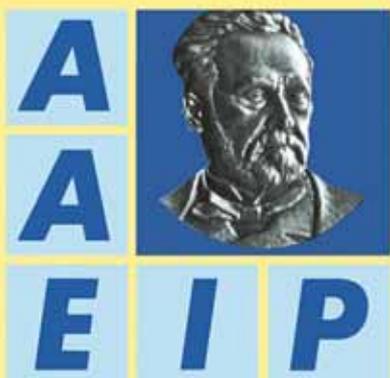

ASSOCIATION DES ANCIENS ÉLÈVES DE L'INSTITUT PASTEUR



JUIN 2010

Vol. 52 - N° 203

NEUROTRANSMETTEURS

SOMMAIRE

NEUROTRANSMETTEURS	NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR	p. 55
• ÉDITORIAL :	• ENSEIGNEMENT	
LA NEUROSCIENCE : UNE PRIORITÉ PASTORIENNE, DE LOUIS PASTEUR À AUJOURD'HUI	• RECHERCHE	
<i>Jean-Pierre CHANGEUX</i>	• INTERNATIONAL	
	• PRIX	
• CONTRÔLE NICOTINIQUE DU SYSTÈME DOPAMINERGIQUE	• NOMINATIONS	
<i>Stefania TOLU, Stéphanie PONS et Uwe MASKOS</i>	• PUBLICATION	
	• MÉCÉNAT	
• LA SÉROTONINE	• CONFÉRENCE	
- UNE ANCIENNE MOLÉCULE, DE NOUVELLES VISIONS -	• DIVERS	
<i>Guilan VODJDANI</i>		
• LA SIALORPHINE DE RAT ET L'OPIORPHINE HUMAINE	INFORMATIONS	p. 62
- DEUX NOUVEAUX MODULATEURS PHYSIOLOGIQUES DES VOIES OPIOÏDÉRGIQUES -		
<i>Catherine ROUGEOT</i>	LIVRES	
HISTOIRE	• NOS LECTURES	p. 63
• JACQUES MONOD (1910-1976)	- DU VRAI, DU BEAU, DU BIEN - , par <i>JP. CHANGEUX</i>	
- HOMME DE SCIENCE AUX ENGAGEMENTS MULTIPLES -	<i>Monique THIBON</i>	
<i>Agnès ULLMANN</i>	- UNE HISTOIRE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES - À PROPOS DE SIX BACTÉRIES- , par <i>Y. MICHEL-BRIAND</i>	
TRIBUNE LIBRE	<i>Léon LE MINOR</i>	
	CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRETARIAT	p. 66
VIE DE L'AAEIP		
• ENTRAIDE AAEIP / HAÏTI		
• APRÈS-MIDI DE PATHOLOGIE COMPARÉE - 13 OCTOBRE 2010		
• VIE DES COMMISSIONS		
• LE CARNET DE L'AAEIP		

COTISATION ET ABONNEMENT

Cotisation annuelle (2010)	33 euros
Abonnement (2010) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association	47 euros
Total ¹	80 euros
Abonnement d'un an : 2010 (4 numéros) pour les non membres	49 euros
Prix du numéro	15 euros

¹ Les tarifs sont dégressifs : couples adhérents (94 euros), retraités (68 euros), couples retraités (78 euros), étudiants non titulaires d'un emploi rémunéré (à partir de 14 euros).

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

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

La revue comprend 32 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0310 G 86175 - Dépôt légal 2^{ème} trimestre 2010

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

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

Editeur Conseil : J.P. KALFON - Imprimerie : One communication

ÉDITORIAL

LA NEUROSCIENCE : UNE PRIORITÉ PASTORIENNE,
DE LOUIS PASTEUR À AUJOURD'HUI*Jean-Pierre CHANGEUX**Professeur émérite à l'Institut Pasteur et
Professeur honoraire au Collège de France*

Louis Pasteur n'est pas uniquement l'un des pères fondateurs de la microbiologie comme on aime à le dire. A travers toute sa carrière, il a d'abord été chimiste et, plus encore, théoricien. Doué d'un esprit de synthèse exceptionnel, il a très tôt compris l'importance de ses découvertes dans le champ des sciences du système nerveux et de sa pharmacologie. On peut également dire de lui qu'il est un des pères fondateurs de la *Neuroscience moléculaire*.

Pasteur a 26 ans lorsqu'en 1848, dans le laboratoire de l'École Normale Supérieure, il fait la découverte de la dissymétrie moléculaire. Il s'intéresse à l'acide tartrique qui est connu pour exister sous trois formes en solution : lévogyre (qui dévie la lumière polarisée vers la gauche), dextrogyre (qui dévie la lumière polarisée vers la droite) et racémique (inactive sur la lumière polarisée). Pasteur observe attentivement les cristaux de tartrate et découvre une dissymétrie ou «hémiedrie» des cristaux de tartrate lévogyre et dextrogyre. Il théorise que la différence de structure cristalline qu'il observe correspond à une dissymétrie cachée de la molécule de tartrate et confirme cette conjecture en séparant sous le microscope les deux types de cristaux qui composent le tartrate racémique. En solution, chacun donne une forme active sur la lumière polarisée et leur mélange donne la forme racémique. Il existe donc deux structures moléculaires dissymétriques du tartrate inverses l'une de l'autre : Pasteur introduit la notion de chiralité dans la structure des molécules et donne naissance à la *stéréochimie*.

