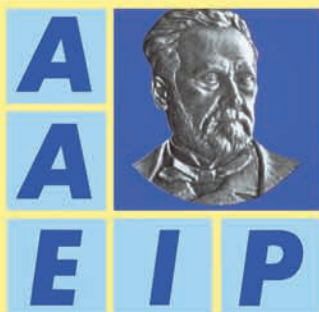

ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR



N° 200

Sept 2009 - Tuberculose Humaine

Ateliers de formation 2010

201

Les vecteurs lentiviraux : outils pour la recherche fondamentale et thérapeutique

• **Phase I • Le point sur... 3-5 mars 2010 • Saint-Raphaël**

Organisateurs : Tuan Huy Nguyen (Inserm U948, Nantes), Emmanuel Payen (Inserm U962, Fontenay aux Roses), Els Verhoeyen (Inserm U758, Lyon).

Conférenciers pressentis : Muriel Audit (Evry, France), Natalie Cartier (Paris, France), Mary Collins (London, UK), Anne Galy (Evry, France), Tuan Huy Nguyen (Nantes, France), Luigi Naldini (Torino, Italy), Didier Nègre (Lyon, France), Jean-Christophe Pagès (Tours, France), Ali Saïb (Paris, France), Axel Schambach (Hannover, Germany), Didier Trono (Lausanne, Switzerland), Els Verhoeyen (Lyon, France), Rafael Yanez-Munoz (London, UK).

• **Phase II • Maîtrise technique : 8-12 mars 2010 • Lyon**

Date limite d'inscription : 8 janvier 2010

202

Recherche *in silico* de sondes pharmacologiques et candidats médicaments : succès et défis

• **Phase I • Le point sur... 23-25 mars 2010 • Saint-Raphaël**

Organisateurs : Maria Miteva (Inserm U973, Paris), Véronique Stoven (Inserm U900, Paris), Bruno Villoutreix (Inserm U973, Paris).

Conférenciers pressentis : Ruben Abagyan (La Jolla, USA), Andreas Bender (Leiden, The Netherlands), John Hickmann (Paris, France), Denise Hirsch (Paris, France), Richard Jackson (Leeds, UK), Gerard Kleywegt (Uppsala, Sweden), Bernard Maignet (Nancy, France), Maria Miteva (Paris, France), Xavier Morelli (Marseille, France), Stefano Moro (Padova, Italy), Brian Shoichet (San Francisco, USA), Jean-Philippe Vert (Paris, France), Michel Vidal (Paris, France), Michael Wiese (Bonn, Germany).

• **Phase II • Maîtrise technique : Novembre 2010 • Paris**

Date limite d'inscription : 25 janvier 2010

203

Interactomique : à la croisée des chemins entre biologie et bioinformatique

• **Phase I • Le point sur... 30 mars - 1^{er} avril 2010**

Saint-Raphaël

Organisateurs : Christine Brun (TAGC U628, Marseille), Jérôme Reboul (Inserm U891, Marseille), Nicolas Thierry-Mieg (TIMC-IMAG, La Tronche).

Conférenciers pressentis : Javier De Las Rivas (Salamanca, Spain), Etienne Formstecher (Paris, France), Anne-Claude Gavin (Heidelberg, Germany), Kristin Gunsalus (New-York, USA), Henning Hermjakob (Hinxton, UK), Carl Herrmann (Marseille, France), Vincent Lotteau (Lyon, France), Fabio Piano (New-York, USA), Fanny Pilot-Storck (Maisons-Alfort, France), Jolanta Polanowska (Marseille, France), Sylvie Ricard-Blum (Lyon, France), Benno Schwikowski (Paris, France), Jacques Van Helden (Brussels, Belgium), Marc Vidal (Boston, USA).

• **Phase II • Maîtrise technique : Mai 2010**

Date limite d'inscription : 29 janvier 2010

204

Cellules pluripotentes induites, reprogrammation et différenciation

• **Phase I • Le point sur... 21-23 avril 2010 • Saint-Raphaël**

Organisateurs : Annelise Bennaceur-Griscelli (Inserm U935, Paris), Ludovic Vallier (University of Cambridge, UK).

Conférenciers pressentis : Simone Bateman (Paris, France), Christopher Baum (Hannover, Germany), Annelise Bennaceur-Griscelli (Paris, France), Laure Coulombel (Paris, France), Laurence Daheon (Boston, USA), Chris Denning (Birmingham, UK), Sheng Ding (San Diego, USA), John Gurdon (Cambridge, UK), Konrad Hochedlinger (Boston, USA), Keisuke Kaji (Edinburgh, UK), Marc Peschanski (Evry, France), Katherine Plath (Los Angeles, USA), Jean-Paul Renard (Paris, France), Pierre Savatier (Lyon, France), Hans Scholer (Bonn, Germany), Alexandre Simon (Paris, France), Jose Silva (Cambridge, UK), Ludovic Vallier (Cambridge, UK).

• **Phase II • Maîtrise technique : 11-13 octobre 2010**

Date limite d'inscription : 19 février 2010

205

Modèles de mélange pour données longitudinales

• **Phase I • Le point sur... 2-4 juin 2010 • Saint-Raphaël**

Organisateurs : Bruno Falissard (Inserm U669, Paris), Christophe Genolini (Université Paris X, Paris), Hélène Jacqmin-Gadda (Inserm U897, Bordeaux), Cécile Proust-Lima (Inserm U897, Bordeaux).

Conférenciers pressentis : Tihomir Asparouhov (Los Angeles, USA), Jose Cortinas (Diepenbeek, Belgium), Sylvana Cote (Montreal, Canada), Maria De Loro (London, UK), Bruno Falissard (Paris, France), Christophe Genolini (Paris, France), Hélène Jacqmin-Gadda (Bordeaux, France), Jacques Juhel (Rennes, France), Bengt Muthen (Los Angeles, USA), Daniel Nagin (Pittsburgh, USA), Cécile Proust-Lima (Bordeaux, France).

• **Phase II • Maîtrise technique : 7-8 juin 2010**

Date limite d'inscription : 2 avril 2010

206

Dynamique des microtubules et migration cellulaire : interactions moléculaires, conséquences fonctionnelles et perspectives thérapeutiques en cancérologie

• **Phase I • Le point sur... 15-17 septembre 2010**

Saint-Raphaël

Organisateurs : Stéphane Honoré (Inserm U911, Marseille), Diane Braguer (Inserm U911, Marseille).

Conférenciers pressentis : Anna Akhmanova (Rotterdam, The Netherlands), Annie Andrieux (Grenoble, France), Ali Badache (Marseille, France), Denis Chrétien (Rennes, France), Sandrine Etienne-Manneville (Paris, France), Elaine Fuchs (New-York, USA), Niels Galjart (Rotterdam, The Netherlands), Greg Gundersen (New-York, USA), Stéphane Honoré (Marseille, France), Irina Kaverina (Nashville, USA), Laurence Lafanachère (Grenoble, France), Xavier Morelli (Marseille, France), Véronique Proux (Paris, France), Michel Steinmetz (Villigen, Switzerland).

• **Phase II • Marseille Maîtrise technique : 27-29 octobre 2010**

Date limite d'inscription : 15 juillet 2010

207

Modification contrôlée du génome à l'aide d'endonucléases à façon

• **Phase I • Le point sur... 6-8 octobre 2010 • Saint-Raphaël**

Organisateurs : Jean-Paul Concordet (Inserm U567, Paris), Carine Giovannangeli (Inserm U565, Paris).

Conférenciers pressentis : I. Anegon (Nantes, France), S-J Boulton (South Mimms, UK), D. Carroll (Salt Lake City, USA), T. Cathomen (Berlin, Germany), J-P. Concordet (Paris, France), C. Giovannangeli (Paris, France), M. Holmes (Richmond, USA), B. Lopez (Fontenay-aux-Roses, France), G. Montoya (Madrid, Spain), L. Naldini (Milan, Italy), F. Pâques (Romainville, France), S. Wolfe (Worcester, USA).

Date limite d'inscription : 6 août 2010

Ateliers de formation Inserm

101 rue de Tolbiac

75654 Paris Cedex 13 - France

Tel. : 33 (0)1 44 23 62 04

Fax : 33 (0)1 44 23 62 93

ateliers@inserm.fr - www.inserm.fr

SOMMAIRE

ÉDITORIAL :		HISTOIRE	p. 127
APRÈS LES 120 ANS DE L'INSTITUT, LES 50 ANS DU BULLETIN...	p. 100	● LA MALADIE DE CHAGAS UN SIÈCLE APRÈS SA DÉCOUVERTE	
<i>Alice DAUTRY</i>		- Nouveaux défis de la globalisation	
LE MOT DU PRÉSIDENT	p. 101	<i>Sylvio CELSO GONÇALVES DE COSTA et Tânia ZAVERUCHA DO VALLE</i>	
UN LIEN VIVANT AU SERVICE DE TOUS		ASSEMBLÉE GÉNÉRALE ORDINAIRE 2009	p. 129
<i>Michel DUBOS</i>		PROCÈS-VERBAL	
TUBERCULOSE HUMAINE	p. 102	ASSEMBLÉE GÉNÉRALE EXTRAORDINAIRE 2009	p. 138
● LA TUBERCULOSE : UNE MALADIE ANCIENNE		PROCÈS-VERBAL	
ET TOUJOURS D'ACTUALITÉ		VIE DE L'AAEIP	p. 139
<i>Brigitte GICQUEL</i>		NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR	p. 140
● INTERACTIONS DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE	p. 103	TRIBUNE LIBRE	p. 147
AVEC SON HÔTE HUMAIN - des facteurs multiples		● ANALYSE HISTORICO-MICROBIOLOGIQUE DE LA MORT	
pour une maladie complexe -		PAR TUBERCULOSE DE SIMON BOLIVAR	
<i>Ludovic TAILLEUX et Olivier NEYROLLES</i>		<i>Rafael Tobias BLANCO VILARINO</i>	
● DE LA BACTÉRIOLOGIE A L'IMMUNOLOGIE		INFORMATIONS	p. 148
- nouvelles approches diagnostiques de la tuberculose	p. 106	● UN POINT SUR LES VACCINS CONTRE LA GRIPPE	
<i>Jean-Louis HERRMANN</i>		PANDÉMIQUE AH1N1	
● CO-INFECTION VIH/TUBERCULOSE	p. 112	<i>Pierre SALIOU</i>	
<i>Anne BOURGARIT, Guislaine CARCELAIN et Brigitte AUTRAN</i>		LIVRES	p. 149
● LA RÉSISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX	p. 117	● NOS LECTURES	
<i>Brigitte GICQUEL</i>			
● LE PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE	p. 121		
LA TUBERCULOSE HUMAINE - ses conséquences			
pour les médecins et les biologistes -			
<i>Elisabeth BOUVET</i>			

COTISATION ET ABONNEMENT

Cotisation annuelle (2009)	32 euros
Abonnement (2009) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association	46 euros
Total ¹	78 euros
Abonnement d'un an : 2009 (4 numéros) pour les non membres	48 euros
Prix du numéro	15 euros

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

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

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

La revue comprend 52 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0310 G 86175 - Dépôt légal 3^e trimestre 2009

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

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

Éditeur Conseil : J.P. KALFON - Impression La Toscane

ÉDITORIAL

*Professeuse Alice DAUTRY
Directrice Générale de l'Institut Pasteur*

Dans les familles, il est d'usage de célébrer les anniversaires. Il s'agit de partager le souvenir, le passé et le présent et de se réjouir pour l'avenir, ensemble. Mais la famille s'entend également au sens large, et réunit ceux qui partagent un même sentiment d'appartenance. Le bulletin des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur permet de conserver un lien entre les « pasteuriens » d'aujourd'hui et ceux qui ont contribué dans le passé à construire l'Institut Pasteur d'aujourd'hui.

Depuis sa création en 1888, en tant que fondation privée reconnue d'utilité publique, l'Institut Pasteur remplit trois missions : Recherche, Enseignement et Santé publique.

Où en sommes-nous en ce vingt-et-unième siècle ?

Le prix Nobel de médecine attribué, en 2008 aux Professeurs Françoise BARRE-SINOSSI et Luc MONTAGNIER, découvreurs pasteuriens du virus du SIDA, et qui succèdent aux huit autres chercheurs pasteuriens honorés par ce prix depuis 1910, consacre la qualité des résultats de l'Institut.

L'Institut Pasteur s'insère dans la science mondiale grâce au recrutement de jeunes scientifiques de diverses nationalités et par son réseau de 32 instituts dans le monde. La célébration de l'anniversaire de la découverte du rôle du pou dans la transmission du typhus exanthématique en 1909 par Charles NICOLLE met ainsi l'Institut Pasteur de Tunis à l'honneur en 2009.

Le centre d'enseignement, inauguré le 16 avril 2008, a intégré un nouveau bâtiment, le pavillon Louis Martin de l'ancien hôpital Pasteur. Les enseignements, issus de la prestigieuse lignée du « Grand Cours » de l'Institut Pasteur du début du vingtième siècle, faisant largement appel aux travaux pratiques, sont désormais organisés autour de trois pôles :

I) le pôle « Mécanismes du Vivant » depuis le niveau moléculaire jusqu'à celui de l'organisme

II) le pôle « Biologie des Microorganismes » centré sur l'étude des microorganismes, pathogènes ou non

III) le pôle « Epidémiologie et Santé Publique » faisant partie également d'un Mastère spécialisé au sein de l'Ecole Pasteur CNAM de Santé Publique, qui vient d'accueillir sa première promotion.

Le 2 octobre 2009 sera commémorée la mémoire d'Elie WOLLMAN, directeur de l'enseignement de l'Institut Pasteur au siècle dernier, lors du défi organisé par les jeunes chercheurs de la STAPA : imaginez quelle serait votre première expérience avec la technologie actuelle, il y a 50 ans ?

La première pierre du futur centre de recherche consacré à la Biologie intégrative des maladies émergentes, prévu pour héberger 400 scientifiques, a été posée le 23 octobre 2008, par Valérie PECRESSE, Ministre de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche, Bertrand DELANOË, Maire de Paris et Marc LIPINSKI, Vice-président du Conseil régional d'Ile de France. L'objectif de ce centre sera de renforcer les recherches et la réactivité de l'Institut Pasteur, par des approches multidisciplinaires, face aux nouvelles maladies menaçant la santé dans le monde. Un exemple en est le défi de la grippe A (H1N1) qui a fortement mobilisé l'Institut Pasteur en cette année 2009.

L'institut regarde vers le futur en s'appuyant sur la richesse que lui apportent tous ceux qui ont contribué à le construire. Les anciens élèves de l'Institut Pasteur constituent les meilleurs ambassadeurs des valeurs et de la culture de notre Institut. C'est avec une grande joie, et une certaine émotion, que lors de mes déplacements à l'étranger je rencontre toujours des anciens élèves de l'Institut Pasteur. Ces rencontres m'ont fait prendre conscience que nous formons tous, où que nous soyons, une grande famille, qui constitue une grande force pour les actuelles générations d'élèves et celles à venir.

Tous mes vœux à l'occasion de ce 50^e anniversaire... et longue vie à l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur !

Paris le 31 août 2009

LE MOT DU PRÉSIDENT

Un lien vivant au service de tous

Notre Bulletin affiche, ce trimestre, le **numéro 200** et il s'agit d'un réel événement, car ce chiffre correspond à 50 années d'existence, compte tenu de sa périodicité trimestrielle. Parmi les nombreuses publications qui voient le jour chaque année, un grand nombre d'entre elles nous envieront ce succès.

L'AAEIP a été créée en 1954 pour répondre à une **double vocation** : resserrer les liens entre les anciens élèves de l'Institut Pasteur et entretenir les contacts entre l'Institut et tous ceux, dispersés de par le monde, qui lui doivent leur formation. Notre association représente donc non seulement un service rendu à la communauté des anciens élèves et stagiaires qui bénéficient de la solidarité d'un groupe organisé, mais encore un moyen de rayonnement pour l'Institut. Ce n'est que cinq ans plus tard qu'était prise la décision d'éditer trimestriellement un Bulletin de liaison. Ce dernier n'a pas cessé d'être publié régulièrement grâce à des efforts soutenus.

La création d'un bulletin périodique imprimé a donné le départ d'une véritable vie publique de notre Association. Elle a également imposé un remaniement profond de son mode général de fonctionnement : organisation de la fabrication et de la diffusion d'un organe de liaison qu'il fallait créer de toutes pièces, gestion d'un budget qui comportait pour la première fois des dépenses élevées incompatibles avec la relative insouciance de l'incertitude des recettes, manifestée jusqu'alors, les improvisations du début devant faire place à un travail méthodique et astreignant. Une « Commission du Bulletin » a été créée (la première au sein de l'AAEIP) et a rapidement coordonné toutes les opérations de préparation de notre revue qui a progressivement évolué dans son contenu comme dans sa présentation. Je pense que bien peu nombreux sont ceux qui, recevant notre modeste publication, peuvent se faire une idée juste de ce que sa réalisation exige. C'est la preuve de la réussite. L'aisance apparente masque si bien l'effort que le mérite risque d'en être méconnu : surmonter les difficultés liées à une périodicité régulière, à un contenu et à une présentation rédactionnelle convenables, constitue une rude épreuve. Nous devons ici rendre un hommage tout particulier aux **équipes rédactionnelles** successives, non seulement à ceux qui ont accepté d'en être directement responsables¹, mais aussi à tous les membres de la Commission qui, par leur foi et leur dévouement, ont contribué et contribuent toujours à maintenir et à perfectionner ce témoignage de notre cohésion. Tous nos articles scientifiques et la plupart des articles généraux ou historiques sont sollicités ; nous ne saurions trop remercier tous les **auteurs** qui répondent à notre demande, dans des délais parfois contraignants.

Il est souhaitable que le Bulletin s'ouvre davantage à tous les membres de notre Association, qu'il soit vraiment **votre Bulletin de liaison** ; mais il ne pourra en être ainsi qu'avec votre participation. Je lance donc un appel à chacun d'entre vous et tout particulièrement à ceux qui résident hors de France dont nous ne recevons que très peu de nouvelles. Adressez-nous des informations sur vos activités et sur vos conditions d'exercice, ou des récits d'expériences plus anciennes, quel qu'en soit le cadre géographique. Faites-nous part de vos remarques ou de vos commentaires au sujet d'articles publiés. Proposez-nous des textes d'intérêt général ou historique. Suggérez-nous des thèmes d'articles scientifiques que vous souhaiteriez voir traités dans de prochains numéros. Sachez également que si vous participez à un colloque en France ou à l'étranger, de niveau national ou international, l'envoi d'un compte-rendu des principales communications enrichira le contenu scientifique du Bulletin et bénéficiera à l'ensemble de ses lecteurs.

Nous avons le devoir d'assurer la pérennité de ce lien indispensable à ceux que les circonstances tiennent éloignés de nous. Une adaptation de sa forme et de son contenu aux moyens actuels d'information et de communication sera peut-être nécessaire, mais il importe qu'il demeure, quelle que soit sa présentation, un trait d'union vivant au service de tous.

La contribution du plus grand nombre à la vie de notre Bulletin, la solidarité de tous et la fidélité à nos valeurs permettront d'envisager sereinement l'horizon du numéro 300... et de garantir la continuité, pour le plus grand prestige de notre Association et de l'Institut Pasteur.

Michel DUBOS

¹ Etienne SALICETI (1959-60), Pierre BRYGOO (1960-62), Pierre NICOLLE (1962-66), Henri G.S. MORIN (1966-67), Robert PIROT (1967-72), Mireille HONTEBEYRIE (1972-75), Pierre VILLEMEN (1975-79), Pierre VILLEMEN et Marie-Claire CARRÉ (1979-85), Alain CHIPPAUX (1985-2000), Paulette DUC-GOIRAN (2001-06), Paulette DUC-GOIRAN et Edith BAR-GUILLOUX (depuis 2007).

LA TUBERCULOSE : UNE MALADIE ANCIENNE ET TOUJOURS D'ACTUALITÉ

Brigitte GICQUEL
 Institut Pasteur, Paris¹

La tuberculose est une maladie très ancienne, comme en témoignent les formes osseuses repérables sur les momies indiennes ou égyptiennes et même dans les fossiles d'hommes préhistoriques. L'histoire ne retient que les morts célèbres : LOUIS XIII, MOLIÈRE, CHOPIN, les sœurs BRONTË, TCHERKHOV, pour n'en citer que quelques-uns. Pourtant, au XIX^{ème} et jusqu'au milieu du XX^{ème} siècle, c'est la première cause de mortalité dans les pays industrialisés. A la phtisie, maladie de langueur longtemps associée à l'hérédité, se substitue la tuberculose, maladie infectieuse. Sa contagiosité fut démontrée par Jean Antoine VILLEMEN en 1865 et l'agent étiologique, le bacille de la tuberculose mis en évidence par Robert KOCH en 1882. Contrairement à d'autres maladies d'origine bactérienne comme la diphtérie ou le tétanos, la découverte de l'agent infectieux n'a pas permis l'obtention d'un vaccin efficace. Il fallut attendre la découverte par CALMETTE et GUERIN en 1908 d'une culture atténuée après passages successifs sur milieu contenant de la bile de bœuf, le BCG. Il protège les jeunes enfants contre les formes graves de la maladie. Ce vaccin - le plus largement administré de tous les vaccins - est cependant peu efficace contre les formes pulmonaires chez l'adulte, les seules qui soient contagieuses. Le BCG n'a donc eu que peu d'impact sur l'endémie tuberculeuse. En revanche, la découverte des antibiotiques, la *streptomycine* puis l'*isoniazide* et la *rifampicine*, ont eu un impact considérable, diminuant d'un facteur 10 l'incidence tuberculeuse et d'un facteur 100 la mortalité depuis 1950 dans les pays européens. Aujourd'hui, le traitement standard dit « court » est de six mois et comprend quatre antibiotiques (l'*isoniazide*, la *rifampicine*, l'*éthambutol* et le *pyrazinamide*), ce qui demande une infrastructure sanitaire et un suivi des malades. La rupture d'approvisionnement en antibiotiques et la déstabilisation des structures sanitaires, dues aux problèmes politiques et socio-économiques rencontrés dans de nombreux pays, ont empêché les malades de bénéficier des découvertes scientifiques majeures. Pire, la prise chaotique de médicaments a comme conséquence l'apparition de souches bacillaires résistantes aux antibiotiques. Les formes multirésistantes et ultrarésistantes sont devenues un problème de santé publique dans plusieurs régions du monde. Les efforts soutenus de mise en place de la polychimiothérapie avaient fait reculer la tuberculose dans les pays industrialisés mais aussi dans plusieurs pays en développement. L'épidémie de SIDA a hélas anéanti ces progrès dans les pays à faible revenu qui n'ont pas bénéficié rapidement des traitements antirétroviraux contre le SIDA. Les malades atteints de SIDA sont en effet plus sensibles à la tuberculose en raison de la perte de populations lymphocytaires liée à la pathologie du SIDA. Les traitements antirétroviraux n'éliminent cependant pas complètement le virus VIH chez les personnes infectées. De plus, des résistances apparaissent comme cela a été le cas pour les antibiotiques. On attend des programmes de recherche biomédicale de nouvelles molécules qui permettraient de raccourcir le traitement antibiotique de la tuberculose et d'enrichir la pharmacopée pour traiter les tuberculoses multirésistantes ainsi que des molécules

antivirales permettant l'élimination du virus VIH chez les personnes séropositives.

Une avancée majeure serait évidemment un vaccin évitant la maladie. Contre le SIDA, les recherches visant à mettre au point des vaccins pour induire des réponses immunitaires de type classique contre le virus VIH ont échoué. Dans le cas de la tuberculose, plusieurs candidats vaccins ont montré une protection chez l'animal. L'espoir est d'utiliser certains d'entre eux combinés à une vaccination BCG pour en augmenter l'efficacité. Des vaccins vivants dérivés du BCG ou du bacille de la tuberculose sont en cours d'étude. Les deux maladies, SIDA et tuberculose, ont en commun l'existence de formes latentes de la maladie au cours desquelles les agents infectieux persistent. Les deux agents ont aussi la caractéristique de s'attaquer à des cellules du système immunitaire et de moduler ses réponses. Il est à craindre que les méthodes classiques de recherche de vaccins qui ont été couronnées de succès pour les pathologies aiguës soient inopérantes pour des maladies comme le SIDA et la tuberculose. Seule une compréhension approfondie des interactions entre le pathogène et son hôte pourront alors ouvrir de nouvelles voies de recherche, conduisant à la fois à des vaccins et à de nouveaux médicaments thérapeutiques.

Au cours des vingt dernières années, le clonage et le séquençage d'ADN ont permis de découvrir des gènes et fragments d'ADN spécifiques des bacilles de la tuberculose. Ces découvertes ont servi à la mise au point de tests d'identification rapide des bacilles de la tuberculose et pour la détection de résistances aux antibiotiques. Certains polymorphismes génétiques sont employés pour typer les bacilles et étudier leur transmission, ce qui a permis de mettre en évidence des épidémies à bacilles multirésistants aux antibiotiques. Le produit de certains gènes est utilisé pour différencier les réponses immunitaires de personnes infectées de celles des personnes vaccinées par le BCG. D'autres tests sont cependant nécessaires pour distinguer les personnes infectées des personnes malades, en particulier en début de maladie quand les bacilles ne sont pas encore détectables dans les prélèvements. La connaissance des séquences complètes de génomes, à la fois de plusieurs souches de bacilles et de génomes humains de différentes populations associée aux études globales d'expression génétique, permettra de découvrir les voies métaboliques utilisées par les bacilles et son hôte humain au cours de leur co-évolution. Ces études de génétique des populations associées à la génétique expérimentale consistant à créer *in vitro* des mutants de bacilles affectés dans leur interaction avec les cellules humaines apporteront des éléments importants pour la construction de nouveaux vaccins et de nouvelles molécules thérapeutiques. A ce jour, seuls le diagnostic de la maladie ou de l'infection et la détection de résistance aux antibiotiques ont bénéficié des avancées technologiques des vingt dernières années. Le développement de programmes de recherche innovants est impératif afin de disposer de traitements plus courts et plus efficaces et de nouveaux moyens de prévention.

¹ Unité de Génétique mycobactérienne, Institut Pasteur, Paris

INTERACTIONS DU BACILLE DE LA TUBERCULOSE AVEC SON HÔTE HUMAIN

- des facteurs multiples pour une maladie complexe -

Ludovic TAILLEUX¹ et Olivier NEYROLLES²

Institut Pasteur, Paris

Institut de pharmacologie et de biologie structurale, Toulouse

RÉSUMÉ

La tuberculose tue encore plus de 1,7 millions de personnes chaque année dans le monde et on estime à 2 milliards le nombre d'individus possiblement infectés par *Mycobacterium tuberculosis*, le bacille responsable de la maladie. Pourtant l'homme en général est remarquablement résistant à l'infection par *M. tuberculosis* et seuls 5 à 10% des personnes infectées développent la maladie. Les facteurs participant à la protection et à la susceptibilité à la tuberculose sont multiples, faisant de la tuberculose une maladie complexe. Mieux comprendre ces facteurs pourrait aider au développement de nouveaux moyens de lutte.

INTRODUCTION

La tuberculose est responsable de plus de 1,7 millions de morts par an selon le dernier rapport de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). De nouvelles stratégies vaccinales et thérapeutiques doivent être développées pour espérer un contrôle et, à plus long terme, une éradication de la maladie [20]. Malgré ce nombre important et inacceptable de décès, une conclusion s'impose et qui peut sembler paradoxale : l'homme en général est remarquablement résistant à la tuberculose ; en d'autres termes, l'immunité anti-tuberculeuse et, plus généralement, la réponse de l'hôte à l'infection par le bacille tuberculeux, *Mycobacterium tuberculosis*, est efficace dans la majorité des cas. En effet, on estime que, parmi 100 personnes exposées au bacille, seulement 5 à 10% développeront la maladie, soit immédiatement pour environ la moitié d'entre elles, soit plus tard au cours de la vie pour l'autre moitié avec un risque de 1-2% par an [22]. Pourquoi alors tant de décès, si « seulement » 10% des personnes exposées développent la maladie ? Parce que le réservoir de bacilles est, sans doute, considérable : l'OMS estime en effet que près de deux milliards d'individus, soit un tiers de la population mondiale, pourraient être des porteurs asymptomatiques de bacilles tuberculeux. On parle, dans ce cas, de tuberculose « latente » (en opposition avec la tuberculose-maladie, qu'on qualifie d'active).

La tuberculose est une maladie complexe et la susceptibilité accrue de certaines personnes à développer la maladie après une exposition au bacille résulte d'une conjonction de multiples facteurs. Ceux-ci sont en relation d'une part, avec l'immuno-compétence de l'hôte - quantité et qualité du régime alimentaire, hygiène et accès aux soins, sexe (les hommes sont plus susceptibles que les femmes), âge, patrimoine génétique - et d'autre part, avec la virulence du bacille.

1. HYGIÈNE ET NUTRITION

On sait depuis longtemps que la tuberculose touche principalement les populations vivant dans de mauvaises conditions d'hygiène, de nutrition et d'accès aux soins. Le tabac [3] et l'alcool [8] sont des facteurs aggravant la susceptibilité à la maladie. Concernant la nutrition, des études récentes ont mis en évidence des mécanismes de résistance à la tuberculose liés à certains nutriments. Ainsi, la vitamine D agit sur les cellules phagocytaires, les macrophages induisant la synthèse d'un peptide antimicrobien -la cathélicidine- qui peut contribuer à la destruction des bacilles [7]. Une étude antérieure avait déjà démontré que des personnes portant des mutations dans le gène codant le récepteur à la vitamine D étaient plus susceptibles à la tuberculose [21], et une étude clinique réalisée chez des patients a montré un effet bénéfique de la supplémentation alimentaire en vitamine D [9]. Cet exemple montre à quel point des variations fines du régime alimentaire peuvent avoir des conséquences sur la résistance ou la susceptibilité au bacille tuberculeux, permettant ainsi d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques ou préventives basées sur la supplémentation nutritionnelle [14].

2. SYNERGIE AVEC D'AUTRES MALADIES

Le contrôle de l'infection par *M. tuberculosis* nécessite un système immunitaire performant. Il n'est donc pas étonnant que les patients co-infectés par le VIH aient un risque beaucoup plus important de développer une tuberculose. Selon l'OMS, 1.7 million de personnes sont décédées des suites de la tuberculose en 2007, dont plus d'un demi million co-infectées par le virus du SIDA [20]. La tuberculose est la maladie opportuniste la plus courante et la principale cause de décès chez les personnes infectées par le VIH. D'autres maladies, comme le diabète sucré ou le traitement de certaines maladies auto-immunes par des immuno-

¹ Institut Pasteur, Unité de Génétique mycobactérienne, Paris

² Institut de Pharmacologie et de Biologie Structurale (IPBS) - Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) UMR 5089 - Université Paul Sabatier, Université de Toulouse, Toulouse

suppresseurs (corticostéroïdes, anticorps anti-TNF- α) peuvent aussi favoriser le développement d'une tuberculose [19].

3. FACTEURS GÉNÉTIQUES

La tuberculose est une maladie provoquée par une bactérie, et non une maladie génétique à proprement parler. Néanmoins, plusieurs arguments tendent à montrer que le patrimoine génétique individuel joue un rôle. A l'heure actuelle, aucun gène ou groupe de gènes ne peuvent expliquer pourquoi une personne exposée et infectée par le bacille va ou non développer la maladie. Il existe un syndrome congénital très rare, connu sous le nom de Syndrome de susceptibilité mendélienne aux infections mycobactériennes, qui se caractérise par des infections sévères à des mycobactéries de l'environnement ou au vaccin spécifique, le BCG [10]. Six gènes impliqués dans les voies Interleukine12/23-IFN- γ ont été impliqués dans l'étiologie de ce syndrome: le récepteur à l'IFN- γ de type 1, le récepteur à l'IFN- γ de type 2, la sous-unité p40 de l'interleukine 12, une sous-unité du récepteur à l'interleukine 12, STAT1 et NEMO [10].

L'identification d'une prédisposition à la tuberculose nécessite d'étudier d'importantes cohortes de patients et de sujets contacts. Une vingtaine de gènes associés à une sensibilité accrue à la maladie ont été décrits, bien que la plupart de ces études doivent être confirmées [6]. A titre d'exemple, on peut citer le récepteur DC-SIGN dont nous avons montré qu'il est un partenaire privilégié du bacille tuberculeux à la surface des cellules dendritiques et des macrophages alvéolaires chez les patients tuberculeux [15, 16]. Deux études récentes, menées dans des populations d'origine ethnique différente, ont montré que des mutations dans le promoteur du gène DC-SIGN (la séquence d'ADN qui contrôle son expression), sont associées à une susceptibilité accrue à la tuberculose [1,18]. Des études futures devraient permettre de mieux comprendre l'influence du patrimoine génétique sur la susceptibilité à la tuberculose et, plus généralement, aux infections [11].

4. SEXE

Dans à peu près tous les pays du monde, les hommes sont plus touchés que les femmes par la tuberculose, avec un rapport moyen homme/femme de 2. Plusieurs raisons sont évoquées, à la fois sociologiques et biologiques. Les hommes, au moins dans certaines régions, peuvent être plus exposés au bacille en raison de leurs activités, et avoir davantage accès aux soins et, donc, bénéficier plus facilement d'un diagnostic approprié. Quoiqu'il en soit, des études de prévalence systématiques menées sur le terrain montrent que ces explications sont insuffisantes et suggèrent qu'il existe bien une susceptibilité accrue des hommes au bacille tuberculeux [5]. On peut évoquer le rôle de gènes de susceptibilité situés sur le chromosome X (en copie unique chez les hommes) ; un exemple en a été donné récemment avec le gène *TLR8* codant un récepteur immunitaire [4]. On peut aussi évoquer un effet des hormones stéroïdes sexuelles sur l'im-

munité anti-tuberculeuse, comme cela a été observé dans un grand nombre d'autres pathologies, infectieuses ou non [12].

5. VIRULENCE DES SOUCHES DE *M. TUBERCULOSIS*

On a longtemps pensé que l'espèce *M. tuberculosis* était génétiquement très homogène. Or, des études récentes ont montré que l'espèce peut être sub-divisée en familles ou « génotypes ». Il semble que toutes les familles de bacilles tuberculeux ne présentent pas la même virulence, au moins dans des modèles cellulaires *in vitro* et dans des modèles animaux [17]. Une famille, particulièrement prépondérante en Asie mais aussi dans le reste du monde, est la famille dite « W-Pékin » [2]. Des mutations spécifiques de cette famille, conduisant à la synthèse d'un lipide particulier impliqué dans la virulence, pourraient être, parmi d'autres facteurs, à l'origine de sa virulence accrue [13].

La tuberculose est une maladie complexe et multifactorielle. Mieux comprendre les mécanismes de protection et de résistance au bacille, et les raisons de l'inefficacité de ces mécanismes chez les malades, en somme mieux comprendre la réponse de l'hôte à l'infection tuberculeuse, pourrait aider à envisager de nouveaux moyens d'intervention, préventifs ou curatifs. La situation est d'autant plus urgente qu'elle est associée, d'une part, à l'apparition de souches de *M. tuberculosis* extrêmement résistantes aux antibiotiques et, d'autre part, à la difficulté de développer de nouveaux vaccins efficaces. Le BCG ne protège que les jeunes enfants des formes sévères de la maladie et semble inefficace, au moins dans certains pays, pour prévenir de la forme pulmonaire responsable de la dissémination du bacille.

