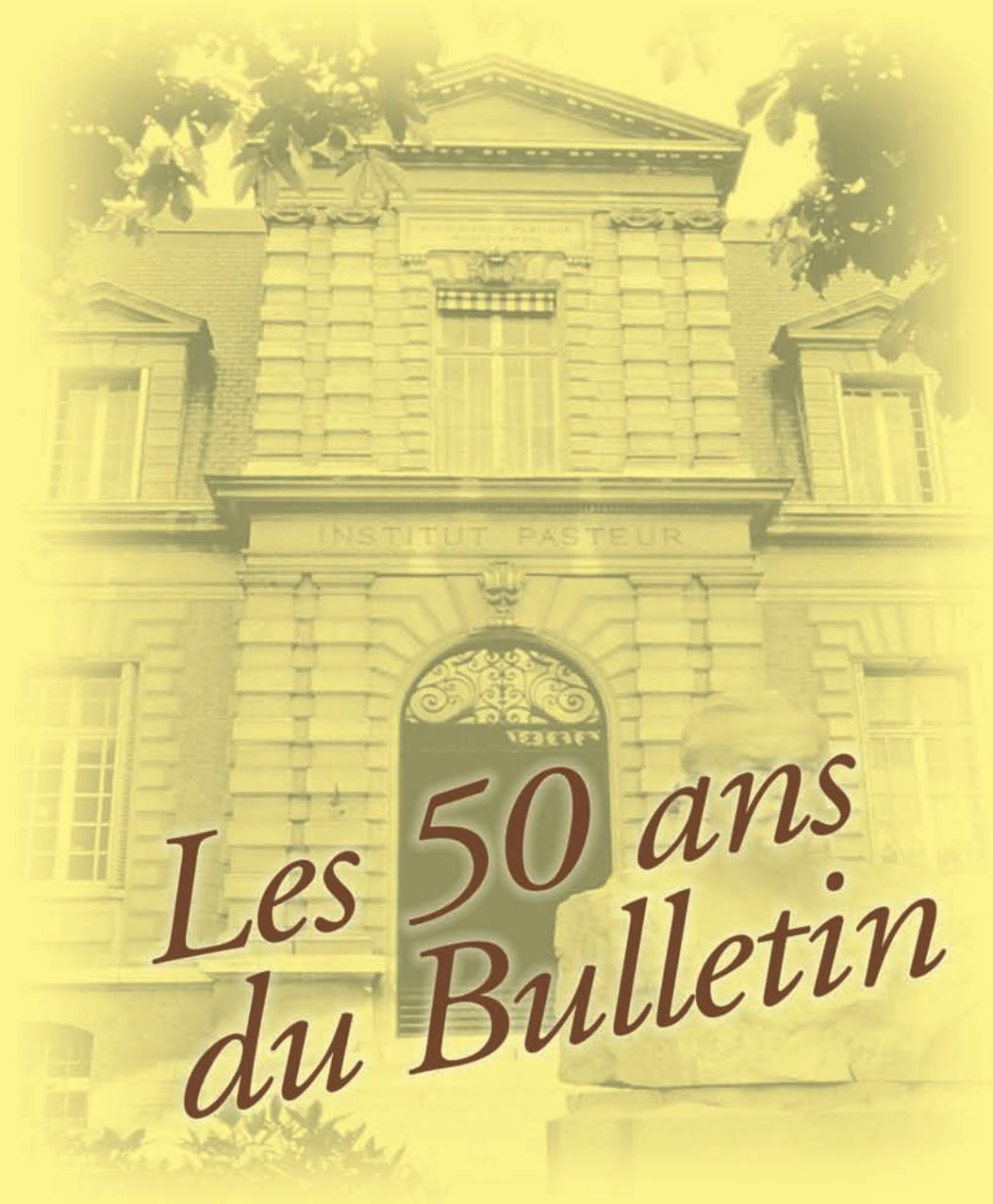


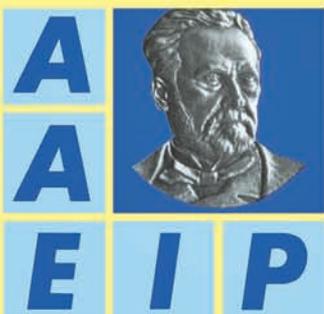
---

# ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

---



*Les 50 ans  
du Bulletin*



JUIN 2009

Vol. 51 - N° 199

VENINS ET

ENVENIMATIONS

---

**ASSOCIATION  
DES ANCIENS ÉLÈVES  
DE L'INSTITUT PASTEUR**

# SOMMAIRE

<b>LE MOT DU PRÉSIDENT :</b>		<b>HISTOIRE</b>	
L'ESPRIT DE CORPS N'EST PAS PERDU		● TOURNÉE D'INSPECTION	
<i>Michel DUBOS</i>	p. 49	EN AFRIQUE EQUATORIALE FRANÇAISE (3 <sup>ème</sup> partie) p. 74	
		<i>Gaëtan SALEUN</i>	
<b>VENINS ET ENVENIMATIONS</b>		<b>AUTOUR DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2008</b> p. 80	
● ÉDITORIAL p.50		<i>Alain CHIPPAUX</i>	
ANIMAUX VENIMEUX		<b>VIE DE L'AAEIP</b> p. 87	
<i>Michel BARME</i>		<b>NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR</b> p. 89	
● ÉPIDÉMIOLOGIE DES ENVENIMATIONS EN AFRIQUE - Une condition		● Enseignement	
essentielle à l'amélioration de leur prise en charge - p. 53		● Recherche	
<i>Jean-Philippe CHIPPAUX et Achille MASSOUGBODJI</i>		● International	
		● Nominations - Décisions - Créations	
● ENVENIMATION COBRAÏQUE p. 58		● Distinctions et prix	
<i>Georges MION, Sébastien LARRECHE, Mohammed CHANI</i>		● Informations diverses	
<i>et Alain BENOIS</i>		● Générosité - Legs	
		● Nécrologie	
● SCORPIONS : VENINS ET DÉFENSINES p. 63		<b>INFORMATIONS</b> p. 98	
<i>Max GOYFFON</i>		<b>LIVRES</b>	
		● Parutions récentes p. 99	
● PEPTIDES DE VENINS D'ARAIGNÉES ACTIFS SUR LES CANAUX		<b>CONSEIL D'ADMINISTRATION,</b>	
IONIQUES - De la molécule à la fonction - p. 68		<b>BIENFAITEURS ET SECRETARIAT</b> p. 100	
<i>Sylvie DIOCHOT</i>			

## COTISATION ET ABONNEMENT

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

<sup>1</sup> 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 2<sup>e</sup> trimestre 2009

Conception-Edition : OPAS - RCS Paris B 333 953 123

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

Editeur Conseil : J.P. KALFON - Imprimerie : EFPP Paris

## LE MOT DU PRÉSIDENT

### L'esprit de corps n'est pas perdu

L'histoire de l'enseignement à l'Institut Pasteur (IP) a déjà fait l'objet de plusieurs publications dans le Bulletin de l'AAEIP<sup>1</sup> : « Cours de Monsieur Roux » de 1889 à 1914, auquel succède le « Cours de Microbiologie », dit le « Grand Cours », après la première guerre mondiale ; en 1950, l'immunologie s'individualise du Grand Cours qui persistera jusqu'en 1971. A partir de cette date, les cours de Microbiologie et d'Immunologie se subdivisent en divers enseignements généraux et spécialisés tandis que sont enseignées de nouvelles disciplines, de sorte que le cycle 2008-2009 propose une palette de 25 cours. Je voudrais vous livrer ici quelques éléments de réflexion concernant l'impact d'une telle évolution sur l'avenir de notre Association.

L'ensemble des formations actuellement dispensées couvre un large spectre de disciplines allant de la microbiologie fondamentale, issue de la prestigieuse lignée du « Grand cours », aux domaines les plus actuels de la recherche comme la génomique ou les neurosciences. Les thèmes retenus sont choisis en fonction des avancées d'une discipline donnée et de leur importance, notamment en santé publique. Cette évolution dans les programmes d'enseignement s'est accompagnée d'un changement dans le profil des « élèves ». Auparavant, la plupart d'entre eux, déjà diplômés et souvent entrés dans la vie active, venaient recevoir une formation approfondie et pratique que seul l'IP dispensait. Aujourd'hui, il s'agit majoritairement d'étudiants pré-sélectionnés par plusieurs universités d'Ile-de-France pour suivre à l'IP un enseignement qui, soit conduit à la délivrance d'un diplôme universitaire (DU), soit valide une partie du cycle de certains Masters d'université ou un module d'Ecole doctorale.

Certains d'entre vous s'inquiètent de l'avenir de l'AAEIP, en considérant que de tels changements portent préjudice au recrutement de nouveaux adhérents, et ceci pour deux raisons. D'une part, les jeunes « élèves » sont très pragmatiques, peu enclins à l'esprit associatif et surtout soucieux de compléter leur formation et de trouver un débouché. D'autre part, les anciens élèves issus de cours très diversifiés, d'une durée parfois limitée, ne ressentent plus cet effet fédérateur d'une formation comparable, à défaut de commune, et d'être condisciples.

Le premier argument est recevable, tout au moins pour ce qui concerne les préoccupations majeures de la nouvelle génération. Les causes tiennent à l'évolution de la société et constituent un « signe des temps ». Nous devons néanmoins réagir et en limiter les effets, en accentuant notre effort pour rendre notre association plus attractive vis-à-vis des jeunes qui souhaitent d'abord un soutien ou une aide dans un début de carrière difficile. Je m'adresse donc plus particulièrement à eux qui sont les plus à même de formuler ce qu'attendent de nous les centaines d'étudiants et de jeunes biologistes formés chaque année aux disciplines pastoriennes : leurs suggestions faites dans ce sens seront les bienvenues.

Par contre, la deuxième raison d'inquiétude mérite d'être fortement pondérée. En effet, les membres de notre Association diplômés de Mycologie médicale par exemple, n'ont aucune raison de se sentir condisciples de leurs collègues anciens élèves des cours de Bactériologie, de Biochimie des Protéines ou d'Entomologie médicale. Ils en sont pourtant solidaires, car liés par une responsabilité et des intérêts communs au sein d'une même communauté. Par ailleurs, le nombre de demandes d'admissions à l'AAEIP subit une nette inflexion à partir de 1998 alors que, cette année-là, le nombre d'enseignements est identique à celui des huit années précédentes et n'évoluera pas durant les cinq années suivantes. La grande diversité des disciplines enseignées et de la durée des enseignements ne favorise pas, certes, l'établissement et le maintien de solides attaches entre anciens élèves, mais elle ne me semble jouer qu'un rôle très limité dans la baisse constatée des demandes d'adhésion. Le désir d'appartenance à notre Association naît d'une motivation beaucoup plus complexe que le simple fait d'avoir suivi tel cours particulier. Tout autant sinon plus que le contenu théorique de l'enseignement, interviennent ses modalités pratiques, les relations privilégiées entre enseignants et élèves grâce à des effectifs très réduits, l'environnement général, une empreinte dont la marque est difficile à décrire mais qui relève d'un certain **esprit de corps**, expression à la connotation très marquée mais qui me semble adaptée. Je souhaite ici reconforter ceux d'entre vous qui doutent de la persistance de cet esprit de corps en portant à votre connaissance un extrait de la lettre de motivation d'un jeune ancien élève qui sollicitait, il y a quelques temps, son adhésion à notre Association :

<sup>1</sup> \* Articles généraux :

- FAURE M. L'enseignement à l'Institut Pasteur. Son histoire. *Assoc. Anc. El. Inst. Pasteur*, 1984, n° 100, 13-23.

- FAURE M. Centenaire de la création du cours de l'Institut Pasteur : le cours de Monsieur Roux. *Assoc. Anc. El. Inst. Pasteur*, 1987, n° 114, 35-42

\* Témoignages :

- BERNARD J. 1935. Le Grand Cours. Il y a 60 ans. *Assoc. Anc. El. Inst. Pasteur*, 1995, n° 145, 1

- DELAUNAY A. Le professeur Julien Dumas et le Grand Cours. *Assoc. Anc. El. Inst. Pasteur*, 1986, n° 108, 37-38

- LEVIEL DE SAINT LUSTRE. Vingt-cinq ans déjà. Commentaires d'un rat d'église ou les souvenirs (non objectifs) d'un cancre. *Assoc. Anc. El. Inst. Pasteur*, 1984, n° 100, 27-32

- MERLE P. Souvenir d'il y a la moitié d'un siècle. *Assoc. Anc. El. Inst. Pasteur*, 1964, n° 21, 1-3

- THIBAUT P. Le cours de microbiologie. *Assoc. Anc. El. Inst. Pasteur*, 1959, n° 1, 13-14

*La première raison... est la fierté et le sentiment particulier d'appartenir à la communauté des Pastoriens. Je dis cela sans emphase et avec sincérité : évoluer sur ce campus où tant d'énergies se conjuguent au service de la science et d'un humanisme scientifique... est un privilège envié... Ces chercheurs pastoriens nous ont transmis un enseignement de grande qualité ainsi que la vision de la recherche faisant que nous avons partagé une expérience unique. Rester, au-delà du temps, connecté avec les gens qui ont bénéficié de cet enseignement est important car nous avons tous en commun un petit quelque chose en plus qui nous lie.*

*La seconde raison est que je veux apporter ma contribution, bien que modeste, afin d'aider les élèves en difficulté... La mission de solidarité à laquelle vous vous astreignez est essentielle et perpétue la tradition pastorienne d'humanisme au sein de la communauté estudiantine de l'Institut.*

Notre devoir avant toute chose est d'assurer la continuité ; les motivations de ce jeune scientifique sont un encouragement à poursuivre l'effort en cours pour toujours mieux ajuster nos actions aux circonstances du moment et pour répondre pleinement aux attentes de ceux qui portent l'avenir de l'AAEIP.

Michel DUBOS

**Transfert génétique et phylogénie moderne :  
Une rencontre en hommage à Elie WOLLMAN**

Élie WOLLMAN a été l'un des fondateurs de la Génétique Moléculaire. Avec François JACOB, il mit à profit la différence des caractères sexuels chez les bactéries pour élucider la nature du processus de conjugaison et de recombinaison, et pour formuler les bases de l'induction des prophages. Il a joué aussi un rôle décisif dans la modernisation de l'Institut Pasteur.

Une rencontre en son honneur aura lieu le 2 octobre à l'Institut Pasteur. Les thèmes suivants seront abordés au cours de 5 sessions (en langue anglaise) :

**Historical accounts:** Charles GALPERIN, Michel MORANGE

**The nature of viruses:** Max GOTTESMAN, Patrick FORTERRE

**Horizontal gene transfers and phylogeny:** Simonetta GRIBALDO,  
Elisabeth CARNIEL

**From single colonies to single molecules:** Jean-François ALLEMAND

**Conjugation and recombination. Where do we stand ? :** Miroslav RADMAN

L'entrée du colloque sera libre. Nous demanderons cependant aux participants non-membres de l'Institut de s'inscrire auprès de Denise DERHY (denise.derhy@pasteur.fr).

À la rencontre, sont associés deux événements :

- Une exposition qui sera inaugurée le jour de la rencontre. Elle récapitulera l'oeuvre scientifique d'Elie WOLLMAN et sa carrière administrative.
- Un concours, ouvert à tous, pour lequel les projets sont à soumettre avant le 30 juin ! Pour plus de détails, consultez le site : <http://www.pasteur.fr/social/stapa/>

Henri BUC

## ANIMAUX VENIMEUX

Michel BARME

Certains animaux sont responsables d'une envenimation chez l'homme.

Parmi eux, les serpents sont, à juste titre, les plus redoutés. Si en Europe, les vipères ne provoquent qu'un nombre relativement limité de cas mortels, il n'en est pas de même dans les régions intertropicales des autres continents où les difficultés économiques de la plupart de leurs pays limitent gravement l'accès à des moyens thérapeutiques efficaces.

Les venins de ophidiens sont des mélanges très complexes de composants à actions diverses que l'on retrouve en proportions variables chez la plupart d'entre eux. Les Colubridés (Elapidés, Hydrophiidés) munis de crochets courts et fixes situés à l'avant de leur maxillaire supérieur (Protéroglyphes), ont un venin où domine l'action neurotoxique, la mort de la victime survenant par paralysie respiratoire. Par contre, chez les Vipéridés (Viperinés et Crotalinés) aux longs crochets mobiles et canaliculés (Solénoglyphes), les venins sont surtout responsables, en plus de leur action systémique, de lésions locales au point de la morsure, avec une nécrose tissulaire parfois impressionnante. Le style d'attaque est variable: les cobras, cou gonflé, dressent à la verticale le tiers antérieur de leur corps qu'ils abattent brusquement; les vipéridés, lovés sur eux-mêmes, se détendent comme un ressort. Gueule ouverte et crochets en avant, en un éclair, le serpent plante ses stylets dans sa victime et injecte son venin; puis il se retire aussitôt, attendant l'immobilité de sa proie pour l'ingérer. Au contraire, les serpents marins maintiennent leur prise jusqu'à la paralysie du poisson dont ils se nourrissent. Évidemment, la gravité des morsures par tous ces reptiles dépend du volume de venin injecté: quand un serpent vient de vider ses glandes dans une de ses victimes, un certain délai est nécessaire pour en reconstituer le contenu: le pronostic de la morsure suivante en sera amélioré.

Le nombre réel des accidents mortels chez l'homme est certainement très supérieur à celui des cas connus. Pour les ophidiens terrestres, dont les immenses territoires des continents américains, asiatique, africain et australien comprennent de larges parties non contrôlées, bien peu de morsures sont répertoriées. Les serpents marins n'ont pratiquement de contact avec l'homme que le long des côtes où certaines techniques de pêche sont pratiquées; de plus, des superstitions largement observées interdisent la relation des cas mortels qui, en réalité, doivent être nombreux.

Heureusement, parmi les innombrables espèces de serpents très peu sont venimeuses et aucune n'est douée d'une réelle

agressivité pour l'homme. Se sentant menacé et sans possibilité de fuite, ou accidentellement traumatisé, un serpent utilise pour se défendre les moyens que la nature a mis à sa disposition pour chasser les proies et se nourrir.

En plus de traitements symptomatiques, le sérum anti-venin reste le plus efficace, à condition qu'il corresponde spécifiquement à l'espèce ophidienne en cause. Ce sérum n'est pas souvent disponible et pour qu'il soit pleinement actif, il doit avoir un titre suffisant, être conservé dans des conditions satisfaisantes, de préférence purifié et lyophilisé, toutes conditions qui sont bien rarement réunies.

D'autres animaux sont aussi redoutables par des propriétés venimeuses.

- Parmi les arachnides, les scorpions sont responsables de cas mortels, en particulier chez l'enfant. Certaines araignées disposent d'un venin capable d'induire chez l'homme une pathologie grave.
- Les cônes, mollusques marins à la coquille élégamment ornée, ont un venin et un système d'injection efficace et parfois mortelle chez l'homme.
- La synancée, ou «poisson pierre» possède des épines dorsales venimeuses provoquant des douleurs intenses chez ceux qui auront posé le pied sur cet animal bien camouflé dans son environnement.
- La physalie, ou «méduse-caravelle», déploie à la surface de la mer une membrane gonflée par le vent qui la fait dériver, traînant derrière elle des filaments invisibles et longs de plusieurs dizaines de mètres: leur contact avec la peau est extrêmement douloureux, entraînant parfois un état de choc sévère.

Dans ce numéro du Bulletin, on trouvera une étude épidémiologique des envenimations en Afrique, concernant les scorpions et les reptiles: répartition géographique, caractéristiques des victimes les plus fréquentes, efficacité des moyens thérapeutiques. Un autre article est consacré aux propriétés des venins de cobras et autres colubridés protéroglyphes, le pouvoir neurotoxique étant l'élément dominant et responsable des cas mortels. Les scorpions font l'objet d'un troisième texte décrivant les composants de leurs venins et les propriétés de chacun d'eux. En outre, chez ces arachnides, l'accent est mis sur les défenses, protéines circulantes aux propriétés antibactériennes. Enfin, le quatrième article est consacré aux venins d'araignées dangereux pour l'homme, aux peptides actifs sur les canaux ioniques et doués d'une action neurotoxique.

## ÉPIDÉMIOLOGIE DES ENVENIMATIONS EN AFRIQUE - Une condition essentielle à l'amélioration de leur prise en charge -

Jean-Philippe CHIPPAUX<sup>1</sup> et Achille MASSOUGBODJI<sup>2</sup>

### RÉSUMÉ

Le scorpionisme, prépondérant au Maghreb, concerne l'ensemble de la population, avec une prédilection pour les adultes. Les accidents surviennent la nuit, dans les maisons. La sévérité des envenimations est significativement plus élevée chez les enfants qui connaissent une forte létalité. L'ophidisme est plus important en Afrique subsaharienne. Il atteint davantage les hommes jeunes au cours des travaux agricoles.

La densité et la diversité des animaux venimeux ainsi que leur comportement sont des facteurs clés de l'incidence et la sévérité des envenimations. Le facteur humain y contribue également par les conditions de vie, par exemple un habitat déficient qui favorise le contact avec les scorpions, les activités agricoles, notamment, qui renforcent le risque de morsures de serpent et l'offre de soins qui a un impact décisif sur la prise en charge thérapeutique de l'envenimation.

La sérothérapie est le traitement étiologique des envenimations. L'efficacité du sérum antivenimeux dépend de son titre protecteur alors que sa tolérance découle de la qualité de la purification des anticorps. Les techniques modernes permettent d'obtenir des sérums antivenimeux efficaces et très bien tolérés. Cependant, en raison de leur coût et d'une carence d'approvisionnement, ils ne sont pas disponibles là où l'on en a besoin.

### INTRODUCTION

Jusqu'à ces dernières décennies, l'épidémiologie des envenimations ophidiennes ou scorpioniques en Afrique s'est souvent limitée à la description de quelques cas observés dans un dispensaire ou dans un hôpital par un clinicien curieux ou surpris par la fréquence ou la gravité de certaines lésions. Les premiers travaux fondés sur une méthodologie rationnelle sinon rigoureuse, remontent aux années cinquante et se sont véritablement développés depuis une trentaine d'années.

Schématiquement, les piqûres de scorpion prédominent en Afrique du Nord [17], notamment au Maghreb, et les morsures de serpents en Afrique sub-saharienne [6, 11]. À Madagascar, où il n'existe ni scorpion ni serpent dangereux pour l'homme, on signale épisodiquement des morsures d'araignées du genre *Latrodectus* [21] et des envenimations marines par cônes ou poissons venimeux, comme d'ailleurs le long des côtes africaines, notamment celles de l'Océan Indien [14].

Les accidents d'envenimation sont la conséquence d'une rencontre entre l'homme et l'animal qui n'est pas fortuite mais résulte des activités et comportements de l'un et de l'autre. Seul le recueil méthodique des cas permet d'exploiter les données épidémiologiques pour une prévention ou un traitement efficace des envenimations. L'une et l'autre nécessitent une bonne connaissance des animaux venimeux, des circonstances des accidents, ainsi que des conditions d'intervention thérapeutique.

Il est désormais possible de dresser un tableau synthétique des envenimations scorpioniques et ophidiennes favorisant une prise en charge optimale. Cependant, de sérieuses lacunes demeurent, notamment au niveau de l'accessibilité des sérums antivenimeux, qui pénalisent lourdement toutes les tentatives d'amélioration.

### 1. SCORPIONS ET SERPENTS

#### 1.1. SCORPIONS

Sur 1.500 espèces de scorpions, moins d'une trentaine sont reconnues comme dangereuses pour l'homme. Elles appartiennent toutes (à de rares exceptions près) à la seule famille des Buthidae qui comprend près de 80 genres répartis dans l'ancien et le nouveau monde [10]. Les scorpions sont des arthropodes nocturnes, résistants et adaptables à des milieux très variés, y compris anthropiques<sup>3</sup>.

En Afrique du Nord, *Androctonus australis*, *A. mauretanicus* et *Leiurus quinquestriatus* sont considérés comme les plus venimeux, mais *A. aeneas*, *Buthus occitanus* et *Hottentota franzwernerii*, notamment dans la région sahélienne et les oasis sahariennes [18], peuvent également occasionner des envenimations sévères potentiellement mortelles. Dans toute la zone de savane arborée ou de forêt, la principale espèce représentée est *Pandinus imperator* dont le venin est peu dangereux pour l'homme. En Afrique de l'Est et du Sud, *Parabuthus transvaalicus* est l'espèce la plus fréquente et la plus dangereuse [4].

L'essentiel des connaissances acquises sur les venins de scorpions se rapporte aux espèces de la famille des Buthidae d'intérêt médical. Les composants actifs du venin des scorpions dangereux pour l'homme sont des neurotoxines peptidiques (dites toxines longues) contenant une soixantaine d'acides aminés et quatre ponts disulfures [19]. Présentes en faible quantité (au maximum 5% du poids sec du venin), elles assurent l'essentiel de la toxicité du venin. Elles agissent sur les canaux sodium des cellules excitables du système neuromusculaire [3].

<sup>1</sup> Institut de Recherche pour le Développement, Unité de recherche " Santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical ", Faculté de Pharmacie, 4 avenue de l'Observatoire, 75270 Paris Cedex 06 courriel : [chippaux@ird.fr](mailto:chippaux@ird.fr).

<sup>2</sup> Laboratoire de Parasitologie, Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin ([massougbojjiachille@yahoo.fr](mailto:massougbojjiachille@yahoo.fr)).

<sup>3</sup> Dont la formation résulte essentiellement de l'action humaine en parlant d'un paysage ou d'un sol, etc.

## 1.2. SERPENTS

Pour l'épidémiologiste, deux informations sont essentielles et le plus souvent suffisantes : la densité du peuplement ophidien et sa composition, c'est-à-dire la proportion des diverses espèces rencontrées dans un lieu précis. La première, variable dans l'espace et le temps, explique en grande partie l'incidence des morsures. La seconde conditionne la gravité des morsures.

D'une façon générale, ces facteurs sont liés autant à l'abondance des proies qu'aux conditions offertes par le milieu physique : abris naturels, présence d'eau, etc. Ainsi, on constate une diminution progressive et significative de la densité de serpents et du nombre d'espèces de la forêt vers le Sahel et, *a fortiori*, le désert.

Les variations de densité de populations peuvent avoir des origines naturelles (pluviométrie) ou circonstancielles (feux de brousse, chasse, circulation routière).

Les serpents se déplacent en quatre occasions, mais toujours sur des trajets et dans des aires limités [9].

- La chasse laisse des intervalles de repos de plusieurs jours ou semaines pour permettre la digestion. Effectuée à des heures régulières, variables selon les espèces, c'est la cause essentielle du mouvement individuel des serpents au cours du nyctémère.
- La thermorégulation est assurée chez les serpents, animaux poïkilothermes, par une exposition au soleil de durée variable en fonction de la température extérieure et de l'état de santé de l'animal (fièvre) qui permet le réchauffement du corps.
- L'accouplement est une activité généralement saisonnière. La recherche du partenaire sexuel provoque un accroissement de la fréquence de rencontre homme/serpent.
- Les naissances, activité également saisonnière, entraînent la recherche de nouveaux territoires par les jeunes serpents.

L'identification des espèces dangereuses permet d'anticiper le taux et la gravité des envenimations, ainsi que la symptomatologie prédominante. Les aménagements hydrauliques ou agricoles sont certainement un facteur essentiel de redistribution des peuplements ophidiens : les conditions environnementales entraînent, d'une part, une modification de la densité du peuplement ophidien et, d'autre part, la sélection de certaines espèces [12].

De nombreuses espèces venimeuses sont rencontrées en Afrique subsaharienne. Trois familles sont responsables de la plupart des envenimations : les **Elapidae** (*Naja* sp. et *Dendroaspis* sp.) dont le venin neurotoxique provoque une paralysie respiratoire, les **Viperidae** (*Echis* sp., *Bitis* sp. *Causus* sp. et *Atheris* sp., notamment), qui entraînent un syndrome inflammatoire, des hémorragies et des nécroses, et les **Atractaspididae** (*Atractaspis* sp.) qui sont des petits serpents fouisseurs au venin fortement cardiotoxique.

## 1.3. ACTIVITÉS HUMAINES

En milieu rural, les activités humaines entraînent une exposition de fait aux morsures de serpent. Outre les espèces venimeuses en cause, les conditions de vie des populations humaines et certaines de leurs pratiques, agricoles notamment, expliquent les variations géographiques de l'incidence des envenimations. Les capacités sanitaires sont responsables de l'efficacité de la prise en charge [11].

Il n'a pas été identifié d'activité humaine particulière prédisposant aux piqûres de scorpion, celles-ci se produisant en majorité la nuit au cours du sommeil de la victime... Il faut toutefois préciser que l'habitat joue un rôle décisif, en permettant la pénétration des animaux venimeux, voire leur attraction ou même le développement de populations commensales ; c'est particulièrement le cas des scorpions, mais également de certaines espèces de serpents (*Naja nigricollis*, le cobra cracheur, et *Causus maculatus* notamment).

En revanche, les morsures de serpent surviennent majoritairement dans les champs au cours des **activités agricoles**, même si 5 à 10% ont lieu la nuit au domicile de la victime. Le nombre d'agriculteurs présents simultanément en plantation villageoise traditionnelle est peu important et les horaires de travail variables. Dans les grandes plantations commerciales, au contraire, la densité humaine est importante et affectée le plus souvent à une activité commune. Les horaires réguliers tendent à uniformiser le risque. L'incidence y est donc plus élevée qu'en plantation villageoise. Dans certains cas, la programmation du travail agricole conduit à une situation paradoxale où le nombre de morsures n'est plus corrélé aux densités ophidienne et humaine. Le nettoyage manuel des plantations de bananes ou de cannes à sucre est l'illustration parfaite de ce phénomène. Bien qu'il soit effectué en dehors des saisons d'activités importantes (tant humaines qu'ophidiennes) et pendant un temps très court, il présente néanmoins un risque particulièrement élevé, multipliant par 2 ou 3 l'incidence observée au cours des autres activités agricoles [12].

Certaines activités non agricoles favorisent le contact avec les serpents, ou parfois les scorpions, comme la chasse, la pêche et le ramassage du bois ou la corvée d'eau [8].

Chez les touristes et les expatriés, l'incidence des envenimations est très inférieure à celle des agriculteurs, parfois d'un facteur 20 ou 30 [13]. Cela s'explique par des activités qui ne favorisent pas les contacts avec les animaux venimeux et, peut-être, par une certaine prudence dans le comportement, un équipement vestimentaire approprié ou de meilleures conditions de vie (logement notamment).

## 2. ÉPIDÉMIOLOGIE

### 2.1. SCORPIONISME

Les données épidémiologiques sont très parcellaires en raison de la sous-déclaration et de la rareté des études consacrées au scorpionisme [15].

Dans les pays du Maghreb, l'incidence annuelle des piqûres peut atteindre 500 pour 100.000 habitants avec une létalité de 1 à 2%. Celle-ci est en forte diminution grâce à une prise en charge mieux adaptée. Cependant, dans les régions sahéliennes, la létalité reste très élevée, en raison d'une faible couverture sanitaire. Par exemple, dans l'Air au nord du Niger, elle atteint 23% des enfants de moins de 15 ans hospitalisés [2]. En Afrique de l'Est et du Sud, en zone rurale, l'incidence annuelle est estimée à 195 piqûres pour 100.000 habitants et la mortalité à 2,8 pour 100.000 habitants [4]. Enfin, en zone de forêt ou de savane humide, l'incidence des piqûres de scorpions est faible et les envenimations sont bénignes. Toutes les parties du corps sont concernées.

Les piqûres de scorpion surviennent en période estivale, principalement la nuit à domicile au cours du sommeil ou de déplacements à l'intérieur de la maison. Le risque existe également en ville, même s'il est nettement plus élevé en milieu rural. Il existe quelques variations locales des indicateurs épidémiologiques mais, dans l'ensemble, ce sont les adultes de sexe masculin qui sont majoritairement victimes des piqûres de scorpion. Chez les enfants, néanmoins, la symptomatologie est plus sévère et la létalité plus élevée.

## 2.2. OPHIDISME

La connaissance que l'on a de l'épidémiologie des morsures de serpent est très parcellaire, particulièrement en Afrique [6, 8, 11]. Les serpents ne mordent que pour se défendre et protéger leur fuite. De plus, l'inoculation du venin n'est pas un phénomène inéluctable. On distingue la morsure sèche, sans pénétration de venin, de l'envenimation, qui est le résultat de l'action pharmacologique du venin et de la réaction de l'organisme [22]. Selon les biotopes et la fiabilité des statistiques sanitaires du pays, les morsures sèches, c'est-à-dire asymptomatiques parce qu'infligées par un serpent non venimeux ou par un venimeux qui n'injecte pas de venin, représentent de 20 à 65 % des morsures [11].

Les hommes jeunes sont les plus atteints : ils subissent entre 50 et 75 % des morsures. Les enfants, alors qu'ils représentent près de la moitié de la population générale, sont peu mordus, de même que les femmes. Pourtant, ces dernières ont une activité à risque similaire, voire supérieure, à celle des hommes.

L'incidence saisonnière des accidents est liée au comportement des serpents et au calendrier agricole. Il y a quelques variations géographiques liées aux pratiques agraires : en région forestière, les morsures sont plus étalées dans l'année qu'en savane où les accidents prédominent en saison pluvieuse. La relation avec la pluviométrie traduit son étroite implication sur les comportements humains et ophidiens.

Une majorité de morsures se produit en fin d'après-midi ou en début de soirée. Quelques-unes ont lieu la nuit, à domicile, et sont infligées au cours du sommeil par des serpents circulant dans les maisons en quête de nourriture.

Plus de 80 % des morsures siègent au membre inférieur, principalement au-dessous du genou, mais on observe d'importantes variations géographiques. Les morsures à la main sont plus rares, sans être exceptionnelles, notamment chez les agriculteurs qui travaillent avec des outils pourvus d'un manche court ou chez les enfants qui fouillent à mains nues dans les terriers à la recherche de petits vertébrés pour compléter leur alimentation.

**La gravité des morsures** est influencée par trois séries de facteurs relevant du serpent, de la victime et des conditions de prise en charge.

La toxicité du venin et la quantité injectée par le serpent sont bien évidemment des éléments essentiels. Ils dépendent de l'espèce de serpent, de sa taille, de la capacité de ses glandes à venin, de leur état de réplétion et des circonstances de la morsure.

L'âge, la taille, l'état de santé de la victime et le siège de la morsure sont également des facteurs à considérer, même s'ils ne semblent pas déterminants.

Une prise en charge insuffisante augmente le risque d'évolution défavorable. Les premiers soins, lorsqu'ils sont

agressifs – garrot, incisions, scarifications, cataplasme septique ou autre – risquent de réduire la circulation sanguine, d'infecter les plaies ou de provoquer des hémorragies. La surinfection aggrave les lésions locales et entraîne des séquelles invalidantes. Le délai de consultation est source de complications et réduit significativement l'efficacité du traitement [16]. En Afrique, les victimes consultent plusieurs heures ou jours, voire semaines, après l'accident. Enfin, l'absence de traitement, sérum antivenimeux notamment, et de formation du personnel de santé dans des centres de santé sous-équipés et isolés réduisent considérablement les chances de survie des patients.

- En Afrique du Nord, la morbidité annuelle est voisine de 15 envenimations ophidiennes pour 100.000 habitants, ce qui est négligeable par rapport aux piqûres de scorpions. Les envenimations vipérines sont les plus fréquentes et les morsures de cobra exceptionnelles.