Plus de 30 ans plus tard, en 1886, il conçoit les conséquences majeures de cet important concept dans ce qui deviendra, en 1905, avec John Newport Langley, le champ des récepteurs pharmacologiques. A propos de la différence de goût entre tartrate droit et gauche, Pasteur écrit : «*Le corps actif dissymétrique qui interviendrait dans l'impression nerveuse, traduite par une saveur sucrée dans un cas et presque insipide dans l'autre, ne serait autre chose, suivant moi, que la matière nerveuse elle-même, matière dissymétrique comme toutes les substances primordiales de la vie*».

Après ses travaux sur les fermentations où il met directement en application la notion de reconnaissance chirale, Pasteur s'intéresse aux maladies microbiennes et en particulier à la rage qui entraînent des troubles graves du comportement. L'hypothèse avait été proposée, en 1879, par Paul-Henri Duboué que la rage est une maladie «nerveuse». Pasteur démontre que le virus rabique se retrouve dans le cerveau avec une virulence au moins égale à celle du virus présent dans la salive et constate que l'inoculation de la substance cérébrale de l'animal contaminé cause la maladie chez un animal sain. Chacun connaît le portrait de Pasteur par le peintre finlandais Albert Edelfelt montrant Pasteur dans son laboratoire de la rue d'Ulm examinant un bocal de verre contenant une moelle épinière de lapin en cours de dessiccation qui servira à la préparation du premier «vaccin antirabique» : l'icône pastorienne la plus populaire est celle de Louis Pasteur neurobiologiste !

Constantin Levaditi (1874-1953), d'origine roumaine, poursuit l'oeuvre de Pasteur sur les maladies virales du système nerveux. Entré à l'Institut Pasteur en 1900 dans le laboratoire d'Elie Metchnikoff, il s'intéresse aux «ultravirus» et établit (avec Karl Landsteiner) la nature «infravisible et filtrable» de *l'agent de la poliomyélite* qui, on le sait, s'attaque aux neurones moteurs de moelle épinière. Il découvre l'infection par voie gastro-intestinale, avec Pierre Lépine, et montre les propriétés «virulicides» du sérum d'enfants convalescents. La mise au point de la vaccination contre la poliomyélite sera la conséquence directe de cette observation. Levaditi poursuivra pendant toute sa carrière son oeuvre sur les virus neurotropes avec des travaux sur les virus de l'encéphalite léthargique, de la rage, de l'herpès, travaux qui se poursuivent aujourd'hui à l'Institut Pasteur, tant avec des vecteurs viraux que bactériens.

Un autre acteur essentiel de la neuroscience moléculaire à l'Institut Pasteur est Daniel Bovet qui fonde une «chimie qui guérit» avec, en particulier, la découverte d'agents pharmacologiques bloquant l'action de certains neurotransmetteurs, découverte pour laquelle il reçoit le

prix Nobel de Médecine en 1957 (après avoir été amené à quitter l'Institut Pasteur). D'origine suisse, il entre à l'Institut Pasteur en 1929 et découvre en 1937 l'activité antibactérienne des sulfamides avec Federico Nitti, Jacques et Thérèse Tréfoüël dans le laboratoire de chimie thérapeutique qu'Ernest Fourneau a créé à l'Institut Pasteur.

En 1933, Bovet découvre le premier *adrénolytique de synthèse*. En 1937, avec Anne-Marie Staub, il ouvre la voie à la chimiothérapie antihistaminique moderne, avec le 1571 F, un dérivé de la diéthylamine. En 1946, avec France Depierre et S. Courvoisier, il introduit en chimie l'utilisation de la gallamine ou flaxédil®, le premier curare de synthèse utilisé depuis par des générations d'anesthésistes et de chirurgiens comme myorelaxant. Bovet tire bénéfice de son expérience sur les curarisants pour construire une réflexion théorique sur «isostérie et compétition», distinguant parmi les agents pharmacologiques actifs sur le système nerveux ceux qui bloquent de manière «*compétitive*» l'action des neurotransmetteurs endogènes et ceux qui en stimulent l'effet comme agonistes désensibilisants. Il mentionne que leurs cibles seraient des «récepteurs spéciaux» qui pourraient être «des protéines spécifiques dont la configuration est complémentaire de celle du neurotransmetteur lui-même». Il est émouvant de noter que Daniel Bovet, avec 50 ans d'avance, anticipe la découverte des protéines réceptrices de neurotransmetteurs, découverte qui se fera également à l'Institut Pasteur,

avec le récepteur nicotinique de l'acétylcholine de l'organe électrique et du muscle squelettique, la cible du flaxédil® (Changeux, Kasai & et Lee, 1970, Changeux 2010).

Alors qu'il était directeur de l'Institut Pasteur, Jacques Monod jugera que les sciences du système nerveux constituent une des priorités de la recherche pastoriennne en créant en 1975 la première unité consacrée à la Neurosciences, *l'unité de Neurobiologie moléculaire*, que j'ai eu le privilège de diriger jusqu'en 2006. Un autre directeur de l'Institut Pasteur, Philippe Kourilsky, consacra la Neurosciences comme discipline pastoriennne fondamentale en créant le département de Neurosciences en 2002. Celui-ci comprend aujourd'hui 7 groupes de recherche et rassemble environ 95 personnes, travaillant sur les thèmes aussi divers que : Génétique humaine et Fonctions cognitives (Thomas Bourgeron), Perception et Mémoire (Pierre-Marie Lledo), Rétrovirus et Transfert génétique (Jean-Michel Heard), Génétique et Physiologie de l'Audition (Christine Petit), Neurobiologie intégrative et Systèmes cholinergiques (Uwe Maskos), Récepteurs-Canaux (Pierre-Jean Corringer) et Imagerie Dynamique du Neurone (David Di Gregorio).

Le département de Neurosciences de l'Institut Pasteur est devenu l'un des centres les plus prestigieux de Neurosciences moléculaire dans le monde. Issu d'une longue tradition qui remonte à Louis Pasteur lui-même, il a un grand avenir.