MOTS-CLÉS : Tuberculose, Mycobactéries, Macrophage
KEYWORDS : Tuberculosis, Mycobacteria, Macrophage

ABSTRACT

HOST-PATHOGEN INTERACTIONS IN TUBERCULOSIS: MULTIPLE FACTORS FOR A COMPLEX DISEASE

Tuberculosis is still responsible for over 1.7 million deaths annually in the world, and it is thought that nearly 2 billion individuals are possibly infected by *Mycobacterium tuberculosis*, the tubercle bacillus. Human in general are quiet resistant to *M. tuberculosis* infection, and only about 10% of infected individuals develop tuberculosis. The risk factors for developing tuberculosis are numerous, making this disease complex. Better understanding these factors may help develop novel intervention strategies to fight tuberculosis.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARREIRO LB, NEYROLLES O, BABB CL, TAILLEUX L, QUACH H, MCELREAVEY K, HELDEN PD, HOAL EG, GICQUEL B and QUINTANA-MURCI L. 2006. Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis. *PLoS Med* 3:e20.
2. BIFANI PJ, MATHEMA B, KUREPINA NE and KREISWIRTH BN. 2002. Global dissemination of the *Mycobacterium tuberculosis* W-Beijing family strains. *Trends Microbiol* 10:45-52.
3. CHIANG CY, SLAMA K and ENARSON DA. 2007. Associations between tobacco and tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 11:258-262.
4. DAVILA S, HIBBERD ML, HARI DASS R, WONG HE, SAHRATMADJA E, BONNARD C, ALISJAHBANA B, SZESZKO JS, BALABANOVA Y, DROBNIEWSKI F, VAN CREVEL R, VAN DE VOSSE E, NEJENTSEV S, OTTENHOFF TH and SEIELSTAD M. 2008. Genetic association and expression studies indicate a role of toll-like receptor 8 in pulmonary tuberculosis. *PLoS Genet* 4:e1000218.
5. HAMID SALIM MA, DECLERCQ E, VAN DEUN A and SAKI KA. 2004. Gender differences in tuberculosis: a prevalence survey done in Bangladesh. *Int J Tuberc Lung Dis* 8:952-957.
6. HILL AV. 2006. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. *Annu Rev Genet* 40:469-486.
7. LIU PT, STENGER S, LI H, WENZEL L, TAN BH, KRUTZIK SR, OCHOA MT, SCHAUBER J, WU K, MEINKEN C, KAMEN DL, WAGNER M, BALS R, STEINMEYER A, ZUGEL U, GALLO RL, EISENBERG D, HEWISON M, HOLLIS BW, ADAMS JS, BLOOM BR and MODLIN RL. 2006. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 311:1770-1773.
8. LONNROTH K, WILLIAMS BG, STADLIN S, JARAMILLO E and C. DYE. 2008. Alcohol use as a risk factor for tuberculosis - a systematic review. *BMC public health* 8:289.
9. MARTINEAU AR, WILKINSON RJ, WILKINSON KA, NEWTON SM, KAMPMANN B, HALL BM, PACKE GE, DAVIDSON RN, ELDRIDGE SM, MAUNSELL ZJ, RAINBOW SJ, BERRY JL, and GRIFFITHS CJ. 2007. A single dose of vitamin d enhances immunity to mycobacteria. *Am J Respir Crit Care Med* 176:208-213.
10. PICARD C, CASANOVA JL and ABEL L. 2006. Mendelian traits that confer predisposition or resistance to specific infections in humans. *Curr Opin Immunol* 18:383-390.
11. QUINTANA-MURCI L, ALCAIS A, ABEL L and CASANOVA JL. 2007. Immunology in natura: clinical, epidemiological and evolutionary genetics of infectious diseases. *Nat Immunol* 8:1165-1171.
12. QUINTANA-MURCI L, and NEYROLLES O. The many faces of gender inequality in tuberculosis. *PLoS Med* In preparation.
13. REED MB, DOMENECH P, MANCA C, SU H, BARCZAK AK, KREISWIRTH BN, KAPLAN G, and BARRY C, 3RD. 2004. A glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibits the innate immune response. *Nature* 431:84-87.
14. SCHAIBLE UE, and KAUFMANN SH. 2007. Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med* 4:e115.
15. TAILLEUX L, PHAM THI N, BERGERON-LAFAURIE A, HERRMANN JL, PIVERT E, SCHEINMAN P, LAGRANGE PH, DE BLIC J, TAZI A, GICQUEL B and NEYROLLES O. 2005. DC-SIGN induction in alveolar macrophages defines privileged target host cells for mycobacteria in patients with tuberculosis. *PLoS Med* 2:e381.
16. TAILLEUX L, SCHWARTZ O, HERRMANN JL, PIVERT E, JACKSON M, AMARA A, LEGRES L, DREHER D, NICOD LP, GLUCKMAN JC, LAGRANGE PH, GICQUEL B and NEYROLLES O. 2003. DC-SIGN is the major *Mycobacterium tuberculosis* receptor on human dendritic cells. *J Exp Med* 197:121-127.
17. TSENOVA L, ELLISON E, HARABACHEUSKI R, MOREIRA AL, KUREPINA N, REED MB, MATHEMA B, BARRY CE 3RD and KAPLAN G. 2005. Virulence of selected *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates in the rabbit model of meningitis is dependent on phenolic glycolipid produced by the bacilli. *J Infect Dis* 192:98-106.
18. VANNBERG FO, CHAPMAN SJ, KHOR CC, TOSH K, FLOYD S, JACKSON-SILLAH D, CRAMPIN A, SICHALI L, BAH B, GUSTAFSON P, AABY P, MCADAM KP, BAH-SOW O, LIENHARDT C, SIRUGO G, FINE P and HILL AV. 2008. CD209 Genetic polymorphism and tuberculosis disease. *PLoS ONE* 3:e1388.
19. WHITE DA. 2004. Drug-Induced pulmonary infection. *Clin Chest Med* 25:179-187.
20. WHO. 2009. Global tuberculosis control 2009: epidemiology, strategy, financing.
21. WILKINSON RJ, LLEWELYN M, TOOSSI Z, PATEL P, PASVOL G, LALVANI A, WRIGHT D, LATIF M and DAVIDSON RN. 2000. Influence of vitamin D deficiency and vitamin D receptor polymorphisms on tuberculosis among gujarati asians in west london: a case-control study. *Lancet* 355:618-621.
22. YOUNG DB, GIDEON HP and WILKINSON RJ. 2009. Eliminating latent tuberculosis. *Trends Microbiol* 17:183-188.

DE LA BACTÉRIOLOGIE À L'IMMUNOLOGIE

- nouvelles approches diagnostiques de la Tuberculose -

Jean-Louis HERRMANN¹

Hôpital Raymond Poincaré, Garches

RÉSUMÉ

Le diagnostic de la tuberculose a fait récemment l'objet d'avancées majeures. Des recherches novatrices à chaque étape du diagnostic direct (examen microscopique, culture, antibiogramme) ont permis d'améliorer la fiabilité et de réduire le délai des résultats de ces examens microbiologiques. Les tests moléculaires permettent dorénavant la détection des souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes, ce qui permet de mieux prendre en charge les patients contagieux. Enfin, le diagnostic indirect par mesure de la réponse humorale et cellulaire vis-à-vis d'antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* a conduit au développement de tests spécifiques et sensibles, renforçant l'arsenal diagnostique mis à la disposition du mycobactériologiste.

INTRODUCTION

Le défi diagnostique principal, auquel est confronté tout microbiologiste, est le rendu le plus rapide possible du résultat, comme pour d'autres pathologies infectieuses, grâce au développement d'outils moléculaires. L'intérêt majeur est une meilleure détection et une meilleure prise en charge des patients contagieux. Ce défi se révèle d'autant plus difficile qu'il devra s'effectuer dans des conditions strictes d'hygiène et de sécurité pour les personnels. La demande n'est pas identique entre les pays à forte et ceux à faible incidence de tuberculose, qui, de ce fait, n'accordent pas les mêmes priorités au développement de nouveaux outils. Nous évoquerons trois volets : (i) la mise en évidence directe rapide des mycobactéries ; (ii) l'impact et la qualité des nouvelles techniques d'identification, parfois associées à la détection rapide de la résistance aux antituberculeux ; (iii) enfin l'impact de l'immunologie dans le diagnostic de la tuberculose, à la fois dans sa forme active (ou maladie) pour laquelle les techniques classiques se sont révélées inefficaces et également dans sa forme latente (ou tuberculose infection) pour laquelle n'existait jusqu'alors qu'un seul test diagnostique.

1. L'EXAMEN MICROSCOPIQUE

L'observation au microscope d'un frottis réalisé à partir d'un prélèvement pulmonaire reste en 2009, la méthode la plus utilisée pour le diagnostic rapide de la tuberculose. Elle est la « pierre d'angle » des programmes de surveillance et de contrôle de la tuberculose proposés par l'Organisation Mondiale de la Santé. Elle présente deux inconvénients majeurs : (i) une sensibilité médiocre, comprise entre 20 et 80 % (médiane de 50 %) des prélèvements présentant une culture positive ; (ii) l'obligation de réaliser 3 prélèvements consécutifs entraînant notamment, dans les pays en voie de développement, un problème de coût du transport des patients et, corrélativement, un risque de perdre de vue les patients à l'issue de la réalisation du premier prélèvement.

Plusieurs propositions ont été faites afin d'améliorer la réalisation et la lecture des frottis : (i) prélever deux échantillons pulmonaires chez le patient durant la même journée ; (ii) réaliser directement les frottis sans décontamination ; (iii) traiter les frottis par l'eau de Javel pendant une nuit, au lieu de la technique classique de décontamination-concentration² ; (iv) utiliser des microscopes à technologie LED (*Light Emitting Diodes*) en remplacement des microscopes à fluorescence classiques ; (v) détecter les bactéries viables sur les frottis (vital fluorescent staining). Toutes ces approches ont été testées et comparées aux techniques utilisées classiquement dans nos laboratoires. Elles font preuve d'une sensibilité équivalente, voire supérieure comme la LED Fluorescence [15], et peuvent être mises en place dans les pays en voie de développement. En effet, la durée de vie des lampes LED est de 10.000 heures, comparativement à celles des lampes fluorescentes classiques qui n'est que de 200 heures. Récemment, l'utilisation d'une auramine modifiée, appelée *rapid modified auramine fluorescent stain*, a montré que cette dernière avait une activité supérieure à l'auramine classique [6]. Ceci démontre l'intérêt des mycobactériologistes pour un examen microscopique performant, sachant notamment que la technique de la fluorescence augmente la sensibilité de l'examen microscopique de 10 %, par rapport à la réaction colorée de Ziehl-Neelsen [25]. Malgré tout, l'implantation dans les pays en voie de développement reste limitée, du fait principalement de l'investissement et de la difficulté de se procurer des lampes. Cependant, la bonne réalisation de cet examen est conditionnée par d'autres éléments : la qualité de l'expectoration, les inocula bactériens au sein de celle-ci, ainsi que la motivation et l'entraînement des techniciens. Enfin, cet examen ne permet pas, pour l'instant, la détection directe de la résistance de *M. tuberculosis* aux antituberculeux. Dans les pays d'endémie tuberculeuse avec une forte prévalence de multirésistance, cet aspect peut limiter son impact sur le plan du choix thérapeutique, à la différence des techniques moléculaires récentes.

¹ Laboratoire de Microbiologie du Pr. JL GAILLARD – A.P.H.P. – Hôpital Raymond Poincaré – 92380 Garches et Université Versailles – Saint Quentin en Yvelines (Tél. 01 47 10 79 50 ; Fax : 01 47 10 79 49 ; E-mail : jean-louis.herrmann@rpc.aphp.fr)

² Techniques d'homogénéisation et de fluidification (i) traitement par la soude, (ii) traitement par un mélange soude – N-Acétyle L-cytéine ou méthode de Kubica (iii) lauryl sulfonate de soude

2. CULTURE ET ANTIBIOGRAMME : QUELLES NOUVEAUTÉS ?

2.1. CULTURE

La culture reste incontournable pour établir le diagnostic étiologique de la tuberculose et permettre, en isolant la souche, de réaliser un antibiogramme. Son principal handicap reste son délai de positivité (entre 4 à 6 semaines), lié à la lenteur de croissance de *M. tuberculosis* [3]. Une évolution majeure a déjà eu lieu au cours des années 1980 - 1990, grâce à la mise en place des milieux liquides réduisant le délai de positivité à 1 à 3 semaines selon la positivité de l'examen microscopique [3]. Afin de réduire encore ce délai, certains auteurs ont eu l'idée de détecter la croissance de *M. tuberculosis*, dès la formation des microcolonies visualisées sur milieu solide fin (thin layer agar culture ou TLA). Plusieurs études comparatives ont démontré l'efficacité de cette approche par rapport aux milieux liquides (MGIT 960) ou solides, tout en y associant la détermination de la sensibilité à l'isoniazide et la rifampicine (voir ci-après). Une étude récente a montré que la TLA donnait des résultats plus rapides (en 11 jours en moyenne) que la culture solide traditionnelle, qui utilise les milieux de Löwenstein - Jensen (26.5 jours), et qu'elle avait une sensibilité supérieure [22].

Corrélativement, l'obtention, dès la positivité de la culture, de l'identification presque simultanée des souches appartenant au complexe *Mycobacterium tuberculosis*³ réduit encore les délais des résultats rendus au clinicien. Un test immunochromatographique a récemment été développé (Capilia TB Test kit, Tauns, Numazu, Japon) permettant, en moins de 15 minutes, l'identification de ces souches appartenant à ce complexe [23]. Ce test repose sur la mise en évidence d'une protéine MPB64 exclusivement présente au sein de *M. tuberculosis* complex, à l'exception de quelques souches vaccinales BCG chez lesquelles la région codant cette protéine est délétée. Ce test, de sensibilité et de spécificité élevées (98.6 et 97.9% respectivement), est déjà en place dans de nombreux pays à forte incidence de tuberculose car il est facile d'emploi, économique et permet même la mise en évidence de *M. tuberculosis* au sein d'un mélange de mycobactéries.

2.2. ANTIBIOGRAMME

Associé à la culture, l'antibiogramme reste indispensable. Sa réalisation ajoute un délai supplémentaire et plusieurs auteurs ont défini des approches novatrices afin de réduire le coût de réalisation et les délais des résultats. Ces auteurs utilisent soit une propriété biochimique de *M. tuberculosis* (test de réduction des nitrates ou *NRA assay*) directement dans les tubes avec antibiotiques, soit des colorants de viabilité (resazurine), soit enfin des mycobactériophages fluorescents [20]. L'indicateur de viabilité, par exemple, est réduit lorsqu'il est ajouté à une culture de *M. tuberculosis* exposée aux antibiotiques. Il n'est pas nécessaire d'avoir des équipements sophistiqués pour lire cette coloration, et le test est ainsi d'un coût réduit.

La mise en place d'une observation microscopique de la sensibilité des mycobactéries aux antituberculeux appelée

MODS (*pour microscopic-observation of drug susceptibility*), représente un moyen original et économique de détermination de la sensibilité aux antituberculeux. L'expectoration est directement mise en culture en milieu liquide de Middlebrook (7H9) contenant différentes concentrations d'antibiotiques. La croissance, mesurée par la formation de « cordes » ou amas très caractéristiques, est détectée en utilisant un microscope inversé. Lors d'un protocole d'essai en Ethiopie, des souches multirésistantes ont été détectées par la technique MODS, avec une sensibilité et une spécificité de 95 et 100% respectivement, lors d'une comparaison avec le MGIT 960 [17]. Cette même approche peut être réalisée en milieu solide, selon la technique TLA décrite précédemment. Les résultats peuvent être connus dès le 7^e jour et, en moyenne en 11 - 15 jours [21]. L'utilisation d'un milieu solide peut être plus sécurisante que l'utilisation d'un milieu liquide si l'on souhaite faire un choix entre ces deux approches manuelles d'antibiogramme *M. tuberculosis*.

3. IDENTIFICATION ET DÉTECTION DE LA RÉSISTANCE PAR UNE APPROCHE MOLÉCULAIRE

Dans les pays à faible prévalence de tuberculose, nous restons circonspects quant à la qualité de ces outils moléculaires permettant directement, à partir du prélèvement, une identification rapide de *M. tuberculosis* et la mise en évidence de la résistance aux deux antituberculeux majeurs (rifampicine et l'isoniazide) et définissant la multirésistance (MDR-TB). En effet, à l'instar des kits de PCR développés pour l'identification rapide de *M. tuberculosis* dans les expectorations, ces outils ont une sensibilité limitée en cas d'expectoration microscopie négative (comprise entre 66 et 72%) [13]. Si l'on se réfère à une méta-analyse réalisée à partir de 125 études publiées [13], la sensibilité des tests moléculaires pour une identification rapide est de 85% pour une spécificité de 97%. Malheureusement, il existe de grandes disparités entre les études avec une sensibilité variant entre 36 et 100% pour une spécificité variant entre 54 et 100% [13]. Dans le cas des prélèvements extrapulmonaires, comme le liquide pleural ou le liquide céphalorachidien, leur sensibilité varie de 62% à 56% respectivement pour une spécificité de 98%. En revanche, ces tests trouvent toute leur indication dans les expectorations microscopie positive car ils présentent des sensibilités proches de 100% [14].

La détection rapide de la résistance de *M. tuberculosis* représente l'une des avancées majeures dans le diagnostic rapide de la tuberculose, notamment à cause de la prévalence croissante et de l'impact de la tuberculose multirésistante et de l'apparition de souches de *M. tuberculosis* dénommées « *extensively drug resistant* » pour leur résistance aux antituberculeux de seconde intention comme les quinolones et les aminoglycosides [5].

Pour 96% des isolats résistants à la rifampicine, la résistance est retrouvée au niveau d'un fragment de 81 pb du gène *rpoB*.

Cela est plus délicat pour l'isoniazide, avec l'étude de deux gènes candidats que sont le gène *katG* et le gène *inhA*, car ils ne représentent que 60 à 70% des isolats résistants. Il reste en

³ Les mycobactéries sont des bactéries du genre *Mycobacterium*. Le bacille tuberculeux fait partie du complexe *Mycobacterium tuberculosis* comprenant *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* et *M. microti*.

effet quelques inconvénients, liés à la détermination de la résistance à l'isoniazide pour laquelle l'incidence de telle ou telle mutation peut varier selon la localisation géographique et, pour laquelle, également, toutes les mutations responsables d'une résistance phénotypique ne sont pas connues.

Le nombre de souches monorésistantes à la rifampicine varie selon les populations dans les régions à forte prévalence de MDR-TB. Dans plus de 90% des cas, cette résistance est associée à celle de l'isoniazide, expliquant l'intérêt de la stratégie du test INNOLIPA-Rif-TB (Innogenetics, Gand, Belgique), qui cible cette résistance comme premier marqueur de la multirésistance. La sensibilité de ce test effectué directement à partir des isolats cliniques varie de 82 à 100% pour une spécificité constante de 100% [18].

Comparativement, le test « GenoType MTBDR » (Hain BioCentric, Bandol, France) détecte la résistance à la rifampicine et à l'isoniazide. La méta-analyse récente de LING *et al.* [14] montre une sensibilité de 98.4% et une spécificité de 98.9% pour la rifampicine à partir des cultures. Ces valeurs restaient inchangées dans les études réalisées directement à partir d'échantillons cliniques. Comparativement, une plus grande variabilité est observée pour la détection de la résistance à l'isoniazide, avec une sensibilité de 88.7% pour une spécificité de 99.2% [14]. Cette sensibilité décroît autour de 84% lorsque la détection de la résistance à l'isoniazide est réalisée directement à partir de prélèvements cliniques. BARNARD *et al.* ont montré l'excellente performance de ce test dans une région de forte endémie tuberculeuse, avec une sensibilité et une spécificité pour la rifampicine et l'isoniazide de 98 et 99 % et 94 et 99% respectivement [1]. Par comparaison, les valeurs de sensibilité diminuaient autour de 76% dans un pays de plus faible endémie comme l'Espagne [9].

La découverte d'indicateurs colorés (*ou molecular beacons*) a permis le développement de tests très attractifs du fait de la simplicité de l'interprétation des résultats. Cette technique, développée par Cepheid Inc. (kit Xpert MTB), a facilité la mise au point d'outils appelés *Point of care* car réalisables au lit du malade ou au sein du cabinet de consultation ou du lieu de recueil des échantillons. Ils offrent ainsi la possibilité d'identifier *M. tuberculosis* et de détecter la résistance à la rifampicine et l'isoniazide très rapidement (en moins de 2h), avant le départ du patient. Les sensibilités décrites sont de 82% pour l'isoniazide, 97% pour la rifampicine pour une spécificité de 100% [12]. C'est une technique de PCR temps réel automatisée, très simple d'emploi et ne nécessitant que quelques minutes de prise en charge manuelle de l'échantillon.

Ces outils utilisés dans le cadre de forte probabilité de tuberculose possèdent des valeurs prédictives positives et négatives élevées, rendant donc leur utilisation intéressante pour une prise en charge rapide des patients, notamment porteurs de bacilles multirésistants.

Le coût de ces tests et de l'appareillage, notamment celui développé par Cepheid, a conduit au développement de nouvelles approches comme la « loop-mediated isothermal amplification » ou LAMP (Eiken, Japon). Ce test d'amplification ne requiert ni thermocycleur, ni réactifs à stocker au froid. Avec

la LAMP, une grande quantité d'ADN est synthétisée, amenant à la production d'ions pyrophosphates comme produit de cette réaction. Les ions pyrophosphates se combinent avec des ions métalliques divalents pour former un sel insoluble. En ajoutant à la réaction de l'ion manganèse et de la calceïne, un indicateur métallique fluorescent, cela permet de visualiser une altération substantielle de la fluorescence durant cette amplification en une étape de 30-60 min. [26]. Sur les expectorations microscopie positive la sensibilité est de 97-100%. Comparativement, elle est de 49% pour les expectorations microscopie négative, avec une spécificité de 99% [2].

4. APPORT DE L'IMMUNOLOGIE DANS LE DIAGNOSTIC RAPIDE DE LA TUBERCULOSE

Le diagnostic immunologique, par mise en évidence des anticorps produits au cours de l'infection tuberculeuse, est resté le parent pauvre des outils diagnostiques. Par comparaison, l'un des tests les plus utilisés au monde pour dépister les patients ayant eu un contact tuberculeux, est l'intradermoréaction mettant en évidence une réponse immunologique à médiation cellulaire ou réponse d'hypersensibilité retardée liée à l'injection d'une suspension antigénique complexe appelée tuberculine.

Plusieurs éléments ont concouru à la remise à niveau de ces outils et à leur utilisation dans le diagnostic de la tuberculose : (i) la mise en évidence des régions de délétion, absentes du génome de la souche vaccinale BCG comme la région RD1, (ii) l'utilisation de produits pariétaux non protéiques et spécifiques de *M. tuberculosis* comme le PGL-Tb1, le lipo-oligosaccharide ou LOS, et le diacyl-trehalose ou DAT.

4.1 DIAGNOSTIC SÉROLOGIQUE

Dans le cadre du diagnostic sérologique selon une approche **ELISA**, l'utilisation de produits mycobactériens non protéiques, tel que le phénol-glycolipide PGL-Tb1, a démontré l'efficacité des tests ELISA aussi bien chez les patients VIH+ que VIH- [24]. L'utilisation de plusieurs antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* et absents des autres mycobactéries est essentielle car la réponse immunologique, même importante, varie d'un individu à l'autre selon l'antigène. Enfin, l'association avec les tests rapides, comme l'examen microscopique, a permis d'atteindre des valeurs de sensibilité élevées à des coûts faibles. Un test sérologique est actuellement en développement dans ce sens par bioMérieux (M. LEPORTIER, P.H. LAGRANGE). Une méta-analyse récente a montré les limites des tests actuellement commercialisés expliquant tout l'intérêt de ce développement au vu des résultats obtenus dans certaines populations comme les enfants [11] et les patients VIH coinfectés avec le bacille de la tuberculose [24], quelle que soit leur origine géographique, ou la présentation clinique de la tuberculose.

De plus, dans une optique de développement de tests pour des laboratoires ayant des moyens limités, des tests rapides par **chromatographie** (à l'instar des tests pour pneumocoques ou légionelles), ont été mis au point pour détecter l'élimination d'antigènes mycobactériens comme le LAM⁴ dans les urines.

4 NDLR : LAM : lipoarabinomannane

L'intérêt des urines réside dans le fait qu'elles sont plus faciles à récupérer, plus reproductibles et moins contagieuses qu'une expectoration. Plusieurs versions sont en développement. Son intérêt peut résider dans le diagnostic de tuberculose chez les sujets co-infectés par le VIH.

4.2 MISE EN EVIDENCE DE LA REPONSE LYMPHOCYTAIRE T PAR MESURE DE L'INTERFERON GAMMA (IFN γ) IN VITRO

Un des éléments-clés du diagnostic de l'infection tuberculeuse échappe au mycobactériologiste. Il s'agit de l'intradermoréaction (IDR) réalisée par un clinicien ou une infirmière pour diagnostiquer les sujets ayant eu un contact avec *M. tuberculosis*. Récemment, ont été mis au point des tests réalisables au laboratoire dénommés IGRA (pour IFN γ released assay), permettant au biologiste de reprendre la main sur le diagnostic de l'infection tuberculeuse. Deux tests sont actuellement commercialisés, utilisant respectivement deux approches techniques très différentes rendant leur comparaison difficile : le QuantiFERON-TB® In-Tube ou QFT-IT (Cellestis, Australie) et T-SPOT-TB® (Oxford, Angleterre) [10, 16].

L'IDR et les IGRAs mesurent l'étendue de la réponse inflammatoire : induration pour le premier, libération d'IFN γ par les cellules T circulantes pour les seconds, à l'issue d'un contact avec un extrait antigénique provenant de *M. tuberculosis*.

Les IGRAs ont la particularité de n'utiliser que des antigènes issus de la région RD1, absente de toutes les souches vaccinales BCG et de la quasi-totalité des mycobactéries non tuberculeuses ou atypiques sauf *M. kansasii*, *M. marinum*. Comparativement, la tuberculine utilisée pour l'IDR contient plus de 200 antigènes mycobactériens, dont de nombreux antigènes présents chez les souches vaccinales de BCG et les mycobactéries atypiques. Cela confère une plus grande spécificité aux IGRAs, notamment chez les populations vaccinées par le BCG. Pour la première fois, une mesure objective, fiable et spécifique peut être apportée quant à la détection de patients ayant eu un contage tuberculeux (cf. Tabl. I).

	IDR	IFN γ
Vaccinés BCG ou <i>M.</i> atypiques	Positif	Négatif
Contage <i>M. tuberculosis</i>	Positif	Positif

1. Pas de corrélation entre la production d'IFN γ et la protection
2. Aucune relation entre la réponse et l'efficacité vaccinale
3. Ne différencie pas un sujet sensible d'un sujet résistant
4. Ne différencie pas infection de maladie

Tableau I. Interprétation des résultats obtenus respectivement par l'intradermoréaction et les tests IFN γ .

L'autre intérêt majeur est leur caractère dynamique permettant, pour la première fois, de suivre les patients ayant eu un contage tuberculeux ou une tuberculose maladie et mis sous traitement prophylactique ou curatif [7]. Ils sont le reflet d'une réponse de l'hôte, d'où une variabilité dans la détermination de la quantité d'IFN γ libérée. Une variation de 15% des valeurs obtenues est considérée comme significative par la FDA (*Federal Drug Administration, USA*). Pour ces raisons, il est essentiel que le clinicien reçoive une information quantitative pour lui permettre une interprétation appropriée.

Contrairement à ces deux IGRAs, l'IDR ne peut être dynamique, car la réinjection de tuberculine provoque un phénomène dit de *boosting*, qui augmente artificiellement le diamètre d'induration à l'issue de la seconde administration.

Malgré un nombre conséquent de publications (> 400), le nombre de patients testés par IGRA reste faible comparativement aux millions de patients testés par l'IDR depuis près d'un siècle. Dans une méta-analyse récente, MENZIES *et al.* [16] rapportent une spécificité globale du test QFT-IT de 96% et 93% pour le T-SPOT-TB. Leur sensibilité respective est de 92.6% pour le QFT-IT et de 90% pour le T-SPOT-TB, mais ces valeurs peuvent varier en fonction des populations testées et des régions géographiques où ont été réalisées ces études [16]. De nombreuses questions restent en suspens chez certaines populations à risque comme les enfants, les sujets co-infectés par le VIH et les patients mis sous immunosuppresseurs. Par exemple, plusieurs études récentes chez les enfants ont montré que ces tests pouvaient être mis en défaut dans les populations d'enfants ayant une tuberculose traitée-documentée et traitée-non documentée [7, 8, 19]. KAMPMANN *et al.* ont même montré une différence significative entre les deux IGRAs, en faveur du QFT-IT dont la sensibilité était de 80% dans cette étude contre 58% pour le T-SPOT-TB. Comparativement, la sensibilité de l'IDR était de 83% [8]. Cela indique que la négativité de ces tests ne peut exclure un diagnostic de tuberculose.

Une sensibilité de 100 %, chez les patients présentant une tuberculose maladie confirmée bactériologiquement, n'est jamais atteinte par aucun des tests proposés, y compris l'IDR. L'argument principal permettant d'expliquer ce résultat est une anergie de la réponse cellulaire T à un moment donné au cours de la maladie, souvent lorsque la présentation clinique de la tuberculose est sévère. Cette anergie est expliquée soit par le phénomène de sidération de la réponse T, i.e. une réponse déjà maximale vis-à-vis d'une quantité importante d'antigènes, soit par un phénomène de compartimentalisation des cellules T au niveau du foyer infectieux, d'où leur absence dans le sang circulant. La mise sous traitement suffit à restaurer cette réponse en diminuant la quantité d'antigènes libérés lors de la réplication de *M. tuberculosis*, restaurant ainsi une réponse T-IFN γ en périphérie. Nous l'avons récemment démontré chez l'enfant, aussi bien pour la tuberculose infection latente et la tuberculose maladie, en mesurant cette réponse T-IFN γ au 10^{ème} jour et au 30^{ème} jour après la mise sous traitement prophylactique ou curatif [7]. Une augmentation significative de la quantité d'IFN γ produite entre J0 et J10 ainsi que du nombre d'enfants positifs entre J0, J10 et J30 permettait de confirmer le diagnostic pour 92% des enfants présentant une tuberculose maladie traitée [7].

Comparativement, la culture n'était positive que dans 40% des cas [7]. Autre élément essentiel, un résultat qualitatif ne suffit pas, comme indiqué précédemment. Il est impératif d'obtenir une valeur quantitative ; voire de diluer au 1/10^e les échantillons dont la valeur dépasse 10 unités dans le cas du QFT-IT ; car nous avons pu également montrer que des valeurs plus élevées d'IFN γ étaient retrouvées chez les enfants présentant une tuberculose maladie comparativement à ceux présentant une tuberculose infection [7].

Ces premiers résultats demandent à être confirmés. D'autres travaux en cours évoluent dans ce sens et mettraient en avant la notion d'une « fenêtre thérapeutique » pendant laquelle un traitement serait donné et un suivi quantitatif par ces tests serait effectué afin de confirmer ou non le diagnostic clinique ayant amené à la mise sous traitement prophylactique ou curatif.

La France a émis récemment des recommandations (HAS, 2007). D'autres pays l'ont également fait, certains les ayant modifiées au cours du temps, en fonction des résultats publiés. Ce qu'il convient de voir, c'est qu'il existe globalement trois stratégies d'utilisation de tous ces tests (IDR, tests IGRAs) : (i) réaliser l'IDR dans un premier temps puis confirmer la positivité de l'IDR par l'un des tests IGRAs ; (ii) laisser libre choix (malgré les recommandations de certains pays) de continuer à réaliser l'un ou l'autre selon les populations à tester ; (iii) remplacer d'emblée l'IDR par l'un de ces tests et dans les mêmes indications. Ces éléments montrent toute la complexité de l'évolution vers ces nouveaux tests.

Ces différentes recommandations démontrent également que nous faisons peut-être l'erreur de les utiliser selon une stratégie en « un coup », comme celle utilisée pour l'IDR. Il est vrai qu'il est onéreux de réaliser ces tests (actuellement 22 € en France), mais les coûts de double consultation, de traitement par excès, de suivi des effets secondaires ainsi que des risques encourus lors de la mise en place de la chimioprophylaxie (notamment l'hépatite) sans compter le taux de non retour pouvant aller jusqu'à 80 % dans certaines populations à risque (SDF, toxicomanes) doivent également être inclus dans le coût global de prise en charge de ces patients. Nous voyons d'emblée que ce calcul n'est pas du tout en faveur de l'IDR comme l'ont montré des études médico-économiques récentes (Suisse, Allemagne, États-Unis d'Amérique) [4].

CONCLUSION

L'élément clinique du diagnostic de la tuberculose reste prépondérant quant à la décision que prendra le clinicien. L'ensemble des tests décrits représente l'arsenal des outils diagnostiques mis à la disposition du clinicien. Chaque test pris isolément ne représente rien sans la clinique et les résultats obtenus par les autres tests. Les besoins des pays de faible incidence sont différents de ceux des pays de forte incidence, ce qui place différemment l'intérêt de certains tests. Dans toutes les études à venir, il sera essentiel de respecter des règles précises qui permettront de déterminer les valeurs prédictives de ces tests, et non pas uniquement sensibilité-spécificité, afin que chaque région du monde puisse se faire une réelle idée de la qualité du test en fonction de l'incidence de la tuberculose dans la région où ce test sera implémenté.

MOTS-CLÉS : Tuberculose - *Mycobacterium tuberculosis* - diagnostic - microbiologie

KEYWORDS: Tuberculosis - *Mycobacterium tuberculosis* - diagnostics - Microbiology

ABSTRACT

FROM BACTERIOLOGY TO IMMUNOLOGY:

NOVEL DIAGNOSTIC APPROACHES OF TUBERCULOSIS LATENT INFECTION AND ACTIVE DISEASE

Major diagnostic advances were recently achieved in the field of active and latent tuberculosis. Each step of the etiologic search: microscopy, culture and antimicrobial susceptibility testing has been area of novel researches to increase the robustness of the assays and to reduce the delay to positivity of these microbial methods. Molecular assays allow now the detection of multiresistant *Mycobacterium tuberculosis* isolates, which is considered as the major advance in tuberculosis diagnosis by allowing a better detection and caring of contagious patients. Finally, the indirect diagnosis by measuring the humoral and cellular responses towards *M. tuberculosis* specific antigens has allowed the development of specific and sensitive assays, filling out the diagnostic armoury at the disposal of mycobacteriologists.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARNARD M, ALBERT H, COETZEE G, O'BRIEN R, BOSMAN ME. Rapid molecular screening for multidrug-resistant tuberculosis in a high-volume public health laboratory in South Africa. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008; 177: 787-792.
2. BOEHME CC, NABETA P, HENOSTROZA G, RAQIB R, RAHIM Z, GERHARDT M, SANGA E, HOELSCHER M, NOTOMI T, HASE T, PERKINS MD. Operational feasibility of using loop-mediated isothermal amplification for diagnosis of pulmonary tuberculosis in microscopy centers of developing countries. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 1936-1940.
3. CRUCIANI M, SCARPARO C, MALENA M, BOSCO O, SERPELLONI G, MENGOLI C. Meta-analysis of Bactec MGIT 960 and Bactec 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 2321 - 2325.
4. DIEHL R, NIENHAUS A, LODDENKEMPER R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest.* 2007; 131: 1424-1434.
5. DORMAN SE, CHAISSON RE. From magic bullets back to the magic mountain: the rise of extensively drug-resistant tuberculosis. *Nat. Med.* 2007; 13: 295-298.

6. HENDRY C, DIONNE K, HEDGEPEETH A, CARROLL K, and PARISH N. Evaluation of a rapid fluorescent staining method for detection of Mycobacteria in clinical specimens. *J. Clin. Microbiol.* 2009; 47: 1206-1208.
7. HERRMANN JL, BELLOY M, PORCHER R, SIMONNEY N, ABOUTAAM R, LEBOURGEOIS M, GAUDELUS J, DE LOSANGELES L, CHADELAT K, SCHEINMANN P, BEYDON N, FAUROUX B, BINGEN M, TERKI M, BARRAUD D, CRUAUD P, OFFREDO C, FERRONI A, BERCHE P, MOISSENET D, VUTHIEN H, DOIT C, BINGEN E, LAGRANGE PH. Temporal dynamics of interferon gamma responses in children evaluated for tuberculosis. *PLoS ONE.* 2009; 4(9):e4130.
8. KAMPMANN B, WHITTAKER E, WILLIAMS A, WALTERS S, GORDON A, MARTINEZ-ALIER N, WILLIAMS B, CROOK AM, HUTTON AM, ANDERSON ST. Interferon-gamma release assays do not identify more children with active tuberculosis than the tuberculin skin test. *Eur. Respir. J.* 2009; 33(16): 1374-1382.
9. LACOMA A, GARCIA-SIERRA N, PRAT C, RUIZ-MANZANO J, HABA L, ROSÉS S, MALDONADO J, DOMÍNGUEZ J. Genotype mtb-drpplus assay for molecular detection of rifampin and isoniazid resistance in Mycobacterium tuberculosis strains and clinical samples. *J. Clin. Microbiol.* 2008; 46: 3660-3667.
10. LAGRANGE PH, SIMONNEY N, HERRMANN JL. New immunological tests in the diagnosis of tuberculosis. *Rev Mal Respir.* 2007; 24: 453-472.
11. LAGRANGE PH, SIMONNEY N, WARGNIER A, HERRMANN JL. Usefulness of serological tests in childhood TB. *Pediatr Pulmonol.* 2001; S23: 61-64.
12. LIN SY, PROBERT W, LO M, DESMOND E. Rapid detection of isoniazid and rifampin resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis complex from cultures or smear-positive sputa by use of molecular beacons. *J. Clin. Microbiol.* 2004; 42: 4204-4208.
13. LING DI, FLORES LL, RILEY LW, PAI M. Commercial nucleic-acid amplification tests for diagnosis of pulmonary tuberculosis in respiratory specimens: meta-analysis and meta-regression. *PLoS ONE.* 2008; 3(16): e1536.
14. LING DI, ZWERLING AA, PAI M. GenoType MTBDR assays for the diagnosis of multidrug-resistant tuberculosis: a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* 2008; 32: 1165-1174.
15. MARAIS BJ, BRITTLEW, PAINCZYK, HESSELING AC, BEYERS N, WASSERMAN E, VAN SOOLINGEN D, WARREN RM. Use of light-emitting diode fluorescence microscopy to detect acid-fast bacilli in sputum. *Clin. Infect. Dis.* 2008; 47: 203-207.
16. MENZIES D, PAI M, COMSTOCK G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann. Intern. Med.* 2007; 146: 340-354.
17. MOORE DA, EVANS CA, GILMAN RH, CAVIEDES L, CORONEL J, VIVAR A, SANCHEZ E, PINEDO Y, SARAVIA JC, SALAZAR C, OBERHELMAN R, HOLLM-DELGADO MG, LACHIRA D, ESCOMBE AR, FRIEDLAND JS. Microscopic-observation drug-susceptibility assay for the diagnosis of TB. *N. Eng. J. Med.* 2006; 355: 1539-1550.
18. MORGAN M, KALANTRI S, FLORES L, PAI M. A commercial line probe assay for the rapid detection of rifampicin resistance in mycobacterium tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2005; 5: 62.
19. NICOL MP, DAVIES MA, WOOD K, HATHERILL M, WORKMAN L, HAWKRIDGE A, ELEY B, WILKINSON KA, WILKINSON RJ, HANEKOM WA, BEATTY D, HUSSEY G. Comparison of t-spot.tb assay and tuberculin skin test for the evaluation of young children at high risk for tuberculosis in a community setting. *Pediatrics.* 2009; 123: 38-43.
20. PIURI M, JACOBS WR JR, HATFULL GF. Fluoromycobacteriophages for rapid, specific, and sensitive antibiotic susceptibility testing of mycobacterium tuberculosis. *PLoS ONE.* 2009; 4(8): e4870. epub 2009 mar 20.
21. ROBLEDÓ J, MEJÍA GI, PANIAGUA L, MARTIN A, GUZMÁN A. Rapid detection of rifampicin and isoniazid resistance in mycobacterium tuberculosis by the direct thin-layer agar method. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2008; 12: 1482-1484.
22. ROBLEDÓ JA, MEJÍA GI, MORCILLO N, CHACÓN L, CAMACHO M, LUNA J, ZURITA J, BODON A, VELASCO M, PALOMINO JC, MARTIN A, PORTAELS F. Evaluation of a rapid culture method for tuberculosis diagnosis: a Latin American multi-center study. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2006; 10: 613-619.
23. SHEN GH, CHEN CH, HUNG CH, WU KM, LIN CF, SUN YW, CHEN JH. Combining the Capilia TB assay with smear morphology for the identification of Mycobacterium tuberculosis complex. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2009; 13: 371-376.
24. SIMONNEY N, CHAVANET P, PERRONNE C, LEPORTIER M, REVOL F, HERRMANN JL, LAGRANGE PH. B-cell immune responses in HIV positive and HIV negative patients with tuberculosis evaluated with an ELISA using a glycolipid antigen. *Tuberculosis (Edinb).* 2007; 87: 109-122.
25. STEINGART KR, HENRY M, NG V, HOPEWELL PC, RAMSAY A, CUNNINGHAM J, URBANCZIK R, PERKINS M, AZIZ MA, PAI M. Fluorescence versus conventional sputum smear microscopy for tuberculosis: a systematic review. *Lancet Infect. Dis.* 2006; 6: 570-581.
26. TOMITA N, MORI Y, KANDA H, NOTOMI T. Loop-mediated isothermal amplification (LAMP) of gene sequences and simple visual detection of products. *Nat. Protoc.* 2008; 3:877-882.

CO-INFECTION VIH-TUBERCULOSE

Anne BOURGARIT¹, Guislaine CARCELAIN¹, Brigitte AUTRAN¹
Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

RÉSUMÉ

La co-infection VIH-tuberculose représente 7,7% des nouveaux cas de tuberculose dans le monde et semble responsable de la pérennisation de l'endémie tuberculeuse. En effet, le déficit immunitaire cellulaire secondaire à l'infection par le VIH touche particulièrement l'ensemble des éléments cellulaires impliqués dans la réponse immunitaire anti-mycobactérienne et a pour conséquences l'absence de contrôle de l'infection et sa dissémination. A l'inverse, la reconstitution rapide d'une immunité fonctionnelle par les thérapies antivirales efficaces aboutit au syndrome de restauration immunitaire (IRIS) dont l'implication dans la mortalité précoce des patients co-infectés est discutée.

INTRODUCTION

La co-infection VIH²-tuberculose, responsable de plus de 200.000 décès/an dans le monde, est vraisemblablement un facteur majeur de la pérennisation de l'endémie tuberculeuse comme le montre l'augmentation de son incidence dans les seules régions de forte prévalence VIH.

Outre l'intérêt épidémiologique et son implication dans la lutte anti-tuberculeuse, la co-infection par le VIH a un impact sur la réponse immunitaire anti-mycobactérienne et, de ce fait, sur la présentation clinique, le diagnostic, le traitement et l'évolution de l'infection mycobactérienne.

1. ÉPIDÉMIOLOGIE

En 2007, l'infection par le VIH touche toute la planète : 33,2 M de personnes vivent avec le VIH, avec une incidence de 2,5M nouvelles infections par an. Cette incidence, globalement stable depuis les années 1990, varie selon les régions : évoluant sous la forme d'épidémies généralisées en Afrique sub-saharienne et en particulier australe (prévalence moyenne de 5% chez les adultes) ou sous la forme d'épidémies localisées aux populations à risque sur le reste de la planète. La mortalité liée au VIH est estimée à 2.1M cas par an en 2007 (estimations ONUSIDA 2007)³.

La tuberculose (TB) est la première infection opportuniste associée à l'infection par le VIH. En 2006, 7.7% des 9.2 millions de nouveaux cas de TB étaient co-infectés par le VIH1 et 229.000 décès liés à la co-infection en 2003 (UNAIDS, 2006).

A l'échelle de la population comme à l'échelle individuelle, l'infection par le VIH a un rôle certain dans l'amplification et la persistance de l'épidémie tuberculeuse [8]. L'étude des clusters de *Mtb*⁴ dans des populations VIH et non-VIH montre que la co-infection est associée à des agrégats de *Mtb* plus persistants et plus « contagieux » que chez les non co-infectés avec pour conséquence un excès de 405 cas de tuberculose

chez ces patients. Depuis l'avènement des trithérapies antivirales efficaces (HAART)⁵, l'incidence de la tuberculose a diminué au cours du temps, sans toutefois rejoindre celle des patients non co-infectés [20].

L'influence de l'infection par *Mtb* sur la mortalité chez les patients VIH sous HAART est discutée : l'augmentation de la mortalité lors de la mise sous HAART de patients atteints de tuberculose semblant être due à des facteurs confondants comme le nombre de CD4, la dénutrition et le stade SIDA plus qu'à l'infection à *Mtb* en elle-même [45]. Par contre, il existe une surmortalité dans les 3 premiers mois suivant l'introduction des HAART liée vraisemblablement aux « tuberculoses démasquées » (cf 4.4) [19].

2. PARTICULARITÉS CLINIQUES DE LA TUBERCULOSE CHEZ LE PATIENT CO-INFECTÉ PAR LE VIH

Lors de la co-infection VIH-TB, le risque de développer une tuberculose-maladie après infection est multiplié par 10 [40]. Toutefois, la part relative dans l'épidémiologie mondiale actuelle de réactivations versus réinfections exogènes chez ces patients très fortement immunodéprimés vivant dans des zones de forte prévalence de l'infection à *Mtb* est sujet à discussion. L'analyse moléculaire des souches a en effet permis de souligner le rôle des réinfections plutôt que des résurgences dans cette population [11, 14].

La présentation clinique de la tuberculose chez les patients co-infectés dépend du niveau d'immunodépression. A faible immunodépression, la présentation clinique est proche de celle du patient immunocompétent : tuberculose pulmonaire cavitair et bacillifère. Lorsque l'immunodépression augmente, les formes deviennent disséminées, pauci symptomatiques sans cavité radiologique [17, 36], plus rarement bacillifères mais avec des cultures positives (contagiosité ?) et donc de diagnostic plus difficile.

1 INSERM UMR-S 945, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

2 Virus de l'Immunodéficience humaine

3 Site web : http://data.unaids.org/pub/EPISlides/2007/2007_epiupdate_fr.pdf .

4 *Mtb* : *Mycobacterium tuberculosis*

5 HAART : High Active Antiretroviral Treatment

3. IMMUNOPATHOLOGIE

3.1. ÉLÉMENTS DU DÉFICIT IMMUNITAIRE LIÉS À L'INFECTION PAR LE VIH

Après pénétration par voie muqueuse, le VIH infecte tout d'abord macrophages et cellules dendritiques. Ces dernières migrent alors vers les ganglions de drainage jusqu'aux LT CD4+. Dans les cellules infectées, le virus se réplique à la faveur de l'activation cellulaire.

Le déficit immunitaire lié au virus VIH résulte majoritairement de la diminution quantitative et qualitative des **lymphocytes CD4**. Cette diminution est progressive (de l'ordre de 50 cellules par mm³ et par an) aboutissant à une déplétion quasi complète dans les 10 ans suivant la primo-infection.

L'infection d'autres acteurs de l'immunité cellulaire contribue au déficit immunitaire.

L'infection des **macrophages** est responsable de l'inhibition de leurs capacités effectrices (phagocytose, lyse des agents intracellulaires, chimiotactisme) et de la production de cytokines responsables d'une partie de l'immunodéficience acquise et ainsi du développement d'infections opportunistes.

D'autres anomalies quantitatives et fonctionnelles portant sur les autres populations immunes sont décrites dans le contexte de l'hyperactivation de l'infection chronique liée au VIH (cellules dendritiques, cellules NK, cellules T $\gamma\delta$, cellules T régulatrices...).

3.2. CONSÉQUENCES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'INFECTION À VIH SUR LA TUBERCULOSE

L'infection à VIH est donc caractérisée par l'existence d'un profond déficit de l'immunité cellulaire à médiation CD4 impliquant notamment un défaut des réponses de type Th1 associé à une hyperactivation du système immunitaire et à un excès relatif de réponses Th2 (Fig. 1). Ces anomalies modifient la symptomatologie clinique des infections à germes intracellulaires (dont la tuberculose), dans lesquelles l'absence de formation de granulome a pour conséquence d'entraîner des infections disséminées pauci-symptomatiques.

Histologiquement, le déficit immunitaire se traduit par l'absence de cellules géantocellulaires, par l'absence d'expression de CD25 et par la modification morphologique et phénotypique des macrophages qui deviennent spumeux, HLA DR, CD68 et Ki-M8 positifs c'est-à-dire de type cellules effectrices [29].

Outre les effets de chaque infection sur les différentes cellules du système immunitaire, la co-infection modifie la réponse immunitaire :

- Le déficit quantitatif des CD4 diminue la production d'IFN- γ et donc l'activation des macrophages responsable de l'absence de granulome et de la dissémination de l'infection.

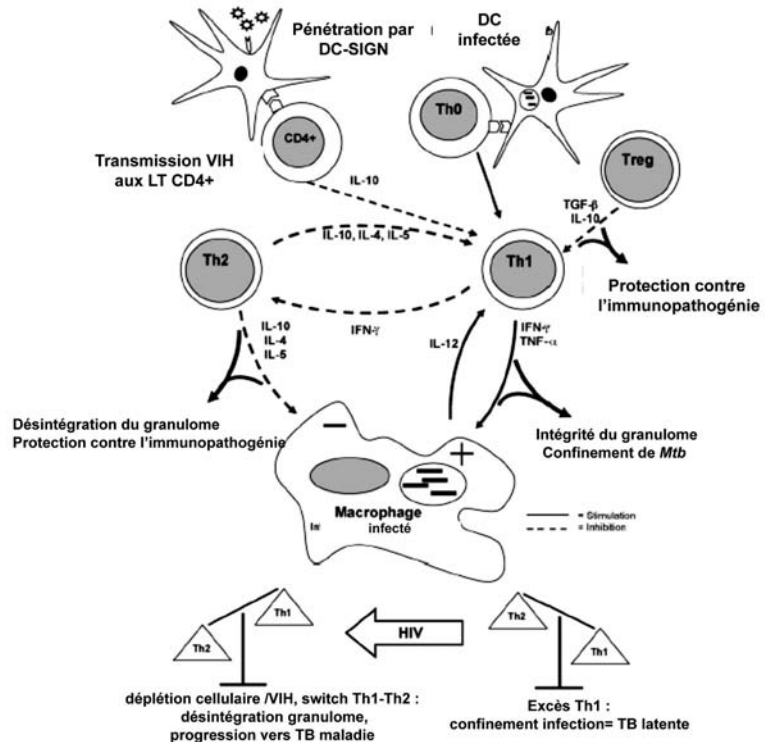


Figure 1. Interactions de la co-infection VIH-tuberculose sur l'orientation de la réponse immunitaire (adapté de Siawaya [10]).

- Les cellules CD4 anti-TB sont polyfonctionnelles de type mémoires effectrices mais perdent leur capacité de produire de l'IL-2 parallèlement à l'augmentation de la charge virale [7]. De plus, il existe une modification de la réponse cytokinique des cellules spécifiques de PPD⁶ qui, perdant leur orientation Th1 (diminution de la production d'IFN- γ), deviennent plutôt Th0 ou Th2 (augmentation de production d'IL-4 et/ou d'IL-10) [42, 46].

- L'infection des macrophages par le VIH diminue l'apoptose médiée par le TNF- α des macrophages infectés par *Mtb*. Cette inhibition est indépendante de l'expression TLR-2 et -4, mais en rapport avec la diminution de relargage de TNF- α , la diminution de la signalisation intra-cellulaire par IRAK-1 et NF- κ B[35] et explique probablement l'absence de nécrose caséuse.

- L'activation des DC⁷ par le VIH par l'intermédiaire du récepteur de surface DC-SIGN oriente la réponse immunitaire vers une réponse plutôt Th2 avec sécrétion d'IL-10 et inhibe la maturation et la fonction des DC [10, 18, 43] (Cf. Fig. 1). Dans l'autre sens, l'exposition des mDC⁸ à *Mtb* diminue l'expression membranaire du complexe CMH-II-peptides VIH, diminuant ainsi l'activation et la réponse CD4 anti-virale spécifique. Il a par

6 PPD : "Dérivé protéique purifié" de tuberculine

7 DC : Dendritic Cell

8 mDC : macrophage Dendritic Cell

pDC : plasmacytoïde Dendritic Cell

ailleurs été montré une augmentation de la réplication virale VIH1 [15] dans les sites infectés par *Mtb* à l'intérieur de cellules hyperactivées (HLA-DR+), lymphocytes ou macrophages [23].

- Enfin, la co-infection VIH-TB est associée à une diminution du nombre de cellules T régulatrices FoxP3 positives dans les ganglions de patients comparativement à des patients VIH sans TB et à des patients TB+ VIH- [13].

4. PROBLÉMATIQUES CLINIQUES

La co-infection VIH-Tuberculose représente un enjeu de santé publique à l'échelle mondiale du fait de sa responsabilité dans la pérennisation de l'épidémie mycobactérienne, et dans l'extension des souches multirésistantes.

En pratique clinique, la co-infection pose aujourd'hui essentiellement des problèmes de diagnostic et de prévention dans les pays à faibles ressources sanitaires, ainsi que de thérapeutique, du fait des interactions médicamenteuses et du syndrome de restauration immunitaire.

4.1. DIAGNOSTIC TBM / LTBI⁹ (TUBERCULOSE MALADIE / TUBERCULOSE INFECTIEUSE)

Chez les patients très fortement immunodéprimés, les formes pauci-symptomatiques disséminées et le plus souvent non bacillifères [1] rendent le diagnostic difficile, en particulier dans les pays où la culture mycobactérienne n'est pas disponible.

Les diagnostics immunologiques comme l'Intradermo-réaction (IDR) à la tuberculine et aujourd'hui les IGRAs (*Interferon Gamma Releasing Assays*) sont aussi très perturbés par l'immunodépression cellulaire induite par le VIH, avec pour conséquences, l'augmentation du nombre de résultats indéterminés (ou anergie tuberculique) et la diminution, de ce fait, de la sensibilité de ces tests dans le diagnostic d'infection à *Mtb* [31].

4.2. PRÉVENTION

La prévention de la survenue de tuberculose maladie dans la population infectée par le VIH repose d'une part sur la détection précoce des cas-contacts et, d'autre part, sur le traitement des tuberculoses latentes une fois diagnostiquées.

- Le diagnostic des cas-contacts infectés, basé sur la clinique et la réponse immunitaire (IDR, IGRA) est limité proportionnellement à l'immunodépression.

- Le traitement de la tuberculose latente est le même que pour les patients non co-infectés sous réserve des interactions médicamenteuses. Toutefois, ce traitement est aujourd'hui peu utilisé en France dans la perspective de la restauration rapide d'une immunité efficace après mise sous HAART. Son intérêt dans ce contexte est toujours en cours d'évaluation : une étude de cohorte publiée récemment semble confirmer l'intérêt de l'association INH¹⁰ et HAART en Afrique du Sud [16]. Certains soulignent toutefois l'effet uniquement suspensif de la prophylaxie dans ces zones de forte endémie [16]. L'intérêt dans les pays à faible endémie reste à prouver.

4.3. TRAITEMENT

Le traitement de la co-infection TB-VIH repose sur l'association d'un traitement anti-rétroviral et du même traitement antimycobactérien que chez les sujets non-infectés (la seule différence étant la durée de ce traitement) et reste sujet à débat. Certaines études montrent que diminuer le traitement à 6 mois augmente le risque de rechute chez les patients co-infectés sauf pour ceux ayant reçu un traitement HAART [30]. A l'inverse, l'analyse combinée des *Tuberculosis Trials Consortium Studies 22 et 23* d'Amérique du Nord a montré une négativation plus fréquente des crachats au bout de 2 mois de traitement anti-tuberculeux chez des patients co-infectés (94% vs 78%) [44] expliquée par la meilleure pénétration des antibiotiques en l'absence, chez ces patients, de granulome constitué.

L'autre sujet à débat est la date d'introduction du HAART. La problématique oppose, d'une part, le risque de progression et de nouvel événement intercurrent (infection opportuniste) chez ces patients le plus souvent très immunodéprimés et en mauvais état général, et, d'autre part, les difficultés liées aux interactions médicamenteuses avec la *rifampicine*, associées au risque de syndrome de reconstitution immunitaire plus important lorsque le HAART est introduit dans le premier mois suivant le début du traitement antimycobactérien [22]. Du fait de l'induction enzymatique liée à la rifampicine, le choix des antiviraux est limité et/ou doit être adapté par dosages pharmacologiques.

4.4. SYNDROME DE RECONSTITUTION IMMUNITAIRE

4.4.1 Restauration immunitaire sous HAART

L'avènement, en 1996, des poly-chimiothérapies anti-rétrovirales (HAART) comprenant notamment une anti-protéase, a permis la réduction spectaculaire de la réplication virale. Le contrôle viral prolongé est associé à la restauration quasi-complète de l'immunité en deux phases [2] : une phase précoce (2 premiers mois) qui correspond à l'ascension rapide du taux de lymphocytes CD4 reflétant la redistribution des cellules T CD4 mémoires activées (CD45RO) auparavant séquestrées dans les organes lymphoïdes ; suivie d'une phase plus lente avec régénération de cellules T naïves d'origine thymique (CD45RACD62L) [32]. Ces deux phases sont associées à la désactivation du système immunitaire et à la diminution des phénomènes d'apoptose [2]. Cette restauration rapide des cellules mémoires et la réduction du syndrome inflammatoire permettent la réapparition en 2 à 3 mois d'une immunité spécifique dirigée contre les antigènes de rappel (tétanos, *Candida*...) et les antigènes provenant de pathogènes opportunistes (Cytomégalovirus, Mycobactéries atypiques), ou de *Mtb* (tuberculine) [2, 25, 27, 38]. Ceci a eu comme conséquences la raréfaction de ces infections, tant au plan individuel qu'épidémiologique [26, 33].

Parallèlement à la restauration des lymphocytes CD4, les autres acteurs de l'immunité cellulaire voient leurs fonctions se rétablir plus ou moins rapidement et complètement. Ainsi, il existe une restauration des cellules dendritiques touchant préfé-

9 LTBI : pour Tuberculose infectieuse latente

10 INH : isoniazide

rentiellement les mDC [6] associée à la diminution des marqueurs d'activation CD86 [3] et la restauration des fonctions effectrices des pDC corrélée à l'efficacité du traitement antirétroviral [39].

Les populations $LT\gamma\delta 2$ « s'expandent » massivement, parallèlement à l'augmentation des $LT-CD4$ anti-mycobactériens [41] associée, chez l'homme, à la restauration de leurs fonctions effectrices spécifiques des phosphoantigènes [28]. Mais malgré un bon contrôle virologique, la population $V\delta 1$ reste majoritaire à 24 mois de HAART [37]. Enfin, la suppression de la virémie par HAART restaure la capacité cytotoxique et de sécrétion de cytokines des cellules NK.

4.1.2 Syndrome inflammatoire de Reconstitution Immunitaire (IRIS)

Le caractère fonctionnel de la restauration immunitaire sous HAART a été confirmé par l'observation, chez certains patients, d'aggravations de tuberculoses caséuses, de manifestations inflammatoires rétinienues post-virales ou de phénomènes d'auto-immunité contemporains de la restauration immunitaire sous ARV (anti-rétroviraux). Appelé "Syndrome Inflammatoire de Reconstitution Immunitaire" (IRIS¹¹), ce syndrome clinique est défini par l'exacerbation clinique d'une symptomatologie inflammatoire (fièvre, adénopathies, pleurésie...) contemporaine de la diminution de la charge virale et/ou de l'ascension des CD4 [12]. Décrit dès 1992 avant même l'utilisation des anti-protéases, au cours d'infections à *Mycobacterium avium* Complexe (MAC), on trouve aujourd'hui dans la littérature de nombreux cas, soit sous la forme d'exacerbation de pathologies infectieuses sous-jacentes, soit de pathologies inflammatoires ou auto-immunes.

Aujourd'hui, deux formes d'IRIS sont distinguées selon la chronologie respective des différents traitements :

- forme paradoxale : se manifestant par l'aggravation « paradoxale » lors de la mise sous HAART d'une pathologie déjà diagnostiquée et en cours de traitement ;
- forme démasquante : apparition sous HAART, d'une pathologie vraisemblablement préexistante mais jusque-là non symptomatique et donc non traitée [24].

4.4.3 Iris et tuberculose

Au cours de la tuberculose, l'IRIS se manifeste le plus souvent par une fièvre, l'apparition ou l'augmentation de taille des adénopathies et par l'extension de lésions préexistantes pulmonaires, pleurales, cérébrales... [21]. La fréquence de l'IRIS associé à la tuberculose est estimée à environ un tiers des patients co-infectés par le VIH mis sous HAART mais reste très variable selon les séries (10% à 43%), variabilité probablement liée à une hétérogénéité des populations étudiées (niveau d'immunodépression, extension de la tuberculose initiale) et surtout aux capacités diagnostiques de ce syndrome qui repose jusqu'à présent uniquement sur l'élimination d'autres diagnostics (diagnostic d'élimi-

nation). Les facteurs associés à la survenue d'un IRIS sont : le début précoce des antirétroviraux après le début du traitement antituberculeux, la dissémination de la tuberculose et une immunodépression profonde ($CD4 < 100/mm^3$).

L'augmentation de volume des adénopathies, la fièvre et le syndrome inflammatoire ainsi que les descriptions anatomo-pathologiques des prélèvements réalisés retrouvant la réapparition d'un granulome organisé (avec nécrose caséuse) fonctionnel (hypercalcémie), en l'absence d'infection active (cultures stériles, BAAR¹² non vivants) orientent vers la restauration d'une immunité cellulaire de type Th1 fonctionnelle (Fig. II). Ceci est étayé par le retour à la positivité de l'intradermoréaction à la tuberculine au moment de l'IRIS et par l'existence d'un syndrome inflammatoire systémique : augmentation d'IL-6 sérique et de son récepteur soluble sans augmentation d'IFN- γ , l'augmentation sérique du TNF- α sans augmentation du TNF- αR dans l'IRIS sans VIH [9].

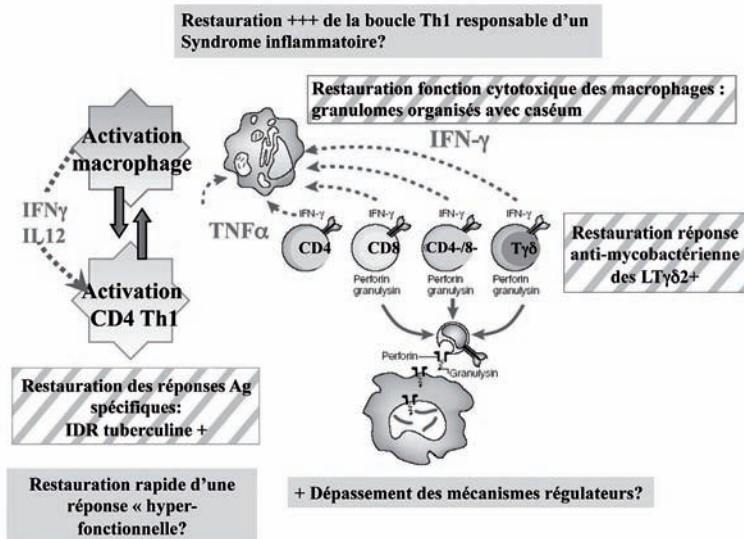


Figure II. Effets de la restauration immunitaire par HAART sur la réponse immune anti-tuberculeuse (fond rayé). Hypothèses physiopathologiques du TB-IRIS paradoxal (fond grisé).

Notre équipe a pu effectivement montrer dans une étude prospective que le TB-IRIS paradoxal était associé à l'exacerbation aiguë d'une réponse cellulaire anti-mycobactérienne (tuberculine) productrice d'interféron γ , de type Th1 [4]. Cette réponse est médiée par des lymphocytes CD4 mémoires effecteurs activés (CD27-CD45RA- HLA-DR+) et coproducteurs de TNF- α . Par ailleurs, notre équipe a pu montrer l'implication d'autres cellules du granulome : cellules dendritiques, lymphocytes T à TCR $\gamma\delta$ ainsi que le déficit en récepteurs inhibiteurs sur ces cellules très puissamment anti-mycobactériennes chez les patients qui feront un IRIS [5]. Le déficit fonctionnel des mécanismes de régulation Treg et Th17 est probable, vraisemblablement par cinétique de reconstitution différée. Le rôle du terrain et d'une susceptibilité génétique en particulier sur les voies des cytokines inflammatoires TNF- α et IL-6 a été évoqué ; par contre, il ne semble y avoir aucun lien avec l'agent pathogène en dehors de

11 IRIS : Immune Restoration Inflammatory Syndroms
12 BAAR : Bacille Acido Alcoolo Résistant

la dissémination pour laquelle il n'existe à ce jour pas de système de mesure [9].

La problématique clinique associée à l'IRIS est de 2 ordres : prévention et diagnostic de ce syndrome non-spécifique à ne pas confondre avec un échappement, une rechute ou une autre infection opportuniste. A long terme, l'IRIS, témoin d'une reconstitution immunitaire fonctionnelle, pourrait être associé à un meilleur pronostic par diminution du nombre d'événements intercurrents [34].

CONCLUSION

La meilleure connaissance des interactions entre ces deux infections « immunopathogéniques » à la fois lors de l'immunodépression acquise puis, sous anti-viraux, lors de la restauration d'une immunité fonctionnelle, permet d'une part de continuer à avancer dans la compréhension des mécanismes de cette infection humaine chronique séculaire et d'autre part d'envisager de meilleures stratégies pour l'éliminer.

MOTS-CLÉS : Tuberculose, VIH, immunopathologie, restauration immunitaire, IRIS

KEYWORDS: Tuberculosis, HIV, Immunity, Immune restoration, IRIS

ABSTRACT

HIV-TB CO-INFECTION

Worldwide TB-HIV co-infection prevalence represents 7.7% of TB new cases and seems to be involved in the maintenance of that TB endemy. As the HIV-associated immune deficiency impairs most of the cellular antimycobacterial immune responses, the co-infection allows uncontrolled, disseminated and lethal mycobacterial diseases. On the other hand, the rapid reconstitution of efficient anti-mycobacterial immune responses by HAART causes the Immune Restoration Inflammatory Syndroms (IRIS) which may be associated to the increase of early mortality in those patients.

BIBLIOGRAPHIE¹³

1. AARON L, SAADOUN D, CALATRONI I, et al. *Clin Microbiol Infect.*2004, **10**, 388-98.
2. AUTRAN B, CARCELAIN G, LI TS, et al. *Science.*1997, **277**, 112-6.
3. BARRON MA, BLYVEIS N, PALMER BE, et al. *J Infect Dis.*2003, **187**, 26-37.
4. BOURGARIT A, CARCELAIN G, MARTINEZ V, et al. *Aids.*2006, **20**, F1-7.
5. BOURGARIT A, CARCELAIN G, SAMRI A, et al. *T.J Immunol.*2009,
6. CHEHIMI J, CAMPBELL DE, AZZONI L, et al. *J Immunol.*2002, **168**, 4796-801.
7. DAY CL, MKHWANAZI N, REDDY S, et al. *J Infect Dis.*2008, **197**, 990-9.
8. DERIEMER K, KAWAMURA LM, HOPEWELL PC, et al. *Am J Respir Crit Care Med.*2007, **176**, 936-44.
9. DHASMANA DJ, DHEDA K, RAVN P, et al. *Drugs.*2008, **68**, 191-208.
10. DJOBA SIAWAYA JF, RUHWALD M, EUGEN-OLSEN J, et al. *Int J Infect Dis.*2007, **11**, 289-99.
11. EASTERBROOK PJ, GIBSON A, MURAD S, et al. *J Clin Microbiol.*2004, **42**, 4536-44.
12. FRENCH MA, PRICE P and STONE SF. *Aids.*2004, **18**, 1615-27.
13. GAZZOLA L, NEBULONI M, ZANINI F, et al.
14. GENG E, KREISWIRTH B, DRIVER C, et al. *N Engl J Med.*2002, **346**, 1453-8.
15. GOLETTI D, WEISSMAN D, JACKSON RW, et al. *J Immunol.*1996, **157**, 1271-8.
16. GOLUB JE, PRONYK P, MOHAPI L, et al. *Aids.*2009, **23**, 631-6.
17. JONES BE, YOUNG SM, ANTONISKIS D, et al. *Am Rev Respir Dis.*1993, **148**, 1292-7.
18. KAUFMANN SH and SCHAIBLE UE. *J Exp Med.*2003, **197**, 1-5.
19. KOENIG SP, RIVIERE C, LEGER P, et al. *Clin Infect Dis.*2009, **48**, 829-31.
20. LAWN SD, BADRI M and WOOD R. *Aids.*2005, **19**, 2109-16.
21. LAWN SD, BEKKER LG and MILLER RF. *Lancet Infect Dis.*2005, **5**, 361-73.
22. LAWN SD, MYER L, BEKKER LG, et al. *Aids.*2007, **21**, 335-41.
23. LAWN SD, PISELL TL, HIRSCH CS, et al. *J Infect Dis.*2001, **184**, 1127-33.
24. LAWN SD, WILKINSON RJ, LIPMAN MC, et al. *Am J Respir Crit Care Med.*2008, **177**, 680-5.
25. LEDERMAN MM and VALDEZ H. *Jama.*2000, **284**, 223-8.
26. LI TS, TUBIANA R, FILLET AM, et al. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum retrovirol.*1999, **20**, 514-5.
27. LI TS, TUBIANA R, KATLAMA C, et al. *Lancet.*1998, **351**, 1682-6.
28. MARTINI F, URSO R, GIOIA C, et al. *Immunology.*2000, **100**, 481-6.
29. MULLER H and KRUGER S. *Immunobiology.*1994, **191**, 354-68.
30. NAHID P, GONZALEZ LC, RUDOY I, et al. *Am J Respir Crit Care Med.*2007, **175**, 1199-206.
31. PAI M, ZWERLING A and MENZIES D. *Ann Intern Med.*2008, **149**, 177-84.
32. PAKKER NG, NOTERMANS DW, DE BOER RJ, et al. *Nat Med.*1998, **4**, 208-14.
33. PALELLA FJ, JR., DELANEY KM, MOORMAN AC, et al. *N Engl J Med.*1998, **338**, 853-60.
34. PARK WB, CHOE PG, JO JH, et al. *Aids.*2006, **20**, 2390-2.
35. PATEL NR, ZHU J, TACHADO SD, et al. *J Immunol.*2007, **179**, 6973-80.
36. PERLMAN DC, EL-SADR WM, NELSON ET, et al. *Clin Infect Dis.*1997, **25**, 242-6.
37. POLES MA, BARSOUM S, YU W, et al. *J Virol.*2003, **77**, 10456-67.
38. PONTESILLI O, KERKHOF-GARDE S, NOTERMANS DW, et al. *J Infect Dis.*1999, **180**, 76-86.
39. SCHMIDT B, FUJIMURA SH, MARTIN JN, et al. *J Clin Immunol.*2006, **26**, 55-64.
40. SELWYN PA, HARTEL D, LEWIS VA, et al. *N Engl J Med.*1989, **320**, 545-50.
41. SHEN L, SHEN Y, HUANG D, et al. *J Infect Dis.*2004, **190**, 1438-47.
42. SOUSA AO, LEE FK, FREIJI R, et al. *J Infect Dis.*1998, **177**, 1554-62.
43. VAN KOOYK Y and GEIJTENBEEK TB. *Nat Rev Immunol.*2003, **3**, 697-709.
44. WEINER M, BENATOR D, PELOQUIN CA, et al. *Clin Infect Dis.*2005, **41**, 1343-9.
45. WESTREICH D, MACPHAIL P, VAN RIE A, et al. *Aids.*2009, **23**, 707-15.
46. ZHANG M, GONG J, IYER DV, et al. *J Clin Invest.*1994, **94**, 2435-42.

¹³ La bibliographie complète de cet article peut être demandée au secrétariat de l'AAEIP.

LA RÉSISTANCE AUX ANTITUBERCULEUX

Brigitte GICQUEL

Unité de Génétique mycobactérienne, Institut Pasteur

RÉSUMÉ

La découverte des antibiotiques et la mise au point d'une polychimiothérapie pour le traitement de la tuberculose a provoqué une chute de l'incidence de la tuberculose et de la mortalité causée par cette maladie. L'épidémie de SIDA et l'augmentation de tuberculoses multirésistantes et ultrarésistantes aux antibiotiques compromettent le succès de cette antibiothérapie. Des tests de détection de plus en plus rapide des résistances aux antibiotiques ont été développés et permettent la mise en évidence des multirésistances et des ultrarésistances. Leur utilisation généralisée devrait permettre de donner aux malades plus rapidement un traitement approprié.

1. LA MISE EN PLACE DE TRAITEMENTS ANTITUBERCULEUX ET L'APPARITION DES RÉSISTANCES

Après la découverte des microbes comme agents de maladies infectieuses, une première initiative efficace pour les éliminer fut l'asepsie et le développement de l'hygiène. Puis vinrent des vaccins et des sérums. Ce n'est qu'après la deuxième guerre mondiale que des molécules capables d'arrêter la multiplication des bactéries et même de les tuer apparurent. Ce furent les sulfamides puis la *pénicilline* qui permirent de sauver des milliers de vies. Enfin la *streptomycine*, découverte en 1944 par WAKSMAN et ses collaborateurs, fut le premier antibiotique (AB) efficace sur le bacille de la tuberculose. Son utilisation dans le traitement de cette maladie permit la guérison mais aussi très vite l'apparition de bacilles résistants à cet AB. Grâce à la découverte d'autres AB efficaces sur le bacille que furent l'acide p-aminosalicylique (PAS), mais surtout l'*isoniazide* (INH) et la *rifampicine* (RIF), puis le *pyrazinamide* (PZA), un traitement combinant plusieurs AB permit d'éviter l'apparition de résistances à chacun des AB utilisés (pour une revue [7]).

Le traitement standard est cependant très long. Il associe pendant 2 mois l'INH, la RIF, l'*éthambutol* (EMB) et le PZA puis pendant 4 mois l'INH et la RIF. Sa durée est d'un minimum de 6 mois pendant lesquels il doit être pris sans interruption par les malades, faute de quoi des résistances aux AB utilisés apparaissent.

C'est hélas ce qui s'est passé dans les pays à faible revenu manquant d'infrastructures sanitaires stables et, de plus, souvent victimes d'un approvisionnement discontinu en médicaments. A ces problèmes, s'est aussi ajoutée l'utilisation d'AB de mauvaise qualité, mal dosés et/ou mal purifiés. La conséquence en a été l'apparition de bacilles multirésistants et même « ultrarésistants » qui se sont propagés, créant des épidémies de tuberculose intraitable. Plusieurs épidémies de tuberculose multirésistantes aux AB ont touché des pays industrialisés comme les Etats-Unis. L'éradication de ces épidémies coûta environ un milliard de dollars et causa plus de 200 morts. Dans de nombreux autres pays, la multirésistance, et maintenant l'ultrarésistance se sont étendues. Dans le monde, on compte approximativement chaque année 500.000 nouveaux cas de tuberculose multirésistants et 27.000 cas de tuberculose ultrarésistants [1]. Plus que jamais, de nouveaux antituberculeux sont nécessaires, à la fois pour traiter les cas de tuberculoses résis-

tantes aux AB existants et, aussi, pour pouvoir proposer des traitements plus courts et mieux tolérés.

2. MÉCANISMES D'ACTION ET RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES UTILISÉS POUR LE TRAITEMENT STANDARD DE LA TUBERCULOSE

La résistance d'une bactérie à un AB se définit comme la capacité de cette bactérie à survivre en présence de l'antibiotique à une concentration qui, normalement, la tue ou inhibe sa croissance. La **résistance** doit être différenciée de la **tolérance** qui est un phénotype conditionnel dépendant de l'état physiologique de la bactérie. Par exemple, les bacilles sont résistants à l'INH quand ils sont en phase stationnaire. La **Concentration Minimale Inhibitrice** (CMI) est définie comme la concentration d'antibiotique inhibant la croissance de 99% des bactéries d'une culture. La CMI calculée au cours de tests *in vitro* ne reflète pas toujours la situation *in vivo*. Par exemple, la CMI du PZA à l'égard du BK est de 100 µg/ml, ce qui est beaucoup plus élevé que la concentration effective *in vivo*.

La résistance aux AB a été observée chez toutes les bactéries responsables de maladies infectieuses. La résistance peut être **naturelle** ou **acquise**. Dans le cas de *M. tuberculosis*, la bactérie est naturellement résistante à la *pénicilline* et à la *clarithromycine*. La résistance à la *pénicilline* est due à la présence de bêta-lactamases capables de cliver l'antibiotique et aussi à une certaine imperméabilité de la paroi cellulaire. La résistance à la *clarythromycine* est due à une séquence particulière de l'ARN 23S qui n'est pas reconnue par cet AB. Le niveau de résistance peut être aussi corrélé à l'environnement de la bactérie. Nous avons montré que *M. tuberculosis* peut résider dans des adipocytes où il est insensible à l'INH [9]. En revanche, c'est *in vivo* que le bacille est sensible au PZA. En effet, il n'est sensible à cet AB qu'en milieu acide, à un pH que l'on retrouve dans le cytoplasme des phagosomes.

Il existe plusieurs mécanismes génétiques conduisant à une résistance acquise à l'égard d'un antibiotique. On peut citer :

- l'acquisition d'une ou de plusieurs enzymes inactivant l'antibiotique (par acquisition d'un ou de plusieurs gènes de résistance à une, voire à plusieurs classes d'antibiotiques) ;

- la modification d'une cible bactérienne de l'antibiotique (par modification d'un ou de plusieurs gènes codant pour la cible de l'antibiotique qui, une fois mutés, ne le reconnaît plus, rendant ainsi la bactérie insensible et, donc, résistante) ;

- la modification de la perméation à l'antibiotique (par mutation de certains composants tels que les pompes à efflux).

L'acquisition de gènes de résistance permet le transfert de résistances rapidement à de nombreuses bactéries, par le biais des **plasmides**. Les gènes sont même transférés par groupe, ce qui entraîne rapidement l'acquisition simultanée de résistances à plusieurs classes d'antibiotiques. Heureusement, la résistance plasmidique n'a pas été décrite chez *M. tuberculosis*. Un transposon ancestral de la famille Tn21 conférant la résistance aux sulfonamides a cependant été décrit chez une autre mycobactérie, *M. fortuitum* [8].

En fait, chez *M. tuberculosis*, l'observation de résistances multiples consiste en l'**accumulation successive** de mutations chromosomiques, chacune étant spécifique d'une classe donnée d'antibiotiques [17]. L'exemple de l'INH et du PZA illustre ce phénomène de résistances cumulatives : ces deux AB, utilisés en première intention dans le traitement de la tuberculose, sont en réalité des prodrogues qui sont converties en drogues actives par la bactérie. **Ainsi, toute mutation inactivant l'activité de ces enzymes bactériennes nécessaires à la transformation** des prodrogues en drogues peut conduire à un phénotype de résistance.

2.1. MÉCANISME D'ACTION DE L'INH ET RÉSISTANCES

La catalase peroxydase KatG est responsable de la transformation de l'INH en radical *isonicotinic acyl* qui attaque le groupe *nicotinamide NAD+* pour former un aduit *INH-NAD* qui inhibe l'activité de InhA, une protéine *NADH-enoyl acyl carrier reductase* faisant partie du complexe « *fatty acid synthase* » type II. Cette inhibition bloque la synthèse de nombreux lipides dont les acides mycoliques essentiels à la constitution de la paroi cellulaire ([16] pour une revue).

Les mutations conférant la résistance à l'INH sont, en grande majorité, des mutations affectant *katG* ou *inhA*. De façon surprenante, 90% des souches résistantes à l'INH ont une mutation unique au niveau du codon 315 de *katG*. Un nombre plus faible de souches possède une mutation dans le gène *inhA* ou son promoteur. Le nombre restreint de mutations a permis de mettre au point un test simple de détection par *PCR* (reposant sur l'hybridation de produits d'amplification de ces régions génétiques avec des sondes ADN correspondant aux régions mutées ou de type sauvage [5].

2.2. MÉCANISME D'ACTION DU PZA ET RESISTANCES

Le *pyrazinamide* est un dérivé du *nicotinamide* qui est actif *in vivo* et seulement à *pH* acide *in vitro*. C'est une prodrogue qui, pour être activée, doit être clivée en *pyrazinoic acid* (POA) par une amidase. Le POA formé dans un environnement cytoplasmique de *pH* neutre n'a pas d'activité antibactérienne. Il est excrété et en condition acide (*in vivo* à l'intérieur du phagosome) il est protoné (HPOA) et réabsorbé par les bactéries où il s'accumule

et les tue. L'amidase clivant le PZA est codée par *pncA* [11]. Les mutations inactivant *pncA* conduisent à la résistance. Toute mutation inactivant le gène confère la résistance. Les mutations retrouvées s'échelonnent tout le long du gène. Comme le gène est de petite taille, son séquençage est facile et permet de repérer les mutations. Deux sites WEB contiennent des tableaux montrant les corrélations déjà publiées entre mutation et résistance (www.molecularartb.org et www.tbdreamdb.com). Après séquençage du gène, cela permet de détecter la résistance d'après la mutation retrouvée. Les mutations *non sens*, les délétions ou insertions entraînant une modification importante de la structure du gène sont interprétées comme associées à la résistance. La recherche de résistance par séquençage de *pncA* est particulièrement utile dans la mesure où les tests de sensibilité *in vitro* sont difficiles à réaliser.

2.3. MÉCANISME D'ACTION DE L'ETHAMBUTOL ET RESISTANCES

L'*éthambutol* (EMB) inhibe la synthèse d'arabinogalactane, le polysaccharide majeur de la paroi cellulaire. Sa cible est l'une des *arabinosyl transferases* dont les gènes sont organisés en opéron, *embCAB*. Un nombre restreint de mutations dans ces gènes conduit à la résistance [15]. Le fait que ces mutations soient aussi retrouvées chez des souches sensibles à l'antibiotique ne permet pas de mettre au point un test moléculaire de détection des résistances à l'EMB qui soit spécifique. De plus, 24% des souches résistantes à l'*éthambutol* n'ont pas de mutations au niveau de ces gènes [13].

2.4. MÉCANISME D'ACTION DE LA RIFAMPICINE (RIF) ET RÉSISTANCES

L'un des AB majeurs utilisé en première intention est la RIF. Son mécanisme d'action a été étudié chez d'autres bactéries. Cet antibiotique bloque la transcription d'ADN en ARN par l'*ARN polymérase*. L'antibiotique se fixe à la sous-unité RpoB¹. Il n'existe qu'une seule ARN polymérase dans la cellule bactérienne. Son blocage entraîne l'arrêt de la croissance bactérienne. Les mutations conférant la résistance à l'antibiotique affectent le gène *rpoB* et sont en nombre très restreint. Elles inhibent la fixation de la RIF à RpoB sans affecter le fonctionnement de l'enzyme ARN polymérase. Ces mutations sont, en grande majorité, retrouvées dans une région de 81 a.a. dont la région génétique peut être couverte par un petit nombre de sondes permettant de détecter la présence de mutations [14]. Des tests reposant sur cette technologie sont très performants pour détecter la résistance à la RIF. Le séquençage de cette région n'est pas plus performant.

3. ANTIBIOTIQUES UTILISES EN 2^{EME} INTENTION

En cas de résistance aux AB de première intention, d'autres AB sont utilisés comme les fluoroquinolones (FQ) et les aminoglycosides.

La résistance aux fluoroquinolones est conférée par des mutations dans l'ADN gyrase. Comme pour la RIF avec RpoB, il s'agit de mutations inhibant la liaison avec l'antibiotique tout

¹ RpoB : sous-unité B de l'ARN polymérase

en permettant l'activité *gyrase*. Un petit nombre de mutations sont observées, elles sont facilement repérables. Des tests reposant sur la détection des régions mutées avec un petit nombre de sondes sont disponibles [6]. L'utilisation d'aminoglycosides entraîne aussi l'apparition de résistances. Certaines d'entre elles correspondent à des mutations affectant la protéine ribosomale RpsL ou l'ARN ribosomal codé par le gène *rrS*. Un grand nombre de souches résistantes aux aminoglycosides ne présentent pas de mutations dans ces gènes. La détection de ces résistances doit donc toujours faire appel à un test phénotypique (observation de la croissance en présence d'antibiotique).

4. MULTIRÉSISTANCE ET ULTRARÉSISTANCE

La multirésistance (MDR pour *multiDrug Resistance*) est définie comme la résistance à la fois à l'INH et à la RIF, associée ou non à d'autres résistances. Plus de 90% des souches résistantes à la RIF sont multirésistantes. La détection facile de la résistance à la RIF est donc utilisée comme détection de la multirésistance. L'ultrarésistance (XDR pour *Extremely Drug Resistant*) est définie comme la multirésistance à l'INH, à la RIF, aux fluoroquinolones et à un aminoglycoside, associé ou non à d'autres AB supplémentaires. Un test rapide de détection de la résistance aux fluoroquinolones et à la RIF est donc très utile pour suspecter rapidement l'ultrarésistance afin de prendre en charge les malades et éviter la transmission.

5. RÉSISTANCES AUX ANTIBIOTIQUES ET ADAPTATION

L'accumulation de mutations dans les gènes des constituants clefs du métabolisme cellulaire n'est pas sans conséquences sur la capacité des bacilles à se multiplier dans un organisme développant des réactions de défenses, réponses innées ou réponses immunitaires adaptatives. Ainsi, plusieurs auteurs ont montré que les bacilles résistants à l'INH étaient moins virulents chez le cobaye. L'étude des bacilles multirésistants dans une région donnée n'a pas toujours fait apparaître une corrélation avec l'existence d'épidémies à bacilles résistants. L'étude des souches bacillaires responsables de tuberculose multirésistante à Bangui (République Centrafricaine) a montré que 50% des bacilles résistants appartenaient à la même famille de souches. Ces bacilles possédaient cependant des marqueurs génétiques différents, excluant qu'ils correspondent à une épidémie de tuberculose multirésistante. Cette observation montre cependant que certaines souches pourraient accumuler plus facilement des résistances [10].

Une autre famille de souches, plus connue comme hébergeant des résistances, est la famille W-Beijing. C'est aux États-Unis qu'une épidémie de tuberculose à bacilles multirésistants a été décrite. Elle a été appelée W. Par la suite, d'autres épidémies mettant en cause la même famille W ont été décrites en Europe de l'Est et en Russie. En fait, cette famille de souches correspond à la famille prédominante en Chine. Cette famille est maintenant appelée W-Beijing. Plus récemment, des bacilles multirésistants appartenant à cette famille ont été décrits en Chine, ce qui n'est pas surprenant puisque plus de 80% des souches bacillaires chinoises appartiennent à la famille

W-Beijing. Nous avons montré que les souches de cette famille ont accumulé des mutations dans des gènes de réparation de l'ADN pouvant être à l'origine d'une meilleure adaptation de ces souches à leur hôte [3].

Des épidémies de tuberculoses multirésistantes impliquant d'autres souches ont été décrites. Par exemple, l'épidémie B en Espagne est due à une souche de *M. bovis*. Chez cette souche, une séquence d'insertion IS6110 est insérée en amont de *phoP*, un régulateur positif de plusieurs gènes de virulence, provoquant une expression accrue de ce gène régulateur et probablement de ceux qu'ils régulent [12]. Cette situation pourrait avoir accru la virulence de la souche, la rendant plus épidémique malgré un ensemble de mutations conférant la multirésistance et affectant plusieurs voies métaboliques essentielles.

Enfin, encore plus inquiétante est l'épidémie à bacilles **ultrarésistants** en Afrique du Sud, provoquant la mort d'une cinquantaine de personnes [4]. Un nombre croissant de souches ultrarésistantes est rapporté dans de nombreux pays. De nouveaux AB issus de la recherche pourront avoir un impact réel uniquement dans un contexte de prise en charge appropriée des malades.

6. MÉCANISMES DE RÉSISTANCES ET TESTS DE DÉTECTION RAPIDE DES RÉSISTANCES

La détection de résistances aux AB est classiquement effectuée en mettant en évidence la croissance des bacilles dans des milieux contenant ces AB. La méthode des proportions sur milieu solide est toujours utilisée par de nombreux laboratoires. Il faut 3 à 6 semaines pour pouvoir observer l'apparition de colonies après une culture qui a, elle-même, pris 3 à 6 semaines pour la mise en évidence des bacilles à partir des prélèvements cliniques. Grâce à des automates détectant en seulement 10-15 jours [2] une croissance bacillaire en présence de divers AB, il est devenu possible d'obtenir des antibiogrammes à partir d'une première culture. Pour plusieurs AB, la connaissance des bases moléculaires des résistances a permis la mise au point de tests reposant sur la détection des mutations acquises responsables de la résistance. Ces tests reposent sur l'amplification de la région mutée et la détection des mutations. Cette méthode permet la détection des résistances en 1 à 2 j. à partir d'une culture et même directement à partir d'un prélèvement sans culture préalable des bacilles si le prélèvement est très bacillifère, ce qui correspond aux cas de tuberculoses avancées et transmissibles. Leur traitement rapide et approprié devrait améliorer la situation épidémiologique en réduisant la transmission et en évitant l'accumulation de résistances supplémentaires. Plusieurs tests permettent l'identification de *M. tuberculosis*, la détection de la de la résistance à la RIF, à l'INH et aux fluoroquinolones [5, 6]. Leur coût élevé limite cependant leur utilisation dans les pays à faible revenu.

La détection de la résistance à la RIF (RIF-R) est plus performante que la détection de la résistance à l'INH (INH-R) et permet surtout de détecter la multirésistance, puisque 95% des souches RIF-R sont MDR. La plupart des souches INH-R possèdent la mutation du codon 315 de *katG*. Sa détection permet de proposer plus rapidement un traitement antibiotique, évitant ainsi l'accumulation de résistances aux autres AB utilisés en première intention. Récemment, un test moléculaire permettant de détecter

les résistances aux fluoroquinolones par détection de mutations dans les gènes *gyrA* et *gyrB* a été mis sur le marché. La détection de résistances à la RIF et aux FQ permet la détection de souches XDR plus rapidement.

CONCLUSION

Chez *M. tuberculosis*, les résistances aux AB utilisés en clinique proviennent de mutations affectant des gènes chromosomiques du bacille et correspondant aux cibles des AB ou à des enzymes transformant certains de ces AB de pro-drogue en drogue active. Le repérage de ces mutations a permis de mettre au point des tests rapides de détection de plusieurs résistances majeures. Ces tests reposent sur l'amplification génique. Ces tests permettent de détecter rapidement les souches multi ou ultra résistantes aux AB. Les tests culturels améliorés pour une détection plus rapide sont cependant utilisés pour détecter les résistances à plusieurs AB. L'utilisation étendue des tests les plus performants devrait permettre une mise sous traitement des malades plus adaptée et limiter la dissémination des résistances aux AB.

MOTS-CLÉS : Tuberculose, Mycobactéries, Macrophages cibles de l'antibiotique, résistance aux antibiotiques, ...

KEYWORDS : Tuberculosis, mycobacteria macrophages; antibiotic targets, antibiotic resistances, drug susceptibility testing...

ABSTRACT

ANTIBIOTIC RESISTANCE IN TUBERCULOSIS

The discovery of antibiotics and their use in polychemotherapy of tuberculosis (TB) has led to a dramatic decrease in the incidence of TB and mortality due to this disease. The AIDS epidemic and the increasing appearance of antibiotic resistance is compromising the success of TB therapy. Rapid tests for the detection of antibiotic resistance have been developed using knowledge of antibiotic targets in *M. tuberculosis*. The generalised use of such tests will enable TB patients to more rapidly receive appropriate treatment and limit the dissemination of multidrug-resistant and ultra-resistant TB.

BIBLIOGRAPHIE

1. AZIZ, MA, WRIGHT A, LASZLO A, DE MUYNCK A, PORTAELS F, VAN DEUN A, WELLS C, NUNN P, BLANC L, and RAVIGLIONE M. 2006. Epidemiology of antituberculosis drug resistance (the Global Project on Anti-tuberculosis Drug Resistance Surveillance): an updated analysis. *Lancet* **368**:2142-54.
2. CRUCIANI M, SCARPARO C, MALENA M, BOSCO O, SERPELLONI G, and MENGOLI C. 2004. Meta-analysis of BACTEC MGIT 960 and BACTEC 460 TB, with or without solid media, for detection of mycobacteria. *J Clin Microbiol* **42**:2321-5.
3. EBRAHIMI-RAD M, BIFANI P, MARTIN C, KREMER K, SAMPER S, RAUZIER J, KREISWIRTH B, BLAZQUEZ J, JOUAN M, VAN SOOLINGEN D, and GICQUEL B. 2003. MUTATIONS IN PUTATIVE MUTATOR GENES OF MYCOBACTERIUM tuberculosis strains of the W-Beijing family. *Emerg Infect Dis* **9**:838-45.
4. GANDHI NR, MOLL A, STURM AW, PAWINSKI R, GOVENDER T, LALLOO U, ZELLER K, ANDREWS J, and FRIEDLAND G. 2006. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* **368**:1575-80.
5. HILLEMANN D, RUSCH-GERDES S, and RICHTER E. 2007. Evaluation of the GenoType MTBDRplus assay for rifampin and isoniazid susceptibility testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol* **45**:2635-40.
6. HILLEMANN D, RUSCH-GERDES S, and RICHTER E. 2009. Feasibility of the GenoType MTBDRsl assay for fluoroquinolone, amikacin-capreomycin, and ethambutol resistance testing of Mycobacterium tuberculosis strains and clinical specimens. *J Clin Microbiol* **47**:1767-72.
7. ISEMAN MD. 2002. Tuberculosis therapy: past, present and future. *Eur Respir J Suppl* **36**:87s-94s.
8. MARTIN, C., J. TIMM, J. RAUZIER, R. GOMEZ-LUS, J. DAVIES, and B. GICQUEL. 1990. Transposition of an antibiotic resistance element in mycobacteria. *Nature* **345**:739-43.
9. NEYROLLES O, HERNANDEZ-PANDO R, PIETRI-ROUXEL F, FORNES P, TAILLEUX L, BARRIOS PAYAN JA, PIVERT E, BORDAT Y, AGUILAR D, PREVOST MC, PETIT C, and GICQUEL B. 2006. Is adipose tissue a place for Mycobacterium tuberculosis persistence? *PLoS One* **1**:e43.
10. NOUVEL LX, KASSA-KELEMBHO E, DOS VULTOS T, ZANDANGA G, RAUZIER J, LAFOZ C, MARTIN C, BLAZQUEZ J, TALARMIN A, and GICQUEL B. 2006. Multidrug-resistant Mycobacterium tuberculosis, Bangui, Central African Republic. *Emerg Infect Dis* **12**:1454-6.
11. SCORPIO A, LINDHOLM-LEVY P, HEIFETS L, GILMAN R, SIDDIQI S, CYNAMON M, and ZHANG Y. 1997. Characterization of *pncA* mutations in pyrazinamide-resistant Mycobacterium tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* **41**:540-3.
12. SOTO CY, MENENDEZ MC, PEREZ E, SAMPER S, GOMEZ AB, GARCIA MJ, and MARTIN C. 2004. IS6110 mediates increased transcription of the *phoP* virulence gene in a multidrug-resistant clinical isolate responsible for tuberculosis outbreaks. *J Clin Microbiol* **42**:212-9.
13. SREEVATSAN S, STOCKBAUER KE, PAN X, KREISWIRTH BN, MOGHHAZEH, JACOBS WR, JR., TELENTI A, and MUSSER JM. 1997. Ethambutol resistance in Mycobacterium tuberculosis: critical role of *embB* mutations. *Antimicrob Agents Chemother* **41**:1677-81.
14. TELENTI A, IMBODEN P, MARCHESI F, LOWRIE D, COLE S, COLSTON MJ, MATTER L, SCHOPFER K, and BODMER T. 1993. Detection of rifampicin-resistance mutations in Mycobacterium tuberculosis. *Lancet* **341**:647-50.
15. TELENTI A, PHILIPP WJ, SREEVATSAN S, BERNASCONI C, STOCKBAUER KE, WIELES B, MUSSER JM, and JACOBS WR, Jr. 1997. The *emb* operon, a gene cluster of Mycobacterium tuberculosis involved in resistance to ethambutol. *Nat Med* **3**:567-70.
16. VILCHEZE C, and JACOBS WR, Jr. 2007. The mechanism of isoniazid killing: clarity through the scope of genetics. *Annu Rev Microbiol* **61**:35-50.
17. ZHANG YING CV, and JACOBS WR, Jr. 2005. Mechanisms of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis, p. 115-140. In S. T. C. et al. (ed.), Tuberculosis and the Tubercle Bacillus, vol. Chapter 8. ASM Press, Washington, D.C.

LE PROGRAMME NATIONAL DE LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE HUMAINE - ses conséquences pour les médecins et les biologistes -

*Professeuse. Elisabeth BOUVET
Groupe hospitalier Bichat – Claude Bernard, Paris¹*

RÉSUMÉ

La modification de la stratégie vaccinale par le BCG en France depuis 2007 a conduit les autorités sanitaires à élaborer un programme national de lutte contre la tuberculose pour une période de 3 ans. Six axes d'actions ont été définis : - 1) assurer un diagnostic précoce et un traitement adapté, - 2) améliorer le dépistage de la tuberculose, - 3) optimiser la stratégie vaccinale par le BCG, - 4) maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau, - 5) améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose, - 6) améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse.

Ce programme coïncide avec la recentralisation de la lutte antituberculeuse. Il comporte de nombreuses mesures destinées aux médecins généralistes et aux biologistes, visant à obtenir leur participation dans la surveillance et la réalisation des enquêtes autour des cas. Il prévoit aussi un renforcement des connaissances sur les nouveaux outils diagnostiques de l'infection et de la maladie et une information sur la stratégie vaccinale par le BCG dans les groupes à risque et dans certaines régions, en particulier l'Ile-de France. La réussite de ce plan est effectivement largement conditionnée par l'adhésion des médecins cliniciens et des biologistes aux mesures proposées. Un bilan en sera fait fin 2009.

INTRODUCTION

Pour la première fois en France un programme de lutte contre la tuberculose humaine a été élaboré sous l'impulsion de la Direction Générale de la Santé (DGS).

L'élaboration de ce programme, valable de 2007 à 2009, a été induite par la modification de la politique vaccinale par le BCG à la suite d'avis d'experts et d'une expertise collective INSERM [2].

Ce programme dessine le cadre national de la lutte contre la tuberculose humaine en France, ses principes, ses modalités et ses priorités. Il doit être décliné dans les régions en fonction des caractéristiques locales, épidémiologiques, socio-démographiques et des expériences acquises [6].

Il a été élaboré par les acteurs de la lutte antituberculeuse, réunis au sein du comité national d'élaboration du programme national de lutte contre la tuberculose, sous la présidence du Directeur Général de la Santé.

Le domaine de la recherche n'est pas développé dans le programme, ce dernier visant principalement à décrire les modalités de la lutte antituberculeuse.

Les mesures proposées sont jugées prioritaires.

Instauré à l'initiative de la Direction Générale de la Santé, un groupe de travail -constitué de trois sous-groupes- a pour mission le suivi, l'analyse et l'évaluation des stratégies mises en place.

Le programme est évalué par un premier sous-groupe sur la réduction des disparités, par un second sur le maintien de la baisse d'incidence et par un troisième sur l'application de la politique de prévention. Ces trois sous-groupes mis en place

depuis mi-2008 ont pour objet de traduire en actions concrètes les grands axes du programme.

Les multiples recommandations découlant de ce programme ne sont pas encore rendues publiques et n'ont donc pas encore toutes donné lieu à des actions concrètes. Néanmoins, celles concernant spécifiquement médecins et biologistes devraient être connues fin 2009 [6].

Le programme comporte 6 axes :

1. Etablir un diagnostic précoce et mettre en oeuvre un traitement approprié
2. Améliorer le dépistage de la tuberculose
3. Optimiser la stratégie vaccinale par le BCG
4. Maintenir la résistance aux antibiotiques à un faible niveau
5. Améliorer la surveillance épidémiologique et les connaissances sur les déterminants de la tuberculose
6. Améliorer le pilotage de la lutte antituberculeuse

Les axes de ce programme et leurs conséquences pour les médecins et les biologistes sont détaillés ci-dessous.

1. ÉTABLIR UN DIAGNOSTIC PRÉCOCE et mettre en œuvre un TRAITEMENT APPROPRIÉ à chaque cas de tuberculose maladie (Axe 1)

Le diagnostic précoce et la mise rapide sous traitement des patients atteints de tuberculose évolutive –ou *tuberculose maladie* (notamment respiratoire)- permettent de réduire la transmission du bacille et, par suite, abaissent le taux d'incidence de la maladie.

Les personnes les plus à risque ainsi que les professionnels de santé et les autres professionnels au contact de ces per-

¹ Service des maladies infectieuses et tropicales, Groupe hospitalier Bichat – Claude Bernard, 46 rue Henri Huchard, 75877 PARIS CEDEX 18.

sonnes doivent donc être informés sur la tuberculose, son traitement et sur le dispositif de prévention et de soins.

Malgré la diminution de l'incidence moyenne de la tuberculose, il importe également de garantir le maintien de la qualité du diagnostic clinique et bactériologique, des soins et de la prévention en milieu de santé.

Enfin, s'assurer d'une excellente observance du traitement constitue le meilleur garant de guérison et de prévention de l'émergence de résistances.

Les groupes de population les plus à risque sont identifiés grâce à la surveillance épidémiologique. Dans ces groupes, l'incidence est supérieure à la moyenne nationale. En France, ce sont notamment les personnes nées à l'étranger dans les zones de forte endémie, les personnes sans domicile fixe (SDF) ou en situation de grande précarité, les personnes de 70 ans et plus, les professionnels de santé en milieu de santé et les personnes détenues [1].

Il existe peu de données en France sur les délais entre, d'une part, le début des symptômes de tuberculose et, d'autre part, le diagnostic et la mise sous traitement. Une étude de 1994 avait estimé le délai moyen entre le début des symptômes et la mise sous traitement à 98 jours, avec un délai médian de 52 jours [5].

Quatre objectifs sont fixés

1. Sensibiliser et informer sur la tuberculose
2. Favoriser l'accès aux soins et renforcer la confiance dans le dispositif de soins
3. Garantir la qualité des soins
4. Renforcer l'éducation thérapeutique et faciliter l'observance

Les conséquences de ces recommandations pour les médecins sont d'améliorer la sensibilisation des professionnels de santé pour faciliter le diagnostic de tuberculose. Il semble en effet que les délais de diagnostic demeurent assez longs en France, ce qui veut probablement dire que le diagnostic de tuberculose n'est pas suffisamment pris en compte par les médecins de première ligne, médecins généralistes et autres médecins des structures de santé, centres médicaux et urgences hospitalières. La Haute Autorité de Santé (HAS) a récemment élaboré des documents repères pour améliorer la prise en charge médicale de la tuberculose. Une question demeure : celle de la vigilance des professionnels de santé, notamment chez les consultants appartenant à un groupe à risque. La prise en compte du diagnostic de tuberculose doit conduire à la réalisation d'une radiographie pulmonaire qui est l'outil diagnostique le plus sensible en cas de symptômes respiratoires persistant plus de 3 semaines.

2. AMÉLIORER LE DÉPISTAGE (Axe 2)

Le dépistage est une intervention de santé (en général la réalisation d'un test) qui vise à diagnostiquer une maladie ou un facteur de risque chez des personnes qui bénéficieront d'une prise en charge médicale (examens complémentaires, traitement) avant qu'elles ne recourent spontanément au système de santé, soit parce que les symptômes sont absents ou très modérés, soit, en présence de symptômes, parce qu'elles ne perçoivent pas le besoin de consulter.

2.1. Basé sur la radiographie pulmonaire, le dépistage de la tuberculose maladie permet une prise en charge précoce et une diminution du délai de recours aux soins pour les tuberculoses pulmonaires (qui sont contagieuses). Il permet ainsi une meilleure prise en charge des patients et participe à l'interruption de la chaîne de transmission de la maladie. Ce dépistage est proposé aux groupes de population les plus à risque de présenter une tuberculose maladie [6].

2.2. Le dépistage des infections tuberculeuses latentes (ITL) a un intérêt s'il existe un bénéfice démontré à traiter les infections ainsi diagnostiquées. C'est le cas des ITL récemment acquises ainsi que des ITL des enfants de moins de 15 ans et des sujets immunodéprimés. La contamination par le bacille tuberculeux entraîne une tuberculose maladie dans 10% des cas, la moitié des tuberculoses maladie se déclarant dans la 1^{ère} année qui suit la contamination et un quart se déclarant dans la 2^{ème} année. Le risque de développer une tuberculose maladie dépend du délai par rapport à la contamination, de l'âge et de l'état immunitaire de la personne infectée.

Il existe des recommandations de dépistage et de traitement de l'ITL (CSHPF - 2003, 2005 - et SPLF, 2004). Ce dépistage est réalisé chez les personnes au contact d'un cas de tuberculose, chez les enfants de moins de 15 ans issus de zone de forte incidence lors de la visite d'accueil (obligatoire ?) réalisée par l'Agence Nationale d'Accueil des Etrangers et des Migrations (ANAEM). Pour une meilleure application, ces recommandations doivent être diffusées et mises à disposition des médecins, notamment de ceux opérant au niveau des centres de lutte contre la tuberculose (CLAT).

Les ITL récemment acquises sont presque exclusivement diagnostiquées dans le cadre des enquêtes autour des cas de tuberculose (qui visent à rechercher et traiter les cas secondaires de tuberculose maladie et d'infections tuberculeuses latentes chez les personnes en contact récent avec un cas) et du suivi des professionnels de santé exposés à la tuberculose. Les ITL des patients immunodéprimés sont recherchées dans le cadre du suivi médical spécialisé de ces patients.

En dehors des situations évoquées précédemment, le bénéfice du traitement des ITL n'est pas clairement démontré, le risque de développer une tuberculose maladie à partir d'une ITL diminuant avec le temps (en dehors de certaines circonstances cliniques particulières).

2.3. Le test de dépistage des ITL est l'intra-dermo-réaction (IDR) à la tuberculine. Or, ce test présente des limites et son interprétation peut être difficile. Il existe des algorithmes pour l'interprétation des IDR. Récemment, des tests basés sur la détection d'interféron- γ (IGRA) ont été développés et mis sur le marché. Ils seraient nettement plus spécifiques (surtout en cas de vaccination antérieure par le BCG) et au moins aussi sensibles et plus reproductibles que l>IDR à la tuberculine. Ces tests sont utilisés aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et dans d'autres pays industrialisés, dans certaines indications et dans le cadre de recommandations officielles. Saisie en décembre 2005 par la DGS, la HAS a rendu en décembre 2006 un avis favorable au recours des tests basés sur la détection d'interféron- γ dans 4 indications : - 1)

lors d'enquête autour d'un cas, - 2) lors de l'embauche des professionnels exposés (définis dans les articles R 3112-1et 2 du code de santé publique) dans les mêmes indications que l'IDR, - 3) avant traitement par des anti TNF α , - 4) pour aider au diagnostic des tuberculoses extra-pulmonaires [7]. L'utilisation des tests IGRA n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 15 ans. Cet avis est assorti d'une recommandation de recueil obligatoire de données (à définir par les professionnels, l'autorité sanitaire et l'assurance maladie). Il devrait être ré-évalué dans 2 ans.

L'intérêt éventuel du dépistage de l'ITL en milieu scolaire nécessite d'être évalué (diagnostic précoce et traitement des ITL des enfants non vaccinés). Plusieurs études sur l'intérêt et la faisabilité du dépistage de l'ITL en milieu scolaire sont en cours et leurs résultats permettront de déterminer les actions à mener.

Les pratiques de dépistage de la tuberculose maladie et d'enquêtes autour des cas de tuberculose sont mal connues. Selon des avis d'experts et une étude publiée, ces actions sont peu réalisées et disparates.

Les politiques de dépistage devront être révisées en fonction des données scientifiques, en particulier les tests de dépistage de l'ITL basé sur le dosage de l'interféron gamma.

Deux objectifs sont fixés

1. Renforcer le dépistage de la tuberculose maladie notamment des formes contagieuses
2. Systématiser les enquêtes autour d'un cas

En conséquence, il faut que les médecins soient informés des nouvelles techniques de dépistage de l'infection telles que les tests immunologiques (IGRA). Il est également nécessaire d'améliorer la formation des médecins à effectuer des tests tuberculiques et des injections intradermiques de BCG chez les enfants à risque (qui restent des cibles de la vaccination).

Dans ce même axe, il est certainement important de mieux faire connaître le rôle des CLAT aux différents professionnels de santé communautaires et hospitaliers. Il importe de mieux définir le rôle de chacun dans les enquêtes autour d'un cas et dans les suivis pour qu'ainsi, les médecins libéraux et hospitaliers fassent appel aux CLAT et collaborent avec eux grâce à des liens renforcés.

3. OPTIMISER LA STRATÉGIE VACCINALE (Axe 3)

Le premier objectif de la vaccination par le BCG est la prévention des formes graves de tuberculose du nourrisson et de l'enfant, méningites tuberculeuses et miliars, avec une efficacité prouvée de l'ordre de 75% [4, 9]. Les études de l'impact de l'arrêt de la vaccination (expériences allemande, irlandaise, suédoise et tchèque) ont confirmé le rôle de la vaccination dans la prévention des méningites tuberculeuses de l'enfant. La vaccination par le BCG a un effet moindre (efficacité de 50%) sur les autres formes de tuberculose et n'agit pas sur la transmission du bacille tuberculeux [4, 9, 2].

Actuellement, l'incidence moyenne de la tuberculose en France est proche de celle préconisée par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UICTMR) pour envisager l'arrêt de la vaccination généralisée. De nom-

breux pays européens ont d'ailleurs abandonné cette stratégie. Le maintien de la vaccination obligatoire et généralisée par le BCG des nourrissons et des jeunes enfants avant leur entrée en collectivité a fait l'objet de débats en France. Toutefois, la suppression totale de la vaccination par le BCG n'a pas été retenue, en raison de la persistance d'une incidence élevée de cas de tuberculose dans certaines régions et certaines populations.

Une recommandation de vaccination des enfants les plus exposés à la tuberculose, s'appuyant sur l'expertise collective INSERM 2004, a été proposée par le Comité Technique des Vaccinations (CTV) du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France (CSHPF) dans son avis du 30 septembre 2005. Dans le même avis, le CSHPF a recommandé le renforcement de la politique de lutte contre la tuberculose en France comme préalable à toute suspension de l'obligation vaccinale. Cette stratégie doit permettre de continuer à supprimer environ les trois quarts des cas de tuberculose actuellement évités par la vaccination généralisée, à condition de maintenir une bonne couverture vaccinale dans les groupes exposés [8].

Le 9 mars 2007, le CTV et le CSHPF ont formulé un avis préconisant la mise en œuvre rapide et la pérennisation du programme de lutte contre la tuberculose et la suspension chez l'enfant et l'adolescent de l'obligation vaccinale par le vaccin BCG [8, 2].

Ces préconisations ont été assorties d'une **forte recommandation de vaccination par le vaccin BCG des enfants à risque élevé de tuberculose**, qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- *enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;*
- *enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;*
- *enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;*
- *enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;*
- *enfant résidant en Île-de-France ou en Guyane ;*
- *enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.*

Par ailleurs, il a été rappelé que, sauf contre indication, tout enfant dont les parents demandent la vaccination doit être vacciné.

La technique d'injection intradermique (pratiquée dans les programmes de vaccination internationaux) est la seule disponible en France depuis le 1^{er} janvier 2006. Elle requiert une technicité supérieure à celle de la multipuncture. La souche « Pasteur » a été remplacée en 2005 par la souche danoise 1331 du *Staten Serum Institut* (SSI) de Copenhague, réputée plus réactogène. Les effets indésirables (EI) de la vaccination par voie intradermique, survenant plus fréquemment chez le très jeune enfant, sont essentiellement des réactions au point d'injection (inflammation, ulcération, abcès) et des adénites pouvant évoluer vers la suppuration.

A compter de juillet 2007, a été prononcée la suspension chez l'enfant et l'adolescent de l'obligation vaccinale par le vaccin BCG au profit d'une forte recommandation de vaccination des enfants les plus exposés, suivant les recommandations du CSHPF du 9 mars 2007 [9].

La vaccination effective dès la naissance des nouveau-nés à risque permettrait d'obtenir une bonne couverture vaccinale de la grande majorité de ces enfants.

Seules la pratique et la répétition des gestes par les professionnels diminuent la fréquence des Effets Indésirables (EI).

La mesure de la couverture vaccinale des groupes pour lesquels la vaccination est indiquée permet d'adapter la stratégie de vaccination.

Mesures proposées :

1. Vacciner durant le premier mois de vie les nouveau-nés à risque
2. Former à l'utilisation et à la technique du BCG intradermique
3. Suivre la couverture vaccinale des enfants à risque

Les médecins doivent donc adapter leurs pratiques à ces nouvelles recommandations vaccinales, à savoir : vacciner par voie intra-dermique les petits enfants à risque, ce qui peut justifier des formations techniques complémentaires. La recherche de facteurs de risque chez le petit enfant doit être faite systématiquement pour adapter la vaccination. A cet égard, le rôle des personnels de santé, en particulier les médecins des maternités, est crucial. Il leur appartient, en effet, de sensibiliser les femmes enceintes, de dépister les facteurs de risque systématiquement et de réaliser ou faire réaliser l'injection vaccinale si indiquée.

4. MAINTENIR LA RÉSISTANCE À UN FAIBLE NIVEAU (Axe 4)

Les souches multirésistantes (MR) sont définies par la résistance à l'*isoniazide* et à la *rifampicine* (définition internationale). En France, les informations sur la résistance des bacilles tuberculeux proviennent de deux sources : les laboratoires de bactériologie *via* le Centre National de Référence des Mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR) et les données de la Déclaration obligatoire (DO). Les multirésistances peuvent être primaires (infection par un bacille multirésistant) ou secondaires (développement de la résistance en cours de traitement). Le caractère *primaire* ou *secondaire* de la résistance est estimé sur la base des antécédents de traitement antituberculeux des patients (jamais traités pour la *résistance primaire* ; ayant déjà eu un traitement antituberculeux pour la *résistance secondaire*). On observe ces multirésistances surtout chez des patients ayant été infectés dans des zones géographiques où la prévalence de la multirésistance est élevée (Europe de l'Est, Afrique subsaharienne), et beaucoup moins dans des zones où elle est faible, comme la France [3, 6].

Les données actuelles montrent que les multirésistances primaires et secondaires sont en faible nombre en France, suggérant un bon contrôle du phénomène de multirésistance et l'efficacité globale de la prise en charge thérapeutique de la tuberculose dans ce pays. La prévention de l'émergence et de la transmission de bacilles multirésistants repose en premier lieu sur l'ensemble des mesures de lutte contre la tuberculose et, en particulier, la prescription de traitements adaptés et ce, jusqu'à leur terme. Le traitement de référence par une quadrithérapie comportant l'*éthambutol* en plus des 3 antituberculeux majeurs, à savoir *isoniazide*, *rifampicine* et *pyrazinamide* doit rester la règle, l'*éthambutol* visant à prévenir l'acquisition de résistance à la *rifampicine* en cas de résistance initiale à l'*isoniazide*.

La multirésistance est cependant une réelle préoccupation, comme l'illustrent les cas en nombre croissant de tuberculoses à bacilles «ultrarésistants» observés en Afrique du Sud, Europe de l'Est et Asie de l'Ouest. Ces tuberculoses s'accompagnent d'une augmentation de la morbidité et la mortalité. De plus, elles signalent de profondes failles dans les programmes de lutte.

Deux objectifs sont fixés :

1. Diagnostiquer rapidement les multirésistances
2. Consolider l'aide à la décision et la disponibilité des traitements des tuberculoses multirésistantes

Les laboratoires de microbiologie doivent se donner les moyens d'effectuer systématiquement un antibiogramme des souches isolées vis-à-vis des antituberculeux de première ligne. Il est aussi recommandé d'effectuer des dépistages génomiques des résistances à l'*isoniazide* et à la *rifampicine* dès que la culture en milieu liquide est positive, pour alerter immédiatement le clinicien de la possibilité d'une résistance ou d'une multirésistance. En effet, la communication rapide de cette information permet de limiter le risque de transmission de toute souche résistante en modifiant le schéma thérapeutique, ce dernier établi grâce aux conseils du Centre National de Référence qui, dans ce domaine, doit jouer un rôle pédagogique et d'expertise irremplaçable. Parallèlement, une réflexion est en cours pour déterminer s'il y a lieu de limiter le nombre des laboratoires habilités à effectuer la culture du bacille de la tuberculose.

5. AMÉLIORER LA SURVEILLANCE (Axe 5)

La surveillance épidémiologique de la tuberculose fournit des informations qui orientent les politiques de prévention et de contrôle de la tuberculose [1].

Ces informations permettent d'estimer l'incidence de la maladie (notamment par sous-groupe de population), d'identifier les facteurs qui augmentent le risque de tuberculose maladie et d'infection tuberculeuse latente et de documenter la résistance aux médicaments antituberculeux en début de traitement². Au niveau local, la surveillance permet de mettre en place les actions de contrôle de la tuberculose, notamment les enquêtes autour de cas.

² Des données exhaustives sur *L'épidémiologie de la tuberculose et de la résistance aux antituberculeux* ont été rapportées par Madame Véronique VINCENT dans le Bulletin de l'AAEIP (Vol. 47), 4^{ème} trimestre 2005, n° 185, pp. 163-165.

En France, la surveillance de la tuberculose repose sur plusieurs systèmes de recueil d'information. Les données sur les cas de tuberculose maladie (tous âges) et sur les infections tuberculeuses latentes des enfants de moins de 15 ans sont issues de la déclaration obligatoire (DO). Des informations microbiologiques complémentaires à celles de la DO sont obtenues par le Centre National de Référence des mycobactéries et de la résistance des mycobactéries aux antituberculeux (CNR). Plusieurs réseaux constitués contribuent à améliorer les connaissances sur les caractéristiques épidémiologiques des cas : réseau Azay mycobactéries (données microbiologiques), réseau TB Info (documentation des issues de traitement), réseau Tuberculose Gironde, réseau des référents tuberculose de l'AP-HP, ANAEM, Samu Social, etc. Enfin, des enquêtes ponctuelles permettent d'améliorer la connaissance des déterminants de la tuberculose.

D'autres données sont disponibles : celles du Programme Médicalisé des Systèmes d'Information (PMSI), des admissions en affection de longue durée (ALD) de la CNAMTS et les statistiques de décès de l'INSERM (Cépi-DC).

Il existe cependant des limites au système de surveillance actuel, notamment concernant la DO, sur l'exhaustivité et la qualité de certaines données recueillies.

En plus de l'évolution de la situation épidémiologique de la tuberculose, la surveillance doit prendre en compte l'organisation de son contrôle et, notamment, la politique vaccinale. Enfin, depuis 2007, le système de surveillance recueille les données sur les issues de traitement, ce qui contribue à l'évaluation des programmes de lutte contre la tuberculose.

Trois objectifs sont fixés :

1. Améliorer l'exhaustivité et la documentation microbiologique des déclarations obligatoires
2. Documenter les issues de traitements
3. Développer les connaissances complémentaires à la DO

Depuis 2007, les médecins déclarants doivent donc informer la DDASS³ des issues de traitement à un an des cas qu'ils ont déclarés. Cette tâche est facilitée par la réception d'un questionnaire adressé par la DDASS un an après chaque déclaration initiale.

La participation des biologistes à la DO est un facteur important de l'amélioration de la déclaration obligatoire de la tuberculose. Plus généralement, la participation plus active des médecins et des biologistes aux différents systèmes de surveillance de la tuberculose en France est un enjeu important. Cette meilleure participation devrait résulter d'une sensibilisation des médecins cliniciens à cette action de santé publique et suppose aussi une meilleure visibilité des services de lutte contre la tuberculose dans chaque département. Il importe à ces structures de se faire connaître aux médecins de terrain, de leur apporter une aide concrète dans les enquêtes autour des cas et d'en faire connaître les résultats.

6. AMÉLIORER LE PILOTAGE DE LA LUTTE ANTITUBERCULEUSE (Axe 6)

Le dispositif de lutte antituberculeuse en France a largement contribué à la diminution de l'incidence de la maladie, mais il doit s'adapter aux nouveaux défis posés par la tuberculose. Pour cela, il doit viser à contrôler la tuberculose en intensifiant les efforts vers les populations et les zones géographiques les plus touchées et s'adapter aux disparités régionales. Cela nécessite une souplesse du dispositif et des modes de fonctionnement ainsi qu'un travail en partenariat de l'ensemble des acteurs, institutionnels ou non, impliqués dans la santé des populations concernées [6].

La tuberculose en France est caractérisée par de fortes disparités territoriales et sociales : l'épidémiologie actuelle conjugue une baisse globale de l'incidence des cas et une incidence élevée dans certains groupes de population et certaines zones géographiques. Les problèmes posés sont donc fonction des zones géographiques et de leur structure socio-démographique. Les réponses doivent y être adaptées. Parmi les 22 régions, neuf déclarent moins de 100 cas de tuberculoses par an, deux régions en déclarent plus de 300 (445/an en PACA et 366/an en Rhône Alpes) et l'Ile-de-France déclare plus de 2.000 cas par an. Dans sept régions, l'incidence de la tuberculose est inférieure ou égale à 5/100.000. L'incidence est la plus élevée en Ile-de-France et en Guyane. A l'intérieur même des régions des disparités existent [1].

La mise en œuvre de la politique de santé s'organise au niveau des régions : la loi de santé publique du 9 août 2004 fait de la région le territoire optimal de la coordination des actions de santé publique.

Un partenariat des intervenants de terrain est nécessaire. Au niveau local, les caractéristiques de l'épidémiologie de la tuberculose, les mesures préconisées nécessitent que soient formalisés des partenariats entre les différents intervenants de terrain.

Deux objectifs sont fixés:

1. Organiser un pilotage régional de la lutte contre la tuberculose
2. Coordonner les acteurs locaux et mettre en place des partenariats

On voit bien la nécessité d'optimiser le travail des responsables régionaux de santé dans le domaine de la tuberculose et, donc, celle d'impliquer les professionnels médecins et biologistes dans les instances régionales et départementales [6].

CONCLUSION

Le programme de lutte contre la tuberculose, mis en œuvre en 2007 pour une période de 3 ans, nécessite la participation active des médecins en matière de surveillance, de dépistage et de prévention (par le BCG) des enfants à risque. D'autre part, le concours des biologistes en matière de résistance et de surveillance est tout autant indispensable.

Le bilan de ce programme fin 2009-début 2010 permettra de vérifier si l'implication de ces professionnels a été suffisante.

³ DDASS : Direction départementale de l'Action Sanitaire et Sociale

MOTS-CLÉS : programme, tuberculose, prévention, groupes à risque, outils diagnostiques, dépistage, antibiorésistance

KEYWORDS: programme, tuberculosis, prevention, risk-populations, diagnosis tools, TB-detection, antibiotic-resistance.

ABSTRACT

THE FRENCH MEDICAL PROGRAMME AGAINST HUMAN TUBERCULOSIS

A new BCG vaccination policy has been implemented in France in 2007 leading the French Health authorities to elaborate a 3 year-national programme against tuberculosis. Six major objectives have been defined: 1) settle an early diagnosis and an appropriate individual treatment 2) improve the detection of tuberculosis 3) optimize BCG-vaccination strategy (focused on high risk children groups) 4) maintain a low antibiotic-resistance level 5) improve the epidemiologic surveillance and knowledge of tuberculosis-associated risk factors 6) improve the regional and local anti-tuberculosis monitoring.

The French programme is associated with a refocusing of the anti-tuberculosis measures on governmental structures. Many of these measures are intended to general practitioners and biologists who are presumed to participate actively in surveillance, and contact tracing surveys. The relevant working group planned also to improve understanding of physicians on recent diagnostic tools, and to inform them on risk factors and additional recommendations concerning BCG vaccination. The success of the programme will largely derive from the active support of physicians and biologists to these recommendations. An evaluation will be drawn up at the end of 2009.

BIBLIOGRAPHIE

1. CHE D, BITAR D, Les cas de tuberculose déclarés en France en 2004. *BEH* n° 18-2006
2. Circulaire n°DGS/SD5C/2005/457 du 5 octobre 2005 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG par voie intradermique. Tuberculose, place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie, Edition INSERM Expertise collective, novembre 2004 www.inserm.fr
3. CHSPF. Recommandations sur les stratégies de prévention et de prise en charge de la tuberculose (2002-2003) *Med. Mal. Inf.* 2003
4. COLDITZ GA, BERKEY CS, MOSTELLER F, BREWER TF, WILSON ME, BURDICK E, FINEBERG HV. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995 Jul; 96(1 Pt 1):29-35
5. DAUTZENBERG B, PERRONNE C, HAURY B. Délais de mise sous traitement des tuberculeux en France en septembre 1994. *BEH* 1995 n°10
6. Comité national d'élaboration du programme national de lutte contre la tuberculose. Programme national de lutte contre la tuberculose en France. 2007-2009. Ministère chargé de la santé www.sante.gouv.fr.
7. PAI M, ZWERLING A, MENZIES D. Systemic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* 2008 Aug; 149(3): 177-84.
8. Rapport sur la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants – Synthèse et recommandations de l'audition publique des 13 et 14 novembre 2006 : <http://www.sfsp.info/>
9. RODRIGUES LC, DIWAN VK, WHEELER JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 1993 Dec; 22(6):1154-8

LA MALADIE DE CHAGAS UN SIÈCLE APRÈS SA DÉCOUVERTE - nouveaux défis de la globalisation -

Sylvio Celso GONÇALVES DA COSTA
et Tânia ZAVERUCHA DO VALLE
Instituto Oswaldo Cruz FIOCRUZ,
Rio de Janeiro, Brasil¹

La maladie de Chagas ou Trypanosomiase humaine américaine a été découverte en 1909 par Carlos Ribeiro Justiniano DAS CHAGAS dans la ville de Lassance, dans l'État de Minas Gerais, Brésil.

Il y a un siècle, Carlos CHAGAS étudiait l'expansion du paludisme sur les lieux de la construction d'une voie ferrée dans cette région². Il observa que les triatomés *Panstrongylus megistus* se nourrissaient du sang des travailleurs et constata que ces insectes étaient porteurs d'un protozoaire qui ressemblait au *Trypanosoma minasensis*, un parasite des singes qu'il avait décrit auparavant [5]. Plus tard, il s'est aperçu qu'il s'agissait en fait d'une nouvelle espèce, qu'il a nommée *Schizotrypanum cruzi* en hommage à son maître Oswaldo CRUZ [6]. L'infection par ce nouveau protozoaire a aussi été démontrée la même année dans des réservoirs domestiques, comme les chiens et les chats et également dans des réservoirs sylvestres, comme les tatous et les marsupiaux, considérés comme étant les plus importants pour le cycle du parasite. Très peu de temps après, ce protozoaire flagellé a encore été observé dans le sang d'une enfant de deux ans appelée Bérénice, qui habitait la région de Lassance. Ainsi, en une seule année, 1909, Carlos CHAGAS a réussi à décrire une nouvelle pathologie humaine. Il est parti de l'identification d'un vecteur, a décrit ensuite le réservoir domestique (le chat), et finalement l'hôte humain. Jusqu'à présent, un grand nombre de triatomés ont été trouvés naturellement infectés par le *Trypanosoma (Schizotrypanum T.(S) cruzi)*. Ils sont responsables de la transmission à l'homme par leurs fèces contaminées qu'ils délivrent juste après leur repas de sang [19]. Parmi toutes les espèces de triatomés, le *Triatoma infestans* est considéré comme le principal vecteur pour l'homme à cause de sa bonne adaptation à l'habitat humain et le court délai entre son repas et sa défécation, ce qui fait que les trypanosomes sont déposés directement sur la peau de son futur hôte. Cependant, plusieurs campagnes de contrôle du *Triatoma infestans* par insecticide ont été menées et, dans des pays comme le Brésil, l'Argentine, le Paraguay et le Chili, une diminution de nouveaux cas de la maladie de Chagas a été observée. Une enquête épidémiologique effectuée dans différentes régions endémiques du Chili entre 1982-1995 fait état d'une diminution de la prévalence de l'infection chez des enfants âgés de 0 à 10 ans. Cette réduction montre que le contrôle de la transmission vectorielle par insecticide a bien marché [22]. Dans d'autres régions considérées à haut risque, on a mis en évidence que la transmission est fonction de la persistance du vecteur dans les maisons et subordonnée au programme de contrôle du vecteur [15]. En 2004, dix Etats Brésiliens ont reçu de l'OMS le certificat reconnaissant la disparition de la transmission vectorielle par *T. infestans*.

Il faut prendre en compte qu'en dehors de l'homme, le parasite a aussi un cycle dans de nombreux réservoirs sylvestres, en particulier le tatou (*Dasybus novencinctus*) et les marsupiaux (*Didelphis marsupialis*). C'est pourquoi la trypanosomiase persistera toujours dans

la mesure où l'homme pénètre dans la forêt et commence à s'y installer et à y habiter, comme on peut l'observer maintenant en Amazonie [8, 9].

Il faut aussi admettre qu'il y a d'autres formes plus courantes de transmission. La transmission par transfusion sanguine a été historiquement un grand problème dans les pays hautement endémiques. Même si elle a été contrôlée dans plusieurs pays [10, 12], la question persiste dans d'autres pays comme le Mexique [20]. La transmission vectorielle du *T. (S.) cruzi* aux Etats-Unis d'Amérique existe dans certaines régions du Sud, mais actuellement la transmission par transfusion de sang devient un nouveau risque en raison de l'immigration (Mexique et autres pays d'Amérique Latine). C'est également le cas au Canada où la maladie de Chagas peut apparaître après transfusion [27] chez les individus immunocompromis ou même immunocompétents. Normalement, les donneurs présentent une maladie de Chagas chronique asymptomatique [20, 31] L'estimation aux Etats-Unis semble être de 2.000 cas par transfusion sanguine [23]. Il y a aussi la transmission congénitale [2] qui a été notifiée en France, en Suisse et dans d'autres pays d'Europe [17, 21]. La transmission par voie orale peut aussi donner des épisodes épidémiques dus à la consommation d'aliments contaminés par le vecteur ou la viande mal cuite [24, 25, 26]. Finalement, l'implantation d'organes [1, 3, 18, 28] ou même des accidents de laboratoire peuvent aussi être considérés comme un mode de transmission de la trypanosomiase américaine [16]. On a observé que les patients atteints de la maladie de Chagas qui ont reçu un traitement immunosuppresseur pendant une transplantation cardiaque, présentent en général des lésions cutanées dénommées schizotrypanides. Ce fait peut aussi être constaté chez la souris traitée par des drogues immunosuppresseives [4, 13]. Dans ce cas, le diagnostic est fait par la biopsie de la lésion nodulaire de la peau.

La maladie de Chagas est considérée comme la maladie la plus importante d'Amérique Latine après les affections respiratoires, les diarrhées et le SIDA [30]. La diversité des manifestations cliniques est grande. Les formes digestives sont trouvées principalement dans la région centrale du Brésil, tandis que les formes cardiaques sont observées dans différentes régions endémiques. Cette variété est due à des facteurs divers qui peuvent être liés aux parasites, à la réponse de l'hôte et à des variables environnementales. Il faut insister sur le fait que la maladie de Chagas associée à d'autres parasites peut être dramatique, en particulier quand elle est associée au SIDA, car on peut avoir une réactivation de l'infection à l'origine de formes très graves [7, 11]. Grâce à des travaux réalisés sur différentes souches de souris, on a observé que des facteurs génétiques sont importants dans la sensibilité à différentes souches du *T. (S.) cruzi* (Fig. I).

¹ Laboratório de Imunomodulação e Protozoologia, e-mail: sycosta@ioc.fiocruz.br

² NDLR : l'article de Carlos CHAGAS « Nouvelle espèce de trypanosomiase humaine », a été publié en français dans le *Bulletin de la Société de Pathologie exotique*, 1909, n° 6, pp. 304-307.

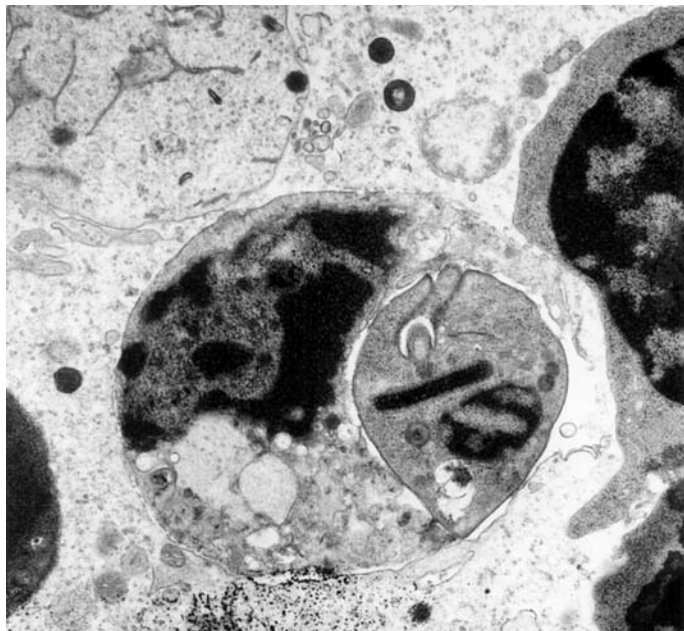


Figure I - Aspect ultrastructural d'un macrophage isolé de moelle osseuse d'une souris OF1 parasitée par le Trypanosoma (S.) cruzi. On peut voir le kinétoplaste avec des fibrilles d'ADN (flèches) d'une forme amastigote.

On peut voir, par exemple, qu'en absence de la réponse T dépendante toutes les lignées de souris sont très sensibles à l'infection [14]. La maladie de Chagas est actuellement traitée au Brésil par le benzonidazol (N-benzil-2-nitro-1-imidazol-acetamida), sous le nom commercial de Rochagan®. Le traitement n'est fait que dans les cas aigus dus à des infections récentes, par exemple, dans les cas de réactivation de la maladie par le SIDA. La recherche de nouvelles molécules est actuellement très importante et les études employant

des souches de souris sensibles sont primordiales pour tester des nouveaux médicaments [14, 28] (Fig II et III).

Les études "in vitro" peuvent aussi être employées, soit en utilisant les formes des amastigotes dans les cultures des macrophages, soit des trypomastigotes [32].

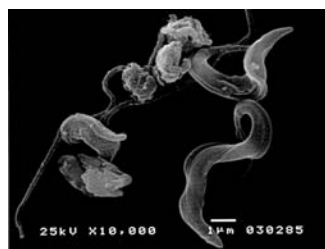


Figure II - Microscopie électronique de balayage des trypomastigotes isolés du surnageant de culture de cellule Vero. Les trypomastigotes ont été traités par l'actinomycine D (ActD) pendant 24 heures. On peut observer la morphologie altérée par la drogue. Le T. (S.) cruzi traité par ActD quand il est injecté dans un granulome de BCG, protège significativement la souris contre l'infection par le T. (S.) cruzi.



Figure III- Trypomastigote non traité (contrôle).

BIBLIOGRAPHIE

- ALMEDA DR, CARVALHO AC, BRANCO JN *et al.* *J. Heart Lung. Transplant.* 1996, 15:988-992.
- BITTENCOURT AL. 1984. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1984, 79: 133-137.
- BOCCHI EA. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* 1987, 20: M39-40.
- CALABRESE KS. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1999, 94: 273-276.
- CHAGAS C. *Brasil Méd.*, 1908, 22: 471.
- CHAGAS C. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1909, I: 159.
- CORDOVA E, BOSCHI A, AMBROSIONI J, *et al.* *Int. J. Inf. Dis.* 2008, 12: 587-592.
- COURA JR, JUNQUEIRA AC, FERNANDES O *et al.* *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* 2002, 102: 113-122.
- COURA JR. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2007, 102: 113-122.
- DIAS JCP, BRENER S. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 1984, 79:139-147.
- FERREIRA MS, NISHIOKA SA, SILVESTRE MT, *et al.* *Clin. Infect. Dis.* 1997, 25: 1397-400.
- GONÇALVES DA COSTA SC. *Rev Bras. Reumatologia*, 1994, 34: 105-106.
- GONÇALVES DA COSTA SC, CALABRESE KS. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 1992, 87: 81-85.
- GONÇALVES DA COSTA SC, CALABRESE KS, ZAVERUCHA DO VALLE T, *et al.* *Histol. Histoph.* 2002, 17: 837-844.
- GÜRTLER RE, CECERE MC, LAURICELLA MA, *et al.* *Am J Trop Med Hyg.* 2005, 73: 95-103.
- HOFFLIN JM, SADLER RH, ARAUJO FG, *et al.* *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 1987, 81: 437-440.
- JACKSON Y, MYERS C, DIANA A, *et al.* *Emerg. Infect. Dis.* 2009, 15: 601-603.
- JATENE AD. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 1987, 20: C5-C6.
- JURBERG J, GALVAO C, NOIREAU F, *et al.* Une iconographie des Triatomés 2005, pp. 48.
- KIRCHHOFF LV, PAREDES P, LOMELI-GUERRERO, *et al.* *Transfusion* 2006, 46: 298-304.
- LESCURE FX, CANESTRI A, MELLIEZ H, *et al.* *Emerg. Infect. Dis.* 2008, 14: 644-646.
- MELLENDEZ F, BACHLER G, COLVIN A, *et al.* *Bol. Chil. Parasitol.* 2000, 55: 27-30.
- MILEI J, GUERRI-GUTTENBERG RA, GRANA DR, *et al.* *Am. Heart J.* 2009, 157: 22-29.
- NERY-GUIMARAES F, SILVA NN, MELLO AL, *et al.* *O Hospital*, 1968, 73: 73-110.
- ROQUE AL, XAVIER SC, DA ROCHA MG, *et al.* *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2008, 79: 742-749.
- SHIKANAI-YASUDA MA, MARCONDES CB GUEDES LA, *et al.* *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo.* 1991, 33: 351-357.
- SCHMUNIS GA. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 2007, 102: 75-85.
- STOLF NA, HIGUSHI L, BOCCHI E, *et al.* *J. Heart Transplant.*, 1987, 6: 307-312.
- SOEIRO MN, DE CASTRO SL. *Expert Opin. Ther. Targets*, 2009, 13: 105-121.
- WORLD BANK. Oxford University press, 1993, 216-224.
- YOUNG C, LOSIKOFF P, CHAWLA A, *et al.* *Transf.*, 2007, 47: 540-544.
- ZAVERUCHA DO VALLE T, CALABRESE KS, CÔRTE-REAL S, *et al.* *Pharmacol.* 2003, 67: 55-58.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE ORDINAIRE 2009

Vendredi 15 mai 2009, Ecole du Val de Grâce, 75005 Paris

PROCÈS-VERBAL

L'Assemblée générale ordinaire de l'AAEIP s'est tenue sous la présidence du Docteur Michel DUBOS, président de l'Association. Quarante membres de l'Association étaient présents et 29 pouvoirs ont été enregistrés.

1. ALLOCUTION D'OUVERTURE DU PRÉSIDENT

« C'est un grand honneur pour notre Association d'avoir été autorisée à tenir son Assemblée générale dans la célèbre Ecole du Val de Grâce. Nous le devons à son Directeur, le Médecin général inspecteur TOUZE, soumis à une obligation de dernière heure, qui a fort obligeamment mis à notre disposition cet amphithéâtre Baudens.

Au nom de tous, je prie le Médecin Chef des Services STEENMANN, Directeur du Département « Formation continue » à l'École du Val de Grâce, de bien vouloir transmettre au Médecin général inspecteur TOUZE nos très sincères remerciements.

Lorsque l'École du Val de Grâce a été choisie pour y tenir cette Assemblée générale, il y avait deux raisons : en premier lieu, nous pensions faire plaisir à nos collègues sortis de cette Ecole, en leur permettant de s'y retrouver une nouvelle fois; mais nous souhaitons aussi maintenir la tradition de nous rassembler en un lieu qui permette d'évoquer Louis PASTEUR, d'illustres pastoriens ou les disciplines pastoriennes.

Ce haut lieu de la Médecine militaire se prête parfaitement à satisfaire notre souhait, compte tenu des nombreux maîtres de cette Ecole, à la fois cliniciens et hommes de laboratoire, qui sont à l'origine de découvertes de premier ordre ou qui ont entretenu des rapports étroits avec l'Institut Pasteur dès sa création.

Le nom d'Alphonse LAVERAN¹ vient immédiatement à l'esprit de chacun de vous. Découvreur de l'hématozoaire responsable du paludisme en 1878, il poursuit ses travaux à l'Institut Pasteur et son oeuvre sera couronnée par le prix Nobel en 1907.

Mais bien d'autres éminentes personnalités de l'École du Val de Grâce ont contribué à une meilleure connaissance des maladies infectieuses ou à leur contrôle. Sans prétendre vouloir être exhaustif, je ne peux manquer de citer :

- Charles SEDILLOT², à qui revient la paternité du mot « microbe » en 1878 ;
- Jean-Antoine VILLEMEN³, qui démontre expérimentalement en 1865 que la tuberculose pulmonaire est une maladie inoculable, d'origine « virulente », disait-on alors, et contagieuse ;
- Carle GESSARD⁴, qui isole et cultive en 1882 le bacille pyocyanique ;

- Louis VAILLARD et ses études sur la toxine tétanique ; en 1892, en collaboration avec Émile ROUX à l'Institut Pasteur, il inactive cette toxine pour immuniser des chevaux et préparer les premiers sérums antitétaniques ;
- ROUGET découvre en 1894 l'agent de la dourine du cheval, *Trypanosoma equiperdum* ;
- Hyacinthe VINCENT⁵ découvre en 1896 « *Bacillus fusiformis* » et retrouve ce germe en 1899 associé à l'angine qui porte son nom. Il introduira en France en 1909 la vaccination contre la fièvre typhoïde ;
- Charles DOPTER qui s'illustre par ses travaux sur la dysenterie bacillaire et le pouvoir toxique du bacille de Shiga, avant de démontrer en 1913 l'existence de plusieurs variétés antigéniques du méningocoque ;
- Ernest SACQUEPEE étudie durant la Première guerre mondiale les complications infectieuses des plaies et notamment la gangrène gazeuse ; il mettra au point la sérothérapie antigangréneuse ;
- Christian ZOELLER⁶ qui, en 1934-1935, introduit le principe des vaccinations associées contre la diphtérie, le tétanos, la typhoïde et les paratyphoïdes A et B (DT TAB).

Et comment oublier qu'Emile ROUX et Edmond NOCARD, avant de devenir disciples de Louis PASTEUR, ont été « formés » à l'Ecole du Val de Grâce de 1873 à 1877 ?

Il est donc bien légitime de tenir notre Assemblée générale en cette Ecole d'où les disciplines pastoriennes continuent à rayonner.

Je transmets à l'assistance les excuses du Professeur Alice DAUTRY, Directrice générale de l'Institut Pasteur et Présidente d'honneur de notre Association, invitée à notre Assemblée générale, mais qui n'a pas réussi à se libérer. Par ailleurs, plusieurs collègues ont eu l'obligeance de nous dire leurs regrets de ne pouvoir être parmi nous, en nous assurant de tout leur attachement. Bienvenue à vous tous et notamment à ceux qui assistent aujourd'hui pour la première fois à une Assemblée générale de notre Association.

Comme chaque année, je vous demande de nous unir dans le souvenir de ceux qui nous ont quittés depuis notre dernière

¹ Titulaire de la Chaire d'Hygiène militaire et de Clinique médicale

² Professeur de Pathologie chirurgicale et de Médecine opératoire

³ Professeur de Clinique médicale

⁴ Titulaire de la Chaire de Pharmacie

⁵ Titulaire de la Chaire de Bactériologie et d'Epidémiologie

⁶ Titulaire de la Chaire d'Epidémiologie

Assemblée générale, en observant une minute de recueillement après le rappel de leurs noms :

- Monsieur **Jean-Pierre DESORMEAU-BEDOT**, Docteur Vétérinaire (cours IP 1973), décédé le 15 février 2009,
- Madame **Michelle JULLIEN**, Pharmacien (cours IP 1957),
- Monsieur **Serge MAINGUET**, Docteur en Médecine (cours IP 1952 et 1966), décédé le 12 novembre 2008,
- Monsieur **Jacques THEBAULT**, Docteur en Pharmacie (cours IP 1946), décédé le 27 septembre 2008. Monsieur THEBAULT avait assuré la présidence de notre Association de 1985 à 1987 ».

2. DÉSIGNATION DES SCRUTATEURS

Il est demandé aux scrutateurs du vote pour le renouvellement partiel du Conseil d'Administration (Docteur et Madame POTY) de bien vouloir procéder au dépouillement des bulletins remis en début de séance.

3. APPROBATION DU PROCÈS-VERBAL DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE ORDINAIRE 2008

Celle-ci s'est tenue le 4 octobre 2008 au Centre Hospitalier Universitaire Vaudois de Lausanne (Confédération helvétique). Le procès-verbal a été publié dans le n° 197 du Bulletin (décembre 2008), pages 174-180. Aucune remarque n'étant formulée, le procès-verbal de l'Assemblée générale ordinaire 2008 est adopté à l'unanimité des membres présents et représentés.

4. RAPPORT FINANCIER DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Elaboré et présenté par les Trésoriers Jean-Paul PENON et Catherine De SAINT-SARGET.

4.1. EXERCICE COMPTABLE 2008 (Tabl. I)

	Réalisé 2007	Réalisé 2008
ENTRÉES FIXES		
• Subvention IP	21.000	19.740
• Cotisations	15.791	14.921
• Bulletins Adhérents	28.181	26.844
<i>Sous-total</i>	64.972	61.505
ENTRÉES VARIABLES		
• Abonnements extérieurs Bulletin	1.144	1.079
• Dons	6.750	7.841
• Regain	184	0
• Cessions		- 151
• Souscriptions	527	514
• Rbst prêt d'honneur	1.000	700
• Gains divers	0	732
• Divers financiers :		
• Intérêts capitalisés	3.563	3.754
• Intérêts CNE	269	172
<i>Sous-total</i>	13.437	14.641
Total des entrées	78.409	76.146
SORTIES FIXES		
• Bulletin – Dépenses de réalisation	8.039	8.040
• Poste	12.521	11.616
• Sal. & charges, tél. et amortissements	47.024	47.615
• Frais de bureau	5.892	7.860
• Prestations expert. comptables	2.820	2.921
• Maintenance informatique	292	0
<i>Sous-total</i>	76.588	78.052

SORTIES VARIABLES		
• Bourses, cours boursiers	5.350	4.782
• Prêts d'honneur	500	0
• Activités culturelles	652	-592
• Activités culturelles Vannes	- 852	0
• Activités culturelles Lausanne		-724
• Assemblée générale		40
• Régionalisation Vannes	-1.322	-64
• Régionalisation Brésil		-234
• Régionalisation Dijon		1.472
• Réceptions élèves	627	443
• Dîner C.A. /Repas cantine	-165	45
• Dépenses diverses	0	0
<i>Sous-total</i>	4.790	5.168
Total sorties	81.378	83.220
Solde Entrées / Sorties	-2.969	-7.074

Tableau I. Exercices comptables 2007 et 2008

4.1.1. Entrées fixes

Le total est de 61.505 euros, soit 94,7 % du total à fin 2007 et 94,6 % du budget prévisionnel de 65.000 euros.

La subvention de l'Institut Pasteur a été de 19.740 euros, soit en diminution de 1.260 euros.

Le montant des cotisations et bulletins est de 41.765 euros ; celui à fin 2007 était de 43.972 euros. Six cent quarante deux cotisations ont été reçues, soit 62 de moins qu'en 2007.

4.1.2. Entrées variables

Le total est de 14.641 euros, soit 109 % du réel à fin 2007 et 135 % du budget prévisionnel de 10.800 euros.

Les dons s'élèvent à 7.841 euros, soit 116,2 % du réel à fin 2007 ; nous remercions très fort tous nos donateurs dont le soutien est indispensable à la continuité de notre association. Un remboursement de prêt d'honneur de 700 euros a été fait. Le montant des abonnements extérieurs au bulletin est de 1.079 euros, correspondant à 27 abonnés, soit 94,3% du réel 2007. Notons un résultat favorable de nos intérêts capitalisés de 3.754 euros, soit 105,4% par rapport à 2007.

Le total des entrées est de 76.146 euros, soit 97,1% du total des entrées à fin 2007 et de 100,5 % du budget prévisionnel de 75.800 euros.

4.1.3. Sorties fixes

Le total est de 78.052 euros, soit 101,9 % du total à fin 2007 et 93,9 % du budget prévisionnel de 83.135 euros.

Les frais de bureau s'élèvent à 7.860 euros, soit 1.968 euros de plus qu'en 2007 mais 644 euros de moins qu'en 2006. Des frais exceptionnels peuvent expliquer les écarts d'une année à l'autre mais la vigilance du secrétariat pour la meilleure gestion possible est à remarquer et nous en remercions Véronique CHOISY. Ces frais de bureau se répartissent en fournitures (5.550 euros), location de matériel (1.473 euros), entretien/réparation (289 euros), assurance (301 euros), frais bancaires (248 euros).

Le montant des honoraires pour prestations comptables est de 2.921 euros, soit 103,6% du montant de 2007. Celui des frais postaux s'élève à 11.616 euros, en légère diminution par rapport à l'année précédente. Les frais de téléphonie sont de 705 euros, soit 91,1% du réel à fin 2007, une diminution qui devrait être plus conséquente en 2009, grâce à l'accord obtenu, en cours

d'année 2008, de bénéficier du serveur téléphonique de l'Institut Pasteur (ce qui a permis la résiliation de l'abonnement d'une ligne téléphonique sur deux).

4.1.4. Sorties variables

Le total est de 5.168 euros, soit 107,9 % du réel à fin 2007. Ce montant aurait dû être plus faible si la subvention de 3.000 euros promise par Sanofi Pasteur MSD pour l'organisation de la rencontre régionale de Dijon avait été versée en 2008.

Les frais associés à l'accueil des élèves restent très raisonnables: 443 euros, soit 70,7 % du réel à fin 2007. Le montant des bourses attribuées aux élèves est de 4.782 euros, soit 89,4% du réel à fin 2007 et de 95,6% du budget prévisionnel de 5.000 euros.

Le total des sorties est de 83.220 euros, soit 102,3 % du total à fin 2007 et 91,6% du budget prévisionnel de 90.834 euros.

En conclusion, le solde Entrées-Sorties à fin décembre 2008 est de -7.074 euros.

Ce déficit est inférieur à celui du budget prévisionnel 2008 (de -15.000 euros), car des frais envisagés en prévision d'une modification des statuts de l'association n'ont pas été engagés. L'achat d'une imprimante avait été également prévu, mais non réalisé ; le besoin reste cependant d'actualité.

Le problème de la diminution du nombre d'adhérents demeure une préoccupation majeure. Ce nombre a baissé de près de 9 % par rapport à l'année précédente.

Grâce à une gestion très stricte, sans aucune dépense exceptionnelle en 2008 et aussi grâce à la générosité de nos donateurs, le bilan est moins « lourd » qu'il aurait pu être mais reste tout de même très préoccupant pour l'avenir s'il n'y a pas d'apport financier supplémentaire indispensable à une bonne gestion et à un maintien de qualité des services fournis par l'association.

4.2. BUDGET PREVISIONNEL POUR 2010 (Tabl. II)

	2008	2010
ENTRÉES FIXES		
Subvention IP	19.740	15.000
Cotisations	14.921	13.430
Bulletins adhérents	26.844	24.160
Sous-total	61.505	52.590
ENTRÉES VARIABLES		
Abonnements externes	1.079	1.020
Dons	7.841	9.660
Regain	0	200
Cessions, Souscriptions	514	520
Rbt prêts d'honneur	700	0
Intérêts capitalisés	3.754	3.950
Intérêts CNE	172	200
Sous-total	14.641	15.550
Total des entrées	76.146	68.140
SORTIES FIXES		
Bulletin	8.040	8.040
Frais de poste	11.616	12.000
Frais de bureau	7.860	5.800
Prestations d'expertise comptable	2.921	3.000
Salaires & charges, téléphone & amortissements	47.615	48.500
Sous-total	78.052	77.340

SORTIES VARIABLES		
Bourses/cours boursiers	4.782	1.000
Assemblée générale	40	200
Régionalisation	1.472	400
Réceptions d'élèves/cantine	488	400
Activités culturelles/divers	-1.614	0
Dépenses diverses	0	300
<i>Sous-total</i>	<i>5.168</i>	<i>2.300</i>
Total des sorties	83.220	79.640
Solde Entrées / Sorties	- 7.074	- 11.500

Tableau II. Budget prévisionnel 2010 tenant compte de l'augmentation de la cotisation globale de 2 euros adoptée par l'Assemblée générale

Notre budget prévisionnel 2010 voit la tendance déficitaire déjà observée ces dernières années se confirmer, avec une diminution de nos entrées (cotisations et abonnements, subvention IP) et un maintien sinon un accroissement du niveau de nos sorties. Les difficultés à assurer la pérennité de notre Association et de ses missions deviennent préoccupantes.

4.2.1. Entrées fixes

- Subvention IP : 15.000 euros, en baisse très importante, puisqu'elle était de 21.000 euros en 2007 et de 19.740 euros en 2008 ; par rapport à ce dernier exercice, cela représente une diminution de 24 % et près de 30 % par rapport à 2007. Nous espérons vivement que la Direction de l'Institut Pasteur nous accordera, l'année prochaine, un montant comparable aux années passées, pour que nous ayons les moyens d'assurer nos missions d'entraide au profit des jeunes et pour entretenir l'attachement à l'esprit pasteurien partout dans le monde auprès de nos correspondants.

- Cotisations : 13.430 euros : nous pensons observer un chiffre en baisse en 2010, malgré l'augmentation du montant de la cotisation d'un euro, que nous proposerons d'adopter.

- Abonnements au Bulletin : 24.160 euros, avec également un euro d'augmentation : ce chiffre suit la même évolution que celui des cotisations.

Le total des entrées fixes s'élève à **52.590 euros**.

4.2.2. Entrées variables

- Abonnements externes : 1.020 euros, chiffre qui suit le même mouvement à la baisse par rapport aux années passées. Nous invitons chacun d'entre nous à continuer d'offrir et faire connaître le Bulletin aux non-anciens élèves pour qu'ils s'abonnent.

- Dons : 9.660 euros: ce serait la bonne nouvelle que nous attendons dans ces « entrées », avec une élévation de 23 % du montant collecté ; c'est une tendance que nous observons dans l'exercice en cours, suite à l'appel à une plus grande générosité lancé par notre Président. Nous encourageons tous les Anciens Elèves à témoigner leur attachement à l'Association par ces dons dont elle a plus que jamais besoin.

- Regain : 200 euros. Si nous avons été les premiers à offrir une formation continue d'excellence, sur des sujets nouveaux, nous ne sommes plus aujourd'hui les seuls. Les organismes de formation continue, qui se sont multipliés, nous font une concurrence soutenue, même si la notoriété de l'Institut Pasteur reste extrêmement forte. Nous espérons que les conférences à thème, qui seront bientôt proposées, redynamiseront notre Regain.

- Les postes « Cession », « Souscriptions », « Intérêts et produits financiers » sont associés à un prévisionnel cohérent avec les réalisés des années passées.

Total des entrées variables : **15.550 euros.**

Le total des entrées s'élève à 68.140 euros.

4.2.3. Sorties fixes

- Bulletin : 8.040 euros.

- Les frais de poste, évalués à 12.000 euros, tiennent compte du fait que les tarifs augmentent régulièrement. Pour maîtriser au maximum ces frais postaux, nous cessons d'adresser le Bulletin aux membres non à jour de leur cotisation.

- Les frais de bureau sont amputés de 26% par rapport à 2008. Les prestations d'expertise comptable sont en cohérence avec les dépenses antérieures.

- Frais de téléphonie : 700 euros estimés par rapport aux dernières consommations.

Le total des sorties fixes s'élève à **77.340 euros.**

A ce niveau de nos comptes, le montant de nos sorties fixes est **déjà beaucoup plus important que le total de nos entrées**, aboutissant à un solde de - 9.200 euros.

La baisse de la subvention de l'Institut Pasteur pèse cruellement sur ces comptes ; par souci d'équilibre arithmétique, **il faudrait que nous supprimions les sorties variables, mais ce sont elles qui financent pour grande partie les principales missions de l'Association.**

4.2.4. Sorties variables

- Bourses : l'obligation d'atténuer le déficit pour assurer la pérennité de l'Association nous contraint à restreindre le montant de ce poste à 1.000 euros. Nous espérons pouvoir être plus généreux si les entrées fixes s'avéraient plus abondantes.

- Assemblée générale 2010 : 200 euros sont budgétés.

- Régionalisation : 400 euros ; là aussi, nous devons limiter nos dépenses.

- Nous prévoyons également 400 euros pour l'accueil des élèves.

- Dépenses diverses : 300 euros sont attribués pour faire face à de menus frais inattendus.

Le total des sorties variables aboutit à un montant prévisionnel de **2.300 euros. Le total des sorties, 79.640 euros, en dépit de réductions draconiennes, donne lieu à un solde entrées/sorties négatif de -11.500 euros.**

4.2.5. Proposition d'augmentation de la cotisation

Pour faire face à l'augmentation de nos frais fixes et limiter la diminution de nos recettes, nous sommes contraints à réévaluer le montant de notre cotisation. Ne pas le faire nous conduirait nécessairement, à terme, à effectuer un rattrapage avec une hausse plus importante et donc plus dissuasive. Pour cette raison, nous proposons de relever de 1 euro le montant de notre cotisation et celui de l'abonnement au bulletin, ainsi que celui des abonnements externes, soit environ 2 % d'augmentation, ce qui reste très raisonnable. Nous proposons aussi de modifier très légèrement la contribution « étudiant », soit 14 euros au lieu de 12.

Cette proposition d'augmenter la cotisation et les abonnements d'un euro donne lieu à un débat très large et animé. Il a été notamment formulé les remarques suivantes :

- Le projet de budget 2010 va à contre-courant de nos besoins ; toutes les demandes de soutien présentées par les élèves font l'objet d'un entretien avec un ou deux membres de la commission des admissions qui évaluent leur pertinence. Mais certaines demandes émanant de ceux qui le méritent et en ont réellement besoin ne peuvent pas toujours être satisfaites ni en nombre ni en montant.

- Isabelle SAINT GIRONS, directeur de l'Enseignement et Conseiller désigné par la Direction de l'Institut Pasteur auprès de l'AAEIP, nous a fait connaître son « regret devant la diminution drastique de l'aide que nous prévoyons d'apporter aux élèves en difficulté. Par ailleurs, la réduction de la subvention accordée par la Direction de l'IP correspond à une mesure générale visant toutes les Unités de l'IP et la situation risque encore de s'aggraver l'an prochain ».

- Quelle est la motivation de la subvention accordée par la direction de l'IP ? Contribuer à réaliser l'ensemble de nos objectifs ou essentiellement aider les élèves en difficulté ?

- Le Président rappelle que la Direction de l'Institut Pasteur, a toujours très activement soutenu l'Association, en raison d'intérêts partagés. Dans les années 1980, l'aide de la Direction de l'IP et de l'ADIP⁷ a été substantiellement augmentée, en échange de quoi notre Association s'engageait à ne plus solliciter de mécènes extérieurs. Par ailleurs et en son temps, le Président H.M. ANTOINE a fait appel à la générosité de nos adhérents sous forme de dons pour alimenter le budget consacré à l'entraide.

- Face à un besoin de mesures restrictives, l'AAEIP ne doit pas être assimilée aux structures de recherche de l'IP qui, elles, peuvent solliciter des soutiens extérieurs sous forme de contrats.

- La participation des adhérents est déjà relativement élevée et l'augmenter encore risquerait d'être un « remède qui tue le malade ». Par ailleurs, la participation demandée aux étudiants est considérée, par certains de ces derniers, comme très modeste et il conviendrait que se manifeste de façon plus évidente leur solidarité avec l'ensemble de l'Association. Enfin, ne vaudrait-il pas mieux réduire légèrement la contribution obligatoire de chacun et faire appel à un acte volontaire de générosité de tous ceux qui peuvent le faire ?

- L'absence d'annuaire à jour de l'Association fait que les nouveaux adhérents n'apparaissent nulle part ; ne pourraient-ils pas figurer sur un nouvel annuaire, même de présentation très ordinaire, ce qui les encouragerait à participer plus activement à la gestion de l'Association ?

- Une augmentation nettement plus élevée de la cotisation est suggérée par certains, alors que d'autres considèrent que la cotisation doit rester modeste pour tenir compte du faible pouvoir d'achat des adhérents résidant dans certains pays.

- Toute augmentation, surtout répétée, risque d'être contre-productive et est de toutes façons insuffisante en elle-même ; il faudra donc recourir à d'autres solutions.

⁷ Association pour le Développement de l'Institut Pasteur

- Ne vaut-il pas mieux chercher à augmenter le nombre d'adhérents, par exemple en sollicitant l'adhésion de nos connaissances parmi les anciens élèves⁸ ?
- On peut aussi demander à Isabelle SAINT GIRONS de faire distribuer une feuille d'inscription à tous les élèves et stagiaires⁹ ?
- Cette discussion ne tient pas vraiment compte de la réalité du problème ; il s'agit en fait d'un phénomène général lié à l'évolution de la Société.

En conclusion, le Président met aux voix la motion suivante : **l'Assemblée générale approuve-t-elle l'augmentation de 2 euros portant sur la cotisation et sur l'abonnement ?**

Les résultats du vote donnent 14 abstentions, une voix contre et 54 voix pour. **La proposition est en conséquence adoptée à la majorité absolue** (Tabl. III).

	Coût total	Dont Abonnement	Dont cotisation
Membre adhérent	80 €	47 €	33 €
Couple adhérent	94 €	47 €	47 €
Retraité	68 €	47 €	21 €
Couple retraité	78 €	47 €	31 €
Etudiant non titulaire d'un emploi rémunéré	14 €	14 €	-
ABONNEMENT POUR LES NON MEMBRES DE L'AAEIP	49 €		

Tableau III. Cotisations 2010. N.B. Le prix de l'abonnement et celui de la cotisation sont indissociables pour les membres de l'AAEIP.

L'Assemblée générale approuve à l'unanimité les comptes et le budget présentés et donne QUITUS aux Trésoriers.

5. RAPPORT MORAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Rédigé et présenté par le Secrétaire général, Alain CHIPPAUX

« Cette fois encore, la période sur laquelle porte cette Assemblée générale est bien courte puisque sept mois seulement nous séparent de la précédente qui s'est tenue le 4 octobre 2008 dans « l'auditoire Alexandre Yersin » du CHU de Lausanne.

Cette année, notre réunion se tient à Paris, selon le mode habituel d'alternance. Nous nous retrouvons donc, comme en 1991, à l'Ecole du Val de Grâce, où son Directeur, le Médecin général inspecteur Jean-Etienne TOUZE, a bien voulu mettre à notre disposition l'amphithéâtre Baudens, ce pour quoi nous lui exprimons notre vive reconnaissance.

Au cours de cette brève année d'exercice, le Conseil d'administration s'est réuni à trois reprises :

- d'abord le 21 octobre 2008, pour accueillir les nouveaux conseillers et renouveler le Bureau ; le Dr Michel DUBOS a été à nouveau réélu pour un mandat qui s'achève aujourd'hui et le Bureau a été reconduit dans ses fonctions ainsi que la plupart des responsables des commissions ;
- ensuite, la séance du 15 janvier 2009 a été consacrée aux travaux de routine, exécution et suivi du budget adopté précédemment par l'Assemblée générale, surveillance des dépenses et

recettes, suivi des activités des commissions, préparation de l'Assemblée générale qui se tient aujourd'hui. Nous avons aussi passé beaucoup de temps à revoir une nouvelle fois le projet de nouveaux statuts initialement refusé par la Direction générale de l'Institut Pasteur, afin de tenir compte de ses recommandations ; nous avons ainsi pu aboutir au texte qui vous a été présenté par le Président dans la convocation à l'Assemblée générale et sur lequel vous allez vous prononcer dans quelques instants ; - enfin le 7 avril, nous avons mis la dernière main à la préparation de la présente Assemblée générale.

Je souhaiterais revenir un instant sur quelques faits qui nous ont occupés ou préoccupés cette année.

Depuis deux ans, notre Association a passé un accord de partenariat avec les organisateurs des Journées internationales de biologie qui se tiennent au CNIT de la Défense au cours de la première semaine de novembre. Nous nous engageons à annoncer ces Journées dans notre *Bulletin* ainsi qu'à tous nos adhérents possédant une adresse électronique et à publier un compte-rendu à leur issue. En contre partie, nous disposons d'un stand destiné à la présentation de l'Association. Notre secrétaire et plusieurs membres bénévoles de l'Association préparent ce stand pour qu'il soit attractif et se relaient pour accueillir les visiteurs et répondre à leurs questions, éventuellement leur fournir une documentation. La coordination des opérations est assurée par notre collègue Claude MARQUETTY que nous remercions vivement. A l'expérience, cette initiative s'est avérée très constructive et je profite de cette occasion pour solliciter parmi vous quelques personnes de bonne volonté à venir nous rejoindre en novembre prochain afin de nous aider à mieux faire connaître l'Association, ses activités et ses objectifs fondamentaux.

Avant de vous présenter les rapports d'activité des commissions, je voudrais insister sur quelques-unes de nos principales préoccupations.

Comme l'a développé le rapport financier des trésoriers, notre grand souci est de disposer des moyens nécessaires à l'exécution de nos missions dans la conjoncture défavorable d'un monde en évolution auquel nous devons nous adapter pour survivre. Il se résume en deux points : rechercher des économies à réaliser et des ressources à développer. Les adhésions à l'Association en constituent un élément essentiel, que nous exposera Michel BERNADAC dans son rapport, moins pessimiste que l'an dernier mais qui se veut lucide et objectif. C'est d'ailleurs une des raisons qui justifie la modification des statuts envisagée.

Le coût relativement élevé du *Bulletin*¹⁰ se justifie par son succès auprès de nos lecteurs (qui ne sont pas tous membres de l'Association) et de la Direction de l'IP, sensibles à sa grande qualité de fond et au soin apporté à sa présentation. Mais on ne peut pas se contenter de l'attachement légitime que nous lui portons tous et de son effet « vitrine de l'Association ».

Michel BERNADAC, responsable de la commission Communication, vous a adressé un questionnaire dont les réponses sont en cours d'analyse ; il nous développera son point de vue tout à l'heure. Mais il faut que nous soyons très vigilants pour ne

⁸ L'appel à une telle pratique a été lancé à de multiples reprises, avec un faible succès ; l'effort dans ce sens doit être maintenu.

⁹ Il est répondu que cette mesure est déjà appliquée, notamment en invitant les élèves à une réunion d'information à la fin de leur cours, et en adressant à tous les stagiaires une lettre personnalisée destinée à leur faire connaître l'Association.

pas choisir des solutions contre-productives. Nous avons un grand besoin de votre réflexion et de vos avis pour y voir plus clair.

Plus favorable est la création de sections locales nationales hors de France, que présentera François POTY dans le rapport d'activité de la commission qu'il anime.

Enfin, la commission Regain, qui ne pouvait plus remplir ses objectifs, a été mise en sommeil et son avenir confié à un groupe de réflexion, « Devenir de l'AAEIP », dont s'est personnellement chargé Michel DUBOS. Nous nous orientons vers l'organisation de séances de conférences-débats portant sur des thèmes scientifiques d'actualité.

Comme chaque année, je voudrais conclure ce rapport, sans craindre de me répéter, en remerciant tous ceux qui contribuent à la vie et à la notoriété de notre association qui double cette année le cap de son cinquantenaire. Je pense notamment aux trésoriers, aux animateurs et membres des commissions, aux auteurs des articles publiés, et tout particulièrement à notre compétente et dévouée secrétaire, gérante de l'efficacité et de l'harmonie de nos activités ; sans elle, l'AAEIP ne serait pas ce qu'elle représente pour chacun de nous ».

Soumis au vote, le rapport moral est approuvé à l'unanimité.

6. RAPPORTS D'ACTIVITÉ DES COMMISSIONS

6.1. COMMISSION DES ADMISSIONS : Michel BERNADAC

Le nombre d'adhésions, sur les quatre dernières années, s'établit comme suit : 23 pour 2005, 11 pour 2006, 39 en 2007 et 41 pour 2008.

Nous connaissons tous les limites dans l'interprétation de ces chiffres ; nous savons que les réserves formulées l'an dernier pour ce qui concerne l'impact de l'évolution, non seulement des enseignements dispensés à l'Institut Pasteur mais aussi de l'attente des étudiants, au XXI^e siècle, vis-à-vis d'associations comme la nôtre, restent toujours valables. Toutefois, ne boudons pas notre satisfaction de ce relatif maintien du nombre de demandes d'adhésions, même si cela ne résoudra pas tous nos problèmes dont ceux financiers !

Ces nouveaux adhérents sont issus de formations et/ou de stages très variés : Arthropodes vecteurs et santé humaine ; Bactériologie et virologie générales et/ou systématiques ; Biologie moléculaire de la cellule ; Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque ; Epidémiologie ; Génétique cellulaire et moléculaire ; Génétique humaine et maladies infectieuses ; Immuno-allergologie ; Immunologie approfondie ; Immunologie générale et/ou microbienne ; Immuno-hématologie et Immunopathologie ; Informatique en biologie ; Mycologie médicale ; Sécurité transfusionnelle infectieuse ; Sérologie ; Virologie fondamentale. Stages «Écologie des systèmes vectoriels», «Sondes froides» ; stages dans les départements «Génome et génétique», «Immunologie».

A propos des adhérents de 2008, signalons encore :

- la présence de dix neuf étrangers (46,3 %) venant de dix pays différents (Algérie, Cambodge, Côte d'Ivoire, Iran, Liban, Mada-

gascar, Maroc, Mauritanie, Togo, Vietnam).

- leur année de formation avec le nombre de demandes correspondant (2005 : 1 ; 2006 : 4 ; 2007 : 3 ; 2008 : 17).

Les objectifs de la Commission des Admissions restent toujours les mêmes : rassembler un maximum d'anciens élèves et d'anciens stagiaires et en attirer de nouveaux à l'issue de leur formation.

De certaines dates de formation (1951, 1953, 1973, 1974), d'une demande de réadmission et dans la demande d'admission de retraités, nous n'hésitons pas à voir un début d'accomplissement du premier objectif que nous venons d'évoquer. Mais nous tenons aussi à remercier les enseignants grâce auxquels des élèves nous ont rejoints. De même, pour ce qui concerne le nombre de demandes d'adhésions des années de formation 2005 à 2008 rappelé plus haut et sans chercher à nous bercer d'illusions, nous percevons aussi le résultat des actions entreprises, des efforts consentis et de l'admirable constance d'acteurs bénévoles qu'il nous plaît ici à remercier une fois encore.

Notre projet de "plan de communication électronique" pour satisfaire les intérêts de l'Association, ceux de l'Institut Pasteur et pour assurer le renouvellement de nos membres en essayant de convaincre les anciens stagiaires de devenir adhérents, n'a pas progressé.

Cette intrusion dans le domaine informatique m'incite à vous rappeler que **nous souhaitons plus que jamais obtenir les adresses électroniques de tous ceux qui en détiennent une**. La présentation de l'enquête diligentée par le Conseil d'Administration en 2009 vous en apportera la preuve s'il en était besoin. Dans le contexte notamment économique actuel mais aussi dans un souci d'efficacité de plusieurs commissions, notre secrétaire, que je tiens à remercier pour le travail réalisé et l'aide efficace qu'elle m'apporte, a tout intérêt à disposer du carnet d'adresses électroniques le plus exhaustif possible. Aussi, merci à ceux qui possèdent une telle adresse de s'assurer que nous la connaissons.

6.2. COMMISSION DE L'ENTRAIDE : Catherine DE SAINT-SARGET

6.2.1. Attributions de bourses

Vingt-trois demandes ont été formulées (suivies de 3 désistements), 15 entretiens, 1 dossier étudié sans entretien. Treize bourses ont été distribuées dont les montants varient de 100 à 1000 euros. Six bénéficiaires sont de nationalité française et 7 de nationalité étrangère (tuniso-belge : 1, Argentine : 1, Maroc : 1, Sénégal : 2, Italie : 1, Brésil : 1).

Il y a plus de demandes de soutien émanant de Français que les années précédentes.

6.2.2. Prêt d'honneur

Un prêt d'honneur de 500 euros a été attribué à un Français qui n'est jamais venu chercher son chèque.

6.3. COMMISSION DU BULLETIN : Paulette DUC-GOIRAN et Edith BAR-GUILLOUX (Tabl. IV et V)

Le Bulletin de l'année 2008 a pu être réalisé sans grande difficulté. Le thème de chacun des quatre numéros a été illustré

¹⁰ L'édition d'un n° du Bulletin coûte 2.000 euros et son expédition (une grande partie est livrée à l'étranger) coûte 2.400 euros !

par 3 à 4 articles scientifiques (*Moy.* 3,5). Un à deux articles généraux (*Moy.* 1,75) ont été publiés dans chaque numéro. Le nombre de pages consacrées aux articles a varié de 17 à 30 (*Moy.* 23, 25), avec des chiffres de 12 à 23 pour les articles scientifiques et de 4 à 8 pour les articles généraux.

secrétaire.

6.4. COMMISSION DES ACTIVITES CULTURELLES : Claude MARQUETTY et Andrée DEVILLECHABROLLE

L'année 2008 fut une très bonne année pour nos activités culturelles : sept visites organisées, une Assemblée générale avec un riche programme touristique et un voyage au Brésil particulièrement intéressant.

- Notre première visite de l'année (le 17/02/2008) fut celle de la **Cité de l'Architecture et du Patrimoine**, installée sur 22.000 m² au Palais de Chaillot et représentant ainsi le plus grand centre d'architecture du monde. Le circuit nous a permis de voir les pièces maîtresses des trois galeries (moulages, peintures murales et vitraux, architecture moderne et contemporaine) et de comprendre par ce parcours essentiellement chronologique l'évolution de l'architecture du Moyen-âge à nos jours et l'organisation du paysage urbain d'aujourd'hui.

- Le 1^{er} avril 2008, nous nous sommes rendus à l'Institut du Monde Arabe pour visiter l'exposition « **La Méditerranée des Phéniciens de Tyr à Carthage** », consacrée à la prodigieuse épopée des Phéniciens dans tout le bassin méditerranéen au cours du premier millénaire avant notre ère. Cinq cents pièces environ (statuettes de déesses enceintes, stèles de pierre, sarcophages, ex-voto, masques grimaçants...) provenant de différents départements d'antiquités orientales permettent d'apprécier le savoir-faire de ces artisans d'exceptions, de ces navigateurs chevronnés, de ce peuple qui eut l'honneur « d'inventer les lettres de l'alphabet » comme le dit l'historien PLIN L'ANCIEN.

- En avril 2008, nous avons pu proposer, grâce au Docteur Michel BERNARDAC (qui fut longtemps vétérinaire épidémiologiste à la Fédération Nationale des Courses Françaises), une excellente journée au **Centre d'Entraînement Hippique de Grosbois**. Cette journée nous a permis d'assister aux épreuves de qualification des trotteurs, d'avoir une conférence sur le contrôle antidopage et de visiter le château de Grosbois¹¹.

- En juin 2008, nous avons visité, au musée du Luxembourg, l'exposition « **VLAMINCK (1876-1958), un instinct fauve** » organisée pour le cinquantième anniversaire de la mort du peintre. Soixante-dix peintures, vingt céramiques, objets d'art africain, voilà ce que propose cette très belle exposition gaie et colorée. Les œuvres exposées correspondent essentiellement aux quinze premières années de la carrière de l'artiste (de 1900 à 1915) et permettent de suivre son évolution : le passage de l'exubérance fauve à un classicisme empreint du sceau de CEZANNE.

- A l'occasion du cinquantième anniversaire de la disparition de **Georges ROUAULT (1871-1958)**, la Pinacothèque de Paris a consacré une exposition à ce peintre mystique et universel, plus célèbre, semble-t-il, à l'étranger qu'en France. Toutes les œuvres qui nous ont été présentées proviennent de la collection Idemitsu, première collection privée de ROUAULT conservée à Tokyo. ROUAULT qui a une expérience du vitrail souligne ses formes avec un cerne noir, livrant ainsi un jeu sur la transparence qui n'est pas sans rappeler l'art dans la calligraphie zen. Par ailleurs, ses personnages sont aussi expressifs et chargés de blanc que ceux du théâtre Kabuki ; on peut peut-être trouver là les

¹¹ Voir Bulletin n° 195, p. 82-84

N°	Thème	Publicités					Nbre total de pages texte + publ.	Texte	
		Nbre total de pages publicité	Couverture		Intérieur			Intérieur	Nbre pages texte en couleur
			Noir et blanc	Couleur	Noir et blanc	Couleur			
194	Virulence des Streptocoques	4,5	0	2	2,5	0	52	49,5	0
195	Virulence des Staphylocoques et des Listeria	5	0	3	0	2	52	50	1
196	Avancées technologiques en biologie	4	0	3	1,5	0	48	46,5	0
197	Interférence par l'ARN	1	0	1	0,5	0	50	49,5	0

Tableau IV. Nombre de pages (textes et publicités) dans chaque numéro du Bulletin de l'année 2008 dont 2 sur la couverture.

Numéros	Rubrique	Nb Art.	Articles	Nb pages	Sous-total	T
n° 194 Virulence des Streptocoques	Articles scient.	3	<i>St. pyogenes</i> , St. B	13	17	49,5
	Articles généraux	1	Croisière en Croatie	4		
	Le Bulletin		AG 2007, (bilan 06)	32,5	32,5	
n° 195 Virulence des Staphylocoques et des Listeria	Articles scient.	4	<i>St. aureus</i> , <i>Listeria</i>	22	26	50
	Article génér.	1	L. Pasteur (Acad. Méd.)	4		
	Le Bulletin			24	24	
n° 196 Avancées technologiques en biologie	Articles scient.	4	Editorial Cristallographie Microsc. Spectr. de masse	23	30	46,5
	Articles généraux	1	AEF (G. Saleun)	7		
	Le Bulletin			16,5	16,5	
n° 197 Interférence par l'ARN	Articles scient.	3	Édit. : Prix Nobel RNAi et défense antivirale miRNA	12	20	49,5
	Articles généraux	2	Annales I.P. AEF (G. Saleun)	8		
	Le Bulletin		AG (bilan 07) + JIB)	29,5	29,5	

Tableau V. Nombre de pages des articles et des autres rubriques dans les numéros du Bulletin de l'année 2008. Les articles sont classés en articles scientifiques et généraux. Les autres rubriques sont celles d'un bulletin de liaison et comprennent la vie de l'AAEIP, les nouvelles de l'IP, les informations et les livres. S'y ajoutent un sommaire, les membres du conseil d'administration, un éditorial et le mot du président.

Le nombre de pages de texte a été identique à celui de l'année 2007 (*Moy.* 50). Le nombre de publicités est faible (*Moy.* 3,62 par numéro) bien que plus élevé que les chiffres observés en 2007 (*Moy.* 2,5) et en 2006 (*Moy.* 3,25), entraînant l'absence complète de page imprimée en couleur.

Nous continuons à demander des commentaires, réflexions et anecdotes sur des sujets d'histoire ou d'actualité pour la rubrique « Tribune libre ».

Nous remercions vivement tous ceux qui ont contribué au succès du Bulletin : les auteurs, l'équipe de la rédaction avec tous les « lecteurs », les membres de notre commission qui se sont réunis 2 fois (en février et en novembre), la société OPAS et notre

raisons expliquant l'attraction des Japonais pour ce peintre.

- En octobre 2008, nous avons participé à une visite commentée des **Deux Arches** (Arc de Triomphe et Grande Arche de la Défense).

La matinée a commencé par la visite de l'**Arc de Triomphe** qui s'est offert tout récemment une rénovation intérieure, bonne occasion pour redécouvrir ce monument et son histoire et profiter de sa terrasse spectaculaire pour admirer, entre autres, du haut de ses cinquante mètres, les douze avenues dues au Baron HAUSSMANN, qui dessinent une étoile autour de l'Arc. Nous nous sommes ensuite rendus à la Défense où nous avons découvert la **Grande Arche** ; celle-ci a la forme d'un immense cube évidé de 110m d'arête (sous lequel pourrait tenir Notre-Dame de Paris avec sa flèche). Nous sommes montés sur le toit par des ascenseurs panoramiques (modèle unique au monde) et, du Belvédère (à 110m de haut), nous avons pu admirer un immense panorama allant du Stade Français au Mont Valérien, ainsi que la Seine, le Sacré Cœur, l'axe historique de Paris, etc. La journée s'est terminée par la découverte du « *Manhattan parisien* », un quartier d'affaires de hautes tours (la plus haute actuellement a 185m), des statues d'art contemporain et qui fête déjà ses cinquante ans.

- Nous terminons l'année 2008 par la visite de la grandiose exposition donnée aux Galeries Nationales du Grand Palais sur **PICASSO et les Maîtres**.

Déjà enfant, PICASSO dessine et peint comme un adulte. Il veut se comparer aux « Grands » qu'il admire ; il s'approprie leurs tableaux, en « dévore » la peinture, et il en crée son propre langage pictural, fait d'assimilation et de destruction des formes. L'exposition présente, côte à côte, certaines oeuvres des « Maîtres » et les « copies » faites par PICASSO. Ces confrontations avec de grands maîtres du passé, GOYA, VAN GOGH, REMBRANDT, DELACROIX, VELASQUEZ, MANET et bien d'autres encore, permettent une lecture très instructive de l'œuvre de PICASSO et une promenade à travers une galerie de chefs-d'œuvre.

- L'Assemblée générale de 2008 s'est tenue à **Lausanne** (Suisse) du 3 au 5 octobre. Le programme d'accompagnement en fut riche et nous remercions le Docteur Edmond LERESCHE de l'avoir organisé avec tant de goût et de minutie¹². Notre voyage annuel eut lieu au **Brésil** du 24 mai au 9 juin 2008. Un compte-rendu détaillé vous en a été donné par Jacques-Etienne BORNAND, Claudine BUCHER et Annette CATELLE¹³.

Nous espérons que les deux voyages organisés pour 2009 : « les **Pays Baltes** », prévu du 8 au 16 juin et « les **Trésors de l'Iran** », prévu du 25 septembre au 2 octobre, apporteront aux participants le même plaisir.

6.5. COMMISSION DES RELATIONS INTERNATIONALES : François POTY

En 2008 l'activité de la commission s'est focalisée sur la création de sections locales nationales hors de France.

Après le Brésil en 2007 voici le Liban. Grâce à notre collègue Georges YAZIGI, la section locale est créée. Il y aura dans

cette section des membres vivant au Liban ou en France. Par ailleurs, le Liban pourrait servir de test pour la collaboration avec des associations voisines ou apparentées¹⁴.

Le Vietnam présente également un grand intérêt, par son histoire d'abord avec la grande figure du franco-suisse Alexandre YERSIN, ensuite par le fait qu'il existe encore trois centres héritiers du réseau des Instituts Pasteur indochinois, dont ceux de Nha Trang et d'Ho Chi Minh-Ville portent toujours le nom d'Institut Pasteur. Au Cambodge, l'Institut Pasteur de Pnom Penh a été recréé il y a environ 15 ans et au Laos celui de Vientiane est en bonne voie de réalisation. Pour l'avenir nous pensons à la Tunisie et au Maroc où nous devrions retrouver beaucoup d'anciens élèves désireux de se regrouper en sections locales.

Les pays où nous désirerions nous implanter plus solidement sont très différents les uns des autres. Par exemple, la Suisse, comme nous l'avons constaté lors de notre dernière Assemblée générale à Lausanne, n'éprouve pas le besoin de se constituer en section locale pour le moment. Nous devons nous adapter à chaque situation. L'Afrique subsaharienne doit retenir notre attention. Il nous faudrait trouver sur place, dans chaque Institut Pasteur local, un correspondant qui accepterait de jouer le rôle de relais entre notre association et les anciens élèves et stagiaires dispersés.

Nous ne savons pas encore si, sur le plan financier, une organisation décentralisée comme celle que nous essayons de mettre sur pied peut être profitable pour tous. Ce qui est certain, c'est que l'une des missions confiées à ces sections locales est d'attirer vers notre association ceux qui n'en sont pas encore membres ; malheureusement, nos possibilités de soutien financier direct sont actuellement inexistantes.

En fait, notre but est que l'esprit de corps et de solidarité pasteurien puisse se développer et perdurer au travers de notre association dans le monde des biologistes.

Les membres des « sections locales » pourraient-ils susciter des émules et favoriser un jour, hors de France, l'envie de venir faire un stage ou suivre un cours dans notre grande Maison (voire la création de liens avec d'autres instituts) ?

6.6. COMMISSION DE LA REGIONALISATION : Pierre SALIOU

En 2008, nous avons eu la chance de bénéficier de la grande motivation de notre collègue Yves MICHIELS, aidé sur le plan matériel par la société Sanofi-Pasteur MSD, pour organiser la Rencontre régionale de Dijon qui s'est tenue le 28 novembre dernier, consacrée à l'immunologie et à la vaccinologie¹⁵.

Le soutien de Madame le Professeur Evelyne KOHLI, doyen de la faculté de Pharmacie, présente tout au long de cette journée et conférencière elle-même, et l'investissement personnel de Yves MICHIELS, Professeur associé à cette faculté, ont permis de rassembler dans l'amphithéâtre Courtois un public d'une centaine de personnes, constitué essentiellement d'étudiants. Malheureusement, les anciens élèves de l'Institut Pasteur étaient peu représentés, principalement par des Franciliens qui avaient fait

¹² Voir Bulletin n° 199, p. 80-86

¹³ Voir Bulletin n° 198, p. 18-28

¹⁴ Les statuts actuels, comme ceux soumis à l'Assemblée générale d'aujourd'hui, ne permettent d'accepter comme membres titulaires de l'AAEIP que les anciens élèves ou stagiaires de l'IP Paris. Mais la « section Liban » est libre d'associer / inviter à ses

activités toute personne intéressée. Dans le même temps, chaque membre de l'AAEIP, y compris des « sections locales », est vivement invité à proposer un abonnement au Bulletin de l'AAEIP à toute personne manifestant son intérêt pour les objectifs de notre Association.

le déplacement.

Les deux dernières réunions régionales réussies ne doivent pas cacher les difficultés de plus en plus grandes rencontrées pour les organiser, l'état de nos finances nécessitant impérativement la sponsorship de l'industrie pharmaceutique, de plus en plus difficile à obtenir. Il ne faut cependant pas baisser les bras, en passant peut-être au rythme d'une réunion tous les deux ans. Un contact est déjà pris pour la prochaine à Marseille en espérant qu'il y sera donné suite.

6.7. QUESTIONNAIRE RELATIF AU BULLETIN : Michel BERNADAC

Afin de mieux connaître l'avis des membres de notre Association sur le Bulletin et pour en permettre l'amélioration du service, tout en prenant en considération notre situation financière, le Conseil d'Administration, dans sa séance du 7 avril, a demandé que soit réalisée une enquête sur le Bulletin et son avenir.

6.7.1. Commentaires généraux :

- Sur les 759 questionnaires expédiés, 213 (soit 28,06 %) ont été retournés et 211 ont pu être exploités.
- Trente-deux questionnaires sont restés sans réponse sur le niveau scientifique du Bulletin en raison d'un problème informatique, d'où un impact sensible sur les chiffres de cette rubrique.
- Certaines formulations semblent avoir gêné quelques-uns.
- Il y a eu un assez grand nombre de réponses antinomiques au sujet de la lecture du Bulletin ou du choix de son format.
- « Si le maintien du bulletin doit se faire au détriment des autres missions de l'Association (dont d'entraide), il faut soit le supprimer soit en revoir totalement la conception ».
- Il y a eu plusieurs remerciements pour la démarche engagée.

6.7.2. A propos du bulletin :

- Selon l'étude des réponses :
 - Le bulletin convient à plus de 8 personnes sur 10 en ce qui concerne le contenu, les nouvelles sur l'Association, la présentation actuelle, les informations sur l'Institut Pasteur.
 - Sept sur 10 en apprécient le niveau scientifique (voir réserve précédente). Parmi ceux qui perçoivent le niveau comme trop élevé, certains s'annoncent comme non spécialistes du sujet traité ou comme « dépassés » par les avancées actuelles de la recherche.
 - Huit personnes trouvent le niveau scientifique parfois trop bas.
 - Parmi les commentaires :
 - l'utilisation du papier recyclé est suggérée
 - il ne faut pas que « trop beau soit trop coûteux »
 - pour les nouvelles sur la vie de l'Association, le décalage dans le temps entre les versions papier et informatique est souligné, à juste raison
 - plusieurs signalent l'importance pour notre Association de pérenniser l'image de qualité du Bulletin
 - le Bulletin devrait être plus vulgarisateur
 - certains suggèrent de modifier la périodicité de publication
 - un commentaire très sévère suggère la suppression du Bulletin.

6.7.3. Sur la lecture du bulletin

- Selon l'étude des réponses :
 - 9 personnes sur 10 reconnaissent lire seulement les articles qui les intéressent. Le bulletin est lu dans son entièreté par près de 4 lecteurs sur 10.
 - Parmi les commentaires :
 - il faut garder la version papier « avec son côté rétro ».

6.7.4. Sur la conservation du bulletin

- Selon l'étude des réponses :
 - Six personnes sur 10 jettent leur Bulletin après plusieurs années de conservation. Nous n'avons pas relevé le nombre de réponse négative aux quatre propositions, mais on peut affirmer que probablement une bonne cinquantaine de nos membres les garde tous.
 - Parmi les commentaires : « je le transmets à d'autres ».

6.7.5. Sur le choix des deux formats

- Selon l'étude des réponses (dont plusieurs antinomiques) :
 - 7 personnes sur 10 pensent qu'il faut mettre le Bulletin « en ligne » ; 6 personnes sur 10 sont favorables à la double présentation papier /informatisée. En revanche, près de 6 sur 10 souhaitent le conserver en l'état.
 - Parmi les commentaires :
 - quel coût si les deux formats sont utilisés en parallèle?
 - coût souvent prohibitif du téléchargement, surtout en ce qui concerne les photos.

6.7.6. Sur la proposition de deux formats

- Selon l'étude des réponses (ici encore, de nombreuses antinomies):
 - 57% des personnes ayant répondu souhaiteraient ne recevoir que la version papier ; 55% que la version en ligne, 42% les deux.

6.7.7. Sur la mise en ligne

- Selon l'étude des réponses :
 - 78% des personnes ayant répondu y voient un moyen plus rapide d'information et de communication, 77% considèrent que c'est une évolution inéluctable, 75% y voient un moyen plus dynamique de documentation scientifique et générale.
 - Parmi les commentaires :
 - quelles sont les conséquences autres que financières?
 - si l'économie est importante, il faut opter pour la mise sur site
 - l'évolution est peut-être inéluctable mais regrettable.

Il est fait remarquer qu'il faut tenir compte d'un lectorat très diversifié et des souhaits exprimés par chacun, certains étant surtout intéressés par les articles scientifiques, d'autres par les informations concernant l'IP ou notre Association. Le Conseil d'Administration s'efforcera de prendre la meilleure décision pour satisfaire à la fois les attentes du plus grand nombre et la nécessité de diminuer nos dépenses pour assurer l'avenir de l'Association, sans nuire à ses objectifs fondamentaux.

¹⁵ Voir Bulletin n°198, p. 29-31

7 - RENOUELEMENT PARTIEL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Sur les cinq conseillers dont le mandat venait à expiration cette année, quatre se représentaient et deux nouvelles candidatures étaient proposées. Le résultat des élections est le suivant :

- Nombre de votants : 204 (sur 801 membres inscrits).
 - Nombre de suffrages exprimés : 202
 - Bulletins nuls : 2
 - Ont obtenu :
- | | |
|---------------------|-----------|
| BARME Michel | 197 VOIX |
| BREY Paul T. | 198 VOIX |
| DUC-GOIRAN Paulette | 197 VOIX |
| OFFREDO Catherine | 198 VOIX |
| PHILIPPON Alain | 197 VOIX |
| POIRIER Jacques | 199 voix. |

Une voix s'est également portée sur DEDET, sans précision du prénom : Vincent ? Jean-Pierre ?

Le Président proclame les résultats et félicite les Conseillers élus ou réélus.

L'ordre du jour étant épuisé, le Président déclare close l'Assemblée générale ordinaire à 16h35.

Récapitulatif des décisions :

1 - *Le procès-verbal de l'Assemblée Générale ordinaire 2008 de l'AAEIP est adopté à l'unanimité des membres présents et représentés.*

2 - *L'Assemblée générale approuve, à la majorité absolue, l'augmentation de 2 euros portant sur la cotisation à l'AAEIP et l'abonnement au Bulletin publié par l'Association.*

3 - *Les comptes et le budget présentés sont approuvés et QUITUS est donné aux trésoriers à l'unanimité.*

4 - *Le rapport moral du Conseil d'Administration est approuvé à l'unanimité.*

Sans interruption, le Président déclare ouverte l'Assemblée générale extraordinaire convoquée pour se prononcer sur le projet de nouveaux statuts et règlement intérieur de l'AAEIP établi par le Conseil d'administration de l'Association, selon l'ordre du jour prévu.

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE EXTRAORDINAIRE 2009

Vendredi 15 mai 2009, Ecole du Val de Grâce, 75005 Paris

PROCÈS-VERBAL

Trente-huit membres de l'Association sont présents et dix pouvoirs sont attribués.

1. PRÉSENTATION DU PROJET PAR LE PRÉSIDENT

Le projet de modification des statuts a été adressé personnellement à chaque membre de l'Association. Le vote par correspondance a été autorisé.

L'AAEIP a engagé un processus de révision de ses statuts afin de s'adapter au monde d'aujourd'hui, tout en restant fidèle à ses objectifs fondamentaux. Les motivations et les éléments de contexte de cette nécessaire adaptation ont été exposés dans l'éditorial du n° 191 du Bulletin (juin 2007), pages 50 à 52.

Le projet, soumis à l'approbation de l'Assemblée générale extraordinaire 2009, intègre des propositions de fond validées par la Direction générale de l'Institut Pasteur et par le Conseil d'administration de l'AAEIP. Il comporte en outre quelques modifications mineures de pure mise à jour par rapport aux pratiques actuelles.

Les principales modifications concernent :

- l'officialisation, dans les objectifs de l'Association, de certaines activités déjà pratiquées (article 2) ;
- un élargissement du mode de recrutement des membres de l'AAEIP (article 4) : ouverture aux anciens cadres scientifiques de l'Institut Pasteur et assimilés, à titre de membres titulaires, et création d'une catégorie de « membres correspondants » ;
- la création de sections régionales (ou nationales si hors de France) de l'AAEIP (nouvel article 13) ;

- l'introduction de la notion de « membres présents ou représentés » lors de certaines prises de décisions (nouveaux articles 14 et 15).

Le Président déclare ensuite ouverte la discussion.

2. DISCUSSION

Aucune question n'est posée ni aucune remarque n'est faite, de sorte que l'on passe directement au vote.

3. PROCLAMATION DES RÉSULTATS¹⁶

- Suffrages exprimés : 189
- Pour les nouveaux statuts : 182
- Contre : 0
- Abstentions : 7

Les nouveaux statuts et règlement intérieur sont adoptés et prennent immédiatement effet.

L'ordre du jour étant épuisé, le Président clôt l'Assemblée générale extraordinaire à 16h50 et invite l'assistance à la conférence-débat prévue sur les missions actuelles du Service de Santé des Armées.

Décision :

Les nouveaux statuts et règlement intérieur prennent effet immédiatement.

Le texte des nouveaux statuts et règlement intérieur sera publié dans le Bulletin n° 201 de l'AAEIP.

¹⁶ Les résultats intègrent 141 votes par correspondance (« pour » : 134 ; « contre » : 0 ; « abstentions » : 7) et 48 votes de membres présents ou représentés (« pour » : 48)

VIE DE L'ASSOCIATION

1. VIE DES COMMISSIONS

1.1. COMMISSIONS DES ACTIVITÉS CULTURELLES

La Commission propose, pour la fin de l'année, la visite conférence de 3 expositions :

- le *jeudi 12 novembre 2009 à 16 h 15*, aux Galeries nationales du Grand Palais : "**RENOIR au XX^{ème} siècle**", (métro Champs-Élysées - Clémenceau),
- le *mercredi 2 décembre 2009 à 13 h 15* aux Galeries nationales du Grand Palais : « **De Byzance à Istanbul** » (métro Champs-Élysées - Clémenceau),
- le *vendredi 18 décembre 2009 à 15 h 45*, au Musée Jacquemart-André : "**la Collection BRUKENTHAL (BRUEGEL, MEMLING, VAN EYCK)**", 158 boulevard Haussmann, 75008 Paris (métro Miromesnil).

Inscription sur demande au secrétariat de l'Association.
Prix : 23 euros / personne (entrée, conférence et écouteurs).

1.2. ENTRAIDE

1.2.1. recherche d'un 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.

1.2.2. 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 ses compétences au service d'un société** désirant se développer à l'échelle européenne.

1.3. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 3 juin 2009, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association:

- Mme BENHAMAMOUCHE Soraya, docteur ès sciences de nationalité algérienne, cours « Immunologie approfondie » (1977),
- Mme GAILLARD ROUSSEL Tiphaine, docteur en pharmacie, cours « Bactériologie médicale » (2009),
- M. HANCE Pierre, docteur en médecine, cours « Virologie systématique » (1998),
- M. MIGNOT Loïc, docteur en pharmacie, cours « Bactériologie médicale » (2009),
- M. SALICIS François, scientifique, cours « Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque » (2007).

1.4. ADRESSES ELECTRONIQUES

Dans le contexte économique actuel et dans un souci d'efficacité de plusieurs de nos Commissions, l'AAEIP a intérêt à disposer du carnet d'adresses électronique de ses membres le plus exhaustif possible. Nous remercions ceux qui possèdent une telle adresse de bien vouloir s'assurer que nous la connaissons. En cas de doute ou de changement récent, n'hésitez pas à renouveler l'envoi à : vchoisy@pasteur.fr

2. DISTINCTION

Mademoiselle Marie-Hélène MARCHAND, Secrétaire général honoraire de l'Institut Pasteur et membre conseiller de l'AAEIP désigné par la Direction de l'Institut Pasteur a été nommée au grade de Chevalier de la Légion d'Honneur le 14 juillet 2009. L'AAEIP adresse à Mademoiselle MARCHAND ses très chaleureuses félicitations.

3. LE CARNET DE L'AAEIP

3.1. NAISSANCES

Nous sommes heureux d'annoncer la naissance :

- le 4 juin 2009 à Buenos Aires (Argentine), de **Louis-Gabriel GOIRAN**, au foyer de Pierre-Olivier et Daria GOIRAN (fils et belle-fille) de notre collègue Paulette DUC-GOIRAN,
- le 27 juillet 2009 à Uberaba (Minas Gerais, Brésil), de **Lucas BOTELHO CANÇADO CASTELLANO**, au foyer de notre collègue Lucio CANÇADO CASTELLANO (cours IP 2007) et de sa compagne,
- le 16 août 2009 à Sion (Suisse), de **Liv SMETS**, au foyer de Romain SMETS (fils de notre collègue Pierre SMETS) et de sa compagne, Louise LIBOUTET.

L'Association adresse ses très chaleureuses félicitations aux heureux parents et tous ses voeux de bonne santé, de bonheur et de prospérité à Louis-Gabriel, à Lucas et à Liv.

3.2. NOCES DE DIAMANT

Nicole et Georges ROUPERT (cours IP 1956) ont fêté leurs noces de Diamant¹ le 25 juillet 2009 à Villefranche-sur-Mer.

L'AAEIP leur adresse ses plus chaleureuses félicitations pour ces soixante années, n'en doutons pas, de bonheur partagé.

3.3. ILS NOUS ONT QUITTES

- **Monsieur Michel PLOMMET**, Docteur vétérinaire (cours IP 1954), décédé le 2 septembre 2009,
- **Madame Anne-Marie SERIE**, née ARMENGAUD, épouse du Professeur Charles SERIE (cours IP 1952), décédée le 23 septembre 2009.

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

¹ 60 ans de mariage

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

Au cours de sa séance du 11 juin 2009,
le Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur a nommé

MADAME ALICE DAUTRY

DIRECTRICE GÉNÉRALE DE L'INSTITUT PASTEUR

POUR UN SECOND MANDAT
(du 1^{er} octobre 2009 au 30 septembre 2013).

*L'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur adresse ses vifs compliments
à Madame DAUTRY, en souhaitant que toutes ses entreprises pour satisfaire
aux missions et au prestige de l'Institut Pasteur soient couronnées de succès.*

I. ENSEIGNEMENT

I.1. LES ÉLÈVES

Cours « Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales »

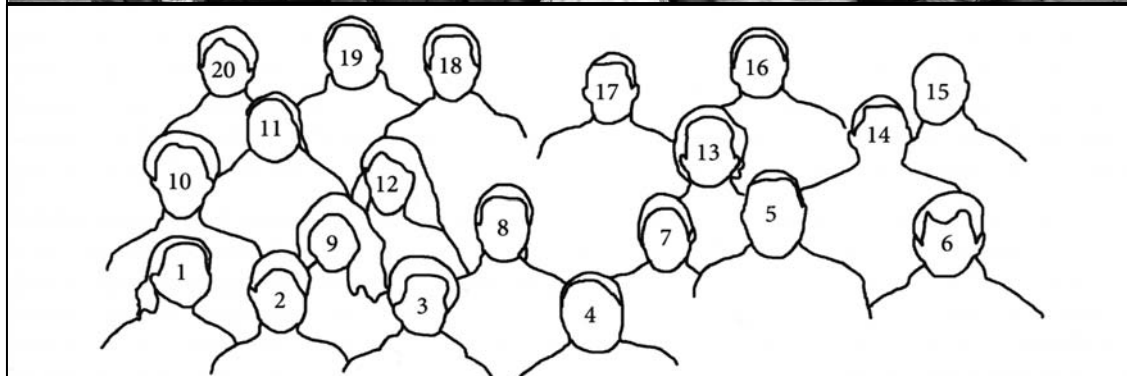
- 23 février – 27 mars 2009 -



1. GOUSSEF Marie
2. LINCK Suzanne
3. COURMARCEL Fabienne *
4. MOSSORO-KPINDE Dalhia
5. NYAMUZANGURA Constantin
6. FONTANET Arnaud **
7. VRAY Muriel **
8. GALLO Baba Christiane
9. GHARBI Myriam
10. BENET Thomas
11. BOUBAKAR Rakia
12. UNAL Guillemette
13. GONCALVES Bronner
14. YABA Wenceslas
15. ACHY Brou Armand
16. HEMA Arsène
17. LANDIER Jordi
18. EHMANN Falk
19. SAYADI Sani
20. BRUTUS Laurent

* Secrétaire de l'Ecole Pasteurienne d'Infectiologie. En octobre 2009, l' E P I devient le Pôle Epidémiologie et santé publique

** Co-directeurs des cours

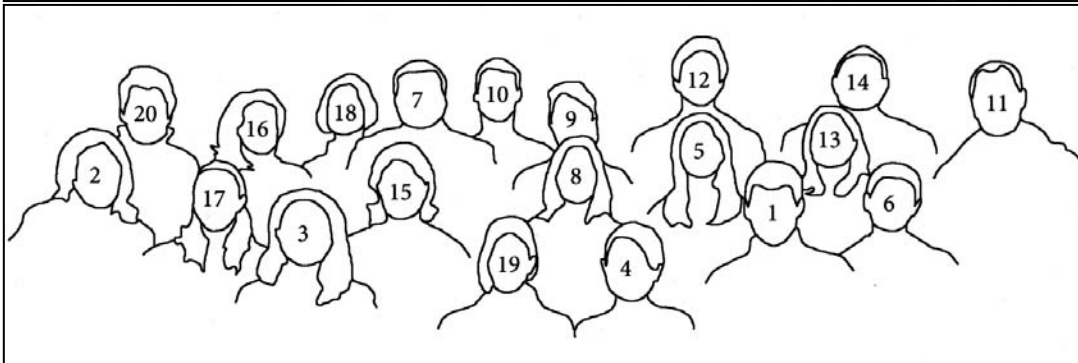


Cours « Bactériologie médicale »

- 2 mars - 10 avril 2009 -



1. ABOU-HAMMOUD ép. HASAN Hala
2. BADOR Julien
3. BELKAÏD Radia
4. BENEVIDES MATOS Najla
5. ENG Lengsea
6. GARCIA Gabriela
7. KIREDJIAN Martine (IP)***
8. KOUEGNIGAN RERAMBIAH Leonard
9. LE MINOR Odile
10. LEQUEUTRE Isabelle (IP)
11. MIGNOT Loïc
12. MORAND Philippe (Hôpital Cochin)
13. NENNINGER Thomas
14. NUNEZ SAMUDIO Virginia
15. PHILIPPON Alain (Groupe hosp. Cochin-St-Vincent de Paul-Paris)**
16. PONSART ép. POSIERE Claire
17. RANDRIANIRINA ép. RAKOTO Frédérique
18. RAKOTONIRINA Hanitra
19. ROUSSEL ép. GAILLARD Tiphaine
20. SAAD Rawa
21. TRIEU-CUOT Patrick (IP)**

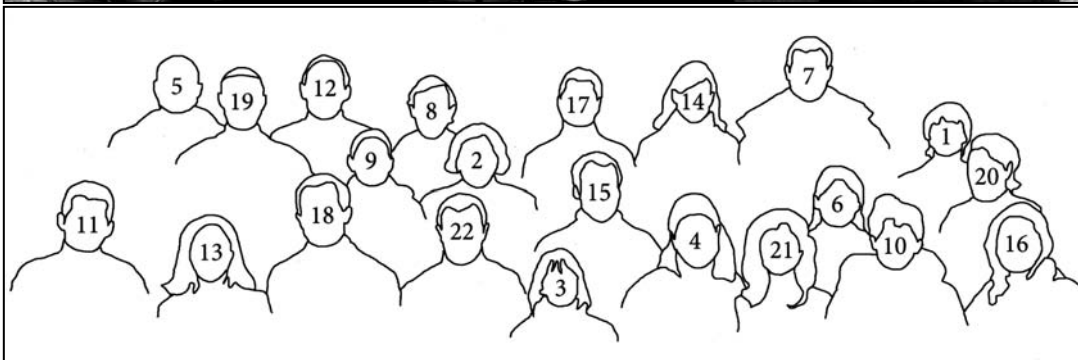


Cours « Mycologie médicale »

- 2 mars - 10 avril 2009 -



1. ALMOUSSA Murielle (IP)
2. BAMBA Sanata
3. BELLANGER Anne-Pauline
4. BEN ABDA Imène
5. BLAHA Didier
6. BOUYSSIE Reine (IP)
7. CHOUKRI Firas
8. DANNAOUI Eric (IP)
9. DESNOS-OLLIVIER Marie (IP)
10. DROMER Françoise (IP)**
11. ESSAADI Moulay Ahmed
12. GANTIER Jean-Charles (IP)
13. GARCIA HERMOSO Dea (IP)***
14. GUTTARD Juliette
15. HAMPRECHT Axel
16. HASSEINE Lilia
17. HOINARD Damien (IP)
18. LORTHOLARY Olivier (IP & Hôp. Necker/Paris)**
19. NDIAYE Daouda
20. NUGUES Viviane (IP)
21. OPRIS-COLOSIO Ioana
22. ROS VIDAL Luis



1.2. ENSEIGNEMENTS – ANNÉE UNIVERSITAIRE 2009-2010

Les enseignements dispensés à l'Institut Pasteur⁴ au cours de l'année universitaire 2009-2010 se répartissent en 3 grands pôles :

1.2.1 Le pôle Mécanismes du vivant comporte huit cours dédiés à la connaissance des mécanismes fondamentaux du vivant depuis le niveau moléculaire jusqu'à celui de l'organisme.

1) Analyse des génomes : approches expérimentale et bio-informatiques pour l'étude des génomes.

2) Biochimie des protéines : enseignement théorique et pratique sur les propriétés structurales et fonctionnelles des protéines.

3) Biologie moléculaire de la cellule : présentation des concepts de base de la biologie cellulaire jusque dans leurs développements les plus récents et introduction à l'imagerie cellulaire dynamique.

4) Développement et plasticité du système nerveux : enseignement pratique et théorique dans les domaines les plus actuels de la recherche en Neurosciences.

5) Génétique cellulaire et moléculaire : aspects conceptuels et techniques de génétique somatique et germinale et d'épigénétique.

6) Génétique de la souris : enseignement axé sur les gènes, leurs fonctions et les interactions de leurs produits, au niveau cellulaire, tissulaire et de l'organisme.

7) Immunologie approfondie : enseignement théorique et pratique portant sur le système immunitaire et ses régulations *via* une étude approfondie des principaux thèmes d'immunologie fondamentale, moléculaire et cellulaire.

8) Rôles multiples de l'ARN : étude des ARN, de la synthèse à la dégradation *via* leur maturation et leurs rôles dans l'expression des gènes.

1.2.2 Le pôle Biologie des micro-organismes regroupe six cours centrés sur les approches classiques et novatrices d'études des micro-organismes, pathogènes ou non, bénéficiant de l'expertise de nombreux chercheurs de l'Institut Pasteur et des Centres Nationaux de Référence.

1) Bactériologie médicale : étude de nombreux genres bactériens d'intérêt médical humain, vétérinaire et environnemental: morphologie, métabolisme, biochimie, antibiogramme, outils moléculaires pour le diagnostic des bactéries à culture difficile ou non cultivables.

2) Microbiologie générale : conférences et travaux pratiques sur les avancées les plus récentes en microbiologie moléculaire et cellulaire.

3) Mycologie médicale : cours théorique et pratique destiné à de futurs hospitalo-universitaires ayant déjà des bases pratiques de mycologie médicale.

4) Outils moléculaires et épidémiologie de la tuberculose : enseignement théorique et pratique sur le typage moléculaire des bacilles de la tuberculose et ses applications clinico-épidémiologiques et fondamentales.

5) Virologie fondamentale : approche théorique et pratique des connaissances de base sur la cellule hôte et des diverses familles virales.

6) Virologie systématique : enseignement théorique et pratique centré sur la classification des virus, les relations hôte-virus, la transmission des infections virales et les méthodes de diagnostic, les propriétés structurales et biologiques des différentes familles de virus d'intérêt médical et vétérinaire.

1.2.3 Le pôle Epidémiologie et santé publique (EPI⁵) propose un ensemble de formations consacrées à l'épidémiologie et à la santé publique dans le domaine des maladies infectieuses et parasitaires. L'EPI bénéficie du concours de nombreux spécialistes de l'Institut Pasteur mais également d'universités françaises et étrangères et d'organismes impliqués dans les actions de santé publique. De plus, ces formations permettront aux étudiants qui le désirent, d'acquérir un Mastère spécialisé de santé publique dans la spécialisation « risques infectieux » au sein de l'Ecole Pasteur/CNAM de Santé publique.

1) Analyse de données avec Stata : réalisation d'analyses de données univariées et multivariées (régression logistique, modèles de Cox) à l'aide du logiciel Stata.

2) Arthropodes vecteurs et santé humaine : connaissances fondamentales sur la transmission et le contrôle des maladies vectorielles.

3) Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque : connaissances sur les agents infectieux, leurs écosystèmes, leurs modes de transmission, leur impact sanitaire, et les moyens de les contrôler.

4) Création et gestion de bases de données sous Microsoft Access et Epidata. *Nouveau cours.* Construction et gestion d'une base de données sous Access et Epidata. Chaque étudiant dispose de son propre ordinateur.

5) Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales : cet enseignement s'adresse aux médecins, vétérinaires et scientifiques désireux de se former à la méthodologie et à la pratique des essais cliniques.

6) Génétique humaine et maladies infectieuses : enseignement s'adresse à des médecins ou scientifiques qui s'intéressent à la génétique épidémiologique et des populations des maladies infectieuses.

⁴ Contacts : enseignement@pasteur.fr – Tél. : + 33 (0)1 40 61 30 10 ; téléc. : + 33 (0)1 40 61 30 46 – Informations et dossier d'inscription disponibles sur : www.pasteur.fr/enseignement

⁵ L'EPI a été supprimée le 1^{er} octobre 2009

2. RECHERCHE

2.1. HYPERACTIVITÉ ÉPHÉMÈRE POUR LES JEUNES NEURONES DE NOTRE CERVEAU

Pierre-Marie LLEDO et son équipe⁶ viennent de mettre en évidence une propriété inattendue des nouveaux neurones qui naissent dans le cerveau adulte et s'intègrent dans le bulbe olfactif : pendant les douze premières semaines de leur vie, période cruciale pour leur intégration dans les circuits nerveux, ces jeunes cellules sont particulièrement réactives aux excitations et présentent des capacités d'apprentissage accrues. Cette hypersensibilité disparaît ensuite, et les nouvelles cellules nerveuses, n'apportant plus aucune fonction particulière, retrouvent des propriétés similaires à celles des autres cellules. Les scientifiques ont par ailleurs montré que deux semaines après leur formation, seules 50% de ces nouvelles cellules réussissent leur intégration dans les circuits neuronaux, condition indispensable à leur survie. Ainsi, seuls certains néo-neurones – peut-être les plus actifs – parviendraient à établir de nouvelles connexions. L'élimination des autres permettrait alors un renouvellement constant et progressif des cellules nerveuses au sein du bulbe olfactif. Considérée auparavant comme un véritable gaspillage – 10.000 cellules produites par jour devant mourir très vite –, cette production permanente de neurones a maintenant un rôle évident : faire place aux jeunes cellules. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000038-00b/> (BIP 06/05/2009).

2.2. MULTIRÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES : POURQUOI LES BACTÉRIES SONT SI EFFICACES

Les travaux de chercheurs de l'Institut Pasteur (IP) associés au CNRS⁷ et de l'Inserm⁸, en collaboration avec des équipes espagnoles, révèlent comment les bactéries acquièrent une multirésistance aux antibiotiques. Cette multirésistance est un phénomène apparu à la suite de l'utilisation de ces médicaments, dans les années 1950. On a découvert par la suite que les gènes de résistance étaient facilement capturés, disséminés et échangés d'une bactérie à l'autre par un système de "couper/coller" génétique de structures contenant ces gènes, appelées intégrons. Mais la dynamique de ces échanges, qui conditionne le développement des multirésistances chez les bactéries, restait inexpliquée. Ces travaux démontrent combien les stratégies d'adaptation bactérienne face aux antibiotiques sont efficaces et caractérisent les contraintes liées à la génétique des bactéries⁹.

2.3. GRIPPE A(H1N1) : MISE À DISPOSITION DES LABORATOIRES FRANÇAIS ET DU RÉSEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR (RIIP) D'UN TEST DE DÉTECTION

Le 5 mai 2009, l'Institut Pasteur - CNR du virus influenzae (Région-Nord) - annonçait avoir mis au point un test de détection rapide (moins de 12h) du nouveau virus de la grippe A(H1N1). Sa standardisation a été mise en œuvre en collaboration avec le CNR du virus influenza (Région-Sud). Le 15 mai, à la demande de la Direction Générale de la Santé, l'IP, en partenariat avec l'Établissement de Préparation et de Réponse aux Urgences Sanitaires, a distribué les réactifs permettant la mise en œuvre de ce test aux laboratoires agréés en France¹⁰. Il a, en parallèle, déposé le protocole de sa méthode de détection à l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'IP a par ailleurs proposé d'envoyer ses réactifs et le protocole aux laboratoires du RIIP¹¹.

Comment détecte-t-on le virus A(H1N1) ? De petites séquences génétiques spécifiques du virus ont été sélectionnées par l'équipe de l'IP à partir de la première séquence intégrale du génome du nouveau virus A(H1N1)¹². Ces mini-séquences servent d'« amorces » pour l'amplification moléculaire du matériel génétique du virus (ce sont des « hameçons moléculaires » qui s'accrochent à l'ARN du virus et servent de point de départ à son « recopiage »). Elles permettent de trouver très spécifiquement le matériel génétique du virus dans un échantillon contenant un mélange de matériaux génétiques (dont l'ADN et des ARN de la personne « cas possible »). Dès le 1er mai 2009, l'IP a pu mettre en application les amorces qu'il avait définies, et effectuer en 24h la détection d'un nouveau virus A(H1N1) chez un patient français (BIP 29/05/2009).

2.4. UNE AVANCÉE MAJEURE DANS LA COMPRÉHENSION DE LA VIRULENCE DE LA BACTÉRIE LISTERIA CHEZ L'HOMME

Des chercheurs de l'IP¹³ et une équipe suédoise, ont mis en évidence comment cette bactérie inoffensive de l'environnement devient un dangereux pathogène, une fois hébergée par son hôte mammifère. Les résultats de cette analyse dite « transcriptomique » ont montré que lorsque la bactérie atteint l'intérieur de l'intestin, puis la circulation sanguine, elle module massivement l'activité de son génome et active successivement différents groupes de gènes de virulence. De plus, 50 petits ARNs ont été identifiés. Certains sont absents de l'espèce non-pathogène *Listeria innocua* : au moins deux de ces petits ARNs contribuent à la virulence de *Listeria monocytogenes*. Les chercheurs ont par ailleurs découvert une série de nouveaux types d'ARNs régulateurs qui existent sans doute aussi dans d'autres bactéries. Ces travaux ouvrent la voie à la compréhension complète des mécanismes d'adaptation de *Listeria* lorsque la bactérie passe de l'environnement à l'hôte infecté. Ils ouvrent surtout aussi des

⁶ Unité Perception et mémoire à l'Institut Pasteur (CNRS URA 2182)

⁷ Unité Plasticité du génome bactérien, CNRS URA 2171

⁸ Faculté de médecine de Limoges (EA3175, Inserm, Equipe Avenir)

⁹ **The SOS response controls integron recombination**, *Science*, 22 mai 2009. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003a-01e/> (BIP 29/05/2009).

¹⁰ Vingt-sept laboratoires sont agréés en France pour le diagnostic du nouveau virus, 22 laboratoires hospitaliers en France métropolitaine et 5 laboratoires en Outre-Mer dont les Instituts Pasteur de Guyane et de Nouvelle Calédonie.

¹¹ Une quinzaine d'instituts du RIIP, dont certains sont CNR ou laboratoires natio-

naux de référence de la grippe (Algérie, Maroc, Tunisie, Cameroun, Côte d'Ivoire, Sénégal, Madagascar, Niger, RCA, Roumanie, Cambodge, Shanghai, Vietnam, Hong Kong) – ont, suite à cette proposition, demandé l'envoi des réactifs.

¹² Cette séquence a été mise dans le domaine public le 27 avril 2009 par le *Centre of Diseases Control* (CDC) d'Atlanta aux États-Unis.

¹³ Unité des Interactions bactéries-cellules (unité Inserm 604, INRA USC2020), dirigée par Pascale COSSART, en collaboration avec d'autres groupes de l'IP (groupe Microorganismes et barrières de l'hôte, Inserm Avenir 604 ; unité postulante Génétique *in silico*, Génopole de l'IP)

perspectives nouvelles dans le domaine très compétitif que représente la régulation par les ARNs, dans toutes les espèces du monde vivant. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003c-00r/> (BIP 12/06/2009).

2.5. COMMENT LES PATHOGÈNES ONT MODULÉ L'ÉVOLUTION DE NOTRE SYSTÈME IMMUNITAIRE

Des chercheurs de l'IP et du CNRS (Unité de Génétique évolutive humaine/URA 3012) ont publié les résultats d'une étude illustrant l'influence des relations entre l'homme et les agents pathogènes (*PLoS Genetics*¹⁴). Ils ont étudié la variabilité génétique de dix protéines du système immunitaire inné. Ces protéines sont des récepteurs d'une famille appelée TLR (pour *Toll-like receptors*), et sont chargées de reconnaître les agents pathogènes pour déclencher une réponse immunitaire et les éliminer. Tout se passe comme si, contrairement aux virus, les bactéries, champignons et parasites semblaient avoir permis l'instauration de mutations dans les gènes de certaines protéines du système immunitaire, autorisant ainsi une plus grande variabilité génétique. Dans certains cas, ces mutations pourraient même constituer un avantage, en conférant à l'hôte humain une

meilleure résistance à des maladies infectieuses comme la lèpre ou la tuberculose. L'approche évolutive de cette étude apporte un éclairage original sur la question des relations Homme/pathogènes. À partir de l'analyse directe des séquences génétiques, elle ouvre des pistes, à explorer d'un point de vue clinique, immunologique et épidémiologique, pour mieux comprendre la susceptibilité à certaines maladies. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003f-01b/> (BIP (24/07/2009).

2.6. MODES DE PROPAGATION DES BACTÉRIES RESPONSABLES D'INFECTIONS NOSOCOMIALES (1^{ère} expérience à grande échelle)

Un projet de recherche dirigé par des équipes de l'Inserm et de l'IP avec l'AP-HP et l'INRIA va être mené sur plus de 800 personnes afin de comprendre pourquoi certaines bactéries (staphylocoques dorés et entérobactéries) arrivent plus facilement que d'autres à se transmettre parmi les personnes qui sont hospitalisées ou travaillent à l'hôpital. Le programme de recherche d'une durée de 6 mois a démarré en juin 2009 à l'AP-HP sur le site de l'Hôpital Maritime de Berck-sur-Mer (BIP 29/05/2009).

3. INTERNATIONAL

3.1. RAPPORT SCIENTIFIQUE 2008 DU RIIP

Dans ce rapport (en français et en anglais), les activités de santé publique, de recherche et de formation des instituts du RIIP, ainsi que les collaborations à l'échelle régionale et internationale, ont été présentées et des exemplaires papiers envoyés dans tous les instituts du RIIP¹⁵.

3.2. INAUGURATION DES NOUVEAUX LOCAUX DE L'IP DE CORÉE (À Pangyo au sud de Séoul) : le 8 mai 2009

Cette structure de plus de 15.000 m² abritera plus de 200 chercheurs de 10 nationalités différentes. L'IP de Corée a

développé, depuis sa création en 2004, une approche translationnelle de la recherche. François AILLERET, président du Conseil d'administration de l'IP, Yves CHARPAK et Alain GUEDON ont participé à cette inauguration. Un accord a été signé entre Bernard PECOUL, directeur du *Drug for Neglected Diseases initiative* (DNDi) et le Conseil d'administration de l'IP de Corée afin de permettre l'utilisation des moyens techniques de l'IP de Corée pour la recherche thérapeutique sur les maladies négligées (BIP 15/05/2009).

4. NOMINATIONS – DÉCISIONS – CRÉATIONS

4.1. NOMINATIONS (Conseil d'Administration (CA) du 9 avril 2009) :

- Didier MAZEL, directeur du Département Génomes et génétique à compter du 1er juin 2009 jusqu'au 4 avril 2010.

- Odile PUIJALON, directeur du Département Parasitologie et mycologie à compter du 10 avril 2009 jusqu'au 4 avril 2010 (BIP 30/04/2009).

4.2. RATTACHEMENT DU SERVICE MISSION SÛRETÉ

À compter du 22 juillet 2009, la mission sûreté est placée sous la responsabilité de Nathalie DENOYÉS, directrice déléguée à l'hygiène, la sécurité, la qualité, l'environnement et au développement durable (BIP 31/07/2009).

4.3. TRANSFORMATION DU COMITÉ DE VIGILANCE SCIENTIFIQUE EN COMITÉ DE VIGILANCE ÉTHIQUE

À compter du 17 juin 2009, le Comité de Vigilance

Scientifique (CVS), dont le Président est le Professeur Jean-Pierre CHANGEUX et la Vice-Présidente le Professeur Françoise BARRÉ-SINOSSI, devient le Comité de Vigilance Éthique (CVE).

4.4. ACCRÉDITATION AUPRÈS DES AUTORITÉS FÉDÉRALES AMÉRICAINES D'UN INSTITUTIONAL REVIEW BOARD DE L'INSTITUT PASTEUR

L'IP dispose d'un *Institutional Review Board* (IRB) accrédité auprès de l'*U.S. Department of Health and Human Services* (DHHS) (OMB N°. 0990-0279) depuis le 19 mars 2009. Ce comité peut être saisi par l'intermédiaire du Pôle Intégré de Recherche Clinique (PIRC). Il s'agit d'un comité institutionnel de revue éthique des projets de recherche dont l'avis est nécessaire pour certains financements fédéraux américains et pour certaines publications (BIP 19/06/2009).

4.5. ASSEMBLÉE DES 100

¹⁴ "Evolutionary Dynamics of Human Toll-Like Receptors and Their Different Contributions to Host Defense", (BIP 17/07/2009)

¹⁵ Site web : <http://www.pasteur-international.org> Pour se procurer des exemplaires papiers merci de contacter 01 40 61 3692 (BIP 29/05/2009).

Cette assemblée a approuvé (séance du 24 juin 2009) le procès-verbal de l'assemblée générale¹⁶ du 25 juin 2008, ainsi que le rapport du CA à l'Assemblée. Dans le cadre du

renouvellement par moitié des membres extérieurs de l'Assemblée, 20 membres ont été nouvellement élus.

5. DISTINCTIONS ET PRIX

5.1. DISTINCTIONS

5.1.1. *Pascale COSSART élue membre de la National Academy of Sciences des États-Unis*

Le 28 avril 2009 (146^{ème} réunion annuelle), la National Academy of Sciences américaine a annoncé l'élection, en reconnaissance de leurs travaux et de l'originalité de leur recherche, de 72 nouveaux membres et de 18 associés étrangers parmi lesquels figure Pascale COSSART, responsable de l'unité des Interactions Bactéries-cellules (Inserm U604, INRA USC2020) (BIP 30/04/2009).

5.1.2. *Patrice COURVALIN élu membre de l'Académie européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses*

Le 16 mai 2009, 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 l'Académie européenne de microbiologie clinique et de maladies infectieuses en reconnaissance de l'ensemble de ses travaux sur le traitement des maladies infectieuses (BIP 19/06/2009).

5.2. DES PASTEURIENS A L'HONNEUR

5.2.1. *Philippe SANSONETTI¹⁷ récompensé par l'American Society for Microbiology (ASM)*

Cette société, une des plus anciennes organisations dédiées aux sciences de la vie et qui compte plus de 43.000 membres, lui a remis son *GlaxoSmithKline International ASM Member of the Year award* » en reconnaissance de ses travaux et de leur portée en microbiologie à l'occasion de son 109^{ème}

congrès annuel qui s'est tenu à Philadelphie du 17 au 21 mai derniers (BIP 29/05/2009).

5.2.2. *Carmen BUCHRIESER¹⁸ et Pierre-Jean CORRINGER¹⁹ reçoivent le Prix Pasteur Vallery-Radot 2009*

Ce prix récompense chaque année (selon les vœux de Jacqueline PASTEUR VALLERY-RADOT, épouse du petit-fils de Louis PASTEUR), deux personnalités françaises de moins de 50 ans, appartenant à l'IP et ayant conçu au cours des cinq dernières années une œuvre scientifique d'envergure dans le domaine de la biologie ou de la physique-chimie (BIP 29/05/2009).

5.2.3. *Lluís QUINTANA-MURCI²⁰ reçoit le prix Dagnan-Bouveret 2009 de l'Académie des Sciences*

Récompense biennale, ce prix, destiné à favoriser des études médicales notamment en génétique humaine et pathologique, lui a été décerné pour ses travaux sur la génétique des populations et l'évolution de la réponse immunitaire innée chez l'homme (BIP 03/07/2009).

5.2.4. *La Fondation Bill et Melinda Gates a annoncé le 4 mai 2009 le financement de 81 nouveaux projets de recherche dans le cadre du 2^{ème} appel de l'initiative "Grand Challenges Explorations (GCE)" dont l'objectif est de soutenir des projets de recherche innovants qui contribueraient à résoudre les problèmes de santé dans les pays en voie de développement. Parmi les projets sélectionnés (10 pour toute l'Europe, sur 3.000 propositions soumises) se distingue celui proposé par Marco VIGNUZZI (Groupe à 5 ans Populations virales et Pathogénèse) : "Vaccine Discovery by Mapping Quasispecies Sequence Space", sur la thématique "Create new ways to protect against infectious diseases" (BIP 29/05/2009).*

6. PUBLICATIONS DE L'INSTITUT PASTEUR

6.1. LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR (LIP) N°65

Le nouveau numéro de la LIP consacre un dossier à un processus clé de l'immunité innée : l'inflammation. Il présente également un article sur le renforcement des liens entre l'IP et le Mexique ainsi qu'un 3^{ème} sur le lancement de la nouvelle campagne « Rendons malades les maladies ». Contact : Évelyne AUBIN (eaubin@pasteur.fr) (BIP 15/05/2009).

6.2. PASTEUR LE MAG' N°8

Le dossier de ce numéro de porte sur les leishmanies et les trypanosomes, agents de maladies parasitaires dites « négligées », comme les leishmanioses, la maladie de Chagas et la maladie du sommeil²¹.

6.3. REVUE "MICROBES AND INFECTION" ²²

Volume 11, Issue 5, pp. 579-630 : Forum on Th17 cells,

¹⁶ Rapport annuel 2008 et comptes : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00000j-0e5/> (BIP 26/06/2009).

¹⁷ Responsable de l'unité de Pathogénie microbienne moléculaire

¹⁸ Responsable de l'unité de Biologie des bactéries intracellulaires

¹⁹ Responsable du groupe Récepteurs-canaux

²⁰ Chef de l'unité postulante de Génétique évolutive humaine

²¹ Nathalie FEUILLET (8109, feuillet@pasteur.fr) ou site web : <http://www.pasteur.fr/>

[ip/easysite/go/03b-000021-01v/actualites/pasteur-le-mag](http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000021-01v/actualites/pasteur-le-mag) (BIP 12/06/2009).

²² Edited by Stefan H.E. Kaufmann (Max Planck Institute, Berlin) and Vijay K. Kuchroo (Harvard Medical School, Boston)

- site web : <http://www.sciencedirect.com/science/journal/12864579>

Service des Publications scientifiques : Géraldine CAMUS : 82 88 - microbes@pasteur.fr Site web : <http://www.pasteur.fr/infosci/publisci/mic-aims.html> (BIP 03/07/2009).

7. INFORMATIONS DIVERSES

7.1. DE NOUVEAUX ACCORDS POUR L'INSTITUT PASTEUR

7.1.1. *Vers une recherche partenariale à long terme dans le domaine des maladies infectieuses*

L'IP et le groupe Mérieux Alliance (qui rassemble les sociétés bioMérieux, Transgene, Shantha Biotechnics, ABL et Silliker) souhaitent joindre leurs ressources et leurs efforts dans des projets de recherche communs et de grande envergure destinés à lutter contre les maladies infectieuses (signature d'une lettre d'intention pour une recherche partenariale à long terme le 15 mai 2009²³).

7.1.2. *L'IP et l'agence gouvernementale américaine des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) signent une déclaration d'intention au service de la santé publique, à l'occasion de l'assemblée de l'OMS, à Genève, le 22 mai 2009²⁴.*

7.2. VISITE DU MINISTRE CHINOIS DE LA SANTÉ À L'INSTITUT PASTEUR

Monsieur CHEN ZHU, ministre chinois de la Santé, est venu à l'IP accompagné d'une délégation le 24 juin 2009. Cette rencontre a mis à l'honneur les coopérations scientifiques entre l'IP et la Chine avec la place privilégiée de l'IP de Shanghai. Les

discussions ont porté sur les mécanismes de réponse aux urgences épidémiques. Alice DAUTRY a également présenté le plan de développement de l'IP pour la construction du nouveau bâtiment consacré à la recherche multidisciplinaire pour l'étude des maladies infectieuses et émergentes.

Jean-Claude MANUGUERRA, Arnaud FONTANET et Philippe DESPRÈS ont présenté le rôle de l'IP et du RIIP dans la réponse à l'épidémie H1N1, la formation en Santé Publique et les recherches sur la dengue, les encéphalites et le virus du chikungunya. Le ministre a exprimé son désir de développer les collaborations entre l'IP et la Chine sur les maladies émergentes infectieuses (BIP 03/07/2009).

7.3. LE VIN DU CHÂTEAU DES RAVATYS PRIMÉ AU CONCOURS 2009 DES « GRANDS VINS DE FRANCE » À MÂCON

Le vin du château des Ravatys, propriété de l'IP située à côté de Mâcon et léguée en 1937 à l'IP par Mathilde COURBE, généreuse donatrice, a obtenu deux distinctions lors du concours des « Grands vins de France » de Mâcon qui s'est tenu le 18 avril 2009 (Médaille de bronze pour le Brouilly 2008 et Médaille d'or pour le Côte de Brouilly 2007²⁵).

8. GÉNÉROSITÉ – LEGS

8.1. LE SITE INTERNET « AIDERPASTEUR.FR » FAIT PEAU NEUVE

Ce site, dédié aux donateurs, élargit ses contenus et s'adresse au grand public, en adoptant les principes de la nouvelle campagne de l'IP « Ensemble, rendons malades les maladies ». Site web : <http://www.aiderpasteur.fr/> (BIP 15/05/2009).

8.2. GALA DE LA PASTEUR FOUNDATION

Au cours de ce gala qui s'est tenu à New-York le 6 mai 2009 en présence de Françoise BARRÉ-SINOSSI, le « 2009 Pasteur Foundation Award » a été remis à Wayne PISANO, Chief Executive Officer de Sanofi Pasteur. Les fonds récoltés serviront essentiellement à financer le programme d'accueil des chercheurs post-doctoraux américains à l'Institut Pasteur (BIP 15/05/2009).

8.3. LE FOOTBALL SOUTIENT L'INSTITUT PASTEUR

Deux matchs amicaux de football au profit de l'IP étaient organisés le 3 juin 2009 au stade Jean Bouin. Un grand bravo aux Pasteuriens footballeurs qui ont formé une belle équipe solidaire et offensive et un grand merci aux Pasteuriens venus les supporter. Merci enfin à l'Association sportive de l'Institut Pasteur (ASIP) pour sa contribution et son soutien permanent. À l'issue des rencontres, et grâce au soutien d'entreprises partenaires, un chèque de 60.000 euros a été remis à Alice DAUTRY, directrice générale de l'IP. À ce jour, la collecte de fonds issus des particuliers et du mécénat des entreprises est en progression par rapport à 2008 (BIP 05/06/2009).

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

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

Transmettez-lui votre future adresse.

Pour toute information complémentaire,
contactez le secrétariat de l'AAEIP.

²³ Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003a-019/> (BIP 29/05/2009)

²⁴ Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003b-00p/> (BIP 29/05/2009)

²⁵ Si vous souhaitez passer une commande, vous pouvez consulter le site internet du Château des Ravatys (avec commande en ligne sécurisée) : <http://www.chateaudesravatys.com/front/index.php> (BIP 15/05/2009).



TRIBUNE LIBRE

Analyse historico-microbiologique de la mort par tuberculose de Simon Bolivar¹

Docteur Rafael Tobias BLANCO VILARIÑO
Médecin microbiologiste clinique²

En tant que professeur de microbiologie médicale à l'université de Carabobo, je désire exposer dans un langage simple mon opinion sur la mort de Simon BOLIVAR, non pas par empoisonnement, mais à la suite d'une infection de nature inconnue à cette époque, appelée depuis le Moyen-Age « Phtisie », terme qui signifie mort par « consommation » (degré extrême de maigreur, dénutrition ou cachexie). Nous savons que c'est le médecin français Alexandre Prosper REVEREND³ qui a assisté avec amour et professionnalisme le génie de l'Amérique lors du délire de ses derniers jours. C'est grâce à lui également que nous avons eu connaissance des dernières paroles qu'ils échangèrent pendant sa longue et pénible agonie : « - Et vous, qu'êtes-vous venu chercher sur ces terres ? » « - La liberté ». « - L'avez-vous trouvée ? » « - Oui mon général ». « - Vous avez eu plus de chance que moi qui ne l'ai pas trouvée. Retournez à votre belle France où flotte le pavillon tricolore ; ici, on ne peut pas vivre, il y a trop de canailles »... « - Voulez-vous aller en France ? ». « - De tout coeur, rétablissez-moi et nous irons ensemble... Allons-nous en ; ces gens ne veulent pas de nous sur cette terre... emportez mes bagages à bord de la frégate ». Il entra ensuite dans le coma et le 17 décembre 1830 à 13h07, ferma les yeux à la vie pour les ouvrir à l'éternité.

Le Docteur REVEREND effectua l'autopsie quelques heures après. Quand il eut terminé, le général MONTILLA lui demanda quel était le montant de ses honoraires. Le médecin humaniste répondit « Je n'ai jamais songé à une récompense pécuniaire pour mes services au « Libérateur ». Quelle récompense plus grande que l'honneur d'avoir été son médecin ? ».

Sur le plan microbiologique, je dois ajouter quelques précisions. À la mort de S. BOLIVAR, on n'avait pas encore découvert l'agent étiologique de la phtisie. Il fut isolé et identifié 52 ans après par l'éminent microbiologiste Robert KOCH le 24 mars 1882. C'est pourquoi on l'appelle bacille de KOCH ou BK. Cette découverte valut à KOCH le prix Nobel de médecine et, à partir de cette date, la phtisie fut appelée tuberculose pulmonaire ou (TBPC).

Je dois également rappeler très sommairement que dans la zone pulmonaire infectée par le BK, il se produit un petit foyer nécrotique, sans pus mais avec un matériau d'aspect blanc crémeux semblable à du fromage, raison pour laquelle on l'appelle caseum. Ce processus peut être complété par la formation de cavernes et c'est la maladie. Heureusement, dans la plupart des cas, nous souffrons seulement d'une infection dont le point

culminant est la calcification du foyer infectieux, qu'on peut généralement voir aux rayons X. On l'appelle primo-infection. Elle entraîne une protection par « allergie d'infection ». Malheureusement parfois, pour des raisons multiples, dénutrition, épuisement psychophysique, maladies virales, sida, etc., le foyer peut être réactivé et donner naissance à l'installation d'une tuberculose pulmonaire chronique qui entraîne la mort par cachexie ou consommation. Très probablement, l'épuisement psychophysique de BOLIVAR, aggravé par la désintégration de la Grande Colombie, son exil, la malheureuse nouvelle de l'assassinat de SUCRE furent des causes suffisantes pour la réactivation de sa primo-infection tuberculeuse. Rappelons, ce que nous microbiologistes savons aujourd'hui, que les états de dépression psychique peuvent également bloquer notre immunité cellulaire représentée par les lymphocytes T tueurs ou assassins, ceux-là même qui empêchent l'implantation de clones malins à l'origine de carcinomes et nous défendent contre des infections bactériennes comme *Mycobacterium tuberculosis* et *M. leprae* et des infections fongiques comme l'histoplasmose et *Paracoccidioides brasiliensis*, etc.

C'est pourquoi je pense que c'est l'état d'épuisement psychophysique du *Libérateur* qui fut le facteur aggravant et / ou conditionnant le déchaînement du processus de tuberculose pulmonaire galopante.

Je dois faire un autre rappel historique, qui montre que le Dr REVEREND tint compte des paroles de BOLIVAR, puisqu'il revint à son pays natal. Cet illustre médecin fut invité au Venezuela 17 ans après la mort du "*Libérateur*", par le général GUZMAN BLANCO. Il fut reçu avec les honneurs diplomatiques le 27 mars 1847 et à cette date on lui décerna un diplôme de citoyen illustre. Il remit un petit coffre en or d'environ 5 cm qui contenait à l'intérieur une « **concrétion calcaire** » qu'il avait extraite du poumon du "*Libérateur*" lors de l'autopsie. Je dois insister sur le fait que nous devons le sauvetage de ce « précieux bijou microbiologique » au travail persistant, et qui mérite des louanges, d'Erika MORA RAMIREZ, Directrice du musée bolivien de Caracas. Le bijou est exposé dans la salle Bolivar du musée... et pourrait être le sujet de nouvelles études...

En conclusion, l'auteur rend un hommage posthume à l'honorable médecin français à qui nous devons de posséder ce « joyau microbiologique ».

³ NDLR. *La última enfermedad, los últimos momentos y los funerales de Simon Bolívar, Libertador de Colombia y del Perú, por su médico de cabecera, el Dr A.P. Réverend.* Paris, 1866. Librairie hispano américaine de Cosson et Comp^{ie}, Rue du Faubourg Saint-Germain, 43, Paris. Le texte original est maintenant déposé à la Bibliothèque nationale de France (BNF), Quai François Mauriac, 75706 PARIS CEDEX 13, Département Littérature et Art (code Z-BARRES 24870), qui en délivre des reproductions.h

INFORMATIONS

I. UN POINT SUR LES VACCINS CONTRE LA GRIPPE PANDÉMIQUE A/H1N1

La situation concernant les vaccins contre la grippe pandémique due au nouveau virus A/H1N1 2009 évolue rapidement et ne sera certainement plus la même quand le Bulletin paraîtra...

Que peut-on écrire aujourd'hui?

Deux vaccins viennent d'être obtenus, le 28 septembre 2009, une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence européenne du médicament (EMA) : le Pandemrix (GlaxoSmithKline - GSK) et le Focetria (Novartis). Il s'agit de vaccins adjuvés par des adjuvants à base de squalène. Ils ont bénéficié d'une procédure accélérée d'enregistrement car, en fait, il s'agit d'un rectificatif d'AMM des vaccins prototypes A/H5N1 dans lesquels seule la souche A/H1N1 a remplacé la souche A/H5N1. Les études cliniques des vaccins A/H5N1 avaient démontré une bonne tolérance et une immunogénéicité répondant aux critères habituels d'évaluation

des vaccins grippaux, après 2 injections. Les bons résultats préliminaires des vaccins A/H1N1 laissent espérer qu'une seule injection pourrait être suffisante. Par ailleurs, des études de vaccinovigilance active vont être entreprises incluant 9.000 sujets pour chaque vaccin. A suivre...

Par ailleurs, Sanofi Pasteur développe un vaccin A/H1N1 non adjuvé dont les premiers résultats d'immunogénéicité sont favorables. Mais il ne faut pas attendre l'AMM avant mi-décembre. C'est un tel vaccin que le Comité technique des vaccinations privilégie pour les femmes enceintes et les enfants de 6 à 24 mois.

La campagne de vaccination collective pourra donc débuter dans quelques semaines... mais avec encore des inconnues à ce jour. En toute logique, elle devrait être modulée en fonction de l'évolution épidémiologique de la pandémie.

Pierre SALIOU

2. CONGRÈS ET COLLOQUES¹

-----Novembre 2009-----

☐ 3 – 6 novembre à Paris

Journées internationales de biologie (la journée du 6/11, consacrée au pneumocoque, est parrainée par la SFM)

GB Info www.jib-sdbio.fr

-----Décembre 2009-----

☐ 2 décembre à l'Institut Pasteur

Les nouvelles liaisons dangereuses

→ SFM, 191 rue de Vaugirard, 75015 Paris. Tél. / 01 45 66 77 46 / 79 44, téléc. 01 45 67 46 98 ; courriel : sfm4@wanadoo.fr ; Site web : <http://www.sfm.asso.fr> (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 2, 2009)

3. FORMATION

• **INSTITUT PASTEUR DE LILLE**

→ 1, rue du Professeur Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex. Tél. 03 20 43 86 72 / 89 21, téléc. 03 20 43 89 26 ; courriel : formation.scientifique@pasteur-lille.fr (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 2, 2009)

- **Techniques d'analyse** -

☐ 8 – 9 décembre 2009

Le point sur les principaux micro-organismes pathogènes : Bacillus, Escherichia coli entérohémorragiques et Yersinia (module 2)

- **Hygiène et sécurité sanitaire** -

☐ 1^{er} – 3 décembre 2009

Hygiène et sécurité sanitaire (2) : la méthode HACCP

• **UNIVERSITE LOUIS PASTEUR, STRASBOURG**

→ Département d'Education permanente, 21 rue du Maréchal Lefèbvre, 67100 Strasbourg. Tél. et téléc. : 03 90 24 49 20 ; Site web : www.seforco.fr (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 2, 2009)

☐ 4 – 6 novembre 2009

Initiation à l'identification bactérienne

☐ 30 novembre – 3 décembre 2009

Méthodes modernes de cultures de cellules de mammifères : initiation aux bonnes pratiques de la culture cellulaire

4. BOURSES - STAGES

Le 4 juin 2010 à Marseille, à l'issue du VIII^{ème} congrès national de la Société française de microbiologie (SFM), il sera procédé à l'attribution de deux prix de thèse (1.500 euros) et 3 prix de la meilleure affiche (500 euros).

- SFM, 191 rue de Vaugirard, 75015 Paris. Tél. / 01 45 66 77 46 / 79 44, téléc. 01 45 67 46 98 ; courriel : sfm4@wanadoo.fr ; site web : <http://www.sfm.asso.fr> (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 2, 2009).

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

LIVRES

NOS LECTURES

■ **INFECTIONS A PAPILLOMAVIRUS.** Etat des connaissances, pratiques et prévention vaccinale.

Joseph MONSONEGO, éditions Springer, 2008, ISBN 2-287-33479-3

« L'impact de l'infection à papillomavirus (HPV) est considérable. Plus d'une femme sur deux a été exposée aux HPV durant sa vie et environ 10 % feront une infection chronique. Parmi elles, 20% développeront un cancer du col en l'absence ou par défaillance de dépistage. En France, l'infection à HPV provoque 80.000 lésions précancéreuses, 3.400 cancers du col utérin et le décès de 1.000 femmes tous les ans.

Le dépistage par frottis réalisé à un rythme régulier et selon des normes de qualité a entraîné une diminution significative de l'incidence et de la mortalité ces vingt dernières années. Dans de nombreux pays, il a transformé le cancer du col, maladie mortelle, en une pathologie rare. Cependant, malgré ce succès considérable, la maladie, réputée évitable, n'a pas été éradiquée ; le dépistage est un processus complexe qui ne profite qu'à une partie de la population alors que ceux qui en bénéficient endurent ses faiblesses. L'optimisation du dépistage et de la prise en charge est aujourd'hui rendue possible par l'utilisation de techniques innovantes dans lesquelles s'inscrivent le frottis en suspension liquide, le test HPV, et bientôt le génotypage viral et les marqueurs moléculaires garantissant une protection maximale.

Parce que le cancer du col utérin est la conséquence de l'infection chronique à HPV, on dispose déjà de l'extraordinaire chance de le prévenir par un vaccin prophylactique. Ce progrès aura un impact majeur sur nos pratiques alors qu'il arrive dans un environnement médico-sociologique peu préparé.

Cet ouvrage fait le point des connaissances sur l'infection à HPV, tout en décryptant perspectives et nouveaux enjeux à l'ère vaccinale ». (Présentation de l'éditeur)

■ **LOUIS PASTEUR – Cinq années dans les Cévennes au pays de l'arbre d'or (1865-1869).** Par Jimmy DRULHON. Hermann, Paris édit. 2009. 265 p., 21,50 euros

Les nombreuses biographies de PASTEUR relatent, avec plus ou moins de détails, les séjours du savant à Alès où il avait été appelé pour lutter contre la maladie des vers à soie. Jimmy DRULHON reprend cet historique mais vu, pourrait-on dire, de l'intérieur. Sans minimiser le succès qui a sauvé la production française de soie, il s'intéresse davantage aux difficultés rencontrées par PASTEUR et à l'hostilité de ceux qu'il voulait aider. Originaire des Cévennes, l'auteur connaît bien les lieux et a eu plus facilement accès aux archives locales.

Dès les premières pages, on se trouve à Alais (et non Alès) et on se familiarise avec un vocabulaire spécifique : les vers se nomment magnans ; leur élevage est l'éducation ; les oeufs sont des graines dont le commerce est entre les mains des grainetiers. Cinq printemps consécutifs, de 1865 à 1869, ont été nécessaires à PASTEUR et ses assistants pour trouver une solution, la proposer et en confirmer les succès. Les premiers séjours apparaissent plutôt comme une suite d'échecs et de découragements. Les travaux ont, de plus, été très perturbés par la perte de deux enfants au foyer de PASTEUR et par l'hémiplégie qui l'a frappé en 1868. Celle-ci a été

attribuée aux nombreuses courses qu'il avait dû faire au soleil pour visiter les magnaneries où l'on avait appliqué sa méthode.

Le premier malentendu, souligné par J. DRULHON, est venu de ce que tout le monde, et Pasteur lui-même, attendait un remède qui guérirait la maladie. Or la méthode, finalement proposée et qui s'est montrée efficace, nécessite l'usage d'un microscope pour vérifier l'absence de « corpuscules » dans les pavillons reproducteurs. Voilà un appareil bien étrange pour les paysans cévenols et qui avait de quoi les effrayer. Afin d'obtenir une graine saine, il fallait, de plus, en restreindre la production à chaque magnanerie prise isolément, ce qui a déclenché la fureur des grainetiers professionnels qui voyaient leurs ventes s'effondrer.

Un des grands mérites de ce livre est une documentation très abondante. Même si les lettres envoyées ou reçues par PASTEUR pendant ces séjours ne sont pas inédites, elles sont bien choisies pour exposer l'évolution des idées de PASTEUR. Mais on ne connaissait pas les articles parus dans les journaux locaux, Le Messager du Midi, l'Aigle des Cévennes ou Les tablettes d'Alais qui montrent le retentissement local de ces cinq séjours. Les documents administratifs, comme les bulletins des Comices agricoles et les discours des préfets successifs, font ressortir que, dans cette lutte, la science était loin d'être seule en jeu. De l'iconographie de qualité médiocre, on retiendra surtout les vues peu connues du domaine du Pont-Gisquet où s'est déroulée la plus grande partie de cette aventure.

Voilà un livre qui ne fait pas double emploi avec d'autres chroniques, qui se lit agréablement et qui mérite d'être signalé à l'attention de tous ceux qui s'intéressent à la vie de PASTEUR et à ses travaux.

M.H.

■ **LA DECOUVERTE DU VIRUS DU SIDA - LA VERITE SUR « L'AFFAIRE GALLO/MONTAGNIER »**

par Maxime SCHWARTZ et Jean CASTEX

Ed. Odile Jacob, mai 2009. ISBN 978-2-7381-2288-9. 21,90 €

Les médias, d'ordinaire toujours prêts à produire des informations fracassantes pour dénoncer un scandale, ont perdu une belle occasion de le faire et, ainsi, n'ont pas soutenu le succès de l'équipe pasteurienne, véritable auteur de la découverte du virus du Sida. Ils se sont laissés abuser par la réputation – par ailleurs justifiée – de la puissance de la recherche américaine, et aussi par les mensonges répétés d'un scientifique dont la malhonnêteté est à la hauteur de la valeur. Pour avoir suivi sur place les péripéties de cette aventure, j'ai pu mesurer l'incrédulité qui a entouré (même au sein de l'Institut Pasteur), le succès de l'équipe MONTAGNIER – CHERMANN – BARRE-SINOISSI au fur et à mesure de ses résultats.

Cet ouvrage était nécessaire afin d'enregistrer pour l'Histoire les rebondissements d'un combat mené courageusement par la Direction de l'Institut, face à des interlocuteurs puissants et déterminés. On y trouve, avec un luxe de détails, la séquence des événements survenus, les arguments irréfutables présentés à l'époque et méprisés par les plus hautes autorités gouvernementales et scientifiques des Etats-Unis.

L'attribution du Prix Nobel, mérité et si longtemps attendu, vient mettre un terme à la polémique et conforte l'émergence de la vérité. Faut-il être Suédois pour être honnête ?

Michel BARME

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
et **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*
- Catherine OFFREDO**, Docteur en médecine
- Olivier PATEY**, Docteur en médecine
- Pr. **Alain PHILIPPON**, Docteur vétérinaire
- Jacques POIRIER**, 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 VILLEMIN, Docteur vétérinaire

BIENFAITEURS

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

ADRESSE ET SECRÉTARIAT

AAEIP, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15
 Tél. et télécopie : 01.45.68.81.65. Site Web : www.pasteur.fr/enseignement/liensutiles/AAEIP
 La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

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

**REACTIFS
RAL**

Kit Fluo-RAL

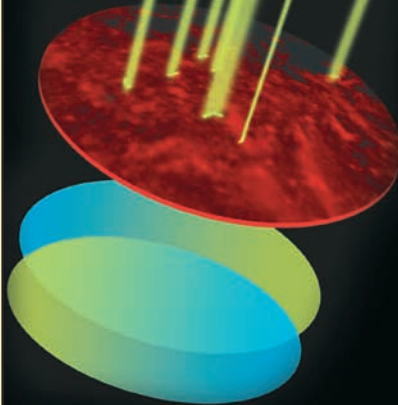
une nouvelle génération de fluorescence

Pour une détection rapide et sûre des mycobactéries
Coloration à l'Auramine sans méthanol

Sa sensibilité est équivalente à la technique Ziehl-Neelsen.

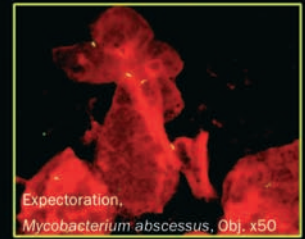
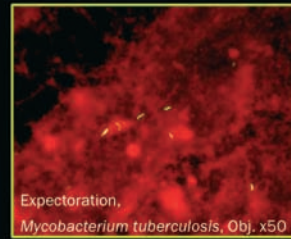
Il permet un screening 2 fois plus rapide de la lame grâce au fort contraste entre le fond de la préparation et la fluorescence des mycobactéries.

Prêt à l'emploi, le kit limite les manipulations de matières dangereuses.



Kit Fluo-RAL, code : 359000-0000

Produits également disponibles en bouteilles individuelles de 500 ml et 1 L.



Réactifs RAL, Site Montesquieu - 33651 MARTILLAC CEDEX - TÉL : 05 57 96 04 04 - FAX : 05 57 96 04 05 - www.reactifs-ral.fr



CNRS Formation Entreprises

- du 8 au 9 février 2010 à PESSAC (33) **Les nanomatériaux, un enjeu pour la santé : applications et risques (Nouveau)**
- du 8 au 9 mars 2010 à PARIS (75) **Applications des amphipols à l'étude des protéines membranaires
Module théorique (Nouveau)**
- du 15 au 19 mars 2010 à PARIS (75) **RMN organique et bioorganique (Nouveau)**
- du 16 au 18 mars 2010 à ORSAY (91) **Application de la microcalorimétrie à l'étude des molécules biologiques**
- du 18 au 19 mars 2010 à GIF SUR YVETTE (91) **Initiation au clonage moléculaire rapide (Nouveau)**
- Le 22 mars 2010 à PARIS (75) **Microfluidique et microfabrication applications en sciences de la vie**
- du 22 au 24 mars 2010 à GIF SUR YVETTE (91) **Initiation aux différentes techniques synchrotron pour la biologie**
- du 22 au 26 mars 2010 à PARIS (75) **Protéomique : introduction aux méthodes de séparation des peptides et des protéines.**

Centre de ressources en formation

Un problème de formation particulier ?

N'hésitez pas à nous consulter :

- par mail à ressources@cf.cnrs-gif.fr

- par téléphone au 01.69.82.44.96

Catalogue, programmes et inscriptions : CNRS Formation Entreprises Bât. 31 - Av. de la Terrasse 91198 Gif-sur-Yvette Cedex
Tél. : 01 69 82 44 55 - Fax : 01 69 82 44 89 Internet : <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr>

sanofi pasteur

La division vaccins du Groupe sanofi-aventis.



Créer des vaccins, c'est protéger la vie.

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