- En zone de savane subsaharienne, pendant la saison des pluies, 10 à 20 % des malades hospitalisés sont admis pour une morsure de serpent [6]. Plusieurs facteurs conduisent à une prise en charge insuffisante par les services de santé : éloignement et dispersion des centres de santé, insuffisance de moyens thérapeutiques ou préférence pour la médecine traditionnelle [11].

Pour une population de 900 millions de personnes, plus d'un million de morsures de serpent surviennent chaque année en Afrique. Il en résulte 500.000 envenimations qui occasionnent 25.000 décès, dont la moitié seulement est connue des services de santé. En effet, on estime à moins de 40 % la proportion de victimes qui, à la suite d'une morsure de serpent, viennent consulter dans un centre de santé.

## 3. PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE

La fréquence réelle des envenimations et leur gravité restent largement méconnues. Ces informations sont pourtant essentielles pour déterminer la conduite à tenir en cas d'accidents par animaux venimeux, prévoir les stocks de médicaments nécessaires, notamment les sérums antivenimeux (SAV), et définir les modalités de traitement médical.

### 3.1. SCORPIONISME

Le comportement nocturne des scorpions et la localisation domiciliaire des piqûres rendent possible l'identification et la mise en œuvre d'actions de prévention. Celle-ci comprend trois volets : les précautions individuelles qui consistent à vérifier l'absence de scorpion dans ses vêtements ou ses chaussures en s'habillant, les mesures de prophylaxie collective, notamment le nettoyage des abords des maisons et l'utilisation de revêtements muraux lisses lors de la construction des murs de maison, et la lutte antivectorielle. Celle-ci est d'une efficacité discutable [23] et pose le problème de la pollution et de la toxicité des produits utilisés pour la faune non cible et l'homme.

L'utilisation de SAV, bien que contestée par quelques-uns [1], reste le seul traitement étiologique. Le SAV doit avoir un titre protecteur suffisant et une excellente tolérance. Sans doute, l'emploi de SAV dont le titre et/ou la purification étaient insuffisants explique-t-il la défiance de nombreux praticiens à son égard.

### 3.2. OPHIDISME

La prévention des morsures de serpent est plus difficile et peu réaliste : la diversité des comportements, la multiplicité des lieux de morsures et la considérable dispersion de l'endémie ophidienne ne favorisent pas de stratégie raisonnable. En outre, les méthodes préconisées par certaines équipes, piégeage, répulsifs, pesticides se sont révélées inefficaces [9]. On peut cependant recommander quelques mesures individuelles simples : éviter de marcher pieds nus, ne pas mettre la main dans une anfractuosité d'arbre, de rocher ou de termitière, porter des bottes ou des gants lors de travaux à risque, et dormir sous moustiquaire [5].

La prise en charge des morsures de serpent pose deux types de problèmes : la rapidité d'intervention et l'efficacité des soins. La première dépend essentiellement de la victime qui doit consulter plus rapidement. La seconde requiert un approvisionnement en SAV de bonne qualité et la formation du personnel de santé. En pratique, il existe un rapport complexe entre ces facteurs [10]. Le retard de consultation s'explique en grande partie par la préférence de la victime pour la médecine traditionnelle. Certainement, une plus grande confiance dans la médecine moderne serait obtenue si le centre de santé disposait du matériel, des compétences et des médicaments, notamment SAV et traitements adjuvants, appropriés et en quantité suffisante.

### 3.3. LA CRISE DES SÉRUMS ANTIVENIMEUX

L'absence de sérum antivenimeux, seul traitement étiologique, dans les centres de santé périphériques, là où il serait le plus utile [24], s'explique par la réduction dramatique de la demande [7, 10].

Dans les années 80, 150.000 à 200.000 doses de SAV étaient vendues annuellement en Afrique. Aujourd'hui, moins de 20.000 par an sont mises sur le marché africain par 4 fabricants (1 français, 2 indiens et 1 mexicain). Certains sont peu efficaces, parce que préparés à partir de venins non africains, et mal tolérés [25]. En outre, le prix d'une ampoule de SAV a décuplé. Aujourd'hui, avec la crise économique, le coût du traitement représente plusieurs mois du revenu moyen d'une famille de paysans. À cela s'ajoute la difficulté d'acheter le SAV dans un contexte d'urgence qui ne favorise pas la mobilisation de la petite épargne familiale (souvent sous forme de grains ou de petits animaux d'élevage). Les principales raisons avancées par les fabricants de SAV pour justifier une telle augmentation sont la complexité et le coût de production. Mais il en est d'autres. En premier lieu, le marché instable du SAV et les marges bénéficiaires faibles, conduisent les pharmaciens et les centres de santé à ne plus s'approvisionner. La rentabilité du SAV est donc dénoncée par les fabricants [10]. Ensuite, en l'absence de données fiables, on ignore combien de doses sont requises et où les disposer pour traiter efficacement les envenimations [11].

### CONCLUSION

Une meilleure connaissance de l'épidémiologie des envenimations en Afrique conduit à proposer des actions de prévention des accidents, plus ciblées pour les piqûres de scorpion que pour les morsures de serpent. Les moyens thérapeutiques semblent bien identifiés et efficaces mais ils restent largement inaccessibles. C'est donc sur cet aspect de la lutte contre les envenimations que les efforts doivent porter [24].

Le coût des SAV est disproportionné par rapport aux revenus des patients. Des initiatives se font jour pour développer la concurrence, proposer des financements alternatifs, améliorer la connaissance du marché, notamment en assurant le recueil des données épidémiologiques qui permettront aux fabricants de connaître les besoins quantitatifs et géographiques et aux autorités sanitaires de les anticiper.

La prise en charge des piqûres de scorpion et des morsures de serpent devrait faire l'objet de formations spécifiques à l'endroit du personnel de santé, médecins et infirmiers qui sont en première ligne dans les centres de santé périphériques. Il est frustrant d'apprendre que dans un pays où l'incidence des envenimations dépasse 1 habitant sur 1.000 et représente jusqu'à 20% des hospitalisations des hôpitaux ruraux en saison des pluies, aucun enseignement académique ni continu ne concerne ce sujet.

Enfin, le public doit lui-même être informé que les piqûres de scorpion ou les morsures de serpent ne sont pas des fatalités sans recours et que le service de santé est à même de les traiter correctement, à condition de parvenir rapidement au centre de santé.

L'utilisation appropriée du SAV dans des délais raisonnables – moins de 10 heures selon les dernières études – permettrait de réduire de 90% la mortalité par envenimation scorpionique ou ophidienne en Afrique.

**MOTS-CLÉS :** Scorpions, Serpents, Envenimations, Sérums antivenimeux, Épidémiologie, Afrique

**KEYWORDS:** Scorpions, Snakes, Envenoming, Antivenom, Epidemiology, Africa

#### ABSTRACT

#### EPIDEMIOLOGY OF ENVENOMINGS IN AFRICA: AN ESSENTIAL CONDITION TO IMPROVE ITS MANAGEMENT

Scorpionism predominates in Northern Africa, involving the entire population with a predilection for the adults. Accidents occur at home during the night. The severity of the envenomings and mortality are significantly higher in the children. Ophidism is more important in sub-Saharan Africa, involving young men during agricultural works.

The density and the diversity of the poisonous animals, and also their behaviour, are key factors regarding the incidence and severity of the envenomings. Human factors also, living conditions and, for example, poor habitat which can explain frequent contacts with scorpions, contribute to higher incidence; agricultural activities, in particular, increase the risk of snakebites and medical care has a decisive impact on the management and issue of the envenoming.

Antivenom is the best treatment for the envenoming. Antivenom efficacy and tolerance depend respectively on antivenom protective title and purification of the antibodies. Modern techniques allow to obtain effective and well tolerated antivenoms. However, because of their cost and deficient supply, they are not available where they are needed.

BIBLIOGRAPHIE

1. ABROUG F, ELATROUS S, NOUIRA S, HAGUIGA H, TOUZI N & BOUCHOUCHA S. Serotherapy in scorpion envenomation: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999, **354**, 906-909.
2. ATTAMO H, DIAWARA NA & GARBA A. Epidémiologie des envenimations scorpioniques dans le service de pédiatrie du centre hospitalier d'Agadez (Niger) en 1999. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2002, **95**, 209-211.
3. BENOÎT E. Mécanisme(s) d'action des neurotoxines agissant sur l'inactivation des canaux sodium activés par le potentiel de membrane. *C. R. Soc. Biol.* 1998, **192**, 409-436.
4. BERGMAN NJ. Clinical description of *Parabuthus transvaalicus* scorpionism in Zimbabwe. *Toxicon* 1997, **35**, 759-771.
5. CHAPPUIS F, SHARMA SK, JHA N, LOUTAN L & BOVIER PA. Protection against snake bites by sleeping under a bed net in southeastern Nepal. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007, **77**, 197-199.
6. CHIPPAUX JP. Snake bites: appraisal of the Global situation. *Bull. WHO* 1998, **76**, 515-524.
7. CHIPPAUX JP. The development and use of immunotherapy in Africa. *Toxicon* 1998, **36**, 1503-1506.
8. CHIPPAUX JP. L'envenimation ophidienne en Afrique : épidémiologie, clinique et traitement. *Ann. IP/actualités* 1999, **10**, 161-171.
9. CHIPPAUX JP. Venins de serpent et envenimations. IRD, Paris, 2002, 288 p.
10. CHIPPAUX JP. The treatment of snake bites: analysis of requirements and assessment of therapeutic efficacy in tropical Africa. In « *Perspectives in Molecular Toxinology* » (Ménez, A. ed.), John Wiley & Sons, Ltd. 2002, pp. 457-472.
11. CHIPPAUX JP. Evaluation de la situation épidémiologique et des capacités de prise en charge des envenimations ophidiennes en Afrique subsaharienne francophone. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2005, **98**, 263-268.
12. CHIPPAUX JP & BRESSY C. L'endémie ophidienne des plantations de Côte d'Ivoire. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1981, **74**, 458-467.
13. CHIPPAUX JP & GOYFFON M. Serpents et scorpions : quels risques pour le voyageur ? *Méd. Trop.* 1997, **57**, 519-521.
14. CHIPPAUX JP & GOYFFON M. Envenimations et intoxications par les animaux venimeux ou vénéreux I. Généralités. *Méd. Trop.* 2006, **66**, 215-220.
15. CHIPPAUX JP & GOYFFON M. Epidemiology of scorpionism: a global appraisal. *Acta Tropica* 2008, **107**, 71-79.
16. CHIPPAUX JP, MASSOUBODJI A, STOCK RP & ALAGON A. Clinical trial of a F(ab')<sub>2</sub> polyvalent equine antivenom for African snakebites in Benin. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2007, **77**, 538-546.
17. GOYFFON M & BILLIALD P. Envenimations VI. Le scorpionisme en Afrique. *Méd. Trop.* 2007, **67**, 439-446.
18. GOYFFON M & GUETTE C. Scorpions dangereux du Niger. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2005, **98**, 293-295.
19. MARTIN-EAUCLAIRE MF, LEGROS C, BOUGIS P & ROCHAT H. Toxines des venins de scorpions. *Ann. Inst. Pasteur Actualités* 1999, **10**, 207-222.
20. PRENDINI L & WHEELER WC. Scorpion higher phylogeny and classification, taxonomic anarchy, and standards for peer review in online publishing. *Cladistics* 2005, **21**, 446-494.
21. RAMIALIHARISOA A, DE HARO L, JOUGLARD J & GOYFFON M. Le latrodectisme à Madagascar. *Méd. Trop.* 1994, **54**, 127-130.
22. SILVEIRA PV & NISHIOKA SA. Venomous snake bite without clinical envenoming ('dry-bite'). A neglected problem in Brazil. *Trop. Geogr. Med.* 1995, **47**, 82-85.
23. SPIRANDELLI CRUZ EF, YASSUDA WINTHER CR, JIM J & BARRAVIERA B. Programa de controle de surto de escorpião *Tityus serrulatus* (Lutz e Mello, 1922), no Município de Aparecida (SP), (Scorpiones, Buthidae). *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1995, **28**, 123-128.
24. STOCK RP, MASSOUBODJI A, ALAGON A & CHIPPAUX JP. Bringing antivenom to Sub-Saharan Africa. *Nat. Biotechnol.* 2007, **25**, 173-177.
25. WARRELL DA. Unscrupulous marketing of snake bite antivenoms in Africa and Papua New Guinea: choosing the right product--'what's in a name?' *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2008, **102**, 397-399.

## ENVENIMATION COBRAÏQUE

Georges MION<sup>1</sup>, Sébastien LARRECHE<sup>2</sup>, Mohammed CHANF<sup>3</sup> et Alain BENOIS<sup>4</sup>

### RÉSUMÉ

Les morsures d'élapidés sont responsables de dizaines de milliers de morts chaque année, essentiellement en Asie, où la moitié des décès par morsure de Cobra ou de bongare surviennent avant l'arrivée à l'hôpital. En Afrique, les élapidés redoutés sont les mambas et les cobras. Les élapidés d'Australie provoquent l'association d'une détresse respiratoire et de manifestations hémorragiques. Les morsures de serpents marins (océans Indien et Pacifique) et les envenimations par les serpents corail américains ou asiatiques sont rares.

Les neurotoxines sont des polypeptides et des protéines,  $\alpha$ -neurotoxines post-synaptiques,  $\beta$ -neurotoxines pré-synaptiques et toxines dépolarisantes (dendrotoxines et fasciculines) qui bloquent spécifiquement un récepteur membranaire au niveau de la plaque motrice. Au cours des syndromes cobraïques, le décès par détresse respiratoire, parfois différé de 24 heures, peut survenir en moins d'une heure. En cas de syndrome cobraïque installé, l'urgence est la fonction respiratoire : oxygénothérapie, ventilation assistée, intubation trachéale, voire coniotomie. L'immobilisation du membre mordu, par la technique de pression- immobilisation est primordiale. En cas de signes prémonitoires d'arrêt respiratoire, la perfusion de sérum antivenimeux (fabothérapie) est urgente car, à la phase d'état, les neurotoxines se fixent irréversiblement sur la jonction neuromusculaire.

Les morsures d'élapidés sont responsables de dizaines de milliers de morts chaque année, essentiellement en Asie, où la moitié des décès par morsure de cobra ou de bongare surviennent avant l'arrivée à l'hôpital [8, 11].

### 1. ÉLAPIDÉS

Ces protérogllyphes se répartissent en 300 espèces classées en 60 genres. En Afrique, ce sont essentiellement des cobras et des mambas. Les principaux cobras africains sont *Naja nigricollis*, *N. mossambica* (Fig. I), *N. melanoleuca*, *N. pallida* et *N. haje*. Les deux premiers, ainsi que *Hemachatus haemachatus*, le cracheur du Cap, peuvent projeter leur venin à plusieurs mètres dans les yeux d'agresseurs. Les mambas sont arboricoles, verts (*Dendroaspis angusticeps*, *D. jamesoni* et *D. viridis*) (Fig. II), ou noirs (*D. polylepis*). Les cobras asiatiques sont *Ophiophagus hannah* ou cobra royal, *Naja naja*, *N. sputatrix* et *N. kaouthia*. Les bongares (Fig. III) ou kraits (*Bungarus spp.*) sont responsables de nombreux décès en Inde, Chine, Asie du Sud et du Sud-Est. Les élapidés de Papouasie et du bush australien sont particulièrement venimeux : les serpents bruns (*brown-snakes*, *Pseudonaja spp.*), serpents tigres (*tiger-snakes*, *Notechis spp.*), vipères de la mort (*death-adders*, *Acanthophis spp.*) (Fig. IV), et taïpans (*Oxyuranus spp.*), provoquent des associations variées de détresse respiratoire et de manifestations hémorragiques. Les taïpans sont à ce point venimeux qu'on ne recensait pratiquement pas de survivants à leur morsure avant la production d'antivenins dans les années 50. De même, si les serpents tigres dont les morsures, comme celles des *death-adders*, peuvent être fatales dans la moitié des cas [20], tendent à être remplacés par les serpents bruns, ces derniers peuvent tuer en moins d'une heure. Malgré cette faune redoutable, l'incidence des décès reste aussi basse qu'en France, parce que les Australiens ont une stratégie rigoureuse de prise en charge. Ainsi, SUTHERLAND a inventé la technique de pression-immobilisation [16], mais aussi une méthode ELISA<sup>5</sup>, uti-

lisée dès 1977 par THEAKSTON, pour détecter les antigènes dans quelques nanogrammes de venin au niveau de la morsure ou des urines. Les serpents marins ou hydrophidés comprennent une quinzaine de genres des océans Indien et Pacifique, dont les différents *Laticauda*. Leur venin très toxique provoque deux types de tableau clinique : soit des rhabdomyolyses, soit le syndrome cobraïque habituel. Enfin, les envenimations par les serpents corail américains (*Micrurus*, *Micruroides*, *Leptomicrurus*) ou asiatiques (*Maticora* et *Calliophis*), fouisseurs peu agressifs, sont rares.



Fig. I. *Naja mossambica pallidiae* (Photo INF'FAUNE, Philippe GILLET, 24 rue Frédéric Chopin 44220 Couëron. [Inf-faune@wanadoo.fr](mailto:Inf-faune@wanadoo.fr) – Site : [inf-faune.com](http://inf-faune.com))

<sup>1</sup> École du Val-de-Grâce

<sup>2</sup> Service médical, Saint Aubin du Cormier

<sup>3</sup> Clinique Royale, Rabat, Maroc

<sup>4</sup> Hôpital d'Instruction des Armées Robert Picqué, Bordeaux

<sup>5</sup> Kit de détection CSL Ltd



Fig. II. *Dendroaspis viridis* (Photo INF'FAUNE)



Fig. III. *Bungare* (Photo G. MION)



Fig. IV. *Acanthophis cummingi*  
(Photo INF'FAUNE)

## 2. VENINS

Alors que les venins de vipéridés sont un cocktail d'enzymes protéolytiques [9], les neurotoxines (du grec *toxicon*, poison pour flèche) représentent plus de 50 % du poids sec des venins d'élapidés [7]. Ces polypeptides et protéines, de faible taille (PM < 30 kDa), se fixent sur un récepteur membranaire spécifique dont elles perturbent le fonctionnement. La plupart sont des « toxines à trois doigts », où des ponts disulfures relient trois boucles d'acides aminés. Leur toxicité dose-dépendante est liée au nombre de récepteurs atteints, c'est-à-dire à la quantité inoculée.

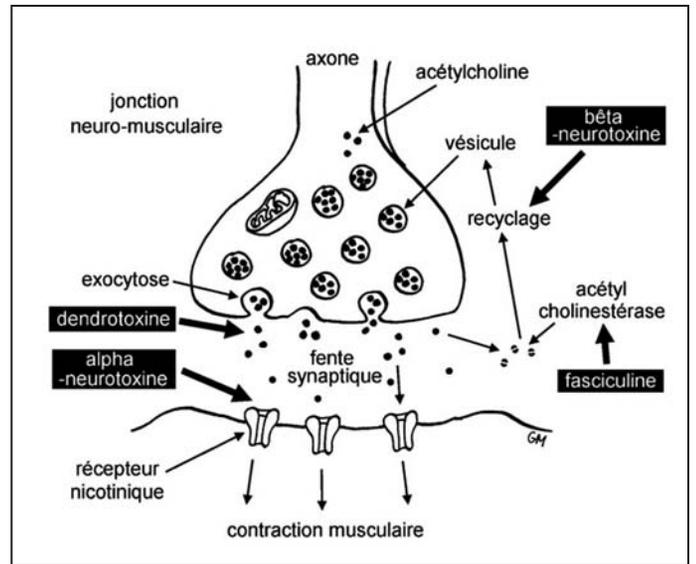


Fig. V. Sites d'action des neurotoxines

### 2.1. NEUROTOXINES

Elles ne traversent pas la barrière hémato-méningée, mais bloquent l'influx nerveux au niveau de la plaque motrice, à très faible dose et avec une grande spécificité. Chacune des étapes de la transmission neuromusculaire peut en être la cible (Fig. V).

**2.1.1.  $\alpha$ -neurotoxines post-synaptiques.** Isolées de venins d'élapidés et de certains colubridés, les neurotoxines alpha se fixent spécifiquement sur les récepteurs nicotiniques de type 2 des plaques motrices, où leur effet *curare-like* bloque la transmission neuromusculaire quasi-irréversiblement.

Jean-Pierre CHANGEUX démontre, dès 1975, que l' *$\alpha$ -bungarotoxine* (Fig. VI), un polypeptide de 8000 Kd extrait du venin de *Bungarus multicinctus*, bloque irréversiblement et très spécifiquement l'excitation, par les agonistes cholinergiques, d'une plaque motrice isolée, ainsi que la liaison du decaméthonium à une protéine extraite du tissu électrique [1]. Des observations datant de la fin des années 60 avaient abouti à la caractérisation du récepteur cholinergique, dont l'antagoniste de référence est toujours cette toxine de bongare<sup>6</sup>.

<sup>6</sup> Après son entrée à l'École Normale Supérieure en 1955, Jean-Pierre CHANGEUX avait été reçu premier à l'agrégation de Sciences Naturelles en 1958 et, auteur de nombreux articles scientifiques, mais aussi de publications sur l'art, l'éthique et la philosophie, il sera lauréat de nombreux titres honorifiques et prix scientifiques.

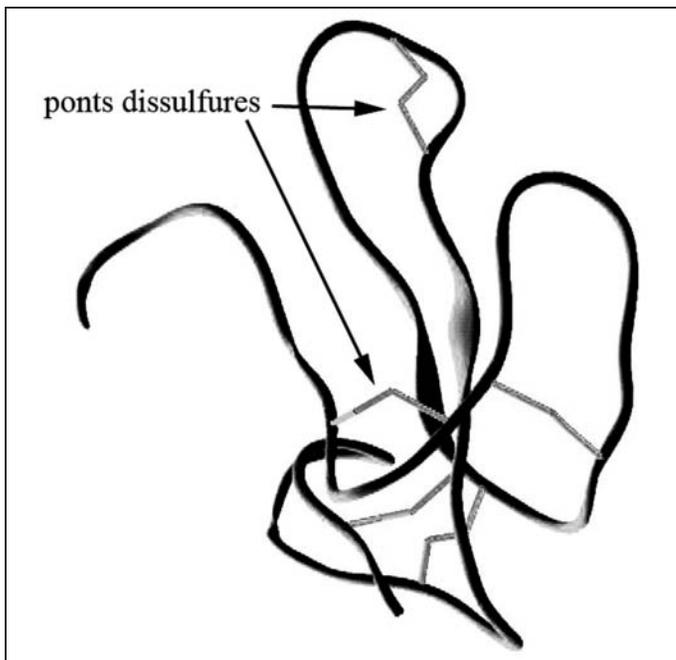


Fig. VI. Structure de l'alpha-bungarotoxine

**2.1.2.  $\beta$ -neurotoxines pré-synaptiques.** La **bêta-bungarotoxine** de *B. multicinctus* fut la première décrite parmi les phospholipases A2 initialement dévolues à la dégradation des phospholipides et transformées par l'évolution en toxines fonctionnelles. Elles inhibent le recyclage de l'acétylcholine et potentialisent les neurotoxines post-synaptiques. Certaines neurotoxines  $\beta$  sont isolées de venins de vipéridés : monocaténaires comme l'agkistrodotoxine (*Agkistrodon blomhoffii*), la caudoxine (*Bitis caudalis*), l'ammodytoxine (*Vipera ammodytes*) ou la daboia toxine (*Daboia russelii*), multicaténaires comme une famille entière de neurotoxines  $\beta$ , dites *crotoxine-like*, isolées des venins de *Crotalus spp.* : la crotoxine de *C. durissus terrificus*, et les toxines Mojave, concolor, vegrandis et canebrake [7].

**2.1.3. Toxines dépolarisantes.** Les *dendrotoxines*, qui favorisent la libération d'acétylcholine en bloquant des canaux potassium voltage-dépendants, et les *fasciculines*, inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, sont des toxines de *Dendroaspis spp.* qui engendrent un syndrome muscarinique et une dépolarisation post-synaptique permanente. La rémanence de l'acétylcholine dans la fente synaptique provoque des fasciculations musculaires, puis une paralysie respiratoire analogue au bloc par dépolarisation provoqué par la succinyl-choline, curare dit dépolarisant.

## 2.2. AUTRES PROTÉINES

On rencontre dans les venins d'élapidés des cytotoxines qui provoquent des hémolyses et des nécroses sèches en activant la phospholipase C, des myotoxines, caractéristiques des venins d'hydrophidés et d'élapidés australiens, qui provoquent une rhabdomyolyse. Certaines protéines agissent sur l'hémostase, le plus souvent de façon infraclinique, mais sont parfois responsables d'un syndrome hémorragique grave, concomitant du syndrome cobraïque (élapidés australiens). Si le *Cobra Venom Factor* (CVF), composé de chaînes oligosaccharidiques et polypeptidiques, est un activateur de la fraction 3 du complément, le *Nerve Growth Factor* (NGF) est une protéine dépourvue d'activité toxique.

## 3. LE SYNDROME COBRAÏQUE

La paralysie respiratoire est caractéristique des envenimations par élapidé, mais certains vipéridés, dont certaines vipères françaises, des colubridés et, incidemment, des piqûres d'abeilles multiples peuvent être responsables d'un syndrome cobraïque. Le décès par détresse respiratoire, parfois différé de 24 heures ou plus, peut survenir en moins d'une heure.

Les manifestations précoces peuvent être un ptôsis, bilatéral et pathognomonique, ou la paralysie d'une paire de nerfs crâniens, un cortège de signes paresthésiques ou hypoesthésiques. Lors des morsures de *Dendroaspis*, un syndrome muscarinique (larmolement, hypersialorrhée, sudation et diarrhée, myosis, troubles de l'accommodation, photophobie, bronchospasme, vomissements) et des fasciculations peuvent être observés dans la demi-heure qui précède le syndrome cobraïque.

Un trouble de la déglutition, une dysphonie sont de mauvais augure. Ce tableau évolue rapidement vers une paralysie ascendante avec aréflexie, parfois un trismus qui précède de peu la détresse respiratoire, puis le décès. En l'absence d'immunothérapie, la ventilation artificielle n'est, en général, pas nécessaire plus de quelques jours mais a parfois été prolongée plusieurs semaines, et jusqu'à trois mois, dans des envenimations australiennes.

Des troubles non respiratoires peuvent être observés : les morsures de *Naja nigricollis* et *N. mossambica* occasionnent des nécroses sèches et peu extensives, mais qui peuvent laisser des séquelles (« main de cobra »). La projection des cobras cracheurs entraîne une conjonctivite toxique immédiate, qui peut évoluer vers une kératite en l'absence de soins, mais le passage systémique du venin en cas de lésion profonde reste exceptionnel [18]. Les élapidés australiens sont à l'origine de tableaux combinant syndrome cobraïque et défibrinations très précoces. Typique des morsures d'hydrophidés (*Enhydrina schistosa*), on peut observer une atteinte musculaire lors des morsures d'élapidés australiens ou de bongares. Les myalgies apparaissent en trente minutes environ, suivies de contractures musculaires. On observe une augmentation considérable des CPK<sup>7</sup>, proportionnelle à la quantité de venin inoculée et aux dégâts histologiques, une myoglobémie et une myoglobulinurie, puis une insuffisance rénale. Le *crush-syndrome* peut entraîner un décès brutal par hyperkaliémie incontrôlable, parfois par défaillance respiratoire secondaire à la lyse des muscles respiratoires. Déshydratation, état de choc, hémolyse, rhabdomyolyse, syndrome hémolytique et urémique, ou toxicité glomérulaire directe du venin de *Pseudonaja* peuvent provoquer une insuffisance rénale, péjorative dans les pays émergents. Des arythmies et des arrêts cardiaques ont été documentés lors de morsures d'élapidés australiens.

## 4. PREMIERS SOINS

Le pronostic vital se joue dans les heures ou les minutes qui suivent la morsure. Les dispositifs extracteurs ou la « pierre noire<sup>8</sup> » ont une efficacité négligeable, alors que la mise au repos absolu

<sup>7</sup> Créatine-phosphokinase

<sup>8</sup> Pierre noire : fragment d'os carbonisé, utilisé en médecine traditionnelle depuis l'Antiquité dans le traitement des envenimations, dont le « principe actif » repose sur l'absorption du venin après apposition sur le site de la morsure, mais dont l'efficacité thérapeutique reste douteuse.

et l'immobilisation du membre mordu sont indispensables pour diminuer la diffusion lymphatique du venin.

En cas d'œdème, les bagues, alliances et bracelets doivent être retirés. La mise en place d'une voie veineuse est la priorité pour permettre l'administration des médicaments de l'urgence et un remplissage vasculaire. Les sédatifs (benzodiazépines, anti-histaminiques) sont contre-indiqués. En cas de syndrome cobraïque installé, l'urgence est la fonction respiratoire : oxygénothérapie, ventilation assistée, intubation trachéale. L'impossibilité d'accès aux voies aériennes devant un tableau asphyxique peut faire décider d'une coniotomie.

La désinfection de la morsure n'est pas recommandée en Australie, car l'identification du serpent par méthode ELISA nécessite la présence de venin, même en quantité infime, sur la plaie.

Il ne faut pas mettre en place de garrot, cause d'amputation s'il est laissé en place plus de deux heures. En revanche, la pose d'une bande de crêpe large (15 cm) respectant les poulx distaux, mais comprimant les réseaux lymphatique et veineux superficiel de la région mordue sans obstruction du débit veineux profond, dite « technique de pression - immobilisation » [19] a été une des avancées majeures dans le traitement des morsures d'élapidés australiens. Elle a été introduite au décours des expérimentations de Sutherland chez les primates, dans les années 70 [17], en application de la notion, démontrée à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, de la diffusion préférentiellement lymphatique des venins. Préconisée dans les envenimations d'évolution imprévisible et rapidement fatale, par élapidés, notamment australiens, et serpents marins et bien que controversée, elle semble la seule mesure logique dans un contexte d'isolement médical, sous réserve d'être mise en place le plus précocement possible (le venin peut diffuser dans les premières 30 minutes). En urgence, n'importe quel tissu fait l'affaire : le pantalon de la victime, une serviette, un collant. Des cas d'aggravation rapide (*bolus effect*), alors que les symptômes étaient minimes, ont été observés lors d'un retrait intempestif. En tout état de cause, le retrait du bandage devrait être progressif, sous contrôle médical, seulement quand l'antivenin est disponible.

**En cas de projection oculaire de venin**, la cornée doit être irriguée d'urgence, avec de l'eau, voire en cas d'impossibilité, du lait, de la bière ou même de l'urine.

## 5. PRISE EN CHARGE HOSPITALIÈRE

Le transfert doit être le plus rapide possible. En France, une morsure de serpent autochtone ou exotique [4] doit faire l'objet d'une hospitalisation de 24 heures minimum.

Les mesures symptomatiques ne peuvent que ménager un délai pour que le patient parvienne en vie à la structure capable de lui administrer le traitement spécifique. En cas de signes prémonitoires d'arrêt respiratoire (dysphagie, dysphonie en particulier), la perfusion de sérum antivenimeux est urgente car à la phase d'état, les neurotoxines, particulièrement pré-synaptiques, se fixent irréversiblement sur la jonction neuromusculaire [15].

Dans certains cas, l'afibrinogénémie, reflet non d'une CIVD<sup>9</sup>, mais d'une coagulopathie de consommation ou d'une fibrinogénolyse primitive [14], peut s'installer en 20 minutes (*Brown snakes*).

Depuis de nombreuses années, les « sérums » sont en réalité des fractions F(ab'<sub>2</sub>) purifiées d'immunoglobulines, très bien tolérées, qui excluent pratiquement le risque allergique. L'indication d'une immunothérapie repose sur la gravité clinique. Lorsque l'insuffisance respiratoire aiguë est installée, l'administration de l'antivenin risque d'être moins efficace [10]. Pour exclure une envenimation (morsure sèche) quand aucun signe clinique ou biologique n'est observé dans les heures qui suivent la morsure, certaines observations australiennes dans lesquelles les signes neurotoxiques (parfois première manifestation de l'envenimation) ont été différés de 24 heures, incitent à la prudence.

L'antivenin doit être administré en perfusion intraveineuse de 20 à 30 minutes, voire en bolus intraveineux si l'urgence l'exige [6]. S'il est recommandé de débiter l'administration lentement, il n'y a pas de thérapeutique préventive des allergies (la méthode de BESREDKA n'est d'aucun intérêt, pas plus que les injections dites prophylactiques d'adrénaline, de corticoïdes ou d'antihistaminiques). En cas de collapsus, l'administration de l'antivenin est interrompue jusqu'à ce que la perfusion de catécholamines permette de rétablir un état hémodynamique stable, puis reprise, parallèlement à l'administration du vasopresseur et de corticoïdes injectables, dont l'action est retardée.

**La Néostigmine** (40 µg/kg) [5] **et l'atropine** (par incréments de 5 µg/kg) peuvent améliorer parfois les signes neurologiques et muscariniques des syndromes cobraïques. Toutefois, s'il existe des troubles sévères de la déglutition (risque de fausses routes) ou des signes de détresse respiratoire, intubation trachéale et ventilation artificielle systématique ne doivent pas être retardées. L'héparinothérapie, qui aggrave les hémorragies [13], est formellement contre-indiquée. Passée la phase aiguë, sa seule indication est la prévention de la maladie thromboembolique, à distance de la phase initiale [2]. Les traitements substitutifs de l'hémostase, plasma ou fibrinogène, sont totalement inefficaces ; c'est redire la place unique de la fabothérapie [14].

L'état du patient est réévalué au minimum toutes les 4 heures et l'immunothérapie poursuivie tant que persiste une atteinte neurologique évolutive ou un syndrome hémorragique [12].

Dans le cas des morsures dites hasardeuses, secondaires à la détention de « nouveaux animaux de compagnie » (NAC) [3], il est le plus souvent illusoire d'obtenir dans des délais acceptables un antivenin spécifique. L'avis d'un expert n'est jamais inutile. Des sites Internet, comme la base de données MAVIN du centre antipoison de Munich ou celle du réseau suisse, répertorient les antivenins disponibles. La BSA, une banque de sérum antivenimeux, est en cours de constitution en France<sup>10</sup>.

Il est éventuellement possible de tirer partie de la paraspécificité de certains antivenins conçus pour des espèces proches de celle qui a provoqué l'envenimation.

<sup>9</sup> CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

<sup>10</sup> Centre antipoison d'Angers. Tél. : 02 41 48 21 21, téléc. : 02 41 35 33 30, Courriel : centre-antipoison@chu-angers.fr

## CONCLUSION

Les quinze dernières années ont permis de codifier la prise en charge des morsures de serpents et de confirmer l'excellente tolérance et l'efficacité de la fabothérapie. Un certain nombre de questions demeurent sans réponse factuelle. Aucun de ses proches n'avait réussi à persuader Struan SUTHERLAND de l'utilité d'études contrôlées dans le cadre d'envenimations humaines. Pour une pratique de qualité fondée sur des preuves, il serait pourtant indispensable d'évaluer prospectivement les limitations et les améliorations éventuelles de la technique de pression-immobilisation, les posologies efficaces des antivenins, largement empiriques, ou l'existence de paraspécificités utilisables.