CONTRÔLE NICOTINIQUE DU SYSTÈME DOPAMINERGIQUE

Stefania TOLU, Stéphanie PONS et Uwe MASKOS¹
Institut Pasteur, Paris

RÉSUMÉ

La dopamine, communément considérée comme la molécule naturelle du plaisir, est le principal neuromédiateur du système dopaminergique, aussi appelé système de récompense. Ce système joue un rôle essentiel dans la motivation et les comportements d'adaptation aux conditions environnementales. Le fonctionnement de ce circuit neuronal est soumis à une forte modulation par les autres neuromédiateurs du cerveau et, plus particulièrement, par l'acétylcholine. Celle-ci est synthétisée par le système cholinergique et exerce son action par l'intermédiaire de récepteurs dont l'un des deux types principaux, les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine reconnaissent également la nicotine et sont présents sur les neurones. Des dysfonctionnements du système dopaminergique peuvent conduire à des comportements inadaptés, comme l'addiction aux drogues d'abus, mais ils sont aussi impliqués dans certaines pathologies psychiatriques et neurologiques, comme la schizophrénie et la maladie de Parkinson.

INTRODUCTION

Les avancées scientifiques dans le domaine des neurosciences ont mis en évidence que la plupart des **substances entraînant une dépendance** chez l'homme (drogues, alcool, nicotine...) stimulent, directement ou indirectement, les voies dopaminergiques issues du mésencéphale qui envoient leurs projections vers une structure limbique particulière, le **noyau accumbens (NAcc)** aussi bien chez le rat que chez l'homme. Ce noyau fait partie d'un ensemble de structures cérébrales qui composent le système dopaminergique aussi appelé «**circuit de la récompense**» (Fig. 1). Dans des conditions physiologiques, le système dopaminergique est impliqué dans les processus biologiques qui participent à la sensation subjective du plaisir, dans la régulation et le renforcement des états émotifs, dans le contrôle de la motivation et dans les capacités cognitives des individus. Il régule également les comportements élémentaires tels que se nourrir, se reproduire, se déplacer ou encore s'adapter à l'environnement [13]. Dans le cerveau, le fonctionnement de ce système est fortement **modulé** par d'autres systèmes de neurotransmission et, **plus particulièrement, par le système cholinergique**. Celui-ci utilise l'**acétylcholine (ACh)** comme neurotransmetteur endogène et **agit sur le système dopaminergique via les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine (nAChRs)** situés sur les corps cellulaires et sur les terminaisons des neurones dopaminergiques.

1. LE SYSTÈME DOPAMINERGIQUE DE RÉCOMPENSE

1.1. ANATOMIE DU SYSTÈME

Le **système de récompense** se situe le long du faisceau médian du télencéphale (MFB, *medial forebrain bundle*). Il est **composé** en majorité de **neurones dopaminergiques** qui se

répartissent en **deux circuits** principaux : le circuit **mésolimbique** et le circuit **mésocortical**. Les deux systèmes ont une origine commune, l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale (VTA, *Ventral Tegmental Area*), mais la topographie de leurs projections neuronales est distincte. Les neurones du circuit mésocortical envoient des projections vers le cortex, tandis que les neurones du circuit mésolimbique envoient leurs axones vers le système limbique, principalement vers le noyau accumbens. Ces deux systèmes parallèles sont fonctionnellement liés et sont souvent désignés sous le terme générique de **système mésocorticolimbique**.

1.2. PHYSIOLOGIE DU SYSTÈME

Le système dopaminergique joue un rôle essentiel dans la motivation, l'apprentissage et l'organisation du comportement. **Dans les conditions physiologiques, les neurones dopaminergiques sont activés par les récompenses dites «naturelles» (nourriture, boisson, sexualité...) et il en résulte une sensation de plaisir pour l'individu.** A l'échelon cellulaire, la présentation ou la prévision d'une récompense entraîne une augmentation de l'activité électrique des cellules dopaminergiques au niveau somatique, qui se traduit par une élévation du taux extracellulaire de dopamine (DA) au niveau des terminaisons [12]. **Les drogues d'abus, comme la nicotine, mettent en jeu ce même mécanisme** en entraînant également une augmentation de la libération de DA dans le noyau accumbens [5]. Une fois libérée, la DA se lie à deux classes de récepteurs pharmacologiquement distincts : les récepteurs dopaminergiques de type D1 et de type D2 présents sur les neurones du striatum. A cette étape, l'augmentation de la libération de DA est transformée en un message chimique qui sera, par la suite, envoyé, puis traité par le cortex. Cette augmentation du taux de DA striatale dépend en grande partie de l'activité somatique de

¹ Unité postulante Neurobiologie Intégrative des Systèmes Cholinergiques – Institut Pasteur - URA CNRS 2182 - 25 rue du Docteur Roux 75724 Paris
Correspondance : Uwe Maskos. Tel : 01-45-68-88-06, Courriel : uwe.maskos@pasteur.fr

la cellule dans la VTA [7] qui est, elle-même, modulée par des afférences cholinergiques [4,8], GABAergiques ou glutamatergiques [9,10] en provenance de différentes régions du cerveau.

La nicotine, tout comme l'ACh endogène, en se liant aux nAChRs, module l'activité des autres systèmes de neurotransmission qui, à leur tour, participent à la régulation de la fonction dopaminergique.

2. LE SYSTÈME CHOLINERGIQUE

2.1. LES PRINCIPAUX NOYAUX CHOLINERGIQUES

Les **neurones cholinergiques** sont largement distribués dans le système nerveux central où ils exercent un **rôle modulateur par l'intermédiaire de l'acétylcholine**. Ils sont présents, soit sous forme d'interneurones, principalement retrouvés dans le cortex cérébral et le striatum, soit sous forme de neurones de projection qui se répartissent en **deux grands groupes** : les neurones du télencéphale basal et ceux du tronc cérébral. Les **neurones du télencéphale basal** innervent principalement l'hippocampe, le système olfactif, l'amygdale, le manteau cortical et le néocortex. **Ceux du tronc cérébral** se répartissent en deux noyaux principaux nommés : noyau tegmental pédonculopontin (PPTg) et noyau tegmental latéro-dorsal (LDTg). Ces deux noyaux sont à l'origine d'une large innervation du cerveau, notamment du cortex cérébral, du striatum et du noyau sub-thalamique, mais aussi de la VTA et de la substance noire (SNc, *substantia nigra pars compacta*) (Fig. 1).

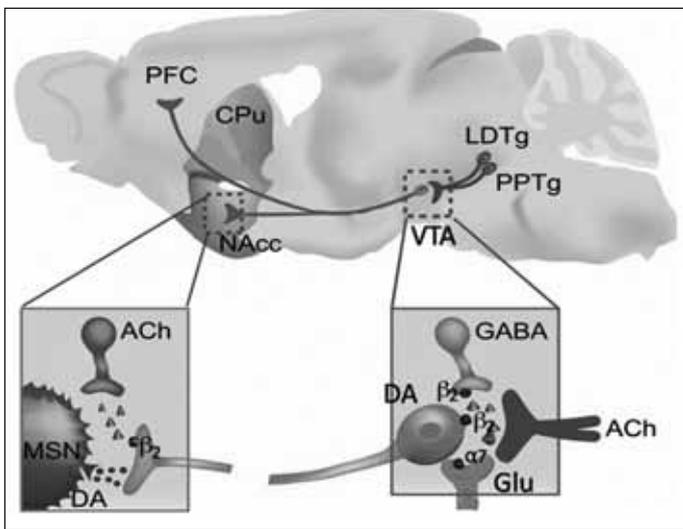


Figure 1. Représentation des systèmes mésostratial et mésolimbique chez le rongeur et des afférences cholinergiques en provenance de deux noyaux du tronc cérébral.

La modulation du système dopaminergique par l'acétylcholine et la nicotine s'effectue au niveau de deux sites. Au niveau des projections cholinergiques sur le soma des neurones dopaminergiques de la VTA (aire tegmentale ventrale), **Grossissement de droite**, l'acétylcholine (triangles noirs) libérée par les neurones cholinergiques provenant du noyau tegmental pédonculopontin (PPTg) et du noyau tegmental latéro-dorsal (LDTg) vient se fixer sur les récepteurs nicotiniques pour l'acétylcholine (β_2 et α_7) entraînant ainsi une modulation de l'activité du neurone dopaminergique qui se traduit au niveau des terminaisons dopaminergiques situées dans le NAcc (noyau accumbens), **Grossissement de gauche**, par une libération de dopamine (ronds noirs). Cette libération peut également être modulée, au niveau terminal, par l'acétylcholine libérée localement par les interneurones cholinergiques (ACh). Les récepteurs nicotiniques sont représentés par des bâtonnets noirs (β_2) ou gris (α_7). GABA (neurone GABAergique), Glu (neurone glutamatergique), DA (neurone dopaminergique), ACh (neurone cholinergique), CPu (noyau caudé-putamen), MSN (neurones moyens épineux).

2.2. LES RÉCEPTEURS NICOTINIQUES

Les **récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine sont des récepteurs canaux perméables aux cations, constitués de cinq sous-unités transmembranaires**. Ces pentamères peuvent se composer de cinq sous-unités α (récepteurs homomériques), comportant cinq sites de liaison pour l'ACh à l'interface entre les sous-unités, ou d'au moins deux sous-unités α et de sous-unités de type β (récepteurs hétéromériques) portant deux sites de liaison pour l'ACh à l'interface entre les sous-unités α et β . Chaque combinaison présente des propriétés structurales et pharmacologiques distinctes (activation plus ou moins rapide et longue). Un grand nombre d'isoformes de ces sous-unités a été identifié (12 sous-unités (α_2 - α_{10}) et (β_2 - β_4)) [3]. **Les nAChRs jouent un rôle important sur la libération de presque tous les neurotransmetteurs dans le système nerveux central**. De plus, bien que les nAChRs soient largement exprimés dans le cerveau, leur densité ainsi que la diversité des sous-unités présentes varient selon les structures. Dans les noyaux dopaminergiques du mésencéphale, les noyaux gris centraux (VTA et SNc) ainsi que dans leurs régions de projection (striatum, noyau accumbens et noyau caudé-putamen (CPu)), la variété de sous-unités et la forte densité des nAChRs sur le système dopaminergique laissent supposer une forte implication du système cholinergique dans la modulation de ce système.

3. CONTRÔLE CHOLINERGIQUE DU SYSTÈME DOPAMINERGIQUE

La modulation du système dopaminergique par l'acétylcholine et la nicotine s'effectue à deux niveaux différents : d'une part, au niveau des projections cholinergiques sur le soma des neurones DAergiques de la VTA et de la SNc, d'autre part, au niveau des interneurones du striatum et sur les terminaisons DAergiques de cette région [6].

3.1. CONTRÔLE SOMATIQUE

La VTA reçoit des projections cholinergiques en provenance des deux noyaux du tronc cérébral, le PPTg et le LDTg [11] (Fig. 1). L'ACh libérée par ces noyaux régule l'activité dopaminergique selon deux voies. D'une part, par voie directe en se liant aux nAChRs exprimés sur le soma et les dendrites des neurones dopaminergiques ; d'autre part, par voie indirecte en agissant sur les récepteurs présents au niveau des terminaisons des autres types neuronaux composant la VTA. En effet, le neurone dopaminergique reçoit en plus des projections cholinergiques du PPTg et LDTg, des signaux glutamatergiques en provenance du cortex et GABAergiques en provenance du

pallidum ventral mais aussi du réseau d'interneurones de la VTA. **L'activité électrique de la cellule dopaminergique est donc modulée par l'ACh mais également par les autres neurotransmetteurs**, le GABA (neurotransmetteur inhibiteur) et le glutamate (neurotransmetteur exciteur) libérés par l'ensemble de ces systèmes. L'ACh libérée par les neurones cholinergiques agit simultanément sur les nAChRs homomériques de type $\alpha 7$ présents sur les terminaisons glutamatergiques [9] et sur les hétéromériques de type $\beta 2$ situés à la fois sur les terminaisons GABAergiques et sur le soma des neurones DAergiques [2]. Les récepteurs de type $\beta 2$ étant plus rapidement désensibilisés (inactivés) que ceux du type $\alpha 7$, l'action de l'ACh sur ce circuit se traduit par une augmentation plus marquée de la libération de glutamate que de GABA conduisant ainsi à une augmentation de l'activité dopaminergique de la VTA.

3.2. CONTRÔLE TERMINAL

Les nAChRs situés sur les terminaisons dopaminergiques du noyau accumbens jouent également un rôle majeur dans la régulation de la libération de DA. Dans cette région très

dense en innervations dopaminergiques, le tonus cholinergique provient uniquement du réseau d'interneurones locaux [1]. L'ACh libérée par ces neurones agit directement sur les nAChRs situés sur les terminaisons dopaminergiques et probablement sur les neurones épineux moyens (MSNs, *medium spiny neurons*), neurones striataux de type GABAergique. De plus, son action au niveau striatal est étroitement liée à l'activité somatique de la cellule dopaminergique. En effet, l'ACh, en se fixant sur les nAChRs terminaux, peut influencer positivement ou négativement sur la libération locale de DA [6].

CONCLUSION

Les récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine sont largement exprimés dans le système nerveux central où ils exercent une fonction neuromodulatrice *via* leur interaction avec l'acétylcholine endogène. Ces récepteurs jouent un rôle important dans la modulation de la transmission dopaminergique mésocorticolimbique qui gère la mise en œuvre des comportements élémentaires mais qui est également impliquée dans les propriétés renforçantes des drogues d'abus. Par exemple, dans le cas de l'addiction au tabac, la nicotine *via* les nAChRs, interfère avec la signalisation dopaminergique endogène, conduisant à long terme à des modifications tant au niveau moléculaire qu'au niveau comportemental. Le système dopaminergique est un circuit clé du cerveau puisque, en plus de son rôle dans les fonctions physiologiques, il est aussi impliqué dans certaines pathologies, comme l'addiction ou encore les maladies neuro-dégénératives, telles que la maladie de Parkinson.

MOTS-CLÉS : Système de récompense, dopamine, acétylcholine, récepteurs nicotiniques à l'acétylcholine, PPTg, LDTg, nicotine.

KEYWORDS: Reward system, dopamine, acetylcholine, nicotinic acetylcholine receptors, PPTg, LDTg, nicotine.

ABSTRACT

NICOTINIC MODULATION OF THE DOPAMINERGIC SYSTEM

Dopamine, commonly considered the natural key to pleasure, is the neurotransmitter of the dopaminergic system, also called reward system. This system plays a key role in motivated behaviour and behavioural flexibility in the environment. Moreover, this system is under the modulatory influence of other neurotransmitters, in particular acetylcholine. Acetylcholine is synthesized by cholinergic neurons and it acts on nicotinic acetylcholine receptors, situated on different neuronal systems. Disruption of the dopaminergic system does lead to altered behaviours, such as addiction, and is implicated in several neurological and psychiatric disorders, like Parkinson's disease, attention deficit hyperactivity disorder, and schizophrenia.

BIBLIOGRAPHIE

- CALABRESI P, CENTONZE D, GUBELLINI P *et al.* Acetylcholine-mediated modulation of striatal function. *Trends Neurosci.* 2000, **23**, 120-126.
- CHAMPTIAUX N, GOTTI C, CORDERO-ERAUSQUIN M *et al.* Subunit composition of functional nicotinic receptors in dopaminergic neurons investigated with knock-out mice. *J Neurosci.* 2003, **23**, 7820-7829.
- CORRINGER PJ, LE NOVERE N, CHANGEUX JP. Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2000, **40**, 431-458.
- DANI JA, BERTRAND D. Nicotinic acetylcholine receptors and nicotinic cholinergic mechanisms of the central nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2007, **47**, 699-729.
- DI CHIARA G, IMPERATO A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988, **85**, 5274-5278.
- EXLEY R, CRAGG SJ. Presynaptic nicotinic receptors: a dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *Br J Pharmacol.* 2008, **153** Suppl 1, S283-297.
- GONON FG. Nonlinear relationship between impulse flow and dopamine released by rat midbrain dopaminergic neurons as studied by in vivo electrochemistry. *Neuroscience* 1988, **24**, 19-28.
- MAMELI-ENGVALL M, EVRARD A, PONS S *et al.* Hierarchical control of dopamine neuron-firing patterns by nicotinic receptors. *Neuron* 2006, **50**, 911-921.
- MANSVELDER HD, MCGEHEE DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. *Neuron.* 2000, **27**, 349-357.
- MANSVELDER HD, MCGEHEE DS. Cellular and synaptic mechanisms of nicotine addiction. *J Neurobiol.* 2002, **53**, 606-617.
- MASKOS U. The cholinergic mesopontine tegmentum is a relatively neglected nicotinic master modulator of the dopaminergic system: relevance to drugs of abuse and pathology. *Br J Pharmacol.* 2008, 153 Suppl 1, S438-445.
- SCHULTZ W. Multiple dopamine functions at different time courses. *Annu Rev Neurosci.* 2007, **30**, 259-288.
- WISE RA. Forebrain substrates of reward and motivation. *J Comp Neurol.* 2005, **493**, 115-121.

LA SÉROTONINE

- Une ancienne molécule, de nouvelles visions -

Guilan VODJDANI

Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris¹

RÉSUMÉ

La sérotonine est impliquée dans de nombreuses fonctions biologiques, tant au niveau cérébral, comme neurotransmetteur, qu'à la périphérie où elle module des processus physiologiques de type cardiovasculaire ou intestinal. Un modèle de souris génétiquement modifié, dépourvu de synthèse de sérotonine circulante, a conduit à la reconsidération du système sérotoninergique. Les sources de sérotonine sont peu nombreuses mais distinctes, aussi bien spatiales que temporelles, et sa synthèse implique deux enzymes différentes. Ce modèle a permis de démontrer que la sérotonine est essentielle aux stades précoces du développement embryonnaire et que sa source principale est d'origine maternelle. Il révèle aussi que le génotype de la mère peut conditionner le phénotype des embryons et de la descendance. Ces nouvelles notions et l'importance qu'elles revêtent permettent d'aborder la physiopathologie de certaines maladies à hérédité complexe, en particulier les maladies neuropsychiatriques.

INTRODUCTION

Dès 1930, un indole capable de provoquer la contraction des muscles lisses intestinaux fut identifié et dénommé "entéramine". En 1948, Maurice Rapport, travaillant sur les propriétés vasoconstrictrices artérielles, baptisa du nom de **sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT)** l'indolamine qu'il venait de découvrir². Ce n'est qu'en 1952 que sérotonine, et "entéramine" furent reconnues comme une seule et même substance. Les trois années qui suivirent ont conduit aux avancées majeures démontrant le rôle de neurotransmetteur de la sérotonine, sa présence dans le cerveau des mammifères et la similitude de structure de la 5-HT avec celle du LSD³, molécule aux propriétés hallucinogènes. La démonstration que ce dernier constituait un "antimétabolite" de la 5-HT, c'est-à-dire un analogue capable d'interférer avec sa fonction, a conféré d'emblée à la 5-HT un rôle essentiel dans les maladies mentales telles que la dépression, la schizophrénie, l'autisme, l'anxiété, les troubles du comportement (alcoolisme, agressivité et suicides), la maladie d'Alzheimer, la migraine, la douleur, l'obésité et les troubles du sommeil [8]. La découverte du rôle neurotransmetteur de la 5-HT et de l'association des **dysfonctionnements sérotoninergiques** avec ces nombreux désordres psychiatriques ont été à l'origine d'un important travail de recherche dans le domaine de la neurobiologie, aussi bien fondamental, que pharmacologique et clinique. Ce foisonnement de travaux a abouti à un grand nombre de publications aux informations souvent contradictoires, de telle sorte que des pans entiers de recherches sur les autres propriétés de la sérotonine se sont retrouvés, de ce fait, minorés, voire occultés, pendant des années.

1. FONCTIONS ET LOCALISATIONS DE LA 5-HT

1.1. DANS LE SYSTEME NERVEUX CENTRAL (SNC)

La sérotonine présente dans le SNC est **synthétisée dans les neurones du tronc cérébral**⁴ qui projettent dans toutes les aires du cerveau. Elle est, en effet, impliquée dans une variété de processus physiologiques où elle module, entre autres, le cycle veille/sommeil, la température corporelle, la prise alimentaire, le comportement sexuel ou maternel et l'humeur [7]. La molécule est retrouvée également en abondance dans la glande pinéale où elle sert de **substrat à la biosynthèse de la mélatonine**, molécule régulant les fonctions liées au rythme circadien [10].

1.2. À LA PÉRIPHÉRIE

La sérotonine participe à l'homéostasie de fonctions comme la motilité gastro-intestinale et, au niveau cardiovasculaire, à la régulation de la pression artérielle et des mécanismes de vasoconstriction/vasodilatation. Elle est **synthétisée au niveau de l'intestin**, d'une part, dans les neurones sérotoninergiques du **plexus myentérique** qui constituent une des couches de neurones ganglionnaires de l'intestin, d'autre part, et majoritairement, dans les cellules entériques de la paroi du tractus digestif. La 5-HT est **libérée dans la lumière intestinale**. Elle est recapturée **au niveau des vaisseaux** et **stockée dans les granules denses des plaquettes sanguines** où elle constitue 95% de la 5-HT circulante. Bien que la synthèse de la 5-HT soit restreinte à des cellules et des tissus bien définis, la molécule a une action étendue, aussi bien dans le SNC que dans le système périphérique.

¹ CRICM, UMR7225-CNRS/UPMC, Bâtiment CERVI, 83, boulevard de l'Hôpital, 75013, Paris. Tél. : 01 42 17 75 44 ; téléc. : 01 42 17 75 33 - Courriel : guilan.vodjdani@upmc.fr

² "which indicates that its source is serum and its activity is one causing constriction"

³ diéthylamide de l'acide lysergique ou N,N-diéthyllysergamide

⁴ http://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_01/a_01_cr/a_01_cr_fon/a_01_cr_fon.html

2. LES ACTEURS DU SYSTÈME

L'action étendue de la 5-HT, tant à la périphérie que dans le SNC, passe par de **nombreux récepteurs**. Ceux-ci sont, à ce jour, au nombre de 15 sous-types, retrouvés dans pratiquement tous les tissus [6]. Les autres molécules composant le système sérotoninergique sont les **transporteurs plasmiques** (SERT ou 5-HTT) et **vésiculaires** (VMAT2) de la 5-HT qui, respectivement, recapturent la 5-HT du milieu extérieur et permettent son accumulation dans des vésicules. L'enzyme **tryptophane hydroxylase** (TPH) catalyse l'étape limitante de la voie de biosynthèse de la 5-HT, tandis que les **monoamines oxydases A et B** (MAO-A et -B) sont responsables de sa dégradation au niveau mitochondrial.

3. INHIBITION DE LA SYNTHÈSE DE SÉROTONINE

La régulation de la synthèse de la sérotonine est un point de contrôle majeur du maintien de son niveau dans l'organisme. Afin d'analyser l'importance des variations du taux de sérotonine sur ses multiples fonctions, nous avons créé des **modèles animaux** dans lesquels le **gène de la tryptophane hydroxylase, *Tph***, est **inactivé**.

D'autres questions en suspens appelaient déjà des réponses : - Existe-t-il un autre gène *Tph* ? - L'absence de TPH et donc de 5-HT conduit-elle à la létalité ? - Les autres hydroxylases d'acides aminés aromatiques compensent-elles ce déficit ? - Quels sont les mécanismes de plasticité mis en jeu pour pallier le déficit de TPH dans les voies sérotoninergiques ? - Quel est le rôle de la 5-HT au cours du développement ? - Chez les animaux adultes, comment un déficit contrôlé en TPH, dans une structure cérébrale donnée, peut-il affecter certains traits comportementaux ? - Ces animaux peuvent-ils servir de modèles pour des études à visée thérapeutique, restituant ainsi les caractéristiques de maladies neurologiques ?

3.1. DEUX GÈNES RESPONSABLES DE LA SYNTHÈSE DE SÉROTONINE

L'**invalidation du gène *Tph*** a été réalisée de façon constitutive par recombinaison homologue, dans notre laboratoire⁵. Les souris *Tph*^{-/-} se sont avérées être viables et fertiles. Chez ces souris, les **niveaux de sérotonine sont effondrés dans la glande pinéale, l'intestin et le sang, tandis que ce taux est pratiquement inchangé dans le tronc cérébral** (Fig. I).

Cette discordance de taux nous a conduits à mettre en évidence l'existence d'un **deuxième gène *Tph* (*Tph2*)**, exprimé exclusivement dans les **neurones** [2, 3]. Ce gène *Tph2* est exprimé dans les noyaux du raphé et dans les neurones myentériques à partir des jours embryonnaires E10,5 et E12,5 respectivement, tandis que l'expression du gène ***Tph1* est non-neuronale** et retrouvée essentiellement dans les cellules entérochromaffines (à partir de E15,5) et la glande pinéale (E14,5). L'in-

validation du gène *Tph* n'a pas abouti à l'absence totale de synthèse de 5-HT que nous recherchions et n'a inactivé en fait qu'une seule des activités enzymatiques, la TPH1 périphérique.

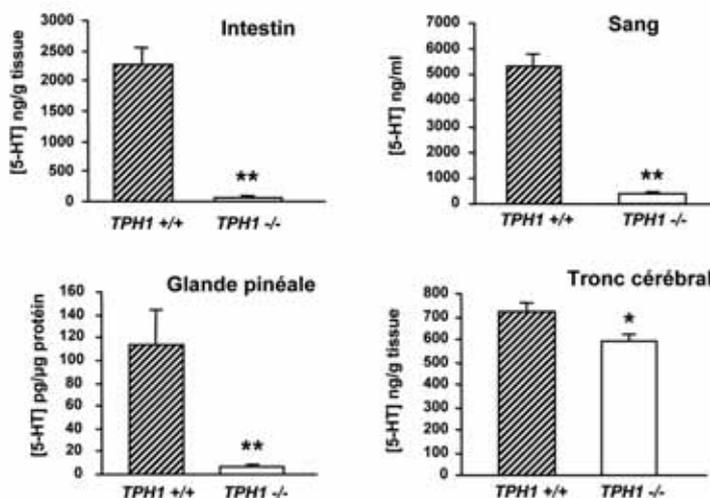


Figure I : **Phénotype des souris dont le gène *Tph1* est invalidé.** Comparaison des taux de sérotonine mesurés par HPLC dans différents organes et structures de souris *Tph1*^{+/+} et *Tph1*^{-/-}

3.2. LA SÉROTONINE PÉRIPHÉRIQUE DANS LA FONCTION CARDIAQUE

L'**effondrement du taux de 5-HT périphérique dans les souris *Tph1*^{-/-}** caractérise un phénotype qui se manifeste principalement par le développement d'une **insuffisance cardiaque**. Les souris sont initialement capables de maintenir une contractilité presque normale et une fréquence cardiaque élevée ; cependant, la baisse chronique et profonde de la 5-HT circulante les conduit à une perte progressive de la contractilité cardiaque [2]. Nous avons montré que ces souris développent à l'âge adulte une cardiomyopathie dilatée (CMD) causée par un défaut de la commande électrique cardiaque, et de la réponse mécanique du myocarde (Fig. II).

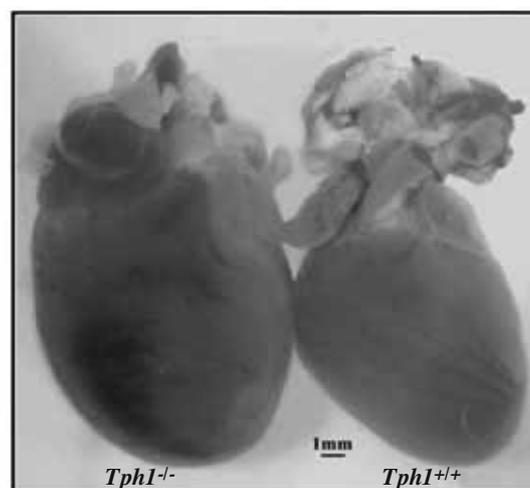


Figure II : **Morphologie cardiaque externe de souris *Tph1*^{-/-} et *Tph1*^{+/+}.** La souris *Tph1*^{-/-} présente une cardiomyopathie dilatée comparée à la morphologie du cœur d'un animal sauvage *Tph1*^{+/+}.

⁵ <http://hal.inria.fr/docs/00/18/41/57/PDF/thesefinale010607.pdf>

Contrairement à tous les modèles d'insuffisance cardiaque décrits à ce jour, les souris *Tph1^{-/-}* n'ont **aucune réserve contractile** et elles sont **incapables de répondre à une stimulation adrénérgique qui sollicite la pompe cardiaque**. Nous avons montré que le taux de la 5-HT plasmatique, et non pas plaquettaire, était associé au développement de la CMD (Fig. III) et qu'il existe une corrélation négative entre la concentration de 5-HT plasmatique et les taux plasmatiques des marqueurs de souffrance cardiaque (BNP, troponine Ic, créatine kinase-MP...). Les niveaux de 5-HT plasmatique pourraient constituer un index permettant d'évaluer le degré de l'atteinte [4]. Ces résultats ont relié pour la première fois les variations de taux de 5-HT à la fonction cardiaque. **Les souris *Tph1^{-/-}* constituent le premier modèle animal d'insuffisance cardiaque, suite à un défaut d'un facteur circulant.**

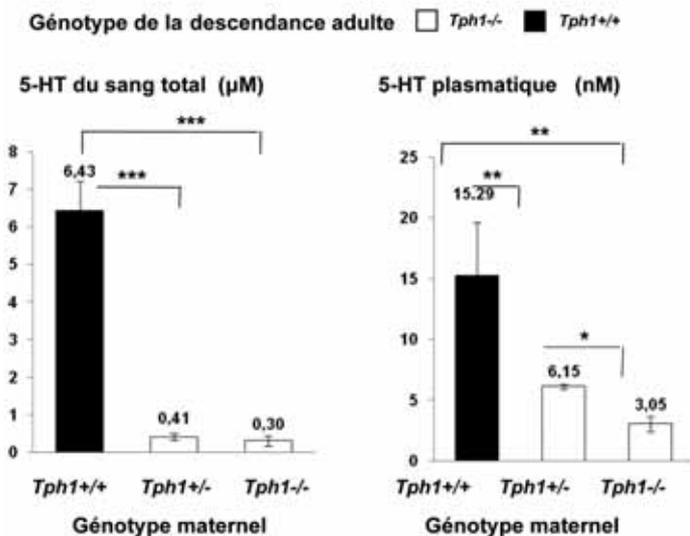


Figure III : Taux de sérotonine dans le sang total et le plasma sanguin des souris *Tph1^{-/-}* issues soit de mères *Tph1^{+/+}*, soit de mères *Tph1^{-/-}*. Il existe une gradation des taux de 5-HT plasmatique en fonction du génotype maternel.

3.3. LA SÉROTONINE MATERNELLE INFLUENCE LE DÉVELOPPEMENT FŒTAL

Au cours de l'exploration phénotypique au travers de croisements génétiques, nous avons montré qu'aux stades précoces du développement embryonnaire, la source principale de 5-HT est d'origine maternelle et non pas fœtale. Nous avons ainsi validé une hypothèse émise en 1993 et jamais démontrée, qui suggérait une contribution de la 5-HT maternelle au développement normal de l'embryon [12]. Ces travaux ont permis de révéler de manière surprenante que **le génotype de la mère peut conditionner le phénotype des embryons** (Fig. IV).

Au cours de la première moitié de la gestation, le développement embryonnaire des mutants *Tph1^{-/-}* provenant des mères hétérozygotes se fait normalement, tandis que le faible taux de 5-HT d'une mère homozygote (*Tph1^{-/-}*) affecte le déve-

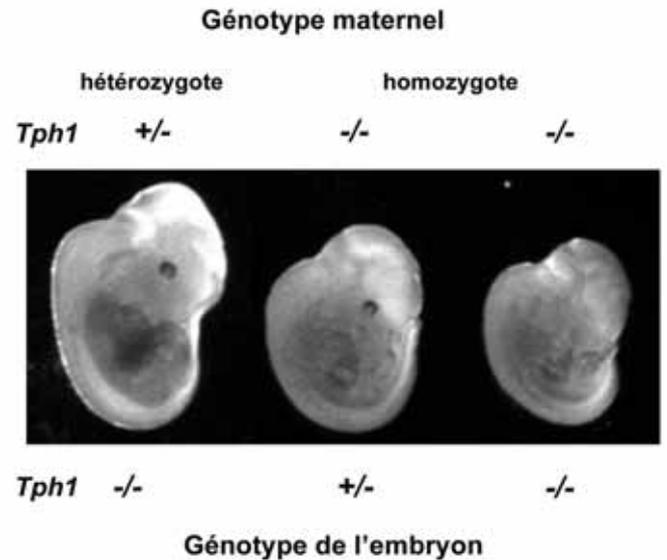


Figure IV : Comparaison d'embryons entiers au jour de développement embryonnaire 12,5. La sérotