-Pierre CHANGEUX).

Créative et intègre dans sa pratique scientifique, elle était profondément humaine dans ses relations professionnelles. Elle a su créer, autour d'elle et dans son équipe, une ambiance chaleureuse et conviviale ; les nombreux scientifiques, venus du monde entier travailler avec elle, étaient toujours accueillis avec joie. Attentive aux autres, scientifique, artiste, sportive, nous nous souvenons d'une femme optimiste et passionnée de vivre.

Les obsèques ont eu lieu à Genève le 15 décembre 2008.

La Direction et le Personnel de l'Institut Pasteur présentent à la famille éprouvée l'expression de leurs condoléances attristées.

INFORMATIONS

I. CONGRÈS ET COLLOQUES

-----Avril 2009-----

☐ 20 – 25 avril à Marrakech (Maroc)
3rd SMBBM International Congress of Biochemistry, IUBMB special meeting of mechanisms of plant resistance to stresses and 6th Congress of FASBMB

→ Site web : www.smbbm.org (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23 (4) 2008)

☐ 25 – 29 avril à Istanbul (Turquie)

11th European Congress of Endocrinology

→ Site web : www.ece2009.com (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23 (4) 2008)

-----Juin 2009-----

☐ 10 juin à Lyon

4^{ème} journée des Référents en Antibiothérapie

→ Vivactis Plus – 17 rue Jean Daudin, 75015 Paris. Tél. + 33 (0) 1 43 37 40 15, téléc. + 33 (0) 1 43 37 65 03 – courriel vivactis-plus.com – Site web : www.infectiologie.com

☐ 10 – 12 juin à Lyon

10^{èmes} Journées nationales d'Infectiologie

→ Vivactis Plus – 17 rue Jean Daudin, 75015 Paris. Tél. + 33 (0) 1 43 37 40 15, téléc. + 33 (0) 1 43 37 65 03 – courriel vivactis-plus.com – Site web : www.infectiologie.com

☐ 15 – 19 juin à Uppsala (Suède)

BAGECO : 10th international symposium on Bacterial Genetics and Ecology

→ Site web : www.conference.slu.se/bageco (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23 (4) 2008)

☐ 18 – 20 juin à Liblice (Tchécoslovaquie)

6th international symposium on Anaerobic Microbiology

→ Site web : fems-microbiology.or (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23 (4) 2008)

-----Juillet 2009-----

☐ 11 – 14 juillet à Leipzig (Allemagne)

4th ESN Conference on Advances in Molecular Mechanisms of Neurological Disorders

→ Site web : www.esn-meeting.uniklinikum-leipzig.de (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23 (4) 2008)

-----Août 2009-----

☐ 12 – 14 août à Cambridge (Royaume-Uni)

Machines of Genes : Enzymes that make, break and move DNA and RNA

→ Site web : biochemistry.org/meetings (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23 (4) 2008)

-----Septembre 2009-----

☐ 23 – 26 septembre à l'Institut Pasteur

17th ECDO Euroconference on Apoptosis

→ Service Evénements Colloques (ecdo-2009@pasteur.fr) – Site web : www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00002b-0e0/ecdo-paris-2009

-----Octobre 2009-----

☐ 13 – 17 octobre à l'Institut Pasteur

Legionella 2009

→ Gestion des Colloques (legionella2009@pasteur.fr)
 Site web : www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/legionella2009/vf

2. CONFÉRENCES

☐ 19 mai à l'Académie des sciences

Séquestration du CO₂

→ Site web : www.academie-sciences.fr/conferences/seances_publicques.htm

☐ 26 mai à l'Institut Curie

Les Mardis de l'Institut Curie : Tout prédire grâce à la génétique : quels sont les risques ?

Institut Curie. Tél. 01 56 24 55 24 ;

Courriel : service.presse@curie.fr Site web : www.curie.fr

(*La Gazette du Laboratoire* n° 138 – décembre 2008).

☐ 9 juin à l'Académie des sciences

Les grandes avancées françaises en biologie présentées par leurs auteurs

→ Site web : www.academie-sciences.fr/conferences/seances_publicques.htm

3. DIVERS

Les pôles Cancer d'Oslo et de Toulouse joignent leurs efforts pour stimuler la recherche européenne sur le cancer

Le pôle Oslo Cancer, le Cancéropôle de Toulouse et le pôle Cancer-Bio-Santé ont signé le 13 novembre 2008 un accord

stratégique révolutionnaire qui aboutira à des efforts conjoints en vue de devenir les principaux centres de lutte contre le cancer en Europe et de développer de nouveaux traitements anticancéreux. (*La Gazette du Laboratoire* n° 138 – décembre 2008).

LIVRES

PARUTIONS RÉCENTES

- ❑ **LES COMBATS DE LA VIE. MIEUX QUE GUÉRIR, PRÉVENIR**
Luc MONTAGNIER, éditions JC Lattès, 2008,
ISBN 978-2-7096-2739-9. 335 pages, 19 euros.
- ❑ **L'ANGLICANISME : SES ORIGINES, SES CONFLITS – DU SCHISME D'HENRI VIII À LA BATAILLE DE LA BOYNE**
Par Jean-Paul MOREAU*
Ed. L'Harmattan, 2006, ISBN : 2-296-01652-9, 257 pages,
22 euros
- ❑ **LES AVATARS DU PROTESTANTISME AUX ETATS-UNIS DE 1607 À 2007**
Par Jean-Paul MOREAU*
Ed. L'Harmattan, 2008, ISBN : 978-2-296-05890-3, 250 pages,
23 euros
- ❑ **HISTOIRE DES VACCINATIONS.**
Hervé BAZIN, Ed. John Libbey- Médecine-sciences. 465 p.
- ❑ **HEREDITAS DIVERSITAS ET VARIATIO – Aproximacion a la historia de la genética humana en Colombia**
Alberto GOMEZ GUTIERREZ*, PhD, Ignacio BRICENO BALCAZAR, MD, PhD, Jaime Eduardo BERNAL VELLAGAS, MD, PhD
Pontificia Universidad Javeriana, Bogota.
ISBN 978-958-683-943-3.
- ❑ **DES MARCHES DE LA MORT AUX SCIENCES DE LA VIE**
Charles CHANY. Ed. François-Xavier de Guibert, 2004, 26€
- ❑ **A CIENCIA A CAMINHO DA ROCA : imagens das expedições científicas do Instituto Oswaldo Cruz ao interior do Brasil entre 1911 e 1913.**
Casa de Oswaldo Cruz – Editora Fiocruz, Rio de Janeiro, 2002.
- ❑ **BALTA – Aventurier de la Peste**
Professeur Marcel BALTAZARD (1908-1971)
Jean MAINBOURG. Préface de Jean-Michel ALONSO et Henri-Hubert MOLLARET†.
Ed. L'Harmattan, 2007, 254 p. , 21,50 €. ISBN : 978-2-296-02716-9.
- ❑ **DES MICROBES OU DES HOMMES**
Qui va l'emporter ?
Maxime SCHWARTZ et François RODHAIN*. Ed. Odile Jacob, 2007. Code ISBN 978-2-7381-2048-9. 26 euros.
- ❑ **BACTÉRIOLOGISTE DES HÔPITAUX MILITAIRES**
De la formation à l'Algérie en guerre
André THABAUT*. Ed. L'Harmattan, ISBN 978-2-296-04266-7. 12 euros.
- ❑ **The Comprehensive Sourcebook of BACTERIAL PROTEIN TOXINS**
3rd edition. Ed. by Joseph E. ALOUF & Michel R. POPOFF. Academic Press/Elsevier. ISBN-13:978-0-12-088445-2
ISBN-10:0-12-088445-3. 2006, 11046 pages.
- ❑ **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.
- ❑ **LA GRIPPE EN FACE**
Pr. Yves BUISSON*, Dr Elisabeth NICAND et Pr. Pierre SALIOU*, avec la participation de 19 autres. Préface du Pr. Didier HOUSSIN, Délégué interministériel à la lutte contre la grippe aviaire. Directeur général de la Santé.
Ed. Xavier Montauban Edition scientifique et technique (2007). Code ISBN 2-914990-03-0. Prix TTC 49 euros (CD-ROM offert). Ouvrage disponible en librairie.
- ❑ **GLOBAL MAPPING OF INFECTIOUS DISEASES. METHODS, EXAMPLES AND EMERGING APPLICATIONS.**
Edited by S.I. HAY, A.J. GRAHAM, D.J. ROGERS. Un DVD accompagne le livre.
- ❑ **LES NANOPARTICULES. UN ENJEU MAJEUR POUR LA SANTÉ AU TRAVAIL ?**
Sous la direction de Benoît HERVÉ-BAZIN (INRS).
Ed. EDP Sciences. – ISBN : 978-2-86883-995-4. 704 pages. 54 euros.
- ❑ **LES EAUX CONTINENTALES (2006)**
Institut de France - Académie des sciences, sous la direction de Ghislain de MARSILLY.
Ed. EDP sciences ; ISBN 2-868836863-4 ; 59 € ; 328 pages.
- ❑ **LA MICROBIOLOGIE, DE SES ORIGINES AUX MALADIES ÉMERGENTES**
Jean-Pierre DEDET*. Préface de Luc MONTAGNIER.
Ed. Dunod, ISBN 978-2-10-050806-8. Janvier 2007.
- ❑ **MINIMUM COMPETENCE IN MEDICAL ENGLISH**
P.E. COLLE, A. DEPIERRE, J. HAY, J. HIBBERT ET J. UPJOHN
Coll. EDP – ISBN 2-86883-935-5, 35 euros.
- ❑ **LA MAÎTRISE DES MALADIES INFECTIEUSES**
Un défi de santé publique, une ambition médico-scientifique
Sous la direction de Gérard ORTH* et de Philippe SANSONETTI.
Ed. EDP Sciences. ISBN : 2-86883-888-X., 2006, 59 euros TTC.

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

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

❑ LES SENTINELLES DE LA VIE
LE MONDE DES VACCINS.

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

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

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

❑ UN PASTEURIEN SOUS LES TROPIQUES

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

❑ LOUIS PASTEUR ET OSWALDO CRUZ

Innovation et tradition en santé
Sous la direction de Nisia Trindade LIMA & Marie-Hélène MARCHAND (2005).
Cet ouvrage est en vente au Musée Pasteur au prix de 50 euros.

❑ DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE EN MYCOLOGIE MÉDICALE.

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

* Membre de notre Association

Vous êtes CADRE ou STAGIAIRE à l'Institut Pasteur et vous allez bientôt quitter le campus

L'AAEIP peut vous assurer le maintien d'une information sur les activités de l'IP et des Instituts du Réseau.

Transmettez-lui votre future adresse.

Pour toute information complémentaire, contactez notre secrétariat.



**CNRS Formation
Entreprises**

du 23 au 25 juin 2009 **Dépendance aux substances pharmacologiques : Initiation aux techniques d'analyse comportementale chez les petits rongeurs** (Nouveau)
à POITIERS (86)

du 22 au 24 septembre 2009 **Initiation aux techniques de transplantations de cellules embryonnaires dans le cerveau de souris nouveau-née et adulte** (Nouveau)
à POITIERS (86)

du 28 septembre au 2 octobre 2009 **Connaissance de l'animal de laboratoire spécialisation chirurgicale**
à MARSEILLE (13)

du 1 octobre au 26 novembre 2009 **RMN des macromolécules biologiques**
à GIF-SUR-YVETTE (91)

du 5 au 9 octobre 2009 **Atelier de microscopie confocale**
à GIF SUR YVETTE (91)

du 16 au 20 novembre 2009 **Caractérisation des protéines par spectrométrie de masse dans le contexte de la protéomique**
à PARIS (75)

du 23 au 27 novembre 2009 **PCR quantitative en temps réel**
à ORSAY (91)

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>



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

CONSEIL D'ADMINISTRATION

----- CONSEILLERS ÉLUS ET CONSEILLERS À 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**
Jean-Claude KRZYWKOWSKI

B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

- Entraide : **Catherine DE SAINT-SARGET**
- Regain :
- Admissions : **Michel BERNADAC**, Docteur vétérinaire
- Finances : **Jean-Paul PENON**
- Communication : **Michel BERNADAC**
- Activités culturelles : **Andrée DEVILLECHABROLLE**,
Docteur en médecine
Claude MARQUETTY, Docteur en pharmacie
- Régionalisation : Pr. **Pierre SALIOU**

- Bulletin : **Paulette DUC-GOIRAN**, Docteur en médecine
Pr. **Edith BAR-GUILLOUX**, Docteur ès sciences
- Stagiaires et Relations internationales :
François POTY, Docteur en médecine
- 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
- Valérie GUEZ-ZIMMER**, Docteur ès sciences
- Mireille HONTEBEYRIE**, Pharmacien, Docteur ès sciences
- Paul-Emile LAGNEAU**, Scientifique
- Yvonne LE GARREC**, Docteur en pharmacie*
- Olivier PATEY**, Docteur en médecine
- Pr. **Alain PHILIPPON**, Docteur vétérinaire
- Jean-Yves RIOU**, Docteur en médecine
- Daniel VIDEAU**, Docteur vétérinaire*
- Georges YAZIGI**, Docteur en médecine

----- 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

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 : 01.45.68.81.65. Site Web : www.pasteur.fr/enseignement/liensutiles/AAEIP
La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

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

sanofi pasteur

La division vaccins du Groupe sanofi-aventis.



Créer des vaccins, c'est protéger la vie.

DANS LE MONDE, NOS VACCINS PROTÈGENT CONTRE : CHOLÉRA • COQUELUCHE • DIPHTÉRIE • ENCÉPHALITE JAPONAISE • FIÈVRE JAUNE • FIÈVRE TYPHOÏDE • GRIPPE • HÉPATITE A • HÉPATITE B • INFECTIONS À *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* type b • INFECTIONS À PNEUMOCOQUES • MÉNINGITES À MÉNINGOCOQUES (SÉROGROUPE A, C, Y ET W-135) • OREILLONS • POLIOMYÉLITE • RAGE • ROUGEOLE • RUBÉOLE • TÉTANOS • TUBERCULOSE • VARICELLE