**MOTS-CLÉS :** serpents, envenimations, élapidés, syndrome cobraïque, immunothérapie.

**KEYWORDS:** snakes, envenomation, Elapidae, cobra syndrome, immunotherapy.



*Fig. VII. «The milking of the snake» : récolte de venin dans une « Snake farm », ici celle de Bangkok, Thaïlande. Les antivenins sont obtenus à partir des anticorps extraits du sérum des animaux, le plus souvent des chevaux, auxquels sont injectés ces venins (Photo G. MION)*

## ABSTRACT

### COBRA SYNDROME

Elapidae cause tens of thousands of deaths per year mainly in Asia, where half of cobra or krait snakebite victims die before arrival at the hospital. In Africa, the main species are mambas and cobras. Australian Elapidae venom induces a combination of respiratory distress and hemorrhagic manifestations. Sea snakebites (Indian and Pacific Oceans) and envenomations by American or Asian coral snakes are rare.

Neurotoxins are polypeptides and proteins: post-synaptic toxins, pre-synaptic toxins and depolarizing toxins (dendrotoxins and fasciculins) specifically block nervous inflow at the level of the neuromuscular junction.

In cobra syndrome, respiratory distress that may be delayed for up to 24 hours can cause death in less than one hour. Without immunotherapy, tracheal intubation (or coniotomy) and artificial ventilation are usually required. Pressure immobilization bandage is a critical part of management. If warning signs of respiratory arrest are observed, perfusion of antivenom serum (fabotherapy) must be started immediately since neurotoxins will become irreversibly bound at the neuromuscular junction in the final phase.

## BIBLIOGRAPHIE

1. CHANGEUX JP, KASAI M, LEE CY. Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1970 ; **67** : 1241-7.
2. CHANI M, L'KASSIMI H, ABOUZHAR A et al. A propos de trois observations d'envenimations vipérines graves au Maroc. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008 ; **27** : 330-4.
3. CLAPSON P, MION G, SAKSAK N et al. Surveillance clinique et biologique des serpents exotiques en France métropolitaine in : Mion G, Larréché S, Goyffon M éd. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves. Paris : Xavier Montauban – Edition scientifique et technique. 2008, sous presse.
4. DEBIEN B, MION G. Envenimation par serpent exotique en France : risque ou menace ? (éditorial). *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008 ; **27** : 302-9
5. FLACHSENBERGER W, MIRTSCHIN P. Anticholinesterases as antidotes to envenomation of rats by the death adder (*Acanthophis antarcticus*). *Toxicon* 1994 ; **32** : 35-39.
6. JOHNSTON MA, FATOVICH DM, HAIG AD et al. Successful resuscitation after cardiac arrest following massive brown snake envenomation. *Med J Aust*. 2002 ; **177** : 646-9.
7. LARRÉCHÉ S, MION G, CLAPSON P et al. Neurotoxines ophidiennes. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008 ; **27** : 310-6.
8. LARRÉCHÉ S, MION G, DABAN JL et al.. King cobra envenoming. *Anaesthesia* 2007 ; **62** : 1076-1077.
9. LARRÉCHÉ S, MION G, GOYFFON M. Troubles de l'hémostase induits par les venins de serpents. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2008 ; **27** : 302-9.
10. MION G, LARRÉCHÉ S, PUIDUPIN M. Traitement des envenimations ophidiennes in : Mion G, Larréché S, Goyffon M éd. Aspects cliniques et thérapeutiques des envenimations graves. Paris : Xavier Montauban – Edition scientifique et technique. 2008, sous presse.
11. MION G, LARRÉCHÉ S. Syndrome cobraïque. *Med Trop* 2008 ; **68** : 348-358.
12. MION G, OLIVE F, GIRAUD D et al. Surveillance clinique et biologique des patients envenimés. *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; **95** : 3 ,139-43.
13. MION G, OLIVE F, HERNANDEZ E et al. Action des venins sur la coagulation sanguine : diagnostic des syndromes hémorragiques. *Bull Soc Pathol Exot* 2002 ; **95** : 132-8.
14. MION G, RÜTTIMANN M, SAISSY JM et al. Efficacy of antivenom therapy (*Bitis-Echis-Naja*) in the treatment of bites by the carpet viper (*Echis carinatus*). *Intensive Care Medicine* 1997 ; **23** (suppl 1) : S179.
15. PAWAR DK, SINGH H. Elapid snake bite. *British Journal of Anaesthesia* 1987 ; **59** : 385-387.
16. ROGERS IR, WINKEL KD. Struan Sutherland's « rationalisation of first-aid measures for elapid snakebite » a commentary. *Wilderness Environ Med* 2005 ; **16** : 160-163.
17. SUTHERLAND SK. Rationalisation of first-aid measures for elapid snakebite. *Lancet* 1979 ; **1** : 183-186.
18. WARRELL DA. Clinical features of envenoming from snake bites. P63-76 in : Envenomings and their treatments, Bon C and Goyffon M eds, Editions Fondation M Mérieux, Lyon, 1995.
19. WARRELL DA. Treatment of bites by adders and exotic venomous snakes. *BMJ* 2005 ; **331** : 1244-1247.
20. WHITE J. Treatment of snake bite in Australia. P 267-279 : In C Bon, M Goyffon Eds, envenoming and their treatments, Fondation M Mérieux ed, Lyon, 1996.

## SCORPIONS : VENINS ET DÉFENSINES

Max GOYFFON<sup>1</sup>

### RÉSUMÉ

Les composants actifs des venins de scorpions de la famille des Buthidés sont des neurotoxines ayant pour cibles les canaux ioniques membranaires des cellules excitables. Leur structure est analogue à celle d'une famille de peptides antibactériens circulants largement représentée chez les arthropodes, les défensines. Des observations similaires ont été rapportées chez l'ornithorynque, mammifère primitif venimeux, et d'autre part la présence de toxines aux mêmes caractéristiques structurales a été démontrée dans les venins de serpents. L'hypothèse d'un lien entre fonction venimeuse et immunité innée est soulevée et discutée.

### INTRODUCTION

Constituant un ordre d'arthropodes numériquement modeste avec moins de 1.500 espèces, toutes venimeuses, les scorpions figurent au nombre des arthropodes terrestres les plus anciens. En particulier, les formes du carbonifère supérieur sont morphologiquement très proches des formes actuelles. Leurs particularités anatomiques et physiologiques, et surtout la puissance de leurs venins, ont fait l'objet de très nombreuses études depuis une cinquantaine d'années. L'une des familles, celle des Buthidés, la seule qui soit présente dans tous les territoires habités par les scorpions, contient à elle seule 40% des espèces, et rassemble pratiquement toutes celles d'intérêt médical. Il en résulte que la majorité des études sur les venins de scorpions se rapporte aux venins de Buthidés, les seuls dont il sera question dans ces lignes.

Les cibles des toxines de venins de scorpions sont avant tout les canaux ioniques membranaires, et plus particulièrement ceux des cellules dites excitables (système nerveux, musculature striée). Les neurotoxines connues à ce jour sont toutes de nature peptidique. L'étude de leur structure montre que leurs diverses activités pharmacologiques résultent de variations autour d'un même motif structural C $\alpha$ / $\beta$  [Cystein stabilized alpha-beta], constitué d'une hélice  $\alpha$  reliée à un feuillet  $\beta$  antiparallèle par deux ponts disulfure. Ce motif se retrouve également dans les défensines d'arthropodes (insectes, scorpions).

### 1. LES VENINS

Les neurotoxines de venins de scorpions comptent trois classes principales, de structure proche : les toxines actives sur les canaux sodium, sur les canaux potassium, sur les canaux chlore.

#### 1. 1. TOXINES ACTIVES SUR LES CANAUX SODIUM

Historiquement, elles furent les premières à être identifiées par une équipe marseillaise [8]. Ces toxines, dites longues, sont formées d'une séquence d'une soixantaine d'acides aminés réticulée par quatre ponts disulfure. Représentant habituellement 4% du poids sec du venin, elles sont responsables de son pouvoir toxique. On en connaît actuellement plus de cent vingt. Les études de toxicité sur une grande variété d'espèces animales ont fait apparaître l'existence de toxines anti-mammifères, anti-insectes, anti-crustacés, avec une spécificité qui peut n'être pas absolue.

##### 1. 1. 1. Toxines anti-mammifères

On distingue deux types fonctionnels,  $\alpha$  et  $\beta$  selon le site du canal sodium sur lequel elles se fixent. Les deux types de

toxines sont constitués d'une chaîne peptidique d'une soixantaine de résidus aminoacides (toxines "longues") réticulée par quatre ponts disulfure. Les toxines de type  $\alpha$  qui se fixent sur le site 3 du canal sodium, induisent de manière potentiel-dépendante une prolongation caractéristique du potentiel d'inactivation du canal sodium. Elles sont caractéristiques des espèces de scorpion paléotropicales (zones tropicales de l'Ancien Monde). Les plus puissantes sont fournies par les venins d'*Androctonus australis* (Fig. I), espèce saharienne et nord-saharienne, et *Leiurus quinquestriatus* (Fig. II), espèce de l'Afrique nord-équatoriale et du Proche et Moyen Orient. Les toxines  $\beta$  se fixent sur le site 4 du canal sodium. L'activation du canal, indépendante du potentiel de membrane, se fait alors à des potentiels plus négatifs, d'où une réponse par des trains de potentiels d'action. Les toxines  $\beta$  sont caractéristiques des venins de scorpions néotropicaux (zones tropicales du Nouveau Monde, genres *Centruroides*, *Tityus*). Quel qu'en soit le type, ces toxines induisent une stimulation présynaptique qui entraîne une libération massive de neurotransmetteurs suivie d'une phase de blocage de la transmission après dépolarisation.

Leur structure et leurs effets sont similaires à ceux des toxines d'anémones de mer actives sur les canaux sodium, mais aussi de certaines toxines de venin de serpent comme la crotamine, avec laquelle elles partagent une configuration et une topologie identiques, notamment les toxines  $\alpha$ , ainsi que certaines caractéristiques fonctionnelles (cinétique d'inactivation des courants sodium). En outre, l'ensemble de ces neurotoxines actives sur les canaux Na<sup>+</sup> (venins de scorpion, venins d'anémones de mer, crotamine) présente une similarité structurale et fonctionnelle avec les  $\beta$ -défensines [10], notamment une conservation des ponts disulfure.



Photo I. Scorpion "Androctonus" : *Androctonus australis* (famille des Buthidés) : scorpion très dangereux pour l'homme, présent en Afrique saharienne (oasis) et nord-saharienne depuis l'Algérie jusqu'en Egypte.

<sup>1</sup> Muséum national d'Histoire naturelle, USM 505-FRE 3206 CNRS-Muséum, 57 rue Cuvier, 75005 PARIS



**Photo II. Scorpion "Leirus"** : *Leirus quinquestriatus* (famille des Buthidés) : considérée comme l'espèce la plus dangereuse pour l'homme. Présente en Afrique saharienne et en Asie (Proche et Moyen Orient), depuis la Mauritanie à l'ouest jusqu'en Irak à l'est.

### 1. 1. 2. Toxines anti-insectes

Elles sont classées en trois types selon leurs effets sur des larves de diptères :

- **Toxines «contracturantes» ou «excitatrices»** : elles produisent des effets paralytiques spastiques et sont strictement spécifiques des insectes. Elles induisent à la fois une dépolarisation membranaire et une diminution des potentiels d'action, puis des trains de potentiels d'action. Ce type d'activité les rapproche des toxines  $\beta$  anti-mammifères,

- **Toxines «flasques» ou «flaccides»** : elles entraînent une paralysie flasque progressive, par blocage des potentiels d'action et inhibition des courants sodium,

- **Toxines à activité mixte** : peu nombreuses, fonctionnellement hétérogènes, elles ont été isolées aussi bien chez des espèces paléotropicales que néotropicales.

L'ensemble des toxines agissant sur les canaux sodium exerce des effets présynaptiques. L'élimination des extrémités N-terminale et C-terminale de la chaîne peptidique de ces toxines entraînant la suppression du pont disulfure Cys1-Cys8 fait apparaître une molécule de structure identique à celles des toxines actives sur les canaux potassium.

### 1. 2. TOXINES ACTIVES SUR LES CANAUX POTASSIUM

Cette famille de toxines, dont près de quatre-vingts molécules ont été identifiées, présente une grande diversité qui répond à la diversité des canaux potassium, par ailleurs ubiquistes, et en fait ainsi un outil pharmacologique sans équivalent pour l'étude structurale et fonctionnelle de ces canaux. La neurotoxicité des toxines actives sur les canaux potassium se traduit par un puissant effet convulsivant lorsqu'elles sont injectées par voie intra-cérébroventriculaire. Cependant, ces toxines peuvent se fixer sur les membranes d'un grand nombre de types cellulaires (lymphocytes, hépatocytes, etc.) sans effet perturbateur décelable. Les quantités présentes dans le venin sont faibles, de l'ordre de 0,2% du poids sec.

Classées en différentes sous-familles [7], elles sont constituées d'une chaîne peptidique d'une trentaine à une quarantaine de résidus aminoacides (toxines «courtes») réticulée par

trois ponts disulfure (rarement par 4) en position Cys1-Cys4, Cys2-Cys5 et Cys3-Cys6. Elles bloquent les canaux potassium par un mécanisme d'occlusion physique.

Leur structure les rapproche étroitement des défensines circulantes du scorpion, et plus généralement des défensines d'arthropodes [2]. C'est la famille des  $\beta$ -KTx qui présente la plus grande homologie de structure avec les défensines.

Si les toxines actives sur les canaux sodium n'ont été jusqu'à présent décrites que chez les scorpions de la famille des Buthidés, les toxines actives sur les canaux potassium sont plus largement répandues et ont été identifiées notamment chez des scorpions de la famille des Scorpionidés : *Pandinus imperator*, *Scorpio maurus*, *Heterometrus* sp. [7].

### 1. 3. TOXINES ACTIVES SUR LES CANAUX CHLORE

Une chlorotoxine, toxique pour les crustacés et les insectes, a été isolée du venin de *Leirus quinquestriatus*. Elle bloque les canaux chlore de façon indépendante du potentiel avec une bonne affinité de l'ordre du  $\mu$ molaire. Structuralement, elle est proche des toxines actives sur les canaux potassium.

## 2. LES DÉFENSINES

Dans la vaste famille des peptides antimicrobiens largement répandue chez les êtres vivants, et qui participent à l'immunité innée, deux grandes sous-familles sont actuellement décrites [1] : celle des peptides linéaires, à hélice  $\alpha$ , dépourvus de résidus cystéines, et celle des peptides réticulés par trois ponts disulfure, parfois cycliques, pouvant adopter une conformation mixte hélice  $\alpha$  / feuillet  $\beta$ , de type CS $\alpha$ / $\beta$  comme les défensines d'insectes, mais aussi comme les toxines bloquant les canaux potassium des venins de scorpions. Les défensines sont ainsi des protéines de taille modeste riches en cystéine, à propriétés antimicrobiennes, et abondamment représentées dans le règne animal et dans le règne végétal.

Dans un travail remontant à une quarantaine d'années et resté ignoré, MOREL [9] a démontré l'existence d'une résistance exceptionnelle du Buthidé languedocien *Buthus occitanus* aux infections bactériennes, qu'il s'agisse de bactéries entomopathogènes comme *Bacillus thuringiensis*, ou de bactéries pathogènes banales (*Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*). Il fallut attendre vingt ans pour identifier dans l'hémolymphe de *L. quinquestriatus* [2] et d'*Androctonus australis* [4] des défensines circulantes à large spectre d'activité, qui agiraient en créant des pores cationiques non spécifiques au niveau des membranes bactériennes. Comme les toxines bloquant les canaux potassium, ces défensines sont constituées d'une chaîne de 35 à 40 aminoacides, réticulée par trois ponts disulfure.

Défensines de scorpions, défensines d'insectes et toxines bloqueurs de canaux potassium ont en commun une séquence consensus dont les trois ponts disulfure sont en position conservée selon le schéma suivant :

Cys1-[.....]-Cys2-X-X-X-Cys3-[.....]-Gly-X-Cys4-[...]-Cys5-X-Cys6, où X représente un amino-acide variable. Outre les ponts disulfure, une glycine est en position conservée. Les cystéines Cys2 et Cys3, positionnées dans l'hélice  $\alpha$  sont liées respectivement à Cys5 et Cys6 situées sur le troisième brin du feuillet  $\beta$  [2].

C'est avec les défensines d'Odonates que les défensines de scorpion présentent le plus haut degré de similarité. Comparées aux défensines présentes chez d'autres arthropodes, les défensines de scorpions sont "constitutives", c'est à dire qu'elles sont présentes en permanence dans l'hémolymphe, et leur concentration n'augmente pas après l'inoculation de bactéries [4]. Elles s'opposent aux défensines dites "inductibles", qui n'apparaissent, au reste rapidement, qu'après un stimulus, agression mécanique ou infection, cas de loin le plus fréquent. Cependant, ces défensines circulantes paraissent absentes du venin de scorpion.

### 3. PARTICULARITÉS DES VENINS DE SCORPIONS. COMPARAISON AVEC D'AUTRES ESPÈCES

**3. 1. 1. Action membranaire.** Chez les scorpions Buthidés, toxines du venin et défensines circulantes sont structurellement apparentées. Les premières ont une action membranaire spécifique au niveau des canaux ioniques des cellules excitables d'eucaryotes, les secondes agissent en créant des pores cationiques non spécifiques au niveau des membranes bactériennes. Dans les deux cas, neurotoxines et défensines agissent en perturbant les flux ioniques membranaires, de façon spécifique pour les neurotoxines, de façon non spécifique pour les défensines.

**3. 1. 2. Production.** Les toxines des venins sont produites par la glande venimeuse de façon continue, le lieu de biosynthèse des défensines est ignoré. Cependant, ainsi que nous l'avons signalé, celles-ci sont constitutives, c'est à dire produites en permanence, comme les toxines du venin.

**3. 1. 3. Les études génomiques.** Chez les scorpions, elles sont peu nombreuses. MARTIN-EAUCLAIRE *et al.* [7] signalent que les gènes des toxines des scorpions possèdent des introns alors que les gènes des défensines d'insectes n'en possèdent pas, soit qu'il y ait eu une divergence ancestrale ancienne, soit qu'il y ait une évolution de type convergent, ce qui semble être l'hypothèse actuellement retenue.

**3. 1. 4. Évolution de la glande à venin.** L'appareil venimeux des scorpions s'est constitué aux dépens du dernier segment abdominal, le **telson**, dépourvu chez les formes actuelles d'arthropodes non venimeux de ganglions nerveux et de vésicules mésodermiques. A l'opposé de la plupart des autres animaux venimeux, la glande à venin ne procède d'aucune structure particulière pré-existante identifiée.

**3. 1. 5. Le venin des scorpions Buthidés :** obtenu physiologiquement par stimulation douce, il est d'ailleurs **très pauvre en enzymes**, ce qui rend compte de la pauvreté, voire de l'absence de réaction locale inflammatoire suivant la piqûre. Les enzymes dont la présence a été souvent signalée dans les publications proviennent habituellement de venins obtenus par une traite électrique qui fait apparaître des enzymes du cytosol provenant de cellules détruites par le choc électrique. La simplicité de la composition en molécules toxiques actives du venin de scorpion comme leur appartenance à un même modèle structural sont tout à fait originales à cette réserve près, ce qui est le cas général, qu'une faible partie des composants protéiques du venin est connue. Cette simplicité de la composition des venins de scorpions Buthidés peut traduire leur ancienneté et leur stabi-

lité morphologique, comme un trait primitif lié au caractère panchronique de ces arachnides<sup>2</sup>.

### 3. 2. AUTRES FAMILLES OU ESPÈCES VENIMEUSES

Chez d'autres espèces ou familles venimeuses, la présence dans les venins de molécules de structure comparable à celle des défensines a été signalée et étudiée particulièrement chez l'ornithorynque et les serpents.

#### 3. 2. 1. L'ornithorynque

L'ornithorynque est un mammifère singulier qui présente un curieux mélange de traits mammaliens et reptiliens [14]. Seul le mâle est venimeux. Il possède un appareil venimeux crural, composé d'un éperon corné situé à la face interne des membres postérieurs et relié à une glande venimeuse qui serait dérivée d'une glande sudoripare [13]. L'animal peut injecter son venin lorsqu'il resserre ses pattes postérieures sur la main qui le tient ou sur tout agresseur ou prédateur qui cherche à le saisir. En large majorité [13], les composants protéiques de ce venin ont une structure apparentée à celle des défensines (OvDLP pour *Ornithorynchus venom Defensin-like Peptides*). Leur inoculation, douloureuse, entraîne une réaction inflammatoire locale importante : les OvDLP entraînent les mêmes effets chimiotactiques que les défensines  $\alpha$  et  $\beta$ . On considère que ces toxines ont une origine commune avec les  $\beta$ -défensines antimicrobiennes [14]. Comme les neurotoxines de venins de scorpion, les toxines du venin d'ornithorynque ont une structure apparentée à celle des neurotoxines d'anémones de mer actives sur les canaux sodium, mais aussi à la crotamine et aux peptides "crotamine-like" (CLP pour *Crotamine-like Peptides*) des venins de serpents, ce qui est considéré comme un trait reptilien de l'ornithorynque [14]. Comme chez les scorpions également, le venin ne semble pas contenir de défensines alors même que les séquences codantes d' $\alpha$ - et de  $\beta$ -défensines ont été identifiées dans le génome de l'ornithorynque.

#### 3. 2. 2. Les serpents

Les serpents venimeux typiques disposant à la fois d'une glande à venin d'origine digestive et d'un appareil inoculateur spécialisé (crochets venimeux), représentent environ 20 % des espèces de serpents actuellement connues. Des travaux récents montrent qu'à l'origine les serpents étaient tous venimeux et que l'absence d'appareil venimeux résulte d'une régression évolutive [12]. Les venins de serpents contiennent, on l'a vu, des toxines apparentées structurellement et fonctionnellement aux défensines, la crotamine, à activité myotoxique, et des peptides crotaminiques (CLP), aux propriétés actuellement inconnues. Ces observations prouveraient que certains composants toxiques du venin sont apparus indépendamment chez un mammifère primitif, l'ornithorynque, et chez les serpents. Une évolution convergente aurait sélectionné de façon répétée des protéines à motif structural identique comme patron de molécules toxiques des venins [13]. D'autre part, la structure tri-dimensionnelle de la crotamine, maintenant résolue [11], montre une topologie structurale des trois ponts disulfure similaire à celle des  $\beta$ -défensines et des toxines  $\alpha$  actives sur les canaux sodium des venins de scorpions. Chez les serpents, dont la glande venimeuse

<sup>2</sup> NDRL : Arachnides : classe d'arthropodes terrestres comprenant les araignées les scorpions, les acariens, les opilions, etc.

dérive des glandes salivaires, de nombreuses familles de toxines ont été identifiées. Au terme d'une analyse phylogénétique des séquences en amino-acides, 24 types différents de toxines ont été identifiés [5]. Dans ce travail, FRY relève que les molécules ancestrales à haute réticulation par ponts disulfure ont fourni de nombreuses toxines originales aux effets variés, et que comme les autres toxines de venins de serpents, chaque type de toxine contient au moins une isoforme ayant conservé la bioactivité de la protéine ancestrale. Une analyse phylogénétique des transcrits de glandes à venin de serpents montre que la crotamine, les  $\beta$ -défensines et les protéines sécrétées riches en cystéine (CRISP) figurent au nombre des protéines basales, originelles, des venins de serpents [6]. En résumé, la plupart des nombreux types de molécules présents dans les venins de serpents sont liés à l'origine digestive de la glande. Cependant, dans les protéines basiques de ces venins, on retrouve des toxines dont la structure est proche de celle des  $\beta$ -défensines et dont les analyses phylogénétiques moléculaires montrent qu'elles en sont des dérivés.

#### 4. CARACTÈRES COMMUNS DES NEUROTOXINES DES VENINS ET DES DÉFENSINES

##### 4.1. CARACTÈRES STRUCTURAUX

Les toxines des venins de scorpions Buthidés sont toutes des molécules peptidiques actives sur des canaux ioniques membranaires de cellules eucaryotes, dont la structure est similaire à celle de leurs défensines circulantes, elles-mêmes semblables aux autres défensines d'arthropodes.

- Les toxines courtes, actives sur les canaux potassium, sont à cet égard typiques : même longueur de chaîne peptidique, même nombre de ponts disulfure en position conservée, même motif CS $\alpha$ / $\beta$ .

- Les toxines longues possèdent un pont disulfure supplémentaire reliant les extrémités N- et C-terminale, mais les trois autres ponts disulfure restent en position conservée et le même motif CS $\alpha$ / $\beta$  est retrouvé.

##### 4.2. COMPOSITION

Chez le scorpion, il n'existe pas d'organe glandulaire pré-existant connu dans le telson pouvant être à l'origine de la glande à venin : ce fait peut expliquer l'absence dans le venin d'autres types moléculaires de toxine. D'autre part, le caractère panchronique des scorpions dont la morphologie externe a très peu changé depuis le carbonifère s'accorde bien avec la simplicité de la composition des molécules actives du venin.

Le venin de l'ornithorynque, mammifère primitif, est également composé majoritairement de molécules apparentées aux défensines, mais il existe d'autres composants appartenant à d'autres familles dont la nature reste en grande partie inconnue [6, 14].

Chez les serpents, des molécules apparentées aux défensines, la crotamine et les CLP, se trouvent aussi dans les venins, à la composition très complexe, dans lesquels plus de vingt familles de molécules ont été décrites. Cependant, crotamine et CLP sont au nombre des trois types moléculaires les plus anciennement représentés dans ces venins [6].

##### 4.3. HYPOTHÈSES

Dès lors, deux grandes questions peuvent être posées, à laquelle il reste difficile d'apporter des réponses fermes car les analyses moléculaires restent encore partielles, notamment chez les scorpions :

##### 4.3.1. La fonction venimeuse dériverait-elle de la fonction immunitaire innée ?

La présence de toxines probablement dérivées des défensines chez le scorpion, certainement chez l'ornithorynque, la présence de la crotamine et des CLP dans les venins de serpents, appellent une réponse affirmative qui demande à être confirmée par l'analyse d'un plus large échantillon de venins, mais aussi de peptides antibactériens. C'est ainsi qu'un peptide antibactérien circulant du scorpion Buthidé *Androctonus australis*, à courte chaîne protéique (25 résidus aminoacides), à deux ponts disulfure, ayant des similarités de structure avec une toxine curarisante de venin de cône, et possédant un large spectre antibactérien, possède une affinité comparable à cette toxine de venin de cône pour le récepteur nicotinique à l'acétylcholine de *Torpedo* sp. [4].

##### 4.3.2. La fonction venimeuse procède-t-elle d'une acquisition secondaire, représente-t-elle un caractère dérivé, ou au contraire primitif ?

Chez les serpents, et plus généralement chez les squamates, la réponse est acquise : la fonction venimeuse est primitive, et l'apparition des serpents non venimeux résulte d'une régression secondaire de l'appareil venimeux [12]. Auparavant, DUFTON [3] avait émis l'hypothèse que les mammifères auraient été à l'origine tous venimeux en se fondant notamment sur le fait que les mammifères actuels venimeux (monotrèmes, marsuines) sont des formes primitives. Actuellement, cette hypothèse n'est plus retenue, les auteurs des travaux les plus récents considérant que la similitude d'un certain nombre de types moléculaires communs à différents venins résulte d'un phénomène de convergence. Cependant, les caractéristiques des venins tant des scorpions que des monotrèmes ne permet pas de négliger l'hypothèse de DUFTON, une hypothèse qui est peut-être à étendre à d'autres taxons.

#### 5. CONCLUSION

Par sa composition simple, par les analogies structurale et fonctionnelle de ses toxines avec des protéines caractéristiques de la fonction immunitaire innée, les défensines, chez un animal ancien aux faibles potentialités évolutives, le venin de scorpion apparaît comme le modèle original d'un venin primitif. Des caractéristiques identiques se retrouvent dans le venin d'un mammifère lui aussi considéré comme primitif, l'ornithorynque. Chez les serpents venimeux dont la fonction venimeuse est considérée comme primitive et sujette à régression évolutive, dont les venins, produits par une glande d'origine digestive, ont une composition diversifiée, les toxines ayant une structure analogue à celle des défensines sont considérées comme primitives. L'ensemble de ces observations conduit à proposer et discuter l'hypothèse d'une relation étroite entre la fonction venimeuse et l'immunité innée.

**MOTS-CLÉS :** Scorpions, ornithorynque, serpents, venins, défensines.

**KEYWORDS:** Scorpions, platypus, snakes, venoms, defensins.

ABSTRACT

SCORPIONS : VENOMS AND DEFENSINS

The active components of the scorpion venoms (family Buthidae) are proteic neurotoxins targeting excitable cell membranes ionic channels. Their structure is analogous to the structure of defensins, a family of antimicrobial peptides largely represented in hemolymph arthropods. Similar observations were reported in platypus venom. Besides, the presence of toxins with similar characteristic features in snake venoms was demonstrated. The hypothesis of a venomous function close related to the innate immunity is raised and discussed.

BIBLIOGRAPHIE

1. BULET P, STÖCKLIN R and MENIN L. Antimicrobial peptides: from invertebrates to vertebrates. *Immunological Rev.* 2004, **198**, 169-84
2. COCIANCICH S, GOYFFON M, BONTEMS F, *et al.* Purification and characterization of a scorpion defensin, a kDa antibacterial peptide presenting similarities with insect defensins and scorpion toxins. *Biochem. Biophys. Res. Communic.*, 1993, **194**, 17-22
3. DUFTON M. Venomous animals. *Pharmacol. Ther.* 1992, **53**, 199-215
4. EHRET-SABATIER L, LOEW D, GOYFFON M, *et al.* Characterization of novel cystein-rich antimicrobial peptides from scorpion blood. *J. Biol. Chem.*, 1996, **271**, 29537-44
5. FRY BG. From genome to "venome" : molecular origin and evolution of the snake venom proteome inferred from phylogenetic analysis of toxin sequences and related body protein. *Genome Res.*, 2005, **15**, 403-420
6. FRY BG, SCHEIB H, VAN DER WEERD L *et al.* Evolution of an arsenal. Structural and functional diversification of the venom system in the advanced snakes (Caenophidia). *Molec. Cell. Proteomics.* 2008, **7**, 215-246.
7. MARTIN-EAUCLAIRE MF, LEGROS C and BOUGIS P. Toxines des venins de scorpion. *In : Les venins* (C. Bon), Elsevier Ed., Paris, 2000, pp.105-128.
8. MIRANDA F and LISSITZKY S. Purification de la toxine du venin de scorpion (*Androctonus australis* L.) *Bioch. Biophys. Acta*, 1958, **30**, 217-218.
9. MOREL G. Recherches sur l'action de bactéries entomopathogènes chez le scorpion *Buthus occitanus* (Am.). Thèse doct. sci., 1972, Montpellier.
10. NICASTRO G, FRANZONI L, DE CHIARA C, *et al.* Solution structure of crostamine, a Na<sup>+</sup> channel affecting toxin from *Crotalus durissus terrificus* venom. *Eur. J. Biochem.*, 2003, **270**, 1969-1979.
11. OGUIURA N, BONI-MITAKE M and RADIS-BAPTISTA G. New view on crostamine, a small basic polypeptide myotoxin from South American rattlesnake venom. *Toxicon*, 2005, **46**, 363-370.
12. VIDAL N and HEDGES SB. Higher-level relationships of caenophidian snakes inferred from four nuclear and mitochondrial genes. *C. R. Biologies*, 2002, **325**, 987-995.
13. WHITTINGTON CM, PAPPENFUSS AT, BELOV K *et al.* Defensins and the convergent evolution of platypus and reptiles venom genes. *Genom Res.*, 2008, **18**, 986-994
14. WHITTINGTON CM, PAPPENFUSS AT, KUCHEL PW *et al.* Expression patterns of platypus defensin and related venom genes across a range of tissue types reveal the possibility of broader functions for OvDLPs than previously suspected. *Toxicon*, 2008, **52**, 559-565.

## PEPTIDES DE VENINS D'ARAIGNÉE ACTIFS SUR LES CANAUX IONIQUES - de la molécule à la fonction -

Sylvie DIOCHOT<sup>1</sup>

Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Valbonne

### RÉSUMÉ

L'étude des venins d'araignées dangereux pour l'homme a conduit à la découverte de toxines actives sur les canaux ioniques dépendants du voltage. Ce sont des peptides de structure globulaire compacte due à la formation d'un nœud de cystéines. Certains peptides, responsables de la neurotoxicité aiguë rencontrée lors de morsures par les araignées *Atrax* ou *Phoneutria*, activent les courants sodiques neuronaux en modifiant leur cinétique d'activation et/ou d'inactivation. Des peptides inhibant les courants  $Ca^{2+}$  entraînent une paralysie et constituent des modèles pour l'élaboration d'insecticides naturels. Certains peptides à action spécifique sur les canaux Kv perturbent la fonction cardiaque chez les mammifères. Enfin, une nouvelle toxine, unique par sa séquence et sa cible, un canal ASIC, est capable d'induire une analgésie profonde après une injection centrale chez le rongeur. L'ensemble de ces peptides constituent des outils de choix pour déterminer le rôle des canaux ioniques dans la physiologie neuronale, cardiaque et musculaire.

De tous temps, les araignées ont inspiré crainte et méfiance chez l'homme. Comment imaginer que des créatures si horripilantes et venimeuses soient capables un jour de nous livrer des outils pharmacologiques aussi puissants et de nous révéler peu à peu les secrets de leurs subtiles défenses ? Envoûtants et captivants pour certains, le venin et le comportement de ces petites créatures ont néanmoins suscité un vif intérêt dans la communauté scientifique dès les années 1900, intérêt qui s'est traduit au fil des décennies par une approche moléculaire. Au XVII<sup>ème</sup> siècle en Italie, on dansait la tarentelle afin « d'exorciser le mal » lors des crises de catatonie survenues chez les victimes de morsures d'araignées, crises alors imputées aux tarentules du genre *Lycosa*. Au siècle dernier, Marie et Césaire PHISALIX ont publié de nombreux travaux décrivant, la systématique des araignées, les propriétés physicochimiques de leur venin et leurs effets toxiques sur des modèles animaux. Aujourd'hui, à l'ère des nanotechnologies, les chercheurs fondamentalistes ont révélé l'extraordinaire diversité des toxines de venins d'araignée qu'ils utilisent comme outils pharmacologiques afin de disséquer les mécanismes cellulaires mis en jeu dans les fonctions physiologiques ou pathologiques. Quelques molécules aux propriétés surprenantes émergent de cette multitude d'outils, et nous allons en décrire ici les principales propriétés et fonctions.

Sur les 40.000 espèces d'araignées connues, seules 4 familles (Therididae genre *Latrodectus*, Loxoscelidae genre *Loxosceles*, Hexathelidae genre *Atrax* ou *Hadronyche*, et Ctenidae genre *Phoneutria*,) sont répertoriées, dont les morsures peuvent être dangereuses chez l'homme. Par conséquent, les premiers travaux de recherche sont restés limités à ces espèces et ont permis la caractérisation des propriétés de toxines de nature très différente : i) les  $\alpha$ -**latrotoxines**, protéines, stimulent l'exocytose massive de neurotransmetteurs, responsables du Latrodectisme, syndrome paralysant et contracturant dû à la morsure d'araignées du genre *Latrodectus* (veuve noire), ii) les **sphingomyélinases**, enzymes du venin de *Loxosceles*, induisent une hémolyse massive entraînant des nécroses tissulaires sévères. iii) les **peptides d'*Atrax***, qui activent les conductances sodiques neuronales, provoquant une dépolarisation répétée et soutenue des fibres neuro-

musculaires. La découverte de l'activité neurotoxique de peptides et leur présence majoritaire dans certains venins d'araignées a initié une étude de leurs propriétés structurales et fonctionnelles et ainsi l'approche de leurs effets sur d'autres canaux ioniques.

### 1. BIOCHIMIE DES VENINS D'ARAIGNÉES

#### 1.1. COMPOSITION DES VENINS D'ARAIGNÉES

Les venins d'araignées représentent un matériel biologique précieux car ils sont disponibles en très faible quantité (quelques  $\mu$ l par traite pour un individu). Les venins d'araignées renferment des molécules que l'on peut classer en trois grandes catégories en fonction de leur poids moléculaire et de leur structure : i) de petites molécules (PM < 1000 Da) telles que des ions, des neurotransmetteurs, des nucléotides, des acides aminés libres, des amines biogènes et des acylpolyamines, ii) des peptides de PM compris entre 3 et 8000 Da, iii) des protéines de PM > 8000 incluant des enzymes.

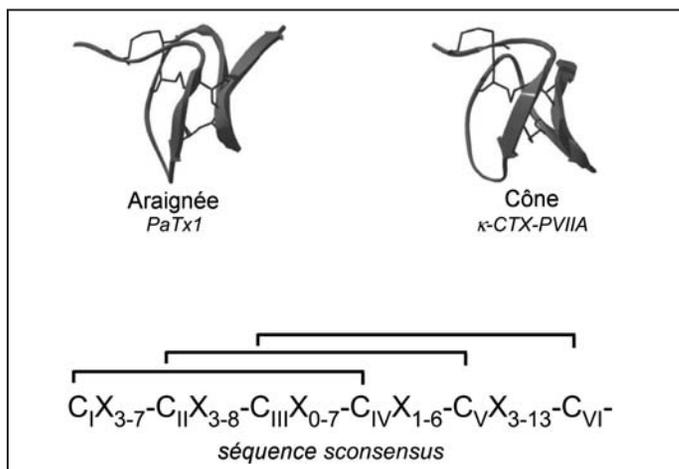
Les proies naturelles des araignées sont les invertébrés dont elles se nourrissent. Les acylpolyamines, petites molécules (PM de 400 à 800 Da) que l'on retrouve dans de nombreux venins d'araignées (argiopes, néphiles, mygales...), ont une fonction paralysante et permettent l'immobilisation rapide de l'insecte maintenu vivant. La paralysie flasque offre ainsi à l'araignée la possibilité de se nourrir sur une période de plusieurs jours en digérant lentement sa proie parfaitement « conservée ». Le mode d'action de ces polyamines est maintenant bien connu et documenté ; elles bloquent les récepteurs ionotropiques glutamatergiques post-synaptiques. Au fil des ans, la complexité et l'extrême finesse des venins d'araignées est apparue notamment avec la purification de toxines peptidiques dont l'activité a pu être démontrée, en particulier sur les canaux ioniques dépendants du voltage et qui révèle des fonctions bien spécifiques chez les vertébrés et les invertébrés.

#### 1.2. STRUCTURE DES PEPTIDES

L'ensemble des toxines d'araignées agissant sur les canaux ioniques sont des peptides de 30 à 60 acides aminés,

<sup>1</sup> CNRS UMR6097, Sophia Antipolis, Valbonne, France

comportant dans leur séquence 6 ou 8 cystéines. Elles sont repliées dans l'espace grâce à la formation de plusieurs ponts disulfure, qui leur confèrent une structure compacte et très résistante à l'environnement. La résonance magnétique nucléaire (RMN<sup>2</sup>) a permis d'établir leur structure tridimensionnelle. Ces toxines comportent 2 à 3 feuillets  $\beta$  antiparallèles stabilisés par un motif dit en "noeud de cystéines" grâce à la formation de 3 ponts disulfure reliant les cystéines (C1-C4), (C2-C5) et (C3-C6), et conservé au sein d'une séquence consensus (Fig. 1). Cette structure "d'inhibiteurs en noeud de cystéine" (appelés aussi « peptides ICK<sup>3</sup>») est commune à la fois aux toxines d'araignées actives sur les canaux Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup> et Ca<sup>2+</sup> dépendants du voltage mais aussi aux  $\omega$ -conotoxines (de cône marin) actives sur les canaux Ca<sup>2+</sup> [6]. Cette structure compacte semble être conçue afin de présenter des groupements d'acides aminés fonctionnels vers des cibles moléculaires définies. Cette structure est conservée pour les toxines d'araignées actives sur les canaux K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup> et Na<sup>+</sup> et démontre ainsi les fonctions pharmacologiques multiples pouvant être adoptées par un même squelette structural.



**Figure 1 :** Représentation de la structure en feuillets  $\beta$  des peptides inhibiteurs en « noeud de cystéine », ICK, d'araignées et de cônes marins. Exemple de 2 toxines inhibitrices de courants Kv : la phrixotoxine 1 purifiée du venin de Phrixotrichus auratus et la  $\kappa$ -conotoxine PVIIA isolée du venin de Conus purpurascens. La séquence consensus est retrouvée chez de nombreuses toxines d'araignées actives sur des canaux Nav, Cav ou Kv.

## 2. MODULATION DES PROPRIÉTÉS DES CANAUX IONIQUES PAR DES PEPTIDES DE VENINS D'ARAIGNÉES

Les cellules excitables sont capables d'intégrer, véhiculer et coordonner des informations sous la forme de signaux électriques. Ces signaux, décrits comme des potentiels d'action, sont générés grâce à la présence de protéines membranaires, les canaux ioniques, formant des pores hydrophiles dans la membrane plasmique et permettant le passage sélectif de certains ions (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>) selon leur gradient électrochimique. Les canaux ioniques contribuent non seulement au maintien du potentiel de repos de la membrane plasmique, mais aussi aux mécanismes permettant de véhiculer l'information électrique et chimique des cellules. Ubiquitaires mais spécialisés, ils sont

impliqués dans des fonctions physiologiques telles que la libération de neurotransmetteurs, la contraction des muscles, l'activité rythmique spontanée. Les canaux ioniques se distinguent par la régulation de leur état d'ouverture : i) par la fixation d'un ligand (récepteurs-canaux), ii) par un changement de potentiel membranaire (canaux dépendants du voltage), iii) par un étirement membranaire, iv) par une acidification du pH extracellulaire. La structure, le mode d'action et l'implication physiologique des canaux ioniques ont été étudiés grâce à l'obtention de drogues spécifiques de ces protéines et qui en altèrent le fonctionnement. Les toxines d'araignées, grâce à leur haute spécificité et leur grande affinité pour les canaux ioniques, représentent à ce jour une part importante des outils requis pour de telles approches.

### 2.1. TOXINES D'ARAIGNÉE ACTIVES SUR LES CANAUX Na<sup>+</sup> DÉPENDANTS DU VOLTAGE : LA FONCTION NEUROTOXIQUE

Certains venins d'araignées (genres *Atrax* et *Phoneutria*, *Selenoscomia*) sont connus pour induire des symptômes neurotoxiques puissants chez les mammifères. Ce sont des toxines à activité spécifique sur les canaux sodium dépendants du voltage (Nav) qui, en agissant sur les fibres musculaires striées et sur les neurones, sont responsables des symptômes gravissimes de l'envenimation. Elles provoquent dans tous les cas la même succession d'évènements : une entrée massive de Na<sup>+</sup> induit une dépolarisation intense et durable des neurones (phase excitatrice présynaptique) qui entraîne une libération massive de neurotransmetteurs se traduisant par une paralysie tonique, contracturante. Cette phase excitatrice peut être suivie d'un blocage de la transmission après dépolarisation (phase de paralysie flasque). Le phénomène dépolarisant se traduit, au niveau clinique chez l'homme ou l'animal, par des perturbations du système nerveux autonome associant des nausées, des vomissements, des sueurs incontrôlées, une salivation intense, des secousses musculaires, de l'hypertension et une dyspnée pouvant entraîner une défaillance respiratoire. Les venins d'araignées renferment aussi un grand nombre de toxines à activité spécifique sur les canaux Nav d'insectes, et constituent un modèle de choix pour l'étude et la conception de nouvelles molécules insecticides.

Exprimés dans le système nerveux central et périphérique, dans les muscles cardiaques et squelettiques, les canaux Nav contribuent de façon majeure à la genèse et à la propagation du potentiel d'action dans les cellules excitables. Ils comportent une sous-unité  $\alpha$  de 260 kDa formant le pore du canal, à laquelle s'associent des sous-unités auxiliaires ( $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\beta_3$ ). La sous-unité  $\alpha$  comporte quatre domaines homologues comprenant chacun six segments transmembranaires (S1 à S6) dont le segment S4 constitue le senseur de voltage. Leur activité est modulée par de nombreuses drogues telles que les antiépileptiques, des molécules issues de plantes (vératridine, aconitine, pyréthroides), des toxines bactériennes, et des toxines animales (scorpions, anémones de mer, araignées). La localisation de différents sites récepteurs pour ces drogues a permis d'étudier les mécanismes d'ouverture de ces canaux ainsi que leur propriétés structurales et fonctionnelles [4]. Deux grandes classes de canaux Nav sont distinguées : les canaux Na<sup>+</sup> TTX-sensibles (codés par les gènes Na<sub>v</sub>1.1, Na<sub>v</sub>1.2, Na<sub>v</sub>1.3, Na<sub>v</sub>1.4 et Na<sub>v</sub>1.7) et les canaux Na<sup>+</sup> TTX-résistants (codés par les gènes Na<sub>v</sub>1.5, Na<sub>v</sub>1.8 et Na<sub>v</sub>1.9).

La plupart des toxines agissant sur les canaux Nav activent les courants Na<sup>+</sup> TTX-sensibles. Les toxines d'araignées dites « excitatrices » ( $\delta$ -atracotoxines de venin d'*Atrax*, phone-

<sup>2</sup> Voir Bull Assoc. Anc. Élèves Inst. Pasteur n° 196, p. 107 Evolution des technologies en biologie clinique.

<sup>3</sup> ICK pour Inhibitor Cystein Knot.

toxines (PnTx) de *Phoneutria*, magitoxine-2 (MagiTx) de *Macrothele gigas*) ont un mode d'action commun aux  $\alpha$ -toxines de scorpions [4]. Elles se fixent sur le site 3 (ou sur le site 4 dans le cas de la  $\delta$ -paluIT de *Paracoelotes luctuosus*) du canal  $\text{Na}^+$  TTX sensible et empêchent sa fermeture par un ralentissement des cinétiques d'inactivation du courant [17]. D'autres toxines, comme la MagiTx5, déplacent la courbe d'activation du courant  $\text{Na}^+$  vers des potentiels hyperpolarisés, le rendant ainsi « hyperactivable » et créent une hyperexcitabilité durable. Les  $\mu$ -agatoxines ( $\mu$ -agaTx) d'*Agelenopsis* semblent avoir à la fois une activité de ralentissement de la cinétique d'inactivation ainsi que des activités répétitives sur l'activation des courants  $\text{Na}^+$ . Leur site de liaison serait le site 4 commun aux  $\beta$ -toxines de scorpions. Certaines sont spécifiques de canaux Nav d'insectes (PnTx4, MagiTx2,  $\delta$ -paluIT,  $\mu$ -agaTx), donnant ainsi des outils constituant la base du développement de futur biopesticides [20].

Un autre groupe de toxines dites « dépressives » inhibent les courants  $\text{Na}^+$  TTX-sensibles (comme le fait la TTX en se liant sur le site 1 du canal). Elles ont été identifiées, dans le venin de mygales du genre *Selenoscomia*, (hainantoxines, huwentoxine IV) *Ceratogyrus* (CcoTx) et *Phrixotrichus* (PaurTx) [3]. Les études d'électrophysiologie montrent que les hainantoxines III et IV suppriment les courants  $\text{Na}^+$  TTX-sensibles des neurones sensitifs de rat avec une affinité ( $\text{IC}_{50}$ ) de l'ordre du nanomolaire, sans affecter les cinétiques d'activation ou d'inactivation des courants  $\text{Na}^+$  [14].

**2.2. PEPTIDES D'ARAIGNÉE BLOQUANT LES CANAUX CALCIUM DÉPENDANTS DU VOLTAGE : LA FONCTION PARALYSANTE**

Les araignées ont élaboré des venins essentiellement paralysants pour capturer leurs proies grâce, en partie, à des toxines qui bloquent l'entrée de calcium dans les cellules par fixation sur les canaux calcium dépendants du voltage (Cav). Ces toxines inhibent ainsi la libération de neurotransmetteurs au niveau des jonctions neuromusculaires, entraînant une paralysie flasque chez l'insecte. Elles agissent donc en synergie avec les polyamines bloquant les canaux-récepteur au glutamate.

Si le canal Nav est essentiel pour la génération des signaux électriques, les canaux Cav sont, eux, essentiels pour le couplage de cette activité électrique avec la fonction cellulaire. En effet, c'est l'augmentation de la concentration cytosolique en ions  $\text{Ca}^{2+}$  libres résultant de l'ouverture de canaux  $\text{Ca}^{2+}$  qui déclenche la libération de neurotransmetteurs pour la cellule nerveuse, la sécrétion hormonale pour la cellule endocrine ou encore la contraction pour la cellule musculaire. D'un point de vue structural, ces canaux comportent une sous-unité  $\alpha 1$  formant le pore du canal  $\text{Ca}^{2+}$  et des sous-unités auxiliaires ( $\beta$ ,  $\alpha 2\delta$ ) modulant leurs propriétés d'ouverture. Les propriétés électrophysiologiques ont permis de classer les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  en deux grands groupes :

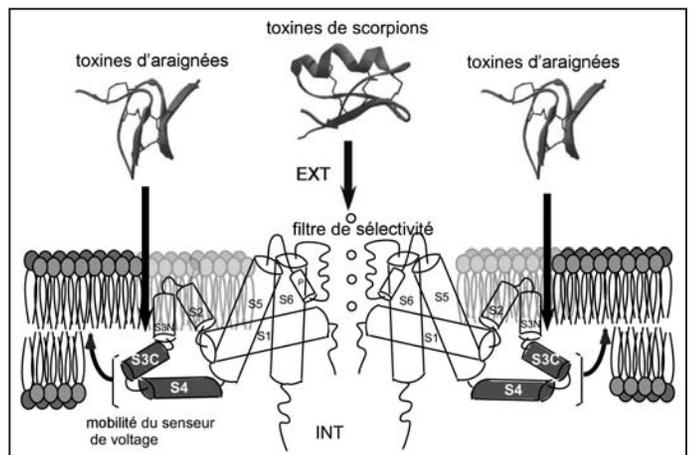
- les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  à bas seuil d'activation (ou type T, "transitoire") s'activent pour de faibles dépolarisations membranaires et sont associés à l'activité rythmique dans les neurones et les cellules cardiaques.
- les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  à haut seuil d'activation, ubiquitaires, s'activent pour de fortes dépolarisations. Ils sont impliqués dans de nombreuses fonctions : régulation de l'expression de gènes, régulations enzymatiques, libération de neurotransmetteurs et d'hormones... La pharmacologie permet actuellement de les séparer en plusieurs types comme le type L "Longue durée", le

type N "neuronal", le type P "Purkinje", le type R "résistant". Les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  de type L sont la cible de nombreux médicaments : les antagonistes calciques utilisés dans le traitement de maladies cardio-vasculaires tels que les dihydropyridines, les benzothiazépines, et les phénylalkylamines qui servent à traiter l'hypertension, l'angor et les arythmies cardiaques [23].

Une panoplie de toxines isolées à partir du venin d'*Agelenopsis*, les  $\omega$ -agatoxines, bloquent certains canaux  $\text{Ca}^{2+}$  à haut seuil d'activation (types L, N et P/Q) [1]. L' $\omega$ -aga-IVA a permis de définir plus spécifiquement la famille de canaux P/Q exprimés dans les terminaisons synaptiques neuronales et impliqués dans la libération de neurotransmetteurs [21].

Des toxines peptidiques sélectives des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  d'insectes ont été identifiées dans les venins de *Plectreuryus tristes* (PLTx), *Hololena curta* (HoTx) qui bloquent de façon irréversible la libération de neurotransmetteurs affectant la transmission neuromusculaire chez les insectes. Les  $\omega$ -atracotoxines ( $\omega$ -ACTX) constituent une autre famille de toxines sélectives des canaux  $\text{Ca}^{2+}$  d'insectes, purifiées à partir de venins de plusieurs espèces de mygales du genre *Atrax* (*Hadronyche*) [13]. L' $\omega$ -ACTX-Hv1a a été testée avec succès comme insecticide sur des plants transgéniques de tabac [12]. De plus, la découverte récente de leurs propriétés acaricides (tiques et mites) en font des outils d'avenir pour la médecine vétérinaire et humaine [19].

Les toxines d'araignées modifient les propriétés d'ouverture des canaux et se fixent préférentiellement sur le canal  $\text{Ca}^{2+}$  à l'état fermé (polarisé). Le site de liaison est extracellulaire, sur le domaine du voltage sensor, à proximité du pore. Des toxines qui ont des cibles différentes, telles que l'hanatoxine (bloqueur des canaux Kv2) et l' $\omega$ -grammotoxine-SIA, peuvent cependant partager une structure (plus de 50% d'homologies de séquence) et un mode d'action communs et sont ainsi capables de reconnaître le même motif structural, un domaine du voltage sensor hautement conservé entre les canaux  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{K}^+$  voltage-dépendants [15] (Fig. II).



**Figure II : Représentation schématique de la structure d'un canal Kv et des sites de liaison pour les toxines de scorpions ou d'araignées.** Deux sous-unités d'un canal Kv insérées dans la bicouche lipidique sont illustrées en section transversale. Les segments S1 à S6 sont des hélices transmembranaires. La région du pore se situe entre les segments S5 et S6. Les segments S3 et S4 forment le capteur de voltage qui est capable de se déplacer vers le milieu externe. Les petits cercles représentent les ions  $\text{K}^+$  se déplaçant au niveau du filtre de sélectivité. Les sites de liaison pour les toxines de scorpions et d'araignées sont indiqués par des flèches.

**2.3. DE PETITS PEPTIDES SPÉCIFIQUES DES CANAUX Kv4 PERTURBENT LES FONCTIONS CARDIAQUES**

Les canaux potassium ( $K^+$ ), en limitant l'action des canaux  $Na^+$  et  $Ca^{2+}$  dépolarisants, contrôlent la fréquence et la durée des signaux électriques dans les cellules excitables et l'activité sécrétrice des cellules exocrines et endocrines. Ils jouent un rôle important dans le contrôle du potentiel de repos et sont présents dans toutes les cellules.

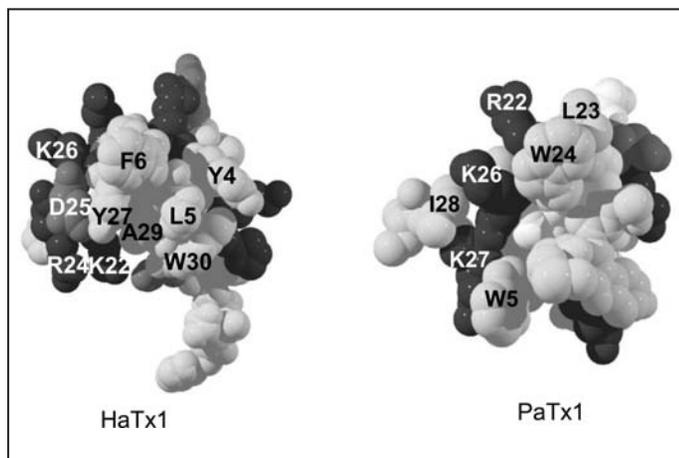
D'un point de vue structural, les canaux  $K^+$  appartiennent à une grande famille de plus de 80 gènes clonés. À l'exception des canaux  $K^+$  « à rectification entrante » et des canaux  $K^+$  « à deux domaines P » non décrits ici, ce sont des protéines tétramériques dont les sous-unités  $\alpha$  renferment six segments transmembranaires (S1 à S6). Elles peuvent s'associer en homo ou en hétéromères, ce qui crée une extraordinaire diversité fonctionnelle [9].

Deux grandes classes de canaux  $K^+$ , sensibles à une grande variété de toxines animales, peuvent être distinguées :  
-des canaux  $K^+$  contrôlés par le niveau de calcium intracellulaire : canaux  $K(Ca)$ ,  
-des canaux  $K^+$  contrôlés par le potentiel de membrane : canaux Kv. Seuls certains de ces canaux sont sensibles aux toxines de venins d'araignées.

Les canaux  $K^+$  dépendants du voltage (Kv) forment une classe importante de canaux dont la fonction est de repolariser la cellule à la suite du potentiel d'action. Ces canaux sont certainement ceux dont la diversité est la plus grande. Plusieurs sous-familles (Kv1, Kv2, Kv3, Kv4, EAG, KCNQ...) sont classées selon leurs homologies de séquence nucléique avec les gènes de la drosophile. Une grande variété de toxines de serpents (dendrotoxines,  $\beta$ -bungarotoxine), d'abeille (MCD-peptide) et plus récemment d'anémones de mer, de scorpions et d'araignées ont été découvertes qui altèrent spécifiquement et avec une grande affinité la fonction de certains canaux Kv [11]. Ce n'est qu'en 1995 que les premières toxines d'araignée actives sur les canaux Kv2 ont été découvertes dans un venin de mygale du genre *Grammostola* [24]. Lors d'une envenimation, ces toxines, en bloquant les conductances  $K^+$ , agissent en synergie avec les toxines canal  $Na^+$  pour dépolariser de façon continue les membranes excitables. Ceci entraîne une libération massive de neurotransmetteurs au niveau présynaptique et une paralysie contracturante des proies. D'une part, en initiant la dépolarisation membranaire, les toxines canal  $K^+$  rendent les canaux  $Na^+$  susceptibles aux toxines canal  $Na^+$ . D'autre part, elles bloquent les courants  $K^+$  repolarisants dans la phase finale du potentiel d'action.

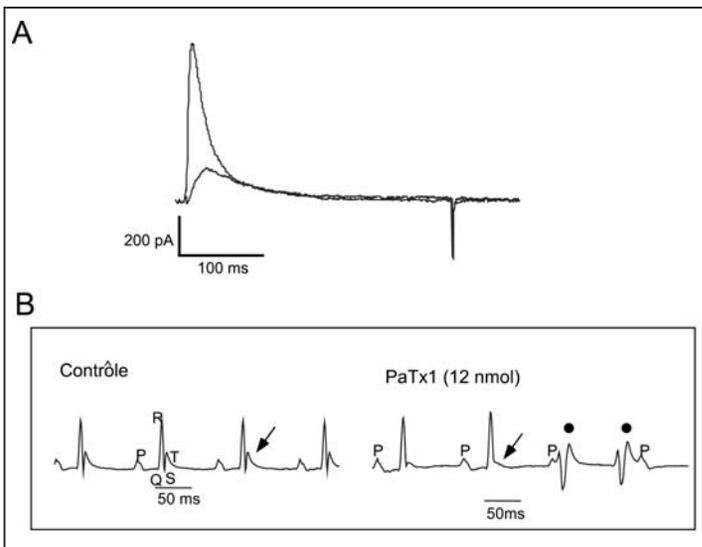
Les très nombreuses toxines de scorpions et d'araignées caractérisées ces dernières années ont apporté une foule d'informations sur la structure des canaux  $K^+$ . Les toxines de scorpions, appelées aussi peptides bloqueurs du pore, interagissent avec des résidus acides et/ou hydrophobes dans le filtre de sélectivité des canaux Kv1 (Fig. II). Les toxines d'araignées (hanatoxines (HaTx) de *Grammostola spatulata*, scodratoxine de *Scodra griseipes* ...), elles, se lient de façon voltage-dépendante sur les canaux Kv2 ou Kv4. À titre d'exemple, l'utilisation de canaux chimères Kv1-Kv2, montre que l'HaTx1 se lie sur la partie C-ter-

minale du segment S3 proche du segment S4 [15] (Fig. II). Cette fixation se fait avec une stoechiométrie 4/1 (4 molécules HaTx1 pour 1 canal) et implique des interactions électrostatiques et hydrophobes entre la toxine et le canal Kv2.1. D'une façon générale, une surface d'interaction dite « surface active » des toxines d'araignées avec les canaux Kv, est ainsi représentée par un anneau de résidus polaires dont 2 résidus basiques sont essentiels, entourant une partie émergente hydrophobe [26] (Fig. III). La région S3C-S4 du canal Kv comporte ainsi un motif de liaison conservé pour les toxines d'araignées dites « modulatrices de l'ouverture » ou *gating modifiers* des canaux Nav, Cav ou Kv [15].



**Figure III : Représentation de la surface active de l'hanatoxine1 et de la phrixotoxine1 : La surface active des toxines est constituée d'une partie émergente renfermant les résidus hydrophobes (gris clairs) et une couronne de résidus chargés (gris foncés).**

Les toxines d'araignées qui bloquent préférentiellement les canaux Kv4 (hétéropodatoxines, hétérosodratoxines, phrixotoxines) présentent de fortes homologies de séquence avec les toxines Kv2 qui expliquent leurs effets croisés. Parmi les toxines plus spécifiques des canaux Kv4, l'inhibition puissante des courants Kv4.2 et Kv4.3 par des phrixotoxines (PaTx) de la mygale *Phrixotrichus auratus* ( $IC_{50} = 5$  nM pour PaTx1) entraîne la modulation de paramètres cardiaques précis [7]. Les canaux Kv4.2 et Kv4.3 sont fortement exprimés dans le coeur des mammifères où ils sous-tendent l'activité électrique d'un courant potassium transitoire appelé Ito1. Ce courant transitoire, inhibé par les anti-arythmiques de classe I [27], joue un rôle essentiel dans la repolarisation cardiaque en modulant la durée et la forme du potentiel d'action. Les PaTx ont été utilisées en tant qu'outils pour évaluer les conséquences physiologiques d'un blocage du courant cardiaque Ito1. L'injection intraveineuse chez la souris de quelques nanomoles de PaTx1 entraîne la modification de paramètres ECG (allongement de l'onde QT et une diminution dose dépendante du pic de l'onde T rapide). La modification de ces paramètres suggère un rôle du courant Ito1 dans la forme de l'onde de repolarisation cardiaque. L'injection de plus fortes concentrations de PaTx1 entraîne des troubles de rythme et de conduction cardiaques (extrasystoles ventriculaires, tachycardie ventriculaire, blocs auriculo-ventriculaires) [7] (Fig. IV).



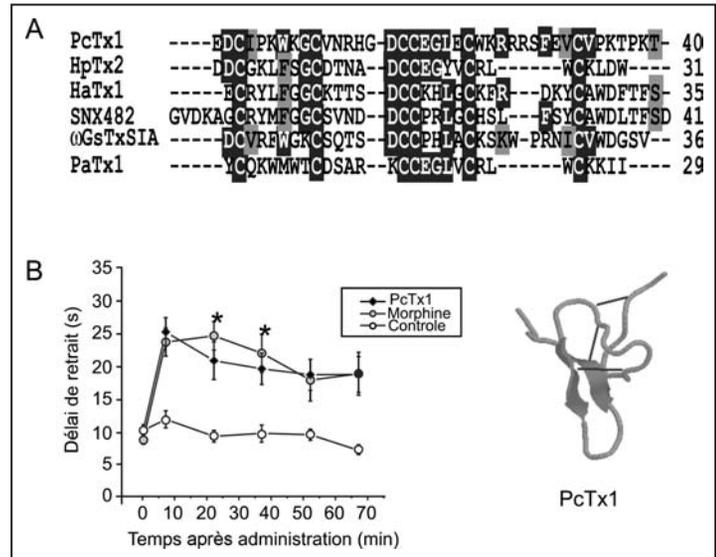
**Figure IV : Effet de la phrixotoxine1 sur les courants Kv4 et sur les paramètres de l'électrocardiogramme.** A) Le courant Kv4.2 transitoire, (phases d'activation et d'inactivation rapides) représente le courant Ito1 dont le rôle est essentiel dans la repolarisation cardiaque chez le mammifère. Ce courant activé ici à -10mV est inhibé par PaTx1 (30 nM). B) Effet de PaTx1 (12 nmoles) sur l'ECG enregistré chez la souris après injection IV de la toxine. On observe la diminution du pic de l'onde T représentée par une flèche, l'augmentation de l'intervalle QT et l'apparition d'extrasystoles ventriculaires en présence de toxine (ronds noirs).

#### 2.4. UN PEPTIDE MINORITAIRE SPÉCIFIQUE DES CANAUX CATIONIQUES ACTIVÉS PAR LE pH : LA FONCTION ANALGÉSIQUE

Les canaux ioniques sensibles à l'acidification du milieu extracellulaire (canaux ASIC) font partie de la grande famille des canaux sodiques épithéliaux sensibles à l'amiloride non voltage-dépendants. Ils sont largement répandus dans le système nerveux central et périphérique. Ce sont des canaux activés par les protons H<sup>+</sup>, perméables aux cations avec une préférence pour le Na<sup>+</sup>. À ce jour, sept isoformes comportant 2 segments transmembranaires ont été clonées. Elles peuvent s'associer en homo- ou hétérotrimères pour former des sous-unités fonctionnelles capables de générer des courants sodiques dont les propriétés cinétiques, la sensibilité au pH, l'expression tissulaire et la pharmacologie sont variables [8, 25]. Dans les neurones sensoriels ou centraux, les canaux ASICs représentent des candidats pouvant participer à la perception de la douleur associée à l'acidose tissulaire survenant au cours de l'inflammation, de l'ischémie, dans certaines tumeurs ou dans des lésions tissulaires.

La psalmotoxine (PcTx1), est un peptide de 40 acides aminés, minoritaire dans le venin de la mygale *Psalmopoeus cambridgei*, qui bloque de façon très sélective et avec une excellente affinité (IC<sub>50</sub>=0,9 nM) les canaux ASIC1a homomériques [10]. C'est la seule toxine connue à ce jour pour bloquer les canaux ASIC1a. Elle a permis l'identification et la caractérisation des canaux ASIC1a dans des préparations neuronales diverses de mammifères (neurones sensitifs de ganglions rachidiens dorsaux, neurones d'hippocampe, neurones de la moelle) [2]. Malgré de très faibles homologies de séquence avec d'autres toxines d'araignées, PcTx1 présente la structure compacte et globulaire des peptides ICK (3 ponts disulfure, 2 feuillettes β) (Fig.

VA). Les études structure-fonction utilisant des chimères montrent, d'une part, que des éléments structuraux importants localisés dans les feuillettes β de PcTx1 pourraient être impliqués dans sa liaison et, d'autre part, que PcTx1 se fixe dans les domaines I et II de la boucle extracellulaire du canal [22]. PcTx1 bloque le canal ASIC1a en augmentant son affinité pour le proton (H<sup>+</sup>) entraînant un passage du canal à l'état inactivé [5].



**Figure V : Effet analgésique de la psalmotoxine, inhibiteur spécifique des courants ASIC1a.** Le peptide PcTx1 ne comporte pas d'homologies de séquence avec d'autres toxines de venin d'araignées actives sur les canaux Kv (HpTx2, HaTx1, PaTx1) ou Cav (SNX482, w-GsTxSIA). Néanmoins, elle a la structure des peptides ICK. Chez la souris, l'injection intrathécale de 0,1 nmole de PcTx1 induit des effets analgésiques aussi puissants que la morphine (15 nmoles) dans un test de douleur thermique (immersion de la queue à 46°C).

Il a récemment été montré que l'injection centrale (intracérébroventriculaire ou intrathécale) de PcTx1 chez le rongeur produit des effets analgésiques comparables à ceux de la morphine sur la douleur aiguë thermique, mécanique ou inflammatoire [18] (Fig. VB). Dans des modèles de douleur neuropathique chronique, PcTx1 produit une analgésie thermique et mécanique. Le blocage des canaux ASIC1a induit par PcTx1 active des voies enképhalinergiques impliquant les récepteurs opiacés mu et delta. L'effet analgésique puissant obtenu par l'inhibition du courant ASIC1a chez l'animal montre que le canal joue un rôle important dans le contrôle de la douleur aiguë et chronique et le valide comme une cible pharmacologique potentielle dans le traitement central de la douleur.

Mais que penser alors du rôle de ce type de toxine, présente de façon minoritaire, mais si puissante, dans le venin de mygales sud-américaines ? Cet effet analgésique va à l'encontre des effets douloureux provoqués par les toxines dépolarisantes. Peut-être est-ce, pour l'araignée, un moyen supplémentaire d'immobiliser sa proie en «l'anesthésiant» afin de mieux la manipuler pour s'en nourrir ensuite ?

Pendant des millions d'années au cours de l'évolution, les araignées ont développé des toxines dans leur venin pour paralyser leurs proies, tuer leurs agresseurs et ainsi s'adapter et survivre dans leur milieu environnant. Vingt-cinq années de travaux sur les venins ont fourni une panoplie très diversifiée de toxines

pour la recherche fondamentale. Les progrès de techniques nouvelles comme l'électrophysiologie, la biologie moléculaire, la génétique, sont intimement liés à la découverte de nouvelles molécules. Il est notamment possible, grâce à la production de toxines recombinantes, de disposer de ces outils en quantité suffisante pour décortiquer les mécanismes et les fonctions de protéines telles que les canaux ioniques qui représentent pour le chercheur des cibles privilégiées pour le diagnostic ou le traitement de maladies cardiaques, neuronales ou musculaires.

**MOTS-CLÉS :** araignées ; peptides ; neurotoxines ; venin ; canaux ioniques ; canaux sodium dépendants du voltage ; canaux calcium dépendants du voltage ; canaux potassium dépendants du voltage ; canaux ASIC ; douleur ;

**KEYWORDS:** spiders ; peptides ; neurotoxins ; venom ; ionic channels ; voltage-dependent sodium channels ; voltage-dependent calcium channels ; voltage-dependent potassium channels ; ASIC channels ; pain ;

## ABSTRACT

### SPIDER PEPTIDES ACTING ON IONIC CHANNELS: FROM MOLECULE TO FUNCTION

The first explored spider venoms able to induce severe neurotoxic symptoms in humans allowed the identification of toxins active on voltage-dependent ionic channels. These toxins are peptides with compact globular scaffold which belong to the family of inhibitor cystine knot (ICK) molecules. Some peptides, responsible for the high neurotoxicity during envenomation by *Atrax* or *Phoneutria* venoms, are able to modify Na<sup>+</sup> currents kinetics, thus activating Na<sup>+</sup> entrance in neurons. Peptides inhibiting Ca<sup>2+</sup> currents induce muscle paralysis and may constitute a molecular model for the production of natural insecticides. Other peptides which specifically block Kv channels are able to modify cardiac function. Finally, a new and unique peptide target proton-gated cationic channels (ASIC) and central injections in mice reveal its potent analgesic properties. Therefore, spider peptides are interesting tools to study the implication of ionic channels in neuronal, cardiac and muscular physiology.

## BIBLIOGRAPHIE

- ADAMS ME. Agatoxins: ion channel specific toxins from the American funnel web spider, *Agelenopsis aperta*. *Toxicon*, 2004, 43, 509-25.
- BARON A, WALDMANN R. & LAZDUNSKI M. ASIC-like, proton-activated currents in rat hippocampal neurons. *J Physiol*, 2002, 539, 485-94.
- BOSMANS F, RASH L, ZHU, S. *et al.* Four novel tarantula toxins as selective modulators of voltage-gated sodium channel subtypes. *Mol Pharmacol*, 2006, 69, 419-29.
- CESTELE S. & CATTERALL W. A. Molecular mechanisms of neurotoxin action on voltage-gated sodium channels. *Biochimie*, 2000, 82, 883-92.
- CHEN X, KALBACHER H. & GRUNDER S. The tarantula toxin psalmotoxin I inhibits acid-sensing ion channel (ASIC) 1a by increasing its apparent H<sup>+</sup> affinity. *J Gen Physiol*, 2005, 126, 71-9.
- CRAIK DJ, DALY NL & WAINE C. The cystine knot motif in toxins and implications for drug design. *Toxicon*, 2001, 39, 43-60.
- DIOCHOT S, DRICI MD, MOINIER D. *et al.* Effects of phrixotoxins on the Kv4 family of potassium channels and implications for the role of Ito1 in cardiac electrogenesis. *Br J Pharmacol*, 1999, 126, 251-63.
- DIOCHOT S, SALINAS M, BARON A. *et al.* Peptides inhibitors of acid-sensing ion channels. *Toxicon*, 2007, 49, 271-84.
- DOYLE DA, MORAIS CABRAL J, PFUETZNER RA. *et al.* The structure of the potassium channel: molecular basis of K<sup>+</sup> conduction and selectivity. *Science*, 1998, 280, 69-77.
- ESCOUBAS P, DE WELLE JR, LECOQ A, *et al.* Isolation of a Tarantula toxin specific for a class of proton-gated Na<sup>+</sup> channels. *J. Biol. Chem*, 2000, 275:33, 25116-25121.
- GRISSMER S, NGUYEN AN, AIYAR J. *et al.* Pharmacological characterization of five cloned voltage-gated K<sup>+</sup> channels, types Kv1.1, 1.2, 1.3, 1.5, and 3.1, stably expressed in mammalian cell lines. *Mol Pharmacol*, 1994, 45, 1227-34.
- KHAN SA, ZAFAR Y, BRIDDON RW. *et al.* Spider venom toxin protects plants from insect attack. *Transgenic Res*, 2006, 15, 349-57.
- KING GF. Modulation of insect Ca(v) channels by peptidic spider toxins. *Toxicon*, 2007, 49, 513-30.
- LI D, XIAO Y, XU X. *et al.* Structure-activity relationships of hainantoxin-IV and structure determination of active and inactive sodium channel blockers. *J Biol Chem*, 2004, 279, 37734-40.
- LI-SMERIN Y & SWARTZ KJ. Helical structure of the COOH terminus of S3 and its contribution to the gating modifier toxin receptor in voltage-gated ion channels. *J Gen Physiol*, 2001, 117, 205-18.
- LI-SMERIN Y. & SWARTZ KJ. Gating modifier toxins reveal a conserved structural motif in voltage-gated Ca<sup>2+</sup> and K<sup>+</sup> channels. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1998, 95, 8585-9.
- LITTLE MJ, WILSON H, ZAPPALÀ C. *et al.* Delta-atracotoxins from Australian funnel-web spiders compete with scorpion alpha-toxin binding on both rat brain and insect sodium channels. *FEBS Lett*, 1998, 439, 246-52.
- MAZZUCA M, HEURTEAUX C, ALLOUI A. *et al.* A tarantula peptide against pain via ASIC1a channels and opioid mechanisms. *Nat Neurosci*, 2007, 10, 943-5.
- MUKHERJEE AK, SOLLOD BL, WIKEL SK. *et al.* Orally active acaricidal peptide toxins from spider venom. *Toxicon*, 2006, 47, 182-7.
- NICHOLSON GM. Insect-selective spider toxins targeting voltage-gated sodium channels. *Toxicon*, 2007, 49, 490-512.
- RANDALL A & TSIEN RW. Pharmacological dissection of multiple types of Ca<sup>2+</sup> channel currents in rat cerebellar granule neurons. *J Neurosci*, 1995, 15, 2995-3012.
- SALINAS M, RASH LD, BARON A. *et al.* The receptor site of the spider toxin PcTx1 on the proton-gated cation channel ASIC1a. *J Physiol*, 2006, 570, 339-54.
- STRIESSNIG J, GRABNER M, MITTERDORFER J. *et al.* Structural basis of drug binding to L Ca<sup>2+</sup> channels. *Trends Pharmacol Sci*, 1998, 19, 108-15.
- SWARTZ KJ & MACKINNON R. An inhibitor of the Kv2.1 potassium channel isolated from the venom of a Chilean tarantula. *Neuron*, 1995, 15, 941-9.
- WALDMANN R, CHAMPIGNY G, LINGUEGLIA E. *et al.* H(+)-gated cation channels. *Ann N Y Acad Sci*, 1999, 868, 67-76.
- WANG JM, ROH SH, KIM S. *et al.* Molecular surface of tarantula toxins interacting with voltage sensors in K(v) channels. *J Gen Physiol*, 2004, 123, 455-67.
- YEOLA SW. & SNYDERS DJ. Electrophysiological and pharmacological correspondence between Kv4.2 current and rat cardiac transient outward current. *Cardiovasc Res*, 1997, 33, 540-7.

## TOURNÉE D'INSPECTION EN AFRIQUE ÉQUATORIALE FRANÇAISE

### Fin de la première tournée :

### 3<sup>ÈME</sup> PARTIE : SUD DU TCHAD ET OUBANGUI-CHARI

Gaëtan SALEUN<sup>1</sup> +

Nous continuons la publication du carnet de route tenu par le Médecin lieutenant colonel Gaëtan SALEUN, au cours d'une mission en Afrique Equatoriale Française (AEF). En 1944, il fut désigné par le Médecin général inspecteur VAUCÉL (Ministère des colonies) pour créer et organiser un nouveau service d'Hygiène mobile dans ce territoire. Le Docteur SALEUN commença sa mission par un inventaire des moyens sanitaires locaux déjà existants.

Dans le Bulletin n° 196 (vol. 50, p. 130-136), nous avons publié la première partie de ses observations lors de sa tournée dans le Nord du Moyen-Congo, de Brazzaville à Ouesso, ainsi que la description du trajet fluvial sur la Sangha (du 2 au 16 avril). Du 17 au 22 avril 1945, le Docteur Gaëtan SALEUN continue sa tournée (2<sup>ème</sup> partie) dans l'Ouest de l'Oubangui-Chari. Ses commentaires ont été publiés dans le n° 197, vol. 50, p. 170-173.

Dans le présent numéro, nous reprenons la relation de sa première tournée, qui se continue dans la région Sud du Tchad puis dans l'Oubangui-Chari. Nous sommes le 24 avril 1945, il y a déjà 22 jours que le Docteur G. SALEUN est sur les pistes de brousse. Les notes recueillies éclairent sur l'état sanitaire, le niveau économique et culturel des populations locales dans cette partie de nos anciennes colonies à la fin de la guerre.

#### 1. RÉGION MÉRIDIIONALE DU TCHAD<sup>2</sup>

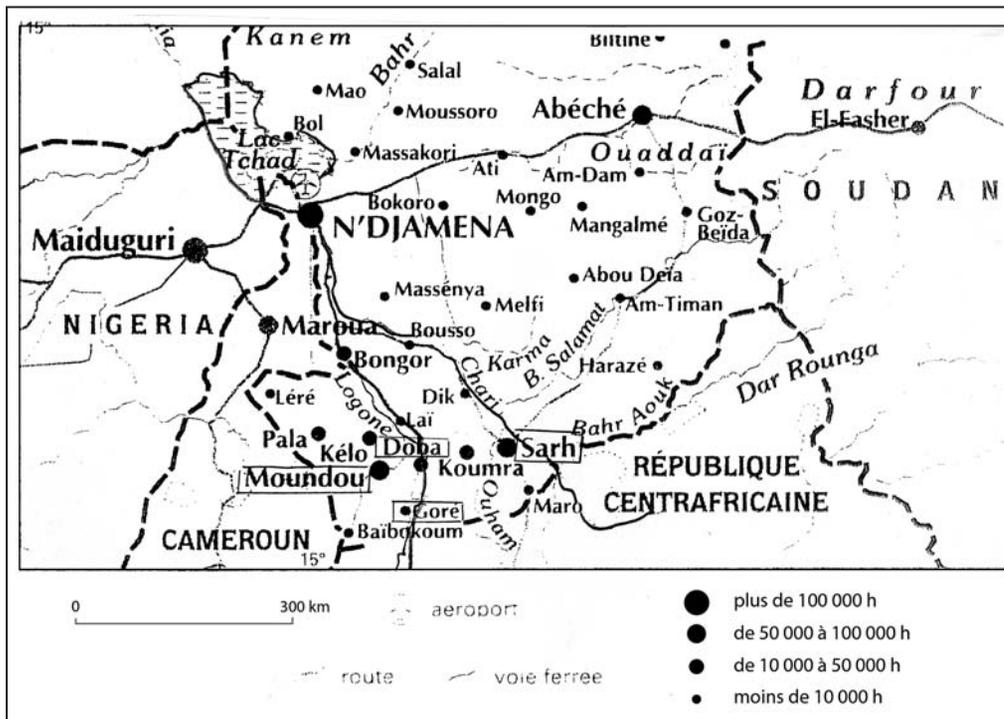


Figure 1. Partie Sud du Tchad. Les villes citées dans le texte sont encadrées (d'après le Larousse 1996).

##### 1.1. DE GORÉ À DOBA<sup>3</sup>

À Goré, il n'y a pas de formation sanitaire à visiter. Il reste 97 km à faire avant d'atteindre Doba et je décide de m'arrêter. Je m'étais installé dans une case de passage peu engageante, lorsqu'un boy vient me prévenir que le médecin m'attend chez un agent de la « Cotonfram ». Chez lui, sont réunis le médecin

capitaine R., qui était venu à ma rencontre avec sa femme et que j'ai failli manquer - une ancienne infirmière coloniale - l'administrateur chef du département de Fort Sibut, Monsieur P et son épouse de passage à Goré avant de prendre quelques jours de congés du côté de Bongor et de Bouar, - et, enfin, un commerçant qui s'est arrêté là avec son camion. Notre hôte (de la Cotonfram) est un vieux colonial. Mécanicien dentiste, il a débuté au Cameroun puis a exercé à Bangui. Il n'est pas rentré en France depuis 15 ans et a délaissé son métier pour se lancer dans le coton comme agent d'une grosse compagnie. Inutile de dire qu'il a « bourlingué » dans tout l'Oubangui et le Tchad et il est le seul européen du lieu.

À l'exception du médecin capitaine R., tous sont de fervents chasseurs et la conversation tourne

autour de leurs exploits cynégétiques. Monsieur C. habite Goré, une des régions les plus giboyeuses de l'Oubangui et préserve avec jalousie cette zone favorisée. Il tempête contre les chasseurs d'occasion qui ne respectent ni les femelles, ni certaines antilopes devenues rares, bien que protégées par les règlements. Récemment, il a dénoncé et fait passer au tribunal deux sous-officiers qui s'étaient permis d'abattre des élans de Derby (espèce en

<sup>1</sup> Cours IP 1930-1931, puis moniteur (1934-1935) du même cours, Chef de laboratoire (1931 à 1933), puis Directeur (1935 à 1937 et de 1938 à 1940) de l'Institut Pasteur de Brazzaville.

<sup>2</sup> La région méridionale du Tchad est une vaste plaine fertile, inondable une partie de l'année et située au Sud-Ouest du Tchad. Elle est arrosée par les fleuves Logone et Chari qui prennent leur source en Centrafrique. Cette région bénéficie d'un climat tropical.

<sup>3</sup> Depuis 1960, le Logone est partagé en Logone Oriental avec Doba, chef-lieu du département et Goré, sous-préfecture, et Moundou, chef-lieu du Logone Occidental.

voie de disparition). Monsieur C. est une vraie « figure coloniale » : gros, ventru et ne manquant pas d'esprit. C'est surtout un fin gourmet qui prépare lui-même sa cuisine, et qui nous a servi au dîner du pâté de poulet et du saucisson, véritables délices gastronomiques.

Avant le repas, nous étions allés au bord du fleuve avec une grande gaule pour pêcher. Le lieu est très poissonneux et j'ai vu des poissons énormes sauter hors de l'eau. L'un d'eux a fait perdre l'équilibre au commerçant qui a cependant réussi à en capturer un d'environ 5 kg.

Pendant ce temps, Monsieur P, brillant chasseur, avait tiré à la carabine un oiseau aux couleurs magnifiques que j'ai donné à un Africain pour le dépecer et le conserver, mais qui, par la suite, a disparu avec l'oiseau.

Après le dîner, notre hôte ayant déclaré que c'était une région à lions, nous sommes partis pour chasser aux phares et tenter d'en voir. Nous avons roulé environ 20 km, et avons seulement rencontré des engoulevants et quelques singes. Pendant ce temps, le chauffeur et le boy avaient découpé les gigots d'antilope en tranches et, repus de la tripaille et des abats les faisaient fumer au-dessus d'un feu de bois vert pour les conserver, car ils sont très friands de cette viande fumée. À 7h45, je quitte mon hôte. Le médecin capitaine R. et sa femme étaient déjà partis, me précédant afin de me recevoir.

## 1.2. DOBA<sup>4</sup>

La route est bonne, passant à travers petites forêts et savanes arbustives et j'arrive à **Doba** vers 9 heures. Le poste est en plaine, à proximité du fleuve, avec peu d'ombrages. Le climat est plutôt sec, le terrain argileux et les villages poussiéreux. Seule la case de l'administrateur est de construction récente.

La formation sanitaire comprend des bâtiments d'administration et de consultations, un laboratoire et le « magasin à vivres », dans un état lamentable, avec un sol en terre, même pas battue. Il y a un projet de construction dont les plans ont été réalisés par les services des travaux publics, mais l'implantation ne me paraît pas judicieuse. Les cases du personnel sont très médiocres, avec un sol non cimenté. Une hyposerie est prévue pour les sommeilleux avec 40 cases rondes assez correctes, mais elle abrite actuellement les malades de médecine générale, la formation médicale n'ayant pas de locaux d'hospitalisation. À 3 km se trouve une léproserie complètement en ruine.

Le médecin capitaine R. est assisté actuellement de 9 infirmiers dont 2 venus du Cameroun pour la campagne de vaccination antivariolique. Parmi eux, un seul sait lire et écrire ; ils savent faire quelques examens de selles, rechercher des trypanosomes à l'état frais, jamais après coloration ; le plus ancien était cuisinier et complètement illettré. Ils disposent de 4 microscopes assez usagés dont 1 à immersion, d'un Frigidaire et d'un *pick-up* *Chevrolet*, sans cabine, ni pare-brise. Le manque de médicaments est général. Le médecin visite la subdivision une fois par an, accompagné de trois infirmiers, chacun avec son microscope. Cela est très insuffisant, d'après le confrère lui-même. Pendant le premier trimestre de l'année, il n'y a pas de tournée possible car les indigènes se déplacent constamment pour le marché du

coton. À ces marchés ne viennent ni les enfants, ni les vieillards. C'est aussi la période de la méningite cérébrospinale. D'autre part, pendant la saison des pluies, de juin à la mi-octobre les routes ne sont plus praticables.

Je déjeune chez le docteur et madame R. et consacre l'après-midi à rédiger mes notes puis rends visite à l'agronome qui fait l'intérim de l'administrateur, avant de quitter ces lieux en fin d'après midi. Nous franchissons le fleuve par le bac situé à la sortie du poste et nous nous dirigeons vers Moundou.

La route de Doba à Moundou est plate, assez bonne, avec de nombreux passages en tôle ondulée. Le chauffeur va à une allure vertigineuse. Le compteur dépasse souvent les 100 km/heure. J'ai beau le tempérer, il lâche le pied de l'accélérateur, pour recommencer, de plus belle, quelques instants après. Nous traversons les villages à une vitesse effrayante ; je me contracte et, à maintes reprises, voudrais le faire arrêter, mais à quoi bon ? La nuit va bientôt arriver et je ne serai guère avancé. Nous avons fait les 98 km jusqu'à **Moundou** à une allure record pour une camionnette de ce genre. Nous sommes arrivés à 18 heures pile au deuxième bac pour traverser le Logone. Je pousse un soupir de soulagement à ma descente de voiture.

## 1.3. MOUNDOU (chef-lieu du département du Logone qui compte 370.000 habitants<sup>5</sup>).

Dès mon arrivée, le médecin commandant A. m'accompagne pour visiter la formation qui est très correcte. Mon travail est terminé en début de soirée et nous nous rendons chez le chef du département où nous sommes invités à dîner. J'ai la grande surprise de me trouver en face d'un camarade avec lequel j'ai joué au football dans le même club à Bordeaux. Il faisait alors sa médecine, puis a quitté la faculté pour bifurquer vers l'administration coloniale. Joie de se retrouver, après 23 ans, en pleine brousse tchadienne, échange de souvenirs communs, dîner agréable et conversation nocturne sur la terrasse de la maison récemment construite. Celle-ci est extrêmement vaste, bien conçue, bien meublée et très confortable. Je loge dans une case de passage très convenable.

La formation sanitaire comprend un dispensaire très correct, cinq salles d'hospitalisation dans un bâtiment en bon état, une maternité de trois pièces où naissent 20 à 25 enfants par mois, une pharmacie d'assez bonne qualité mais mal approvisionnée et un magasin. Rien n'est prévu pour les Européens pourtant assez nombreux dans la région. Les cases du personnel sont correctes, avec l'eau courante et une fosse septique ; seules quelques réparations et un crépissage seraient nécessaires. À 3 km se trouve une hyposerie avec un bâtiment de traitement et quatre cases neuves en briques cuites. Plus loin, au bord du fleuve, une léproserie provisoire est installée dans un bâtiment correct.

Le médecin commandant est assisté par un sous-officier et 16 infirmiers africains, dont quelques-uns sont capables de faire le dépistage de la trypanosomiase ou de l'assistance médicale. Trois matrones assistent les femmes enceintes à la maternité. Ils disposent de 3 microscopes à immersion en bon état, d'un Frigidaire, et d'un *pick-up* *Dodge* sans pièces de rechange.

<sup>4</sup> En 1945, Doba était un district de Moundou, dans le Logone.

<sup>5</sup> Depuis 1960, Moundou est le chef-lieu du Logone occidental.

Le médecin commandant, très fatigué, ne fait pratiquement plus de tournées depuis son affectation à Moundou ; il devrait être rapatrié sanitaire.

De Moundou dépendent également **Kelo, Laï et Baibokoum**<sup>6</sup>.

En 1944, 748 nouveaux cas de **trypanosomiase** ont été dépistés ; dont 473 lors des tournées, les autres malades étant venus d'eux-mêmes à la formation. Les localités de Doba et Moundou sont les plus touchées. Les difficultés de dépistage tiennent à la localisation des populations sur les deux rives du fleuve Logone, car les mêmes ethnies, les mêmes familles habitent sur les deux rives et passent facilement de l'une à l'autre lors des contrôles. Tous les sommeilleux viennent se faire traiter au centre. La **lèpre** serait fréquente mais le diagnostic se fait seulement sur les taches cutanées sans examen microscopique. La **syphilis** serait en augmentation à cause de la nomadisation. La **bilharziose**, surtout vésicale, existe sur les rives du Logone. La **variole** sévit partout sauf à Baibokoum. À Doba, 204 cas ont été reconnus au cours du premier trimestre 1945 ; l'épidémie continue, mais il n'y a pas de plan de vaccination. La **méningite cérébrospinale** existe surtout sous forme sporadique et, chose curieuse, les cas sont constatés toute l'année ; pas de cas constatés chez les vaccinés, bien que le médecin du poste n'ait pas d'opinion sur l'efficacité de la vaccination. Il n'y a aucune statistique concernant le **pian, la tuberculose ou le paludisme**.

Monsieur B. et son adjoint Monsieur E., que j'ai connu comme équipier du C.A.B. à Brazzaville, viennent me rejoindre. Pendant que nous discutons, je demande au boy de placer les bagages dans la camionnette. Mais le chauffeur n'est pas là, alors que nous devrions avoir quitté Moundou depuis longtemps. À son arrivée, le chauffeur tremble et me fait une drôle d'impression. Nous partons mais bientôt, nous nous retrouvons au milieu du village et je me rends compte qu'il n'y a pas de route. Je fais stopper le véhicule et interroge un habitant qui confirme que nous faisons fausse route. Avec brusquerie, le chauffeur fait monter ce dernier et lui demande de nous piloter. Il démarre brutalement, tourne autour des cases et reprend bientôt la route. À la sortie du village, il dépose le guide. Le cuisinier qui nous accompagne déclare alors avoir oublié dans la case de passage une partie de mes bagages. Je descends pour avoir des explications. Sans attendre, le chauffeur fait demi-tour et retourne vers la case pour récupérer le matériel. Pendant ce temps, j'admire la seule note gaie de ce poste : de très beaux flamboyants en fleurs, au ton rouge vif. Le boy me propose d'acheter 3 oignons pour 5 francs, mais je refuse. Le chauffeur revient alors à vive allure, alors qu'il est en pleine agglomération et s'arrête sur un coup de frein brutal, soulevant un gros nuage de poussière. Ces constatations, son état d'énervement indubitable, le souvenir du trajet de la veille à une vitesse folle, me poussent à lui demander de me laisser conduire. C'est la première fois que cela m'arrive depuis Brazzaville ; je n'en ai nullement le désir, mais j'estime que les circonstances me permettent d'agir de la sorte.

Un peu plus loin, après un orage, le chauffeur reprit le volant. Alors que nous nous dirigeons vers Fort Archambault, le véhicule dérappa sur le sol boueux et fit un tonneau. Le chauffeur

fut malheureusement blessé (fracture complexe de la colonne lombaire).

#### 1.4. FORT ARCHAMBAULT, ACTUELLEMENT SARH

La ville de Fort Archambault est le chef-lieu du département du Moyen Chari<sup>7</sup>. La formation sanitaire est importante et ses bâtiments sont en bon état. Elle est dirigée par le médecin capitaine R., assisté du médecin lieutenant C. Son personnel se compose d'un sous-officier gestionnaire, d'un infirmier européen, d'un sous-officier pour les tournées de l'assistance médicale et l'hygiène urbaine, qui sont factices. On compte : - 17 infirmiers africains (dont 3 pour les tournées, et 2 actuellement à Brazzaville en stage de perfectionnement pour entrer dans le cadre secondaire) ; - 3 agents sanitaires d'hygiène- ; 4 infirmières - et 2 matrones. Le personnel est bien logé. Le matériel comprend 5 microscopes (3 en mauvais état sans vis micrométrique), 2 réfrigérateurs dont un seul est en état de marche, 1 fourgonnette ambulance et un *pick-up*, actuellement irréparable. Malheureusement, il n'y a ni crédits, ni mazout, mais seulement un peu d'huile de vidange. Pour toutes ces raisons, les tournées sont inexistantes et il n'y a pas eu de prospection réelle depuis 1942.

À 16 km, à **Kemassa**, se trouve une hyposerie en ruine ; elle héberge 15 trypanosomés et un infirmier à demeure sert de gardien. De Fort Archambault dépendent également : - à **Kouma** (ou **Kourma**), un dispensaire neuf en semi dur, très convenable, mais avec un sol en terre et très poussiéreux et 4 cases d'hospitalisation ; - à **Moïssala**, un dispensaire comparable au précédent où exerce le médecin lieutenant F. assisté de 5 infirmiers, (en principe destinés au bled) et d'une matrone. (Dans cette dernière localité, il y a un village de trypanosomés en très mauvais état, avec 65 sommeilleux en traitement, et un village de 200 lépreux). À **Kiabé** (ou **Kyabé**), un petit dispensaire en ruine - et, enfin, à Gourdi un dispensaire en construction. Un infirmier y est actuellement mais il ne traite que le pian.

Sauf à Fort Archambault, le personnel africain est très mal logé. Une case est en construction à Kouma, destinée à un médecin dont la présence ne s'impose nullement. Elle pourrait servir de case de passage lorsque le médecin fait sa tournée dans la région.

La **trypanosomiase** touche particulièrement la région de Moïssala. La **lèpre** est beaucoup plus importante que ne l'indique le nombre de cas dépistés car jamais aucun recensement n'a été effectué, la majorité des cas diagnostiqués provenant de la subdivision de Moïssala. Le **pian** est présent partout, avec, en 1944, 1.220 malades, tous traités au bismuth. Le nombre de cas de **syphilis** paraît à peu près stable. Le nombre de cas de **bilharzioses** traitées ne reflète pas l'importance de l'endémie, qui serait très importante ; elles sont toutes vésicales, et on n'a pas constaté de formes intestinales. Le **paludisme** serait fréquent, surtout chez les Européens, mais aucune enquête n'a été entreprise. La **méningite cérébrospinale** existe, mais surtout sous forme de cas sporadiques ; la vaccination apporterait des résultats tangibles car, en 1944, sur plus de 50 élèves vaccinés correctement il y eut un seul cas non mortel. Pour la **variole**, 35 cas ont été déclarés en 1944, mais il n'y a pas de foyer d'infection.

<sup>6</sup> Depuis 1960, Baibokoum dépend de Doba, dans le Logone Oriental ; en revanche, Laï est devenue la préfecture du Tandjilé et Kélo, la sous-préfecture.

<sup>7</sup> 175.000 habitants dont 172 européens et 102 civils.

2. OUBANGUI-CHARI

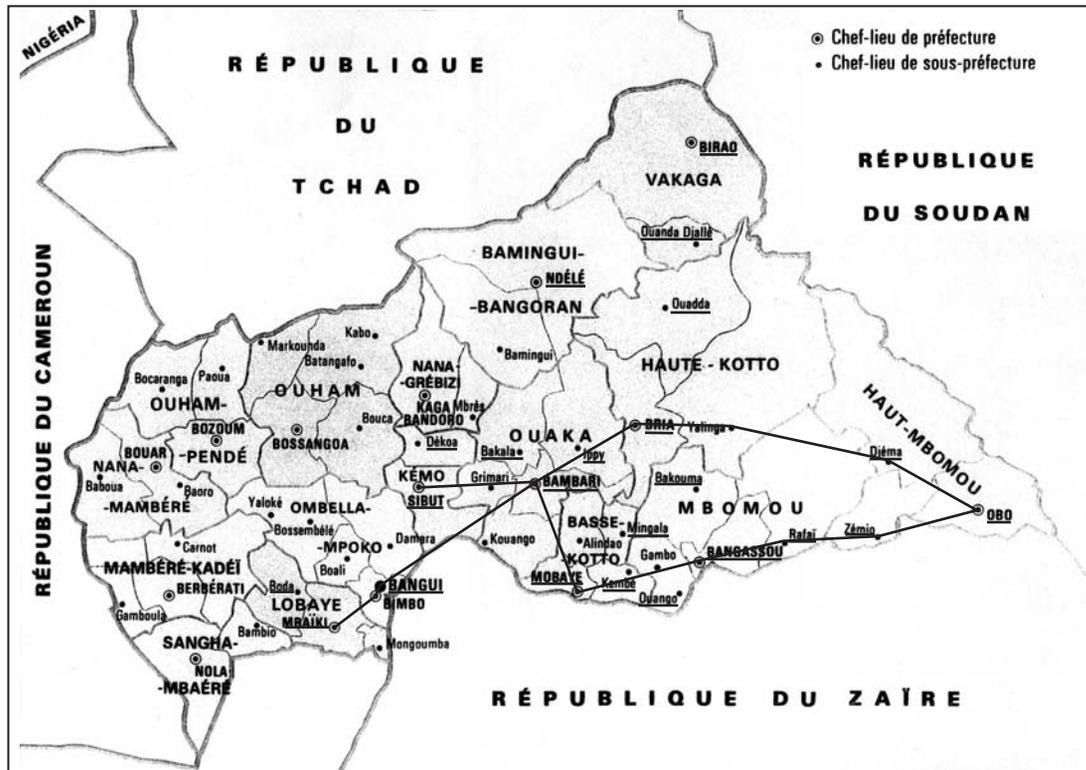


Figure II. République Centrafricaine<sup>8</sup>. Les villes citées sont soulignées et le trajet emprunté par le Dr G. SALEUN est matérialisé par un trait noir (Site web : <http://www.sangonet.com/actualiteC15ms03-organis-polit/Centracarte-rappel-ms03.html>). Carte administrative IGN 1990

2.1. FORT SIBUT (SIBUT)

La ville de Sibut, est le chef-lieu du département du Kemo-Gabingui, qui compte 104.400 habitants. La formation sanitaire<sup>9</sup> comprend un dispensaire standard, avec une salle d'opération ridicule, et une grande maternité. Les cases d'hospitalisation sont défectueuses (10 autres doivent être construites), le magasin est en assez mauvais état et un bâtiment abrite la pharmacie, le laboratoire et le magasin. Alors que le chef de département possède un « palais », l'habitation du médecin est en assez mauvais état, mais une nouvelle case sera installée sur le piton.

Le médecin capitaine R. est aidé par 2 infirmiers titulaires et un stagiaire, un agent d'hygiène et 4 matrones. Le matériel est dans l'ensemble suffisant (4 microscopes, 1 pick-up...) mais les médicaments manquent.

À Fort Sibut se trouve également : un centre du sommeil hébergeant 120 trypanosomés et une léproserie accueillant 40 lépreux.

Diverses autres formations sanitaires sont répertoriées dans le département. Elles sont constituées par un dispensaire de 1 à 5 pièces, à Crampel, NDélé, Dekoa, Pessel, Djoukou et Yagh-mangha, 1 maternité (à Crampel et Dekoa) et 1 à 4 cases d'hospitalisation<sup>10</sup>. Elles sont administrées par un excellent médecin (à Crampel), 1 sergent chef infirmier (à NDélé). Elles manquent de personnel à Yamanga et de matériel (pas de boîte de chirurgie

d'urgence à Crampel). Le confrère africain constate une forte mortalité infantile, particulièrement à Crampel. Elle est due aux affections pulmonaires et intestinales. De plus, les jeunes enfants feraient souvent des conjonctivites qui les rendent aveugles.

À NDélé, ma formation est dans un état lamentable. J'ai donné des conseils pour réguler le cours du marigot et les travaux à réaliser. Le sergent chef infirmier est secondé par 3 infirmiers. Le chef de subdivision n'obligeant pas les indigènes à faire de cultures vivrières, leur alimentation est nettement insuffisante et la production annuelle déficitaire : très peu de manioc, surtout du mil mais à la récolte les indigènes s'em-

pressent de faire beaucoup de bière sans se soucier de réserves, pas de viande, la chasse est formellement interdite, poisson fumé fabriqué en très petite quantité.

Dans ce département, les tournées sont limitées, à la saison des pluies (juin à mi-octobre) en raison de l'absence de moyens de transport, mais également parce que l'administration a déclaré qu'il ne fallait prospecter qu'à cette saison, car le reste de l'année, les populations doivent récolter le caoutchouc.

La trypanosomiase sévit surtout dans la subdivision de Crampel et de Dekoa (10 primo-infections sur 113 cas nouveaux), dénotant l'insuffisance de la prospection et des contrôles. Cependant, les malades viennent facilement dans les hypnoseries et y restent toute la durée du traitement. De nombreux cas de **lèpre**, surtout au sud du département, avec des chiffres inférieurs à la réalité, puisqu'il n'y a pas de dépistage. Il n'y a pas de léproserie à Crampel et celle de Sibut est insuffisante. Le pian est très fréquent, comme la bilharziose (seulement intestinale).

2.2. BAMBARI

La ville de Bambari est le chef-lieu du département de la Ouaka-Katto, qui compte 127.000 habitants (dont 100 Européens), la moitié étant sédentaire. La formation sanitaire (consultations, bureau avec chambre et pharmacie) est neuve mais construite avec un matériau pauvre en ciment ; elle comporte 3 bâtiments d'hospitalisation et pas de maternité. Le sol est déjà plein de trous, la toiture a été faite en tôles de récupération, une partie de celle-ci est recouverte de paille ou de feuilles de palmier à défaut de tôles et enfin la véranda n'a pas de plafond. Ces

<sup>8</sup> L'Oubangui-Chari, ancien territoire de l'Afrique équatoriale française, constitue aujourd'hui la République Centrafricaine.

<sup>9</sup> NDLR. La description des formations sanitaires, largement documentée jusqu'ici, le comité de rédaction du Bulletin s'est permis de la résumer. Le texte original est à disposition au secrétariat.

<sup>10</sup> Les cases du personnel sont en briques cuites, sans ciment.

constructions n'ont pu être terminées que grâce à l'appui total du chef de département, monsieur B. qui a pris les crédits sur ceux des routes et autres budgets. Le personnel est constitué par le médecin capitaine B., le sous-officier européen C., 4 infirmiers africains, 4 matrones et 1 agent d'hygiène.

Le département est divisé en 5 secteurs de vaccination visités seulement lors d'une tournée annuelle. Ainsi, la population totale du département est visitée médicalement une fois tous les 5 ans. De plus, les rassemblements ne donnent que 60 à 70% des recensements.

Diverses formations sanitaires sont constituées par des dispensaires ou infirmeries construits en dur (Guniari, **Ippy**, Atong-Bakari) ou en matériaux locaux (**Bakala**) ou en pototo-poto (torchis) (**Konango**).

La **trypanosomiase** est peu importante, sauf dans la zone de Grimari-Kouango et vers Ippy (174 sommeilleux inscrits). Les malades se font soigner efficacement dans les infirmeries, où chaque semaine ils reçoivent leur injection après avoir parcouru 15 km en moyenne, car il n'y a pas d'hypnose dans le département. De nombreux **lépreux** (500) sont placés dans les léproseries existantes (à **Agoudou-Manga**, avec deux villages à moins d'un kilomètre du dispensaire) et à NDoro (350 lépreux). On estime à 200 ceux qui sont déclarés lors de tournées par le chef de village ou le chef de famille mais ceux qui présentent de simples taches se cachent et il n'y a pas de chaulmogra pour le traitement. Le **pian** très fréquent antérieurement, a presque disparu après traitement. La **bilharziose intestinale** est fréquente alors que la vésicale semble absente. La **rage** est endémique, avec une recrudescence en septembre, à la fin de la saison des pluies. Il y a eu une petite épidémie de **variole** (15 cas) sur Kouango en novembre 1944, avec 3 décès.

La population est sous-alimentée, avec une forte mortalité infantile. L'alimentation est faite presque exclusivement de manioc, avec très peu de viande (sauf dans le nord où l'on pratique la chasse) et peu de poisson (sauf le long de l'Oubangui). Depuis quelques temps, les ressources des habitants prospèrent : environ 180.000 têtes de bétail sont suivies, elles produisent du beurre en quantité.

### 2.3. MOBAYE<sup>11</sup>

La ville de Mobaye est le chef-lieu du département de la Kotto qui compte 109.300 habitants. La formation sanitaire bénéficie d'un dispensaire convenable, propre, très bien situé, avec une salle d'opération et des cases d'hospitalisation. Il est dirigé par le médecin commandant N., assisté de 2 infirmiers et 2 stagiaires. La case du médecin a une vue magnifique sur le MBomou. Neuf autres dispensaires avec des petites cases d'hospitalisation, ont été construits assez récemment (à **Almidao**, Polonda, Zangba, Manighe, **Mingala**, Zougmita, Dangbia, **Kembé** et Congbo). Il y a une hypnose et une léproserie à Congbo. Ils sont tenus par une douzaine d'infirmiers et 5 matrones. Les conditions d'hébergement des infirmiers sont excellentes, sauf à Kembé. Malheureusement, tous ces dispensaires manquent de matériel et il n'y a pas de véhicule du service de santé.

La **trypanosomiase** sévit le long du fleuve (700 cas répertoriés avec 15 nouveaux cas en 1944) ; la **lèpre** est fréquente

mais non recensée ainsi que le **pian** (13.000 cas par an) et les **pneumococcies**. Il y a eu de rares cas de **variole** mais pas de **méningite cérébrospinale**. Le risque de contamination **amarile** venant du Congo belge limitrophe doit être surveillé, des cas suspects auraient été signalés.

La **syphilis**, la **tuberculose**, ne semblent pas importantes ; les avortements sont nombreux à l'est de Mobaye, l'alcoolisme très fréquent.

### 2.4. BANGASSOU

La ville de Bangassou est le chef-lieu du département du Bas-MBomou, qui compte 91.700 habitants. La formation sanitaire, en très bon état, est composée de pavillons de consultations, d'hospitalisation et d'une maternité. Le médecin capitaine V. est assisté d'un adjudant infirmier européen, de 10 infirmiers africains, d'une infirmière et de 4 matrones. Le matériel est suffisant et les tournées effectuées par le médecin accompagné de 2 infirmiers se font une fois par an.

Il n'y a ni hypnose (car peu de trypanosomiase), ni léproserie. Cependant, le projet d'organiser une très vaste colonie de lépreux sur la plantation agricole Jallat, actuellement délaissée, est évoqué. Le père P., lépreux, rencontré à Fort Sibut accepterait de gérer la colonie. Située au confluent de M'Buri et de la Ganga, cette concession de 400 hectares environ possède une plantation de palmiers à huile, une de caféiers (mais les plants d'excelsea sont atteints par une maladie), une d'ananas et des cultures vivrières. Ce projet pourrait être intéressant ; malheureusement la population souffre d'un alcoolisme généralisé et la prostitution se pratique à très grande échelle. Les femmes ne désirent pas d'enfant, sauf ceux de sexe féminin, source de revenus et se font avorter. Six autres dispensaires tenus par des infirmiers sont implantés à **Ouango**, **Bakouma**, **Gambo**, Madva-zouma, Vougba, Bamiga.

La **trypanosomiase** est fréquente (403 anciens malades non suivis inscrits et 72 nouveaux cas en 1944) avec un petit foyer à Fodé, mais seulement 50% de la population est recensée. La **lèpre** est très importante (1.500 malades environ dépistés sur 40.000 personnes visitées). Quatre-vingt huit malades sont traités dans un petit centre à 4 km de Bangassou. Le **pian** est très fréquent ainsi que la **bilharziose intestinale** et l'**ankylostomiase**. La **rage** est présente. À cause de la proximité du Congo belge, il faut rester vigilant vis-à-vis de la **fièvre jaune**. La «fièvre des boubous» qui rappelle aussi bien la fièvre jaune que la spirochètose ou le typhus, sévirait surtout chez les habitants du Kolto. Elle aurait un certain rapport avec les feux de brousse et la chasse aux rats qui seraient mangés à cette occasion. L'alcoolisme fait des ravages.

### 2.5. ZÉMIO

La ville de Zémio<sup>12</sup>, est le chef-lieu du département du Haut MBomou (32.000 habitants) et dispose d'un dispensaire très médiocre, avec une salle d'opération inutilisable et six cases rondes (d'hébergement plus que d'hospitalisation). Le médecin lieutenant B., tout juste arrivé, est secondé par 1 sous-officier infirmier, 4 infirmiers, 1 matrone et 1 agent d'hygiène. La case du médecin (anciennement celle de l'administrateur) possède une terrasse et un jardin bien tracé, sur la pente qui va vers le fleuve.

<sup>11</sup> À la frontière avec la République démocratique du Congo.

<sup>12</sup> Également à la frontière avec la République démocratique du Congo.

L'hypnoserie de Zémio est mal située et en très mauvais état, alors que la léproserie, à 3 km environ, a des cases de type local mais convenables. À **Rafa**, **Obo** et **Djemah** des infirmeries dispensaires en mauvais état sont tenus par des infirmiers. Le pays Zendé (Obo) aurait mauvaise réputation, car les Africains craignent d'être empoisonnés par les « locaux » ; cette pratique serait est « assez » courante...

Du point de vue démographique, les *ethnies du bas M'Bomou* représentent 50% de la population, avec un pourcentage d'enfants de moins de 5 ans de 16% ; la fécondité est de 2,81% et la stérilité de 15% : la mortalité infantile est surtout élevée dans les premiers jours de la vie, car il n'est pas pratiqué de ligature du cordon, entraînant hémorragies ou anémies graves ; les enfants naissent petits (2 à 2,5 kg). Les femmes sont rachitiques, ont des lordoses fréquentes et présentent souvent une inertie utérine lors de la délivrance. La mortalité est également élevée à partir de la deuxième année. Quand les enfants marchent, ils ont froid puisqu'ils ne sont plus protégés par la chaleur maternelle, mangent ce qu'ils peuvent et ont des diarrhées et entérites fréquentes et sont souvent atteints de paludisme. Les avortements sont fréquents, provoqués par des infusions d'écorces de manguier ! La prostitution se pratique à grande échelle, entraînant urétrites et salpingites blennoragiques, ainsi que stérilité. L'alimentation est à base de manioc, avec très peu de viande ou de poisson, le maïs ne servant qu'à la production d'alcool.

En revanche, l'ethnie Yakoma, qui ne représente que 12% de la population totale, est très prolifique, avec 44% d'enfants, bien que le taux de stérilité soit aussi élevé. Du fait d'une alimentation plus abondante et variée, les enfants naissent plus gros et plus forts et la mortalité infantile n'est que de 15%. Il y a moins de prostitution car la dot des femmes est plus élevée.

Dans cette région du Haut M'Bomou, en particulier à Obo, la culture du caoutchouc est prédominante et exigée par l'administrateur local, entraînant un manque cruel de cultures vivrières et une grande sous-alimentation de la population.

Il n'y a aucune prospection, ni pour la lèpre, ni pour la maladie du sommeil.

## 2.6. BRIA

La ville de Bria (26.900 habitants), chef-lieu du département de la Haute-Kotto, a une infirmerie en bon état, avec sept cases d'hospitalisation et un magasin dévoré par les termites. Le médecin capitaine C. y est affecté, assisté de trois infirmiers, d'un stagiaire et d'une matrone. Cinq autres dispensaires en matériaux du pays, sont tenus chacun par un infirmier : **Yalinga** (distant de 170 km), **Ouadda** (de 220 km), **Birao** (de 300 km), **Ouanda-Djallé** et à Banguya. Il n'a pas d'hypnoserie et seulement cinq paillotes de lépreux à Bria, malgré la fréquence de cette affection. Les tournées d'inspection sont exceptionnelles et n'intéressent pas le médecin.

Le diagnostic de la **trypanosomiase**, fait sur goutte épaisse, dépend de la personne qui l'interprète. La **syphilis**, la **lèpre** et l'**ankylostomiase** sont fréquentes. Il y a peu de bilharziose.

Ici encore, l'alcoolisme sévit, il y a peu d'enfants. L'alimentation vivrière est très insuffisante, à base presque exclusivement de manioc alors que le terrain est favorable à la culture, peu de viande et de poisson.

## 2.7. BANGUI

Bangui est le chef-lieu du département de l'Ombella-Poko, qui compte 91.000 habitants<sup>13</sup>.

Un vaste projet d'urbanisation est en cours de réalisation. Il a débuté par le déplacement des villages africains qui ont été refoulés sur les routes convergeant vers Bangui. Cependant, il n'y a pas eu d'obligation de construire les cases en semi dur et selon un tracé pré-établi. Les terrains évacués par ces populations ont été lotis et acquis par des européens qui doivent procéder aux travaux d'assainissement. Le village en dur des Africains plus nantis est dans la ville elle-même. Des travaux de drainage seraient nécessaires, ainsi que des équipes affectées au service d'hygiène de la ville.

Le degré d'infestation par la trypanosomiase est le suivant :

Ouham : 7.000 cas	Haute-Kotto : 165
Haute-Sangha : 6.800	Haut-M'Bomou : 117
Kemo-Gribingui : 2.167	Ouaka : 119
Ombella-Poto : 1.008	Basse-Kotto : 86
Lobaye : 314	Ouham-Pendé : 34

## 2.8. BAÏKI (MBAÏKI)

La ville de Baïki est le chef-lieu du département de la Lobaye avec 57.300 habitants. Le dispensaire, très mal entretenu, comprend six cases d'hospitalisation en dur, un magasin neuf en matériaux du pays, et une maternité défectueuse. Le médecin commandant T. est assisté par 8 infirmiers, 3 stagiaires et 1 microscopiste, 1 infirmière et 2 matrones. Le matériel est très pauvre, sauf 2 micros à immersion en bon état. Les médicaments sont rares et il n'existe pas de colorant, comme dans la majorité des postes. Il n'y pas de moyen de transport et les tournées se font en tipoye<sup>14</sup> : il faut six mois et demi pour faire le tour du secteur.

De plus, il y a un dispensaire à Mouyoumba, à **Boda**, et à NGotto avec ou non des cases d'hospitalisation, ainsi qu'une hypnoserie à Baïki et à NGotto, mais pas de léproserie.

La trypanosomiase est fréquente dans le sud et le sud-est du département. La lèpre serait surtout caractérisée par des taches achromiques sans mutilations. Le pian, la syphilis, la bilharziose intestinale seraient fréquentes. Sept cas de tuberculose auraient été découverts en 1944.

L'alimentation est constituée essentiellement par le manioc et quelques bananes. Il y a très peu de viande ou de poisson, sauf à Mayomba et MPoto. Le département produit un peu de coton et du caoutchouc. Une compagnie, la SAFA, s'est installée pour réaliser une plantation d'hévéas, à 25 km au sud-ouest de Baïki. Une formation sanitaire moderne est prévue pour ses travailleurs, actuellement au nombre de 1.000, nourris par la société qui fait venir spécialement du bétail du Tchad. Voilà un exemple qui paraît unique dans le nord de la colonie.

*La relation de voyage concernant cette première tournée s'arrête là et nous ignorons par quel moyen de transport mon père revint à Brazzaville, j'ose espérer qu'il a pu prendre un avion. En effet, la distance mesurée « à vol d'oiseau » sur une carte est de 265 km au Tchad et de 2.747 km en Oubangui-Chari (Jean-Paul SALEUN).*

<sup>13</sup> Le Dr SALEUN ne s'attarde pas sur la description des installations et des moyens humains et en matériel.

<sup>14</sup> Tipoye : sorte de chaise à porteurs utilisée à l'époque coloniale.

## AUTOUR DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2008 À LAUSANNE (SUISSE)

Alain CHIPPAUX

Notre Assemblée générale 2008 s'est tenue en Suisse, à Lausanne, pour honorer la mémoire de notre grand Ancien, le Docteur Alexandre YERSIN, qui naquit en 1863 près de la capitale du Canton de Vaud. Elle se déroula dans les lieux où il passa son enfance et où il effectua ses études secondaires. Les organisateurs, en particulier notre Président, le Docteur Michel DUBOS, et notre ami le Docteur Edmond LERESCHE, se sont efforcés de prévoir des visites et des manifestations évoquant sa personnalité et permettant de mieux connaître l'environnement de sa jeunesse. La participation de représentants du Gouvernement et du Parlement vaudois, d'autorités municipales, de responsables de l'Université et de membres de la « famille YERSIN », ainsi que le choix des sites, ont donné au programme d'activités un caractère tour à tour officiel, scientifique, culturel, émouvant ou très convivial.

### VENDREDI 3 OCTOBRE

#### L'EPFL : UN CAMPUS AU CŒUR DE L'EUROPE

Visite à l'École polytechnique fédérale de Lausanne (EPFL) : accueil par le Professeur Francis-Luc PERRET, qui nous souhaite la bienvenue et nous présente le grand et imposant établissement dont il est le vice-président. L'EPFL trouve ses origines dans l'École Spéciale de la Suisse Française, fondée à Lausanne en 1853 et inspirée de l'École Centrale de Paris. Après avoir plusieurs fois changé de nom, l'institution acquiert, en 1969, le statut fédéral, au même titre que l'École polytechnique fédérale de Zurich. Les premiers édifices du nouveau campus implanté sur 57 hectares ont été inaugurés en 1978 et les travaux d'aménagement se poursuivent encore. Cent millions de francs suisses (CHF) ont été consacrés à construire un nouveau bâtiment, expansion de celui des Sciences de la vie, qui entrera en service en 2009. Six mille cinq cents étudiants suivent l'enseignement de 245 professeurs, secondés par 4.070 personnes ; le budget annuel, fédéral, est de 490 millions de CHF auquel s'ajoutent 180 millions de CHF de financements extérieurs. Le lendemain de notre visite, les portes de l'EPFL ont été ouvertes au grand public pour qu'il prenne conscience de son importance et de sa modernité.

Les missions de l'EPFL sont triples : enseignement pour la formation des futurs scientifiques, ingénieurs et architectes, recherche fondamentale et transfert de technologies. Les priorités de recherche sont notamment les Sciences de la vie, les Microtechniques et Nanosciences, le Système urbain et la mobilité, l'Énergie, les Sciences de l'information, l'Optique et l'Informatique.

L'organisation est orthogonale ; plusieurs entités se partagent les disciplines enseignées en donnant la priorité au croisement des connaissances. En 2002, les 12 départements existants font place à 4 grandes facultés trans-disciplinaires dirigées par des doyens : Environnement naturel, architectural et construit, Informatique et communication, Sciences de la vie, Sciences et techniques de l'ingénieur. La Faculté des Sciences de la vie est créée ainsi que le Collège des Humanités et celui du Management de la technologie. Durant la même période, se met en place un programme de coopération liant l'EPFL aux Universités de Lausanne et de Genève avec création de 2 pôles d'envergure internationale : l'un en Génomique fonctionnelle, l'autre en Sciences humaines et sociales. Un pôle scientifique lémanique autour de la Santé et des Sciences de la vie associe l'EPFL, la Faculté de biologie et médecine, l'Institut de recherches sur le

cancer (ISREC) et l'Université de Genève. Le curriculum est compatible avec les accords de Bologne<sup>1</sup>. Depuis octobre 2003, sortent des « bachelors » (BS) ; le master (MS) existe depuis octobre 2004 et on peut entreprendre, depuis janvier 2003, des études doctorales ainsi que le master exécutif (EM) et le master en sciences avancées (MAS). Le nombre de doctorants a atteint 1.500 en 2006 et plus de 250 thèses sont soutenues chaque année. Tous les étudiants de l'EPFL suivent un enseignement en Sciences humaines et sociales « afin que tout projet polytechnique s'inscrive dans un contexte social, humaniste, éthique et économique ». L'originalité dont se flatte l'EPFL touche le recrutement qui s'internationalise de plus en plus : on rencontre sur le campus 110 nationalités. Les étudiants viennent du monde entier (sauf de l'Afrique sub-saharienne semble-t-il ?) et on peut distinguer neuf groupes de pays d'origine : Suisse (40 %), Union européenne, Europe de l'Est, Amérique du Nord, Amérique latine, Afrique du Nord, Proche Orient, Asie orientale et Australie.

L'innovation est de règle : quelques succès récents sont à signaler, concernant notamment les « incubateurs » : plus de 10 entreprises sont créées chaque année. Une autre caractéristique est le partenariat avec l'industrie privée, Nestlé entre autres.

L'infrastructure de logements est en cours de développement ; 32 millions de CHF ont été consacrés à 116 chambres de 16m<sup>2</sup> « 3 étoiles » destinées aux étudiants et aux hôtes académiques. Des passages souterrains sont mis en place pour éviter aux piétons de traverser les routes. Un centre de sport et santé complète les installations. La future grande bibliothèque sera inaugurée en 2010 et c'est un projet japonais qui a été retenu, bien qu'il soit le plus hardi avec un arc très plat, d'une portée de 90m avec une hauteur de 1/16<sup>e</sup> de cette portée (alors qu'en principe, on ne descend pas au-dessous de 1/12<sup>e</sup>) ; le bâtiment sera couvert de surfaces vitrées et comportera deux étages. Un centre de congrès, rencontres et services, pour 3.000 personnes, sera prochainement mis en chantier. Enfin, le quartier de l'innovation, qui comprend 8 bâtiments, entrepris en 2008, sera achevé en 2011.

Le Pr F.L. PERRET nous confie ensuite au Professeur Stewart T. COLE, précédemment chercheur à l'Institut Pasteur et maintenant Directeur de l'Institut d'Infectiologie, au sein de la Faculté des Sciences de la vie. Il nous fait visiter les laboratoires

<sup>1</sup> Les accords de Bologne sont issus d'une déclaration commune des ministres européens de l'éducation, signée à Bologne le 19 juin 1999, pour harmoniser les études supérieures dans les 27 pays signataires (Union européenne, plus la Suisse et la Norvège), par la mise en place de systèmes de diplômes lisibles et comparables, de *cursus* avant et après la licence, de crédits et d'évaluation de la qualité (Source : Google).

de cet Institut qui se trouve au carrefour des domaines scientifiques : sciences de base, sciences de l'ingénieur, sciences sociales et humaines. Transdisciplinarité, flexibilité, interfaces et synergie en sont les maîtres mots. La Faculté des Sciences de la vie, en pleine expansion depuis sa fondation en 2002, développe 4 thèmes de recherche : Cancer et développement, Neurosciences, Maladies infectieuses, Génie biologique et biotechnologies ; les sciences de la vie rencontrent en effet constamment les biotechnologies : protéomique, criblage biomoléculaire à haut débit, génomique, bio-informatique, imagerie microscopique... Une équipe de l'INSERM sera accueillie l'an prochain.

L'association recherche (diagnostic, traitement et prévention) - enseignement est constante. L'activité de la Faculté des sciences de la vie prend en compte les différents aspects de la « vie » des microorganismes infectieux depuis l'infection de l'organisme, humain en l'occurrence, jusqu'à l'extension de l'infection dans la population. Les thèmes de recherche sont multiples : tuberculose, VIH, hépatite B, paludisme, influenza, maladies diarrhéiques, microbiologie cellulaire, pathologie génétique, immunologie, vaccins, diagnostic, thérapeutique. Les sujets de recherches sont soumis aux Autorités compétentes ; il n'y a pas d'interdiction de sujets particuliers mais une incitation légitime vers le choix des axes retenus.

L'infrastructure des laboratoires et leur équipement sont ultra modernes : il existe deux laboratoires de sécurité de niveau P3 (pour les aérosols et les produits sanguins), une animalerie de niveau A3, une plateforme de criblage biomoléculaire (avec possibilité d'utiliser un P3) et l'accès à de nombreuses plateformes technologiques.

Une conférence du Docteur Sophie MAGNET (ancienne élève du Professeur Patrice COURVALIN à l'Institut Pasteur) intitulée « *Vers de nouveaux agents antituberculeux* » termine notre visite à l'Ecole polytechnique fédérale de Lausanne, que nous quittons très admiratifs et impressionnés.

En fin d'après-midi, nous sommes reçus, à la **villa Mon-Repos**, par la Municipalité de Lausanne représentée par le Conseiller Jean-Christophe BOURQUIN qui, accompagné d'un huissier en tenue d'apparat, nous fait les honneurs de cette résidence luxueuse, nichée au fond d'un grand parc paysager (Photo I).



**Photo I :** Accueil à l'entrée de la Villa Mon-Repos par M. Jean-Christophe BOURQUIN, Conseiller Municipal à Lausanne, accompagné d'un huissier (Coll. J. DUBOS)

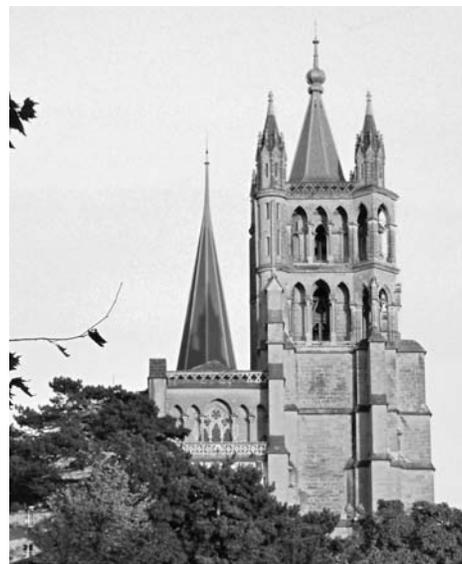
Dans son allocution de bienvenue, notre hôte retrace l'historique de cette demeure où VOLTAIRE fit représenter plusieurs pièces de théâtre lors de ses séjours à Lausanne entre 1755 et 1759. C'est aussi dans cette maison que s'installa le baron Pierre de COUBERTIN dès 1922 et qu'il créa, en 1924, le premier Musée olympique. La villa est aujourd'hui propriété de la ville de Lausanne qui y reçoit ses « visiteurs de marque ». Cocktail raffiné dans des salons richement meublés et décorés ; signature du Livre d'Or.

**SAMEDI 4 OCTOBRE**

Pendant que se déroule notre Assemblée générale, accompagnantes et accompagnants effectuent une visite guidée de la ville de Lausanne dont un récit, même succinct, déborderait très largement le cadre du présent compte rendu. Nous ne saurions toutefois manquer d'en citer les temps forts : le Palais de Rumine, la Place de la Palud avec sa charmante Fontaine de la Justice (Photo II) et l'Hôtel de Ville, les pittoresques Escaliers du Marché, l'imposant château Saint-Maire (siège du Gouvernement cantonal), l'église Saint-François et surtout la cathédrale Notre-Dame de Lausanne qui est considérée comme le plus bel édifice gothique de Suisse (Photo III).



**Photo II :** Lausanne : fontaine de la Justice (Coll. P. DUC-GOIRAN)



**Photo III :** Cathédrale Notre-Dame de Lausanne (Coll. B. BRISOU)

À l'issue de cette visite, le groupe nous rejoint au **Centre hospitalier universitaire vaudois** (CHUV) où vient de s'achever l'Assemblée générale tenue dans l'« auditorio » Alexandre Yersin.

Nous sommes alors accueillis par le Doyen de la Faculté de biologie et médecine, le **Professeur Patrick FRANCIOLI**, qui nous présente son établissement.

Dans le cadre de la réorganisation des universités de l'axe lémanique, l'Université de Lausanne, qui comptait précédemment une Faculté des Sciences et une Faculté de Médecine, s'est livrée en 2003 à une profonde restructuration. Les sciences de base (mathématiques, chimie...) ont été regroupées à l'EPFL, la pharmacie est allée à Genève et la biologie (biologie fondamentale, animale et végétale) a été rattachée à la Faculté de Médecine pour constituer une entité nouvelle, la Faculté de biologie et médecine.

Elle comprend plus de 2.000 étudiants et un cadre enseignant de 220 personnes. L'enseignement est dispensé dans plusieurs centres : à Dorigny, au CHUV et au Centre de cancérologie et d'enseignement, à Epalinges.

Elle entretient des liens étroits avec l'Université et l'EPFL.

**Conférence du Professeur Vincent BARRAS**, médecin et historien, présenté par le Professeur Jacques BILLE, Médecin-chef de l'Institut de microbiologie. Le Pr. J. BILLE nous a apporté un soutien déterminant dans l'organisation de cette matinée, qu'il s'agisse de l'accueil par les autorités de la Faculté et du CHUV, ou des moyens généreusement mis à notre disposition.

Le Pr BARRAS est originaire du Valais ; il fit ses études de médecine et de lettres à Genève et s'est ensuite spécialisé en histoire de la médecine et des sciences à la Sorbonne et à Londres. Il est actuellement directeur de l'Institut romand d'histoire de la médecine à Lausanne.

V. BARRAS a choisi de nous présenter *Alexandre YERSIN (1863-1943) dans l'histoire de la médecine*. Il y occupe en effet une place cruciale et la bibliographie qui le concerne est très riche, en particulier le « fonds Alexandre Yersin » déposé à l'Institut Pasteur à Paris et les Archives historiques de Lausanne.

Dans un exposé abondamment illustré, le conférencier expose les différentes étapes de la formation médicale d'Alexandre YERSIN, son parcours étonnant de l'Institut Pasteur (Paris) au Vietnam, ses réalisations majeures, sa personnalité et son rôle dans l'expansion mondiale des nouvelles connaissances en microbiologie à l'aube du XX<sup>e</sup> s. Alexandre YERSIN doit être considéré comme un pionnier et une figure emblématique de la « médecine coloniale ».

Le Docteur LERESCHE nous transmet ensuite les excuses de Madame la Conseillère d'État Anne-Catherine LYON, Ministre de la formation, de la jeunesse et de la culture : empêchée par ses hautes fonctions de venir nous rejoindre comme il était prévu, elle est représentée par Madame Sylviane KLEIN, Préfète du District de Lausanne. Notre ami le Dr LERESCHE nous explique que le Préfet, dont le rôle est variable selon les cantons, est un héritage napoléonien ; il représente l'autorité exécutive, le Conseil d'État, tandis que la seconde chambre, le Grand Conseil, a le rôle législatif ; le bicamérisme assure ainsi l'équilibre à tous les niveaux.

### Allocution de Madame la Préfète du District de Lausanne

Mme Sylviane KLEIN rend un hommage tout particulier à l'Institut Pasteur, à son rayonnement de par le monde, à son fondateur et à l'éthique qui a imprégné des générations de chercheurs formés à son école, « loin des chapelles fermées de la recherche ». Son message complète ensuite la conférence de V. BARRAS en rappelant que le pasteurien Alexandre YERSIN, originaire du Canton de Vaud et qui termina sa « carrière officielle » comme médecin-colonel des troupes coloniales françaises, fait partie de la cohorte de médecins vaudois illustres, comme Samuel-Auguste TISSOT<sup>2</sup>, le microbiologiste Victor MORAX<sup>3</sup> ou l'ophtalmologiste Jules GONIN<sup>4</sup>.

Le Président Michel DUBOS conclut la matinée en évoquant l'esprit pasteurien que sut si bien incarner Alexandre YERSIN. L'Institut Pasteur de Nha Trang, créé par sa seule volonté, était une application parfaite de l'Institut Pasteur à Paris : le petit laboratoire s'est très vite transformé en un important foyer de recherche fondamentale, de bactériologie pratique et d'enseignement. Il manifestait rigueur et persévérance dans toutes les tâches, générosité et partage du savoir au profit de l'homme, foi scientifique et désintéressement (il envoya à Émile ROUX de la pulpe bubonique pour que les recherches sur la peste se poursuivent dans des conditions meilleures que celles dont il disposait sur place). M. DUBOS mentionne également son besoin viscéral d'indépendance qui lui fit abandonner à plusieurs reprises une situation stable pour vivre l'« aventure », avant de mettre l'accent sur ses qualités d'humanisme.

Après un **Vin d'honneur** de très généreuse facture, offert par le CHUV dans ses locaux, départ en autocar à la découverte du **vignoble de Lavaux** qui domine le lac.

Arrêt à **Saint-Saphorin** ; visite guidée du village et de son **église**, sous la conduite de M. Martial GUEX, ancien conseiller municipal et ami d'Edmond LERESCHE. En 1520, l'évêque de Lausanne a fait construire l'église actuelle à la place de l'édifice précédent et l'a dédiée à Saint-Saphorin. En 1536, la Réforme est imposée mais les moines, qui cultivent la vigne du Domaine des Faverges, dépendance du Monastère de Hauterive (Fribourg), obtiennent que la messe puisse encore être célébrée à côté du culte réformé, jusqu'en 1560 ; quelques vitraux ont ainsi été conservés, tandis que l'orgue a été remanié plus récemment (1889). En 1969, l'église a été remise dans son état primitif ; contre un mur du fond, près d'un pilier, une pierre milliaire (Photo IV) est pieusement conservée. Les fouilles dans la crypte ont permis de découvrir des vestiges d'une villa gallo-romaine, relativement fréquents dans la région.

<sup>2</sup> Samuel-Auguste TISSOT (1728-1797) connut une notoriété extraordinaire et fut le médecin attitré de plusieurs personnalités de haut rang européennes dont le roi de Pologne. On a dit de lui qu'il fut « le médecin des princes et le prince des médecins ».

<sup>3</sup> Condisciple d'Alexandre YERSIN au collège de Morges, Victor MORAX (1866-1935) est élève, préparateur puis enseignant du cours de Microbiologie de l'Institut Pasteur. De 1892 à 1903, il conduit diverses recherches et découvre, en 1894, l'agent spécifique d'une forme de conjonctivite subaiguë, le diplobacille de Morax.

<sup>4</sup> Jules GONIN (1870-1935) est l'un des pionniers de l'« ignipuncture », première méthode de chirurgie ophtalmique réussie pour le traitement du décollement de la rétine.



**Photo IV : Pierre milliaire à l'intérieur de l'église de Saint-Saphorin (Coll. P. DUC-GOIRAN).**

Le village est au milieu du **Vignoble de Lavaux** : sur un sol de moraine argilo-calcaire souvent riche en gravier, s'étirent (sur 5 communes) 435 ha de vignes en terrasses et coteaux. Le vignoble comprend 8 appellations parmi lesquelles Dezaley, Calamin, Epresses et Saint-Saphorin. L'appellation Saint-Saphorin recouvre plusieurs crus, dont un vin rouge (gamay, 7% du total) ; il y a aussi du pinot (12%) mais le cépage blanc chasselas domine (78%). Ce sont des moines venant de

Cîteaux qui ont défriché la région au VIII-IX<sup>e</sup> s. et y ont apporté les premiers cépages. La ville de Lausanne gère encore aujourd'hui 35 ha de vigne, dont les appellations Dezaley et Saint-Saphorin, qui appartenaient autrefois à l'évêché. Quarante vignerons et encaveurs produisent des vins corsés et fruités et le Vignoble de Lavaux est inscrit sur la liste du Patrimoine mondial de l'UNESCO depuis juillet 2007 : il est soumis, en contrepartie, à un entretien très complexe et à de multiples contraintes. Nous pouvons en apprécier la très grande qualité au cours d'une collation rustique qui nous est offerte au **Caveau des vignerons de Saint-Saphorin**. Edmond LERESCHE et son épouse ont eu la délicatesse d'amener un phonographe à pavillon et nous régaleront de disques du poète chansonnier vaudois très célèbre du début du XX<sup>e</sup> s., Jean VILLARD dit GILLES qui vécut longtemps à Saint-Saphorin, jusqu'à sa mort en 1982 (Photo V). Bien restaurés et charmés par cet intermède original,



**Photo V : Caveau des Vignerons de Saint-Saphorin : Edmond LERESCHE installe sur son phonographe des disques de Jean VILLARD dit GILLES (Coll. J. DUBOS)**

l'autocar nous conduit en haut de la colline, au milieu des vignes, où l'on jouit d'une vue unique sur les coteaux et le lac. Nous redescendons, traversons Vevey, au bord du lac, riche de musées et de monuments anciens, en particulier le temple Saint-Martin qui date du XII<sup>e</sup> s. et dont certaines parties d'époque ont été conservées. Près de là, La-Tour-de-Peilz, jumelée à la ville d'Ornans-Courbet, où le peintre franc-comtois communard est venu terminer ses jours après 1871. On passe ensuite à Montreux et on parvient à la résidence des comtes et ducs de Savoie, à Chillon, au bord du lac.

**Visite guidée du château de Chillon.**

Le château-fort de Chillon date du XI ou XII<sup>e</sup> s. (Photo VI). Il a été construit sur un îlot rocheux au bord du lac Léman pour commander le passage entre le nord et le sud de l'Europe. Son histoire est marquée par trois grandes périodes : la période savoyarde jusqu'en 1536, la période bernoise de 1536 à 1798 et la période vaudoise depuis cette date. Le canton de Vaud en devint propriétaire en 1803, lors de la création du canton.



**Photo VI : Château de Chillon (Coll. P.E. LAGNEAU)**

La restauration, commencée à la fin du XIX<sup>e</sup> s., se poursuit encore aujourd'hui. Un pont qui surplombe une petite marina, relie le château à la rive. Passée l'entrée, nous traversons une première cour qui était entourée des services du château (Photo VII) et nous descendons dans les caves, aux voûtes de style gothique ; c'est la partie la plus ancienne du château, située au bord du lac. Les deux premières salles servaient de magasin et d'abri pour la garnison ; on y gardait aussi les biens, confisqués, des personnes qui n'avaient pas pu régler le montant des taxes. On traverse ensuite la prison et la poterne donnant sur le lac et qui servait à décharger les marchandises ou, éventuellement, à s'enfuir, comme en 1536, lors de la prise du château par les Bernois. Une grande salle fait suite. C'est là que fut gardé prisonnier du duc de Savoie au XVI<sup>e</sup> s., François de BONIVARD qui voulait introduire la Réforme à Genève. Il y croupit jusqu'à sa libération par les Bernois et doit sa célébrité à Lord BYRON qui, en 1816, raconta sa captivité dans le poème *The Prisoner of Chillon* et en fit un mythe, car le château s'intégrait parfaitement à l'esthétique romantique. Il inspira plusieurs tableaux, dont un d'Eugène DELACROIX. Une plaque, posée en mai 1924, à l'occa-

sion du centenaire de la mort du poète, commémore son passage à Chillon, également marqué par des graffiti qu'il laissa sur un mur lors de sa visite du château devenu le monument le plus populaire de Suisse.



*Photo VII : Château de Chillon : une des cours intérieures (Coll. P.E. LAGNEAU)*

À l'étage supérieur, se trouve une grande salle avec fenêtres sur le lac, en face d'une cheminée monumentale. Les pièces suivantes servaient de résidence privée à la Maison de Savoie : chambres à coucher, petit salon, latrines à deux places, salle de bains avec une petite cheminée et un tub.

La plus grande salle, ou salle des armoiries, située au-dessus des appartements privés, était une salle de réception ; elle a conservé la cheminée et le plafond à caissons du XV<sup>e</sup> s. Aux murs, des tapisseries décorées d'animaux mythiques et sauvages et de personnages. La frise polychrome est ornée des armoiries des baillis bernois qui résidèrent au château durant plus de deux siècles.

Dans les différentes pièces, ont été réunies de très riches collections de meubles d'époque, ruraux ou de prestige, de tous les styles, coffres de voyage ou utilisés par le peuple pour garder les biens à l'abri, tables, sièges, armoires et buffets.

**Dîner de gala** dans le salon privé « Jean-Pascal Delamuraz » du LAUSANNE PALACE & SPA.

## DIMANCHE 5 OCTOBRE

Départ de Lausanne pour une matinée-pèlerinage à la maison natale d'Alexandre YERSIN et dans la ville de sa jeunesse.

Le Docteur Louis GOLAY, pédiatre retraité, ancien Conseiller municipal et ancien Président de l'Association pour la sauvegarde du patrimoine de Morges, nous rejoint à Morges et nous guidera toute la matinée. Se joignent également à notre groupe onze membres de la « famille Yersin », descendants de Franck, le frère aîné d'Alexandre, et invités à s'associer à l'hommage rendu à leur arrière-grand-oncle. La famille était originaire de Rougemont, dans l'ancienne Haute Gruyère (Canton de Vaud depuis sa création en 1803). L'arrière-grand-père d'Alexandre, Benjamin YERSIN, a épousé Suzanne SAUVIN. Ils ont eu une seule fille, Françoise. Celle-ci, fille mère, chassée de la maison familiale ouvre une mercerie à Morges ; son fils Jean, Marc, Alexandre YERSIN, né le 5 avril 1825, licencié ès-sciences de la faculté

de Genève, devient maître enseignant au collège d'Aubonne, puis à celui de Morges. Entomologiste autodidacte mais passionné, il étudiait les sauterelles et autres orthoptères ; sa collection d'insectes, devenue célèbre, figure au Musée de Genève. En décembre 1858, il épouse Fanny MOSCHELL, descendante d'une famille protestante française qui avait quitté le Gard au moment des Dragonnades sous Louis XIV.

Nous nous arrêtons dans le fond du vallon où coule l'Aubonne, à la **poudrerie de La Vaux**, située sur la commune d'Aubonne. Poudrerie cantonale au début du XVII<sup>e</sup> s., transformée en poudrerie fédérale en 1853 par le Général DUFOUR, qui la confia à Jean, Marc, Alexandre YERSIN, avec le titre d'Intendant des Poudres de la Suisse française. On y fabriquait le charbon de bois qui, associé au salpêtre et au soufre, donnait la poudre noire, dont la production était de 60 tonnes par an. À l'entrée de la cour, se trouve un petit mortier qui servait aux essais de fabrication (Photo VIII). La poudrerie, qui comprenait bureaux et maison d'habitation, a été privatisée en 1997, comme Poudrerie d'Aubonne SA. Actuellement, les États-Unis sont les premiers clients, puis la Scandinavie ; la Suisse ne venant plus qu'en troisième position.



*Photo VIII : Poudrerie de La Vaux : local de fabrication du charbon de bois et mortier d'essais (Coll. B. BRISOU)*

Trois enfants naquirent de l'union d'Alexandre avec Fanny : Emilie en 1861, Franck en 1862 et John, Emile, Alexandre, à qui nous rendons hommage aujourd'hui, le 28 septembre 1863, trois semaines après la mort de son père des suites d'un ictere (ou d'une attaque d'apoplexie ?). En 1994, une plaque commémorative fut apposée à l'entrée de la poudrerie par le Pr PERRIN, Doyen de la faculté de médecine de Lausanne, lors de la commémoration du centenaire de la découverte du bacille de la peste. À la mort de son mari, Fanny YERSIN avait 22 ans, trois jeunes enfants à charge, et dut quitter la maison de fonction, reprise par l'administration des Poudres. Elle acheta à Morges, rue de Lausanne, la « maison des Figuiers » et y ouvrit un pensionnat de jeunes filles.

**Visite de la ville de Morges** sous la conduite du Docteur Louis GOLAY.

Le site de Morges a été occupé depuis l'âge de bronze mais en fait, la ville fut fondée au XIII<sup>e</sup> s. Elle a appartenu à la Franche

Comté puis à la Savoie, jusqu'en 1536 où elle fut envahie par les Bernois. Le peintre flamand BRUEGEL y est passé en se rendant à Rome et y a composé un tableau.

Le château de Morges est un palais savoyard devenu musée militaire vaudois (Photo IX). Il présente l'originalité d'avoir sa cour d'honneur au premier étage ! Nous parcourons la ville, ceinturée par des remparts aujourd'hui enfouis sous les maisons, dont la plupart ont des façades du XVIII<sup>e</sup> s. Morges était ville d'étape et prélevait des péages qui ont cessé avec l'arrivée du chemin de fer. Le collège où YERSIN fit ses études a été remplacé par un nouveau bâtiment mais on a conservé les caves !. Nous marquons une halte rue de Lausanne, face au numéro 11 qu'occupe une petite maison à deux étages considérée par l'Association pour la Sauvegarde de Morges comme la maison d'enfance d'Alexandre YERSIN, rehaussée ultérieurement d'un étage dans sa partie centrale. Selon d'autres avis, le pensionnat de la « maison des Figuiers » aurait disparu.



*Photo IX : Château de Morges (Coll. P. DUC-GOIRAN)*

Faisant un angle avec la rue de Lausanne, l'hôtel de police était un pensionnat, comme celui qu'avait ouvert la mère d'Alexandre. Sur le côté, un petit appentis en bois dont l'un des piliers porte une plaque indiquant « **rue Dr. Yersin** » (Photo X) ; c'est l'endroit choisi pour déposer une gerbe en hommage de l'AAEIP au Dr YERSIN, en présence des membres de sa famille, de Madame la Syndique de Morges, Nuria GORRITE, et de plusieurs représentants de la presse morgienne. Après une brève allocution de notre Président qui « salue la mémoire d'un savant, d'un homme de science éclectique mais surtout d'un médecin philanthrope », Madame la Syndique nous accueille au **Bou-teiller communal**. Il s'agit d'une cave sous l'hôtel de police, salle voûtée réservée aux hôtes de marque que reçoit la ville. Dans son discours, notre hôtesse rappelle qu'en 1994, la ville de Morges avait organisé une exposition à l'occasion du centenaire de la découverte du bacille de la peste par YERSIN et qu'au mois d'août dernier, Monsieur Pascal COUCHEPIN, Président de la Confédération, offrait un buste d'Alexandre YERSIN aux autorités vietnamiennes. Elle rend ensuite hommage à notre association pour le devoir de mémoire qu'elle accomplit à Morges et souhaite « que l'esprit de YERSIN inspire les nouvelles générations ».



*Photo X : Morges : dépôt d'une gerbe, en présence d'arrière petits-neveux d'Alexandre YERSIN (Coll. B. BRISOU)*

Edmond LERESCHE exprime la reconnaissance de l'AAEIP à Madame Nuria GORRITE qui a tenu à nous accueillir malgré les charges de son double mandat politique de syndique (maire, présidente) de Morges et de Députée au Grand Conseil Vaudois. Il regrette que « de nombreux morgiens ne sachent rien ou trop peu du Dr YERSIN, le plus illustre de leurs concitoyens », lacune que n'a pas comblé l'exposition « Docteur YERSIN, l'aventure et la science » de 1994 au Musée Alexis Forel. Après avoir mis à notre disposition plusieurs documents et coupures de presse relatant l'événement, notre ami rappelle que la manifestation avait bénéficié du soutien de la Société d'étudiants Stella Valdensis<sup>5</sup> dans laquelle YERSIN entra en 1883 sous le « vulgo » « OZONE<sup>6</sup> » et dont il reçut le « Ruban d'honneur » en 1927. Il raconte enfin une série d'anecdotes pour illustrer combien le Docteur YERSIN, bien qu'ayant choisi de vivre au Vietnam, était resté marqué par Morges et profondément attaché à sa mère et à sa soeur Emilie.

M. Eric BASTARDOT, dont le grand-père était le fils de Franck YERSIN, se fait alors le porte-parole des membres de la « famille YERSIN » en exprimant leurs remerciements d'avoir été associés à ces journées (plusieurs d'entre eux étaient présents la veille au CHUV). Certains ont apporté des albums de photos, pour la plupart inédites, que nous regardons avec respect et une grande émotion.

Après un déjeuner au restaurant du Musée olympique de Lausanne, **visite guidée du Musée olympique**.

Siège du Comité international olympique (CIO) depuis 1915 et capitale olympique depuis 1994, Lausanne abrite le seul musée olympique au monde. Inauguré en 1993 et rénové en 2001, ce musée, situé en bordure du lac, est l'un des plus fréquentés de Suisse. Le bâtiment, aux lignes sobres, est inspiré d'un temple grec : marbre blanc et esplanade bordée d'une rangée de 8 colonnes (Photo XI). D'immenses tentures et de nombreuses lanternes rouges rappellent de façon ostentatoire que les Jeux Olympiques 2008 se sont déroulés en Chine... Le rez-de-chaus-

<sup>5</sup> Stella Valdensis est une association d'étudiants de l'Université de Lausanne et de l'EPFL, qui a été créée en 1857. Elle regroupe des étudiantes et des étudiants de toutes les facultés de ces deux entités, qui se retrouvent régulièrement pour des activités diverses dans un cadre apolitique, areligieux et indépendant.

<sup>6</sup> Ce « vulgo » fut attribué à Alexandre YERSIN en allusion à l'exposé « Les orages » qu'il prononça lors de son admission dans la Société.

sée est consacré en grande partie à l'histoire du Mouvement olympique ; la Grèce antique y tient une place de choix. En étage, une exposition permanente présente les exploits des grands champions, ainsi que les objets et les équipements qu'ils ont offerts au Musée.



Photo XI : Lausanne : entrée du Musée Olympique (Coll. B. BRISOU)

L'après-midi s'achève par une promenade dans le Parc du Musée planté de belles essences, dont plusieurs spécimens centenaires, et orné de nombreuses sculptures immortalisant les exploits de grands sportifs en action (Photo XII). Nous empruntons le chemin sinueux qui descend en pente douce jusqu'au lac et savourons, une fois encore, de magnifiques points de vue sur le Léman et les Alpes savoyardes en arrière-plan.



Photo XII : Lausanne : une des sculptures de grands sportifs en action, dans le parc du Musée Olympique (Coll. B. BRISOU)

L'autocar nous attend au bord du lac ; il conduira la plupart d'entre nous à la gare, tandis que d'autres prolongeront leur séjour à Lausanne. Mais avant de nous séparer, c'est avec une émotion sincère que chacun exprime sa profonde reconnaissance à Edmond et Danielle LERESCHE grâce à qui nous venons de vivre trois journées exceptionnelles qui laisseront à tous l'excellent souvenir d'une réussite complète.

#### Références bibliographiques :

- Anonyme : *Bulletin de l'Association pour la Sauvegarde de Morges*, Sept. 2007, n° 49, p. 11
- Ensemble d'auteurs - Alexandre YERSIN et la peste ; *Rev. Méd. Suisse Romande*, mai 1994, **14**, 5, 383-457
- MOLLARET HH & BROSSOLLET J. Alexandre YERSIN, un pasteurien en Indochine, 1993, Belin éd., 380 pages
- [http://fr.wikipedia.org/wiki/Samuel Auguste Tissot](http://fr.wikipedia.org/wiki/Samuel_Auguste_Tissot)
- [http://fr.wikipedia.org/wiki/Jules Gonin](http://fr.wikipedia.org/wiki/Jules_Gonin)
- <http://fr.pasteur.fr/infosci/archives/mor0.html>
- Ensemble d'auteurs : Ecole polytechnique fédérale de Lausanne – Portrait. EPFL éd., 2005, 34 pages
- <http://www.stella-valdensis.com/presentation/historique.html>
- Ensemble d'auteurs – Lausanne et le Léman. Guides Gallimard, 240 pages

**L'auteur adresse ses vifs remerciements à Michel DUBOS et Edmond LERESCHE qui ont bien voulu relire et compléter le texte.**

## VIE DE L'ASSOCIATION

### I. COMMÉMORATION DU CINQUANTENAIRE DE NOTRE BULLETIN

#### Hommage à nos Maîtres

Honorer le cinquantenaire d'une institution comme notre Bulletin, c'est l'occasion de se féliciter de sa durée, fondée sur l'intérêt qu'ont manifesté ses lecteurs, à la qualité et à la diversité des articles et de leurs auteurs.

C'est aussi affirmer que la Commission éditoriale portera tous ses efforts pour assurer sa pérennité en maintenant la qualité, tout en l'adaptant à l'évolution des idées, des connaissances et des nouveaux moyens d'information et de communication.

Enfin, c'est un instant d'arrêt privilégié dans le temps pour rechercher dans les premiers numéros les traces vivantes de nos souvenirs pasteurien et les hommages rendus à nos maîtres.

C'est ainsi que, dans le numéro 1 (p. 7-8) du Bulletin, le lecteur pourra lire les lignes consacrées à l'« Hommage rendu à Monsieur DUMAS » par les membres de l'Association, lorsque, étant nommé Chef de service honoraire à l'Institut Pasteur, il a quitté la direction des Cours.

A cette occasion, une souscription qui a remporté beaucoup de succès avait été ouverte et permis l'acquisition d'un objet de collection : un légumier d'argent d'époque Directoire, choisi en fonction du goût du récipiendaire. Ce cadeau lui fut remis le 16 octobre 1958 par les membres du Bureau de l'AAEIP au cours

d'une cérémonie tout intime rehaussée par la présence de la Direction de l'Institut Pasteur.

Une lettre de remerciements du Professeur DUMAS fut communiquée au cours de l'Assemblée générale de l'Association. Monsieur DUMAS cite les noms de ses prestigieux « maîtres et conseillers (E. ROUX, L. MARTIN, M. NICOLLE, LOISEAU, A. PETIT) et salue la qualité de ses successeurs (THIBAUT et Madame et Monsieur PIECHAUD) : « Vous voulez bien m'exprimer votre reconnaissance pour l'enseignement que j'ai donné ici pendant de longues années. C'est moi qui devrais vous remercier, car travailler avec la jeunesse dont PASTEUR disait qu'elle est « vivante et aimante » constitue le meilleur moyen de conserver le courage et l'enthousiasme nécessaires pour continuer à accomplir la tâche de chaque jour »...

• Beaucoup d'entre nous pourront également se remémorer que l'Académie des Sciences a attribué, à cette époque, l'un de ses prix à Pierre LÉPINE pour ses travaux sur le vaccin de la poliomyélite et à François JACOB, ainsi qu'à notre cher et regretté collègue Elie WOLLMAN pour leurs travaux sur les processus sexuels chez les bactéries (Bulletin n° 4, p. 117, « famille pastorienne »).

Jean-Claude KRZYWKOWSKI

### 2. VIE DES COMMISSIONS

#### 2.1. ENTRAIDE

**2.1.1. recherche d'emploi senior, même à temps partiel, dans les domaines suivants : Médical / Scientifique / Associatif / Humanitaire.**

Diplômée de l'université Paris VI et de l'Institut Pasteur à Paris et de Lille ayant accumulé plus de 30 ans d'expérience scientifique et pédagogique à l'université d'Oran (Algérie). Enseignement (immunologie et immuno-génétique), encadrement d'étudiants (Thèse 3e cycle & Thèses d'Etat) ; directrice de Recherche (immuno-génétique de pathologies auto-immunes, diabète) et recherche de marqueurs candidats à l'infarctus du myocarde. Expert scientifique, conseil & évaluation (suivi de programmes & projets scientifiques), études et validation cliniques.

**2.1.2. Scientifique, plus de 10 ans d'expérience en R & D dans mise au point, production, contrôle, application et aspects réglementaires des produits biologiques** de lutte contre les insectes et maladies des plantes, souhaite mettre compétences et motivation au service société désirant se développer à l'échelle européenne.

**2.1.3. 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.

**2.1.4. 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.

#### 2.2. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 7 avril 2009, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association (dont un boursier de l'Association) :

- M. ABDELLI Mehdi, docteur vétérinaire de nationalité algérienne, cours « Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque » (2009),
- Mme BENAÏTREAU Delphine, scientifique, cours « Analyse des génomes » (2006),
- Mme ELMERICH Claudine, scientifique, stage unité de Physiologie cellulaire (1969-1970),
- M. MONTAGUTELLI Xavier, docteur vétérinaire, cours « Biologie moléculaire de la cellule (1988) et Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur,
- Mme NGUON Nina, scientifique, cours « Biochimie des protéines » 2009,
- M. NHAM Toan, ingénieur de l'Ecole polytechnique, cours « Microbiologie générale » (2008) et stage unité des Yersinia (2008-2009),
- Mme STEIMES Jacqueline, docteur en Pharmacie, cours « Microbiologie » (1964).

### 3. LA VIE DE LA SECTION BRÉSIL

La **Section Brésil** de l'AAEIP que préside notre collègue Sylvio Celso GONÇALVES DA COSTA s'est réunie le 19 décembre 2008 à l'Institut Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) de Rio de Janeiro. À

cette occasion, Tânia ZAVERUCHA DO VALLE, post-doctorante de nationalité brésilienne actuellement en stage à l'Institut Pasteur dans l'unité de Génétique Fonctionnelle de la Souris dirigée par le

Professeur Jean-Jacques PANTHIER, a présenté l'état d'avancement des recherches qu'elle conduit sur le virus de la fièvre de la Vallée du Rift. Nous rapportons ci-dessous un résumé de sa communication.



Photo 1 : Tânia ZAVERUCHA DO VALLE pendant son exposé.

**Étude de la résistance/sensibilité à la Fièvre de la Vallée du Rift : une approche de la génétique quantitative dans le modèle murin<sup>1</sup>.**

Le virus de la fièvre de la Vallée du Rift (FVR) a été découvert en 1931 au cours d'une enquête sur une épizootie touchant les ovins d'une ferme de la vallée du Rift au Kenya. Des flambées épidémiques ont été signalées en Afrique du

Nord et en Afrique sub-saharienne, mais c'est en 1997-1998 que s'est produite une épidémie majeure au Kenya, en Somalie et en Tanzanie et, en septembre 2000, des cas de FVR ont été observés au Yémen et en Arabie Saoudite. La présence du virus de la FVR en 2007-2008 à Mayotte est attestée. Les changements dans la distribution géographique de la FVR observés au cours de la décennie passée suscitent des inquiétudes sur la possibilité de son extension à l'Afrique du Nord et à l'Europe. Cette zoonose, causée par un *Phlebovirus*, est transmise par de nombreuses espèces de moustiques, présentes dans le Maghreb. La FVR provoque des pertes économiques dévastatrices lorsqu'elle affecte les troupeaux de sociétés agricoles, causant des avortements et des mortalités chez les ruminants nouveau-nés. De plus, elle est responsable chez l'homme de méningo-encéphalites, ou de fièvres hémorragiques, avec des signes d'atteinte hépatique grave. Il n'existe pas de vaccin

à la sécurité et à l'efficacité avérées. On ne dispose pas d'agent antiviral efficace pour traiter les malades.

L'issue différente de la FVR dans les races africaines et européennes de ruminants, et les différentes formes de la maladie chez l'Homme suggèrent l'existence de facteurs génétiques contrôlant la sensibilité de l'hôte au virus. La découverte de mécanismes de défense de l'hôte déclenchant une réponse efficace et protectrice contre une infection par le virus de la FVR est un enjeu majeur en médecine humaine et vétérinaire. Le projet financé par l'ANR et conduit par l'Unité de Génétique fonctionnelle de la Souris, en collaboration avec l'Unité de Biologie Moléculaire des Bunyavirus, a pour but d'identifier les gènes responsables de la sensibilité à la FVR. L'infection expérimentale de plusieurs lignées consanguines de souris par le virus de la FVR a confirmé l'importance des facteurs génétiques de l'hôte dans le déterminisme de la résistance ou de la sensibilité. Un croisement effectué entre la lignée consanguine de laboratoire BALB/c (*Mus musculus domesticus*) et la lignée MBT/Pas (*Mus musculus musculus*) dérivée de progéniteurs sauvages récemment capturés dans la nature, présentant des sensibilités contrastées à la FVR, a démontré que l'extrême sensibilité des souris MBT/Pas est un caractère multigénique contrôlé par trois QTLs (*quantitative trait loci*).

Une analyse du transcriptome de fibroblastes d'embryons BALB/c et MBT/Pas non infectés ou infectés par le virus de la FVR est effectuée en collaboration avec le Centre Helmholtz pour les Maladies Infectieuses à Braunschweig (Allemagne) dans le cadre d'un Projet Transversal de Recherche (PTR) de l'Institut Pasteur. Cette analyse vise à identifier les gènes exprimés de façon différente dans les cellules MBT/Pas et BALB/c à la suite d'une infection par le pathogène.

**4. ILS NOUS ONT QUITTÉS**

● Monsieur **Jean-Pierre DÉSORMEAU-BEDOT**, Docteur Vétérinaire (cours IP 1973), décédé le 15 février 2009.

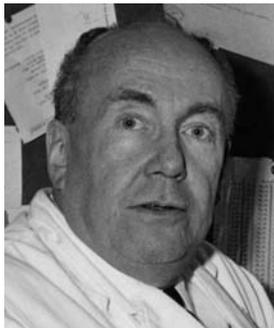
● En mémoire de Monsieur Jacques **THEBAULT** (1916-2008)

Après de brillantes études secondaires au Collège Sainte Barbe à Paris, il accomplit ses études de pharmacie à Paris, études au cours desquelles il rencontre sa femme Nicole MOUNEYRAT qui restera à ses côtés pendant toute sa carrière.

Diplômé en Juillet 1939, il soutient sa thèse de Docteur en Pharmacie en 1941 sur la recherche qualitative et quantitative des parasites dans les matières fécales. La méthodologie mise au point dans cette étude reste une référence en Parasitologie.

Après avoir travaillé à l'Institut Pasteur pendant la seconde guerre mondiale sur l'extraction de la pénicilline, il fonde un laboratoire d'analyses médicales à Choisy le Roi, laboratoire dont l'activité se poursuit à ce jour.

Élu à la Présidence de la section D de l'ordre des pharmaciens de 1961 à 1965, il consacrera beaucoup d'efforts à la défense et à l'organisation de la profession de biologiste au sein du Syndicat National des Directeurs de Laboratoire de Biologie Médicale et de la Fédération des Biologistes dont il deviendra le Président de 1968 à 1973. Dans ce cadre, il participe activement aux discussions conduisant à l'élaboration de la loi de 1975 sur l'exercice de



**Le docteur Jacques THÉBAULT.**  
Archives familiales

la biologie médicale.

Parallèlement à cette activité syndicale, il restera toujours profondément attaché à l'Institut Pasteur dont il assurera un temps la présidence de l'association des anciens élèves. Très influencé par l'enseignement de ses maîtres pasteurien, il s'implique dans la formation des biologistes et sera au côté de son confrère et ami, le Docteur GARNIER, l'un des piliers des Feuilles de Biologie Médicale.

À sa retraite, Jacques THÉBAULT aura la satisfaction de voir ses enfants prendre sa succession et restera attentif à l'évolution de la biologie médicale.

Docteur Jean THÉBAULT

C'est en 1985 que Monsieur Jacques THÉBAULT succède au Docteur Alain LEBLANC à la présidence de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur. Ses qualités d'ordre et de méthode, son souci d'une gestion saine, sa courtoisie et son amabilité ont été unanimement appréciées. Très attaché au maintien de « l'esprit de corps des anciens de la Maison de Pasteur », il a pleinement pris conscience de la nécessaire adaptation de notre Association aux mutations de l'enseignement à l'Institut Pasteur et, par voie de conséquence, au changement du profil des anciens élèves et donc de nos futurs membres. Il mérite toute notre reconnaissance pour l'activité qu'il a déployée au profit de notre Association jusqu'à ce que des problèmes de santé le contraignent à abandonner ses responsabilités de Président.

Docteur Michel DUBOS

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

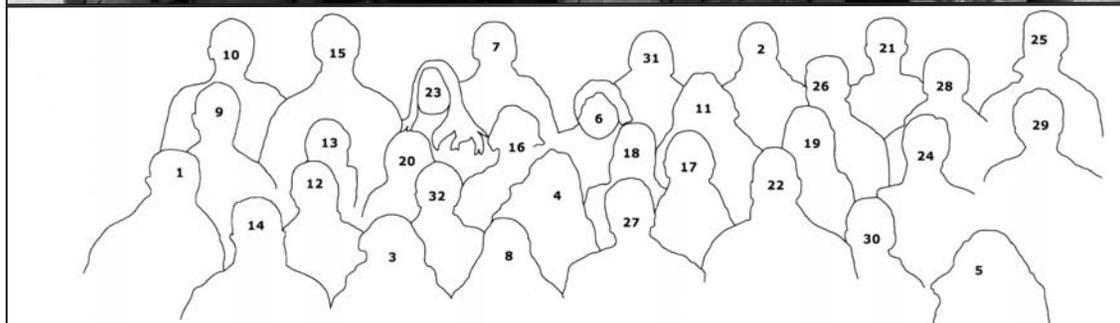
<sup>1</sup> Estudo da resistência/sensibilidade ao vírus da febre do Vale Rift: um abordagem de genética quantitativa no modelo murino.

**NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR**

**I. ENSEIGNEMENT**

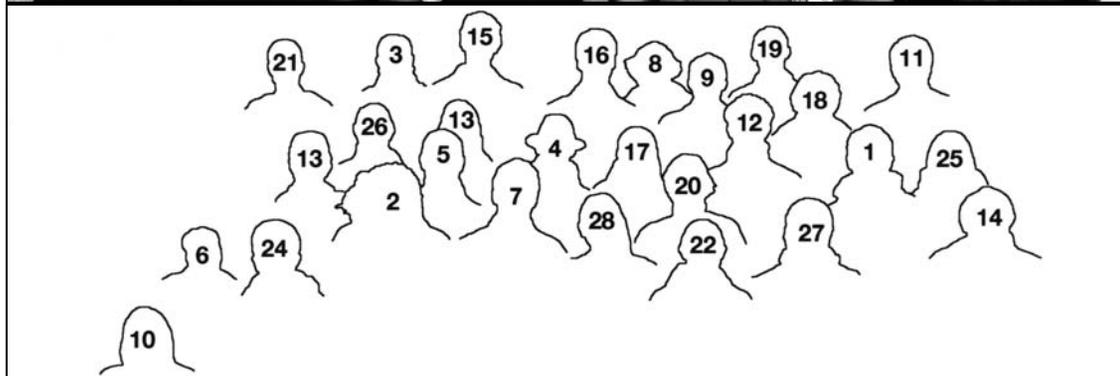
**I.1. LES ÉLÈVES**

**Cours « Immunologie approfondie »  
- 3 novembre au 20 décembre 2008 et du - 5 au 9 janvier 2009 -**



1. M. ALCOVER André (IP)
2. Mme ALMOUSSA Murielle (IP)
3. Mlle AZAR Hiba
4. Mlle BOHINEUST Armelle
5. Mlle BOURGEOIS Elvire (IP)
6. Mlle BOUSELHAM Myriam
7. M. CARPENTIER Maxime
8. Mlle CHABAUD Mélanie
9. M. CHOI Jougbum
10. M. DUNOGUE Bertrand
11. Mme FERCHIOU Asma
12. Mlle FLAMENT Héloïse
13. Mlle FORMAGLIO Pauline
14. M. FREITAS Antonio (IP)
15. M. GARRET Gauthier
16. Mme GOVINDIN Mariannick (IP)
17. M. HUETZ François (IP)
18. Mlle KHAALI Wafa
19. Mlle LANZAROTTI Nina
20. Mlle LARGETEAU Quitterie
21. M. LICATA Fabrice
22. M. MACIEL DA SILVA Bosc
23. Mlle MAC DANIEL Laura
24. Mlle MELKI Isabelle
25. M. MICHOT Jean-Marie
26. M. PARIENTE Benjamin
27. M. RAZAKANDRAINIBE R
28. M. REGENT Alexis
29. M. REMARK Romain
30. Mlle SCHILTE Clémentine (IP)
31. Mme SERVAIS Christine (IP)
32. Mlle VERA Gabriella

**Cours « Analyse des génomes »  
- 17 novembre - 12 décembre 2008 -**



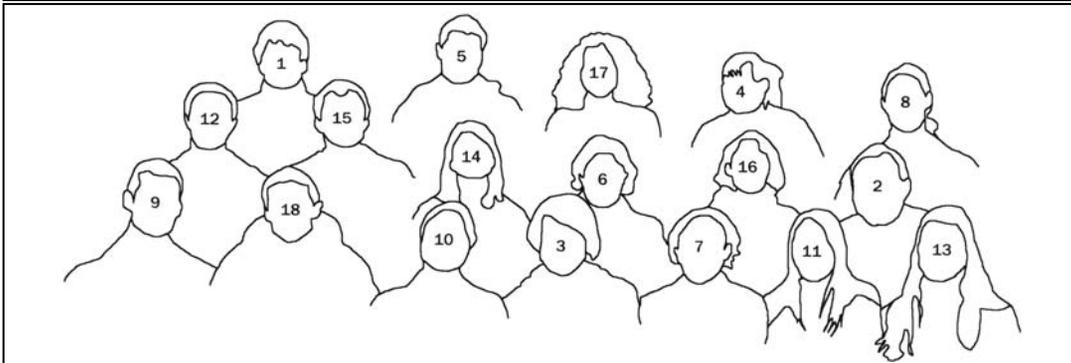
1. M. AUTEBERT Julien
2. M. BOGREAU Hervé
3. M. BOUHOUCHE Khaled (Enseignant)
4. M. BUCHER Thomas
5. M. CHAMBON Pascal
6. Mlle CHAUVÉ Laëtitia
7. M. CHEESEMAN Kevin
8. M. COHEN Jean (Enseignant)
9. M. DUJON Bernard (I.P.) (Absent)
10. M. FERNANDEZ Guillaume
11. M. FERRACCI Jonathan
12. M. FRANGEUL Lionel (I.P.)
13. M. GEORGES Adrien
14. Mme GRIBALDO Simonetta (Enseignant)
15. Mlle KALOGEROPOULOS Odile (I.P.)
16. M. MARTENS Andrew
17. Mlle MEZANGES Xavier
18. M. MICHOT Caroline
19. M. OBADIA Benjamin
20. M. RICHARD Guy-Franck (Enseignant)
21. Mme ROCANCOURT Murielle (I.P.)
22. M. RUSNIOK Christophe (Enseignant)
23. Mme SEGUY Edwige
24. Mlle STAMBOLYLSKA Rayna
25. Mme SPERLING Linda (Enseignant)
26. Mlle THIERRY Agnès (Enseignant)
27. Mlle TRONCHET Cécile (Enseignant)
28. Mlle VIEIRA Jacqueline
29. Mlle ZIVOJNOVIC Marija

**Cours « Biochimie des protéines »**

- 12 janvier - 13 février 2009 -



1. M. BETTON Jean-Michel (I.P)
2. M. CHAFFOTTE Alain (I.P)
3. Mlle DIARRA DIT KONTE Nana
4. Mme FAYOLLE Corinne (I.P)
5. M. FLUSIN Olivier
6. Mme GOVINDIN Mariannick (I.P)
7. Mme KEMAYO KOUMKOUA Patricia
8. M. KUBIAK Xavier
9. M. MALKI Idir
10. Mlle MARCK Pauline
11. Mlle NGUON Nina
12. M. OULD ABEIH Mohamed Barikalla
13. Mlle PEREIRA Melissa
14. Mlle PREVOST Marie
15. M. ROSE Thierry (I.P)
16. Mme SASSOON Nathalie (I.P)
17. Mlle SLEIMAN Dona
18. M. WEBER Patrick

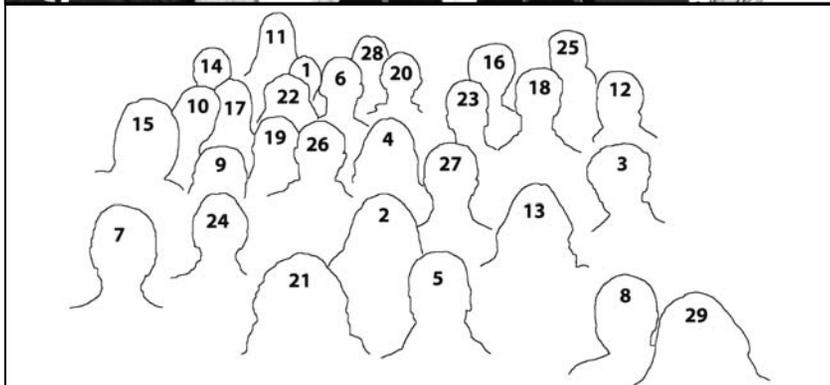


**Cours « Molecular Biology of the Cell »**

- 12 janvier - 13 février 2009 -

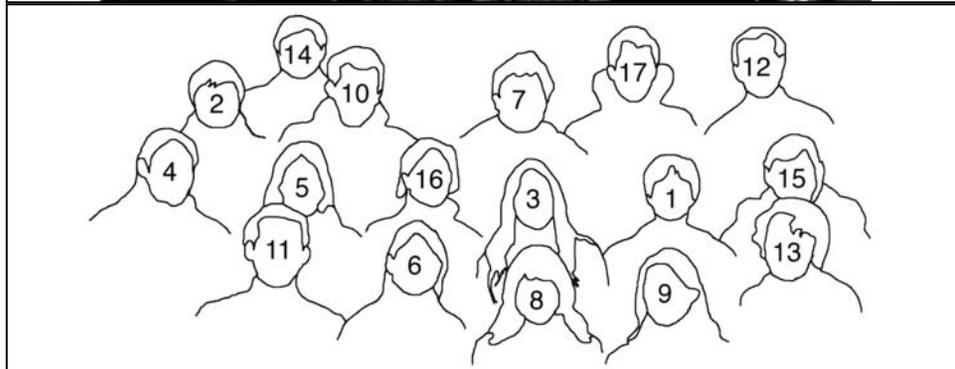


1. ALVES SIMOES Sabrina
2. ATTIA Hanène
3. BECKOUCHE Nathan
4. BORIO Cristina
5. BRIOLANT Sébastien
6. BROUILLY Nicolas
7. BRUZZONE Roberto (IP)
8. CHAVRIER Philippe (Curie)
9. CHEN Ting
10. COGNET Marie
11. DE SOUZA COSTA SILVA Maria Fernanda
12. DUNON Dominique
13. GAFFURI Anne-Lise
14. GQWAKA Olona
15. HUET Diego
16. JAUMOUILLE Valentin (IP)
17. KEUYLIAN Zela
18. LAVERRIERE Marc
19. LERENA Maria Cecilia
20. MACHICOANE Mickaël
21. MARCUCCI Hebe
22. MORALES DIAZ Maria
23. MOREIRA SOUSA Cristavao
24. QUEZADA Carolina
25. ROCANCOURT Murielle (IP) (Absente)
26. ROMERO Stéphane (IP)
27. SAUNIER Rémy
28. TRAN VAN NHIEU Guy (IP)
29. TROMBETTA LIMA Marina
30. ZURZOLO Chiara (IP)



**Cours « Génétique de la souris »**

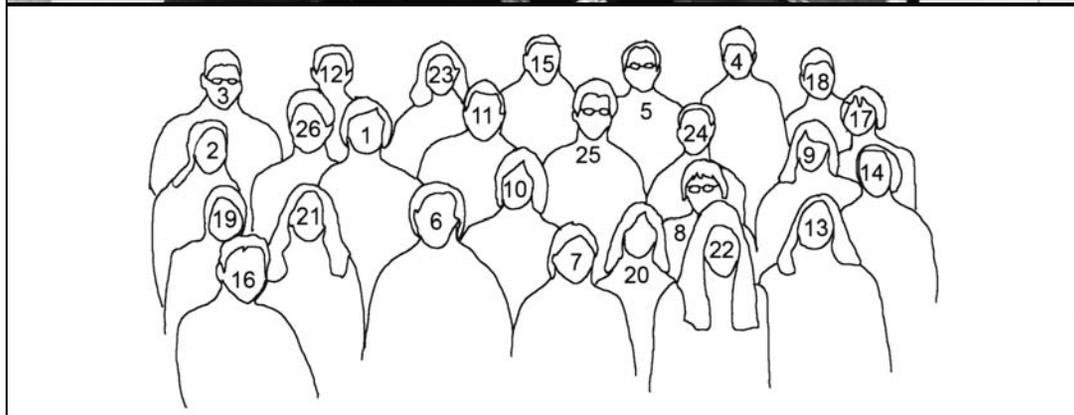
- 12 janvier – 17 février 2009 -



1. Mme ALMOUSSA Murielle [IP]
2. Mlle BILLERIT Céline
3. Mlle BOURGEOIS Adeline
4. Mlle CAMPAGNE Cécile
5. Mlle CHAUVEAU Emilie
6. Mlle CHEVALLIER Lucie
7. M. COMAN Cristin
8. Mlle DUFFIÉ Rachel
9. Mlle DUPÉ Marie
10. M. LE MEN Johan
11. M. LIEU Simon
12. M. MONTAGUTELLI Xavier [IP]
13. Mme NUGUES Viviane [IP]
14. M. PANTHIER Jean-Jacques [IP]
15. Mme SANCHEZ Nicole [IP]
16. Mlle TEXARI Lorane
17. M. ULVELING Damien

**Cours « Rôles multiples de l'ARN »**

- 16 - 27 février 2009 -



Mme AMAR  $\phi$  MAKKAOU Laila (*Absente*)

1. M. ANDEOL Yannick (UPMC)
2. Mlle ATANASOVA Ralitsa
3. M. BELAID Mahdi
4. Mlle CHAUVÉ Laetitia
5. M. DEVAUX Frédéric (UPMC)
6. M. ECHCHEIKH Karim
7. Mlle EYMARD Marianne
8. Mme FROMONT-RACINE Micheline (IP)
9. Mme GODFIN Angélique (IP)
10. Mlle HADDAG Samira
11. M. HARB Frédéric
12. M. HAYDAR Abbass
13. Mlle LE HIR Maëva
14. Mme NEIL Helen (IP)
15. M. OLATUNJI Samir
16. M. RANEI SIADAT Seyed-Ehsan
17. Mme ROCANCOURT Murielle (IP)
18. M. ROUGEOT Julien
19. Mlle SAFA Layale
20. Mme SEGUY Edwige
21. Mlle SOULIKA Marina
22. Mlle TOHME Mira
23. Mme TORCHET Claire (UPMC)
24. M. TRIQUI Choukri
25. M. ULVELING Damien
26. M. XU Zhou

1.2. THÈSES PRÉPARÉES ET SOUTENUES À L'INSTITUT PASTEUR - DU 20 MARS AU 29 MAI 2009

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité, laboratoire ou groupe dans lequel la thèse a été soutenue	Département
BERRY Bassam	Using and characterizing viral suppressor of RNAi to interfere with small RNA pathways in <i>Drosophila</i> (29/05/2009)	Génétique et épigénétique de la <i>Drosophile</i>	Biologie du développement
BIZE Ariane	Virus d'archées : interaction avec un hôte hyperthermophile, isolement d'un virus d'habitat géothermique, motifs courts exceptionnels dans les génomes (03/04/2009)	Biologie moléculaire du Gène chez les Extrémophiles	Microbiologie
BENSOUSSAN Vardina	Rôle des gènes <i>Msx</i> dans les mécanismes d'acquisition de l'identité antérieure dans le bourgeon de membre chez la souris (31/03/2009)	Génétique moléculaire de la morphogénèse	
CHAYOT Romain	Réparation des cassures double brin de l'ADN dans le mécanisme de Non Homologous End Joining : des bactéries aux cellules souches (26/03/2009)	Génétique moléculaire des levures	Génomés et Génétique
MARTINEZ-JEHANNE Vanessa	Implication du métabolisme des sucres dans le pouvoir pathogène d' <i>Escherichia coli</i> (20/03/2009)	Ex-unité de Pathogénie bactérienne des muqueuses	Microbiologie
MAUBOURGUET Nicolas	Contrôle nicotinique de l'activité dopaminergique et du comportement d'exploration (25/05/2009)	Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergique	Neuroscience
PAYEN Célia	Impacts évolutifs de la réplication sur la structure des génomes de levures (27/03/2009)	Génétique moléculaire des levures	Génomés & Génétique
RIOU Sylvain	Identification et caractérisation au sein des lymphocytes B matures d'une sous-population de précurseurs de cellules NK chez la souris (28/04/2009)	Immunité cellulaire antivirale	Immunologie

2. RECHERCHE

2.1. UNE LEVURE POUR L'ÉTUDE DE MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES

Une équipe Institut Pasteur (IP) - CNRS<sup>1</sup> vient de démontrer qu'une levure, *Schizosaccharomyces pombe*, peut être utilisée comme modèle cellulaire d'une atteinte neurodégénérative rare et sévère affectant les adolescents (*EMBO Journal*<sup>2</sup>). Elle peut mimer, à l'échelle d'une cellule unique, le syndrome observé chez l'homme dans les cas d'une ataxie spinocérébelleuse appelée SCAN1. Grâce à une souche de levure mutée dans le gène homologue à celui qui est affecté chez les patients SCAN1, les auteurs ont montré la similitude des « symptômes » observés : les levures déficientes pour ce gène programment leur propre mort quand elles ne se divisent pas, comme les cellules nerveuses des malades. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00002v-03f/> (d'après BIP 06/02/2009).

2.2. INSUFFISANCE OVARIENNE : UNE CAUSE GÉNÉTIQUE IDENTIFIÉE

Des chercheurs de l'IP<sup>3</sup> viennent d'identifier des mutations génétiques à l'origine de cas d'insuffisance ovarienne, de l'absence d'ovaires ou de puberté à la ménopause précoce. Cette découverte, publiée dans *The New England Journal of Medicine*, ouvre la voie à de nouvelles possibilités diagnostiques et au

conseil génétique.

2.3. DÉCOUVERTE D'UNE NOUVELLE STRATÉGIE DE RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES

Des chercheurs français associant l'Inserm, l'Université Paris Descartes, l'INRA, l'IP, et le CNRS ont montré que l'une des stratégies des bactéries à Gram positif pathogènes majeures pour l'homme (streptocoques, entérocoques et staphylocoques) consiste à détourner les acides gras présents dans le sang humain pour leur propre croissance et pour constituer leur membrane. Elles peuvent ainsi échapper à l'activité des antibiotiques censés les empêcher de fabriquer leurs propres acides gras. Ces travaux sont publiés dans la revue *Nature* du 5 mars 2009<sup>4</sup>. Ces travaux ont été effectués à partir d'observations effectuées sur les streptocoques du groupe B, principale cause d'infection chez les nouveau-nés (Claire POYART). Ces travaux soulignent l'importance de tester l'activité des antibiotiques à l'aide de tests qui miment les conditions réelles de l'infection et du traitement. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000030-04m/presse/communiques-de-presse/2009/decouverte-d-une-nouvelle-strategie-de-resistance-aux-antibiotiques> (d'après BIP 06/03/2009).

<sup>1</sup> Benoît ARCANGIOLI et Samia BEN HASSINE, Unité de Dynamique des génomes (CNRS URA 2171)

<sup>2</sup> *Tdp1 protects against oxidative DNA damage in non dividing fission yeast*, *Embo Journal*, publié en ligne le 5 février 2009.

<sup>3</sup> Anu Bashamboo, Unité de Génétique du développement humain, dirigée par Ken MCELREAVEY

<sup>4</sup> *Type II fatty acid synthesis is not a suitable antibiotic target for Gram-positive pathogens*. Sophie BRINSTER (1,2), Gilles LAMBERET (3), Bart STAELS (4), Patrick TRIEU-CUOT (5), Alexandra GRUSS (3) & Claire POYART (1,2,5,6)

1. Institut Cochin, Université Paris Descartes, CNRS (UMR 8104), Paris

2. Inserm, U567, Paris

3. INRA, UR888, Unité Bactéries Lactiques et Pathogènes Opportunistes, 78350, Jouy en Josas

4. IP de Lille, InsermUMR545, Université Lille 2, Lille

5. IP, Unité de Biologie des Bactéries Pathogènes à Gram Positif, URA CNRS 2172, Paris

6. AP-HP, Centre National de Référence des Streptocoques, Hôpital Cochin Paris

## 2.4. BIODIVERSITÉ DES MICRO-ORGANISMES : EMBARC, UN PROGRAMME EUROPÉEN POUR LA CONSERVATION ET LA VALORISATION DES RESSOURCES MICROBIOLOGIQUES

Un Consortium européen des centres de ressources microbiologiques a été lancé le 18 mars 2009. Intitulé EMbARC (*European Consortium of Microbial Resource Centres*), il vise notamment à harmoniser les systèmes de conservation et d'identification des bactéries et champignons microscopiques entre les différents pays d'Europe, mais aussi à développer des banques d'ADN et à renforcer la biosécurité. L'objectif est ainsi de favoriser la conservation et la valorisation de la biodiversité microbiologique.

L'INRA et l'IP ont décidé de collaborer étroitement pour harmoniser leurs méthodes de conservation (lyophilisation et la congélation des bactéries), et pour standardiser leurs méthodes d'identification. Dans le domaine des banques d'ADN, il va falloir comparer différentes méthodes de stockage de l'ADN, l'objectif du consortium étant, à terme, de monter une collection d'ADN de micro-organismes. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000031-043/> (*d'après BIP 20/03/2009*).

## 2.5. LA RAGE EN AFRIQUE : DES ORIGINES À LA LUTTE ACTUELLE

L'Afrique est aujourd'hui le deuxième continent le plus touché par la rage, après l'Asie. Une étude menée par des chercheurs de l'IP vient de retracer les origines et l'évolution de la maladie en Afrique de l'Ouest et du Centre.

Malgré l'existence de vaccins efficaces, chaque année en Afrique, 24.000 personnes décèdent de la rage. L'infection sur ce continent est essentiellement transmise par des chiens. L'unité « Dynamique des lyssavirus et adaptation à l'hôte » de l'IP à Paris, dirigée par Hervé BOURHY, a cherché à comprendre la dynamique évolutive des virus de la rage canine en Afrique de l'Ouest et du Centre. L'étude, menée par Chiraz TALBI et Hervé BOURHY, a été réalisée en collaboration avec des équipes américaine, italienne et africaines. Les chercheurs ont analysé 182 isolats de virus rabiques recueillis dans 27 pays africains pendant 29 ans, dont 92 ont été nouvellement récoltés et séquencés. Leur étude génétique a montré que les virus rabiques circulant dans cette région du monde appartiennent à une même lignée nommée « Africa 2 ». L'étude phylogénétique de cette lignée suggère que les virus rabiques se seraient disséminés d'Est en Ouest à travers l'Afrique. Les analyses montrent de plus que leur apparition dans

la région d'Afrique étudiée serait relativement récente – moins de 200 ans (la date moyenne d'apparition de la lignée « Africa 2 » dans l'étude date de 1845). Cette période correspond à l'expansion de la colonisation européenne et de l'urbanisation. D'après l'évolution des isolats viraux observée par les chercheurs, l'introduction de ces virus aurait probablement eu lieu en Afrique centrale. Ces virus se seraient ensuite progressivement répandus vers l'ouest et le sud-ouest, au gré de l'intensification des voyages et du commerce entre les différents pays, suite à la colonisation, durant la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle. Ceci vient contredire une théorie émise par d'autres auteurs en 2007, selon laquelle les virus rabiques pourraient se répandre rapidement en Afrique depuis des régions endémiques, via des chiens « superdisséminateurs » capables de transmettre la rage sur de vastes territoires. Cette étude sur le passé des virus de la rage canine dans cette région d'Afrique fait aussi naître une lueur d'espoir pour l'avenir. « *Notre étude peut être utile à l'élaboration d'une stratégie efficace pour le contrôle et l'élimination de la rage canine en Afrique de l'Ouest et Centrale* », soulignent les auteurs. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000033-01k/> (*d'après BIP 03/04/2009*).

## 2.6. VIH/SIDA ET PAYS EN DÉVELOPPEMENT : UN SIMPLE PÈSE-PERSONNE POUR AMÉLIORER LE SUIVI DES PATIENTS SOUS ANTIRÉTROVIRAUX ?

Dans les pays en développement, où l'accès aux tests de laboratoire reste limité, l'utilisation d'un critère aussi simple que la prise de poids pourrait améliorer la prise en charge des patients infectés par le VIH sous traitement antirétroviral (étude publiée dans la revue AIDS, menée par des chercheurs de l'IP en collaboration avec Médecins Sans Frontières<sup>5</sup>). Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000034-014/>

## 2.7. ENJEUX : UNE VISION POUR L'INSTITUT PASTEUR

Les défis qui attendent l'IP dans les années à venir sont nombreux. À cette fin, il a semblé opportun de définir une nouvelle vision. Elle s'exprime à travers deux documents complémentaires : les orientations de la vision globale, qui donne le cadrage général des ambitions et de l'identité de l'IP, et les axes stratégiques de déploiement à moyen terme sur les grands domaines d'activité, les processus opérationnels et les ressources de l'Institut (*d'après BIP 06/03/2009*).

## 3. INTERNATIONAL

### 3.1. NOMINATION DU NOUVEAU DIRECTEUR DE L'INSTITUT PASTEUR D'ALGÉRIE

Monsieur Mohamed-Cherif ABBADI en a été nommé Directeur général par le Ministre algérien de la Santé et de la Population le 3 mars 2009. Monsieur Mohamed-Cherif ABBADI est titulaire des diplômes de Pharmacien de la faculté de Médecine d'Alger (1966), et du Grand Cours de l'IP de Paris (Microbiologie-Immunologie 1968). Hospitalo-universitaire depuis 1970, il a

obtenu son Doctorat en Sciences Médicales (option Immunologie) en 1978 et a été nommé Professeur d'Immunologie à la faculté de médecine d'Alger en 1983 (*d'après BIP 03/04/2009*).

### 3.2. PARTENARIATS SANTÉ ET RECHERCHE - LES LIENS ENTRE L'INSTITUT PASTEUR ET LE MEXIQUE RENFORCÉS

Deux des 16 accords intergouvernementaux, interministériels ou inter-institutionnels, officialisés le 9 mars lors de la

<sup>5</sup> "Weight gain at 3 months of ART is strongly associated with survival: evidence from two developing countries". AIDS, 10/04/2009. Yoann MADEC (1), Elisabeth SZUMILIN (2), Christine GENEVIER (2,3), Laurent FERRADINI (2,4), Suna BALKAN (2), Mar PUJADES (5), Arnaud FONTANET (1)  
 1 Unité d'Epidémiologie des Maladies Emergentes, IP Paris  
 2 Médecins Sans Frontières, 8 rue Saint Sabin, 75011 Paris  
 3 Médecins Sans Frontières, Nairobi, Kenya  
 4 Médecins Sans Frontières, Phnom Penh, Cambodge  
 5 Epicentre, 42 bis boulevard Richard Lenoir, 75011 Paris

visite du Président de la République Nicolas SARKOZY au Mexique, ont impliqué l'IP. Sa directrice générale Alice DAUTRY, qui accompagnait la délégation présidentielle, a signé des accords de partenariat avec le Conseil National de Sciences et de Technologie du Mexique et avec le ministère mexicain de la Santé. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000031-007/> (d'après BIP 13/03/2009).

### 3.3. ACCORD CADRE ENTRE L'IP ET LE NIH

En 2008, l'IP a signé un accord cadre de partenariat scientifique avec le NIH. Un premier programme d'échange de personnel statutaire est mis en place. Ces séjours de courte durée (une semaine à un mois) auront pour objectif de démarrer ou renforcer des collaborations scientifiques et/ou de réaliser un travail expérimental précis dans un laboratoire hôte de l'IP ou du NIH. Le financement couvre les frais de séjours et de transport (d'après BIP 13/03/2009).

### 3.4. SIGNATURE D'UN ACCORD DE COLLABORATION AVEC LE DNDI ET LA FIND

L'IP a signé un accord de collaboration avec DNDi (*Drugs for Neglected Diseases initiative*) et FIND (*Foundation for Innovative New Diagnostics*) pour le développement d'un test de diagnostic de la **leishmaniose viscérale**, véritable maladie négligée. Le nouveau consortium sera piloté par Marcel HOMMEL, attaché à l'unité Immunophysiologie et parasitisme intracellulaire. La recherche clinique sera effectuée en Afrique de l'Est et en Inde avec les équipes de DNDi et de Médecins sans frontières (d'après BIP 30/01/2009).

### 3.5. EN VISITE À L'INSTITUT PASTEUR :

#### 3.5.1. Une délégation mexicaine

Son Excellence M. Carlos DE ICAZA, ambassadeur du Mexique en France, et M. Manuel ONTIVEROS, directeur de la politique et de la coopération internationales du *National Council on Science and Technology* (CONACYT) au Mexique, ont été reçus par Alice DAUTRY, Daniel SCOTT-ALGARA et Éliane COEFFIER le 5 février 2009. La discussion a porté sur les collaborations entre l'IP et le Mexique et sur un projet d'accord-cadre de coopération scientifique entre l'IP et le CONACYT (d'après BIP 13/02/2009).

#### 3.5.2. Le ministre de la santé du Mexique

Monsieur José Ángel CORDOVA VILLALOBOS, ministre mexicain de la Santé, est venu le 25 février à l'IP, accompagné de Son Excellence M. Carlos DE ICAZA, ambassadeur du Mexique en France pour préparer l'accord général intergouvernemental entre la France et le Mexique dans le domaine de la santé signé à Mexico (d'après BIP 27/02/2009).

#### 3.5.3. Visite du Ministre kenyan des services médicaux

Le 23 janvier, l'IP a accueilli une délégation du ministère des services médicaux kenyans conduite par le Professeur Peter ANYANG' NYONG'O, ministre kenyan des services médicaux, et accompagnée de Raychelle OMAMO, ambassadrice du Kenya à Paris. Ils ont été reçus par Alice DAUTRY, Yves CHARPAK<sup>6</sup> qui ont présenté les activités de l'IP et du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP). La discussion a porté sur les domaines de collaborations potentielles entre les deux institutions, principalement les maladies infectieuses (paludisme), la surveillance épidémiologique, et la résistance aux médicaments (d'après BIP 30/01/2009).

## 4. NOMINATIONS – DÉCISIONS - CRÉATIONS

### 4.1. FRANÇOIS JACOB NOMMÉ PRÉSIDENT DE LA COMMISSION NATIONALE DE LA MÉDAILLE DE LA RÉSISTANCE FRANÇAISE

François JACOB, prix Nobel de médecine en 1965, ancien des Forces françaises libres et de la 2e DB du général LECLERC, devient président de la Commission nationale de la médaille de la Résistance française. Il succède à Pierre MESSMER, à qui il avait déjà succédé, en 2007, comme chancelier de l'Ordre de la Libération (d'après BIP 20/02/2009).

### 4.2. ÉLECTION DE FRANÇOISE BARRÉ-SINOSSI À L'ACADÉMIE DES SCIENCES

Françoise BARRÉ-SINOSSI, prix Nobel de médecine 2008, a été élue Membre de l'Académie des Sciences le 24 février 2009 dans la discipline « Maladies infectieuses ». C'est la première femme prix Nobel Membre de l'Institut de France<sup>7</sup> (d'après BIP 27/02/2009).

### 4.3. PATRICE COURVALIN NOMMÉ MEMBRE DE L'ACADÉMIE DES TECHNOLOGIES

L'Académie des technologies, créée en décembre 2000 à l'initiative de l'Académie des sciences, est chargée d'émettre des propositions pour une meilleure exploitation des technologies au

service de l'homme et d'éclairer sur les technologies émergentes et les choix stratégiques. Le 11 février dernier, Patrice COURVALIN, responsable de l'unité des Agents antibactériens et Directeur du Centre National de Référence de la Résistance aux Antibiotiques, a été élu membre de cette Académie (d'après BIP 06/03/2009).

### 4.4. NOMINATION DE JÉRÔME SOBECKI RESPONSABLE DU SERVICE «SYSTÈMES ET RÉSEAUX» (D'APRÈS BIP 20/02/2009).

### 4.5. RAPPEL DES CONDITIONS D'ACCUEIL ET DE FINANCEMENT DES DOCTORANTS ET POST-DOCTORANTS À L'IP

Dispositions réglementaires applicables depuis l'été 2006 (d'après BIP 27/02/2009).

### 4.6. RENOUVELLEMENT DU « PASTEUR SCIENTIFIC ADVISORY BOARD »

Rassemblant des personnalités internationales de très haut niveau, le *Pasteur Scientific Advisory Board* (PSAB) a pour mission de donner à la direction un regard extérieur et indépendant sur les grandes orientations scientifiques de l'IP. Placée sous la présidence de Paul NURSE, de l'université Rockefeller, elle est composée en outre de John SKEHEL (Vice-Président), Richard

<sup>6</sup> Michèle BOULOUY, Chef de l'unité Génétique moléculaire des bunyavirus ainsi qu'Éliane COEFFIER, Catherine CHANFREAU et Kathleen VICTOIR

<sup>7</sup> Site web : [http://www.academiesciences.fr/actualites/communiqués/pdf/election\\_24\\_02\\_09\\_communique.pdf](http://www.academiesciences.fr/actualites/communiqués/pdf/election_24_02_09_communique.pdf)

AXEL, David BALTIMORE, Suzanne CORY, Lucy SHAPIRO et Gun- nar VON HEIJNE. Le PSAB s'est réuni les 25 et 26 avril 2009 (d'après BIP 03/04/2009).

#### 4.7. HUIT ACTEURS DE LA RECHERCHE FRANÇAISE CRÉENT L'AL- LIANCE NATIONALE POUR LES SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ

Le CNRS, l'Inserm, le CEA, l'Inra, l'Inria, l'IRD, l'IP, la Conférence des Présidents d'Université (CPU), franchissent un

pas majeur dans la coordination des sciences du vivant et de la santé en créant cette Alliance. Elle s'inscrit dans la politique de réforme du système de recherche voulue par le gouvernement visant à mieux coordonner le rôle des différents acteurs. Objectif : renforcer la position de la recherche française dans ce secteur par une programmation concertée. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000034-00v/> (d'après BIP 10/04/2009).

## 5. DISTINCTIONS ET PRIX

#### 5.1. DES PASTEURIENS À L'HONNEUR : LES PRIX MÉDICAUX 2008 DE LA FONDATION DE FRANCE

Ces prix ont été remis le 12 février en présence d'Alice DAUTRY et Agnès ULLMANN.

- Jean-Christophe OLIVO-MARIN (unité d'Analyse d'images quan- titative) a reçu le prix Thérèse Lebrasseur. Ses travaux scienti- fiques ont pour but de concevoir des méthodes et des programmes de traitement et d'analyse d'images pour extraire, quantifier et modéliser l'information contenue dans les images issues de la recherche biologique, et d'aider à déchiffrer les relations spatio- temporelles complexes qui gouvernent les phénomènes biolo- giques.

- Damien BALESTRINO (unité des Interactions bactéries-cellules) est l'un des deux lauréats du prix Jacques Monod, qui honore des chercheurs ayant entrepris dans les laboratoires français des tra- vaux portant sur les aspects moléculaires des régulations cellu- laires. Damien BALESTRINO est récompensé pour ses travaux de recherche sur un facteur de virulence de *Listeria monocytogenes*,

la bactérie responsable de la listériose humaine. Ce facteur de virulence est fortement sécrété dans la cellule hôte lors de l'in- fection et permet la manipulation de la cellule grâce à ses inter- actions avec différentes protéines cellulaires (d'après BIP 13/02/2009).

#### 5.2. BRICE ROTUREAU RÉCOMPENSÉ PAR LE PRIX EPIDAURE JEUNE CHERCHEUR 2008

Créé en 1993 par le *Quotidien du Médecin*, le prix Epi- daure encourage les travaux de recherche portant sur les relations existant entre Santé et Environnement.

En 2008, le prix Epidaure Jeune Chercheur a été attribué à Brice ROTUREAU (unité de Biologie cellulaire des trypano- somes) pour son travail sur le décryptage de la relation entre évolution des écotopes de la forêt amazonienne liée à l'impact de l'homme et incidence des leishmanioses cutanées en Guyane. Ce prix lui a été remis le 25 mars 2009 par la Secrétaire d'État à l'Écologie (d'après BIP 03/04/2009).

## 6. PUBLICATIONS DE L'INSTITUT PASTEUR - MÉDIATHEQUE

#### 6.1. LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR (LIP)

Ce trimestre, le magazine des donateurs de l'IP (LIP n°64) consacre son dossier à la thérapie génique : principe, enjeux, élargissement thérapeutiques y sont déclinés. Côté RIIP, la revue propose un focus sur l'IP de Shanghai.

→ Évelyne AUBIN (eaubin@pasteur.fr) (d'après BIP 20/02/2009).

#### 6.2. NOUVEAUX ABONNEMENTS ÉLECTRONIQUES

- *Isme Journal, multidisciplinary journal of microbial ecology New journal* (accès depuis 2007) Site web : <http://www.nature.com/ismej/archive/index.html>

- *Mucosal Immunology New journal* (accès depuis 2008) <http://www.nature.com/mi/archive/index.html> (d'après BIP 06/02/2009).

## 7. INFORMATIONS DIVERSES

#### 7.1. MUSÉE : RESTAURATION DE LA PETITE SALLE À MANGER

Soustraite à la visite en 1970 suite à sa transformation en bureau, la petite salle à manger du Musée retrouve aujourd'hui son allure d'autrefois grâce à de méticuleux travaux de restaura- tion entrepris entre juin 2008 et février dernier.

De nombreux professionnels de la restauration se sont succédés

pour redonner à l'ancien appartement de Louis PASTEUR sa déco- ration d'origine.

La totalité des travaux a été financée grâce au don de Mme Anne COX CHAMBERS, fidèle amie américaine et Présidente de l'*Ame- rican Advisory Board* de la *Pasteur Foundation*. L'inauguration a eu lieu le 27 avril (d'après BIP 27/03/2009).

## 8. GÉNÉROSITÉ - LEGS

#### 8.1. UNE AMBASSADRICE POUR L'INSTITUT PASTEUR

Tasha DE VASCONCELOS, mannequin de renommée inter- nationale et actrice, déjà engagée depuis plus de 10 ans dans des causes humanitaires, en particulier l'aide à l'enfance et la pré- vention de la mortalité maternelle, a décidé d'apporter son image

et son soutien à l'IP et l'aider à collecter des fonds. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000034-01b/> (d'après BIP 10/04/2009).

#### 8.2. UNE CARTE BLEUE INSTITUT PASTEUR ET L'OPÉRATION ORCHIDÉE

Depuis mai 2008, 2.000 clients de la Société Générale ont

choisi une carte bleue IP/Société Générale proposée par la banque. À chaque utilisation, un pourcentage revient à l'IP. Au-delà de ce reversement, c'est une occasion nouvelle de trouver et d'entrer en contact avec des donateurs (*d'après BIP 27/02/2009*).

### 8.3. OPÉRATION « PRODUIT-PARTAGE » DE LA FONDATION LE ROCH-LES MOUSQUETAIRES

Grâce à l'opération «produit-partage» organisée par la Fondation Le Roch-Les Mousquetaires, l'IP a reçu, le 11 février 2009, un chèque d'un montant de 16.332 euros grâce à la vente d'orchidées dans les points de vente Intermarché et Ecomarché en novembre dernier. Ce montant s'ajoute au mécénat annuel qui a débuté en 2008. Le groupement Intermarché sera particulièrement impliqué lors du prochain Pasteurdon (*d'après BIP 27/02/2009*).

### 8.4. RÉSULTATS DE LA VENTE AUX ENCHÈRES EXCEPTIONNELLE AU PROFIT DE L'IP

Une vente aux enchères des plus beaux meubles et objets mobiliers ayant appartenu à Anita SEMAIL, antiquaire ayant légué tous ses biens à l'IP<sup>8</sup> s'est tenue le 30 mars à l'Hôtel Drouot. Le montant total de cette vente exceptionnelle a atteint 1.273.650 euros (*d'après BIP 03/04/2009*).

### 8.5. CAMPAGNE DE L'IP À DESTINATION DES GRANDS DONATEURS

Depuis 2008, tout contribuable assujéti à l'Impôt de Solidarité sur la Fortune (ISF) peut déduire de cet impôt 75 % d'un don effectué à un établissement de recherche à but non lucratif. L'IP diffuse une annonce presse ciblée dans quelques titres de la presse patrimoniale et financière pour inciter au don «ISF» IP. La campagne reprend les codes de la campagne grand public récemment diffusée. Par ailleurs, tout au long de l'année, une annonce presse «legs» sera diffusée dans certains titres de presse sur le concept de «Rendons malades les maladies» (*d'après BIP 10/04/2009*).

## 9. NÉCROLOGIE

La direction de l'Institut Pasteur a la grande tristesse de faire part du décès, survenu le 2 avril 2009, de Monsieur Frank KUNST, Directeur de recherche au CNRS, Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur.

Né le 16 janvier 1949 aux Pays-Bas, Frank KUNST, chimiste de formation et diplômé de l'université d'Utrecht (1968), entre à l'Institut Pasteur en 1968 dans le laboratoire de Raymond DEDONDER. Il étudie le système de régulation de l'expression des gènes intervenant dans la compétence et la synthèse des enzymes de dégradation des sucres chez *Bacillus subtilis*, étude qui fera l'objet de sa thèse (1976). Attaché de recherche (1969), chargé de recherche (1976) puis directeur de recherche au CNRS (1981) et chef de laboratoire à l'Institut Pasteur (2001), il est nommé directeur de l'unité de Génomique des microorganismes pathogènes en 2004. En 2005, il devient directeur de la Génopole Institut Pasteur-Ile de France.

Pendant les années 1976-1985, il a effectué un stage post-doctoral aux Etats-Unis dans le laboratoire de Stanley COHEN et a passé deux ans dans la société Elf-Biorecherche.

Rejoignant l'unité de Biochimie microbienne dirigée par Raymond DEDONDER puis Georges RAPOPORT à l'Institut Pasteur, Frank KUNST a réalisé entre 1985 et 1997 plusieurs contributions majeures à l'étude génétique de *Bacillus subtilis*, y compris l'identification du premier système « à deux composants » chez les bactéries à Gram positif, permettant l'adaptation de cet organisme à son environnement. Frank KUNST a joué un rôle essentiel

dans le séquençage intégral du génome de *Bacillus subtilis*, travaux issus d'une collaboration internationale dont il était le coordinateur. Sans les qualités scientifiques et organisationnelles de Frank KUNST, ce travail pionnier n'aurait pas pu être mené à bien en temps voulu. Frank KUNST est à l'origine de nombreux projets de génomique (*Listeria*, *Legionella*, *Streptococcus agalactiae*, *Photobacterium luminescens*...) qui ont été essentiels pour des découvertes scientifiques importantes sur ces microorganismes pathogènes. Plus récemment, il a joué un rôle clé dans la coordination de l'effort visant à décrypter le génome du virus du Chikungunya.

Frank KUNST a organisé plusieurs congrès sur la génomique qui ont marqué le domaine. C'était un chercheur internationalement reconnu qui a joué un rôle déterminant pour le développement de la génomique à l'Institut Pasteur.

Frank KUNST laisse le souvenir d'un scientifique d'une grande générosité, d'une droiture exemplaire, d'un engagement constant et d'un grand enthousiasme pour coordonner des projets novateurs et les faire progresser. Il a su fédérer de nombreuses équipes sur des thématiques très compétitives et les résultats obtenus restent parmi les plus cités dans la littérature internationale.

L'AAEIP s'associe à la direction et au personnel de l'Institut Pasteur pour présenter à la famille de Monsieur Frank KUNST l'expression de ses sincères condoléances.

<sup>8</sup> Site web : [http://webcampus.pasteur.fr/jcms/c\\_179842/bip-1-hebdomadaire-27-mars-2009#legs](http://webcampus.pasteur.fr/jcms/c_179842/bip-1-hebdomadaire-27-mars-2009#legs)

## INFORMATIONS

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

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

☐ 26 – 29 septembre à Saint-Raphaël (France)

**5th European Meeting on Viral zoonoses**

→ <http://www.euroviralzoon.com>

### 2. CONFÉRENCES

Plusieurs conférences scientifiques organisées par l'Institut Pasteur prendront place au cours du second semestre 2009. Pour chacune d'entre elles, les inscriptions sont ouvertes.

☐ Du 26 au 29 août 2009 : 27th Issy (International Specialized Symposium on Yeasts): Pasteur's legacy Yeasts for Health and

Biotechnologies.

Site web : <http://www.pasteur.fr/issy27>

☐ Du 7 au 9 octobre 2009: 2nd Conference EMBO Series "Host Genetics Control of Infectious Diseases"

Site web : <http://www.pasteur.fr/hostgenetics-2009>

### 3. FORMATION

**PROGRAMME DOCTORAL INTERNATIONAL PASTEUR - PARIS UNIVERSITÉ : RÉSULTATS DU COMITÉ SCIENTIFIQUE**

Lors de sa séance des 18 et 19 mars 2009, le Comité scientifique a sélectionné les candidats pour le programme doctoral interna-

tional Pasteur - Paris université. Cette sélection a été approuvée par la direction scientifique.

- Accéder aux résultats : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000033-09m/> (BIP 10/04/2009).

## LIVRES

### PARUTION RÉCENTE

☐ **DES VIRUS POUR COMBATTRE LES INFECTIONS.**

La phagothérapie : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques.

Alain DUBLANCHET\*, Ed. Favre, 2009, ISBN : 978-2-8289-1046-4

Deux ans après l'observation de TWORT d'une lyse bactérienne, Félix D'HÉRELLE, en 1917, se lance dans l'étude du phénomène qu'il associe rapidement à l'action d'un virus, appelé « bactériophage ».

F. D'HÉRELLE est un franco-canadien dépourvu au départ de toute formation scientifique ou universitaire. Il mène une vie d'aventures dans des pays des plus variés avant de se consacrer au bactériophage. Sa première publication sur ce sujet paraît dans les Comptes Rendus de l'Académie des Sciences en 1917, relatant « l'antagonisme entre un microbe invisible et le bacille dysentérique ». Les applications thérapeutiques chez l'homme suivront, avec des résultats plus ou moins encourageants.

L'ouvrage de A. DUBLANCHET est un véritable plaidoyer en faveur de F. D'HÉRELLE et de la phagothérapie. Il comporte aussi un large exposé de microbiologie courante. Mais il n'oublie pas de citer les travaux de virologie fondamentale qui ont éclairé les mécanismes de la physiologie de l'infection phagique.

Il était légitime de chercher à traiter par les phages des

infections bactériennes contre lesquelles on ne disposait d'aucun moyen efficace avant l'arrivée des antibiotiques. Les succès remarquables obtenus avec ces derniers ont relégué les phages dans l'oubli, sauf peut-être dans des pays de l'Est soviétique, très en retard dans le domaine des antibiotiques et donnant la préférence à des méthodes soutenues par STALINE, telles que celles de FILATOV, BOGOMOLETZ ou LISSENKO. Il est frappant d'observer que l'un des plus importants centres d'étude et de production des bactériophages à des fins thérapeutiques se trouve dans une ancienne république soviétique, la Géorgie, à Tbilissi.

L'apparition croissante des résistances bactériennes aux antibiotiques amène l'auteur à prôner un retour à la phagothérapie. Mais son efficacité dépend de certaines conditions : le phage doit être étroitement spécifique de la bactérie-cible et ne peut atteindre que des bactéries extra-cellulaires. On trouve cependant dans cet ouvrage des observations de guérisons d'infections demeurées insensibles aux traitements antibiotiques.

À la fin de cette lecture, on a l'impression que cette approche thérapeutique ne peut être négligée, même si elle n'a pas emporté la conviction. On pourra retenir, dans les cas « désespérés », la proposition d'un traitement associant antibiotiques et phages, en prenant bien garde de satisfaire aux exigences de ces derniers...

\* Membre de notre Association

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

### ----- CONSEILLERS ÉLUS ET CONSEILLERS 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](http://www.pasteur.fr/enseignement/liensutiles/AAEIP)  
La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

**SECRÉTARIAT** : **Véronique CHOISY** - Courriel : [vchoisy@pasteur.fr](mailto:vchoisy@pasteur.fr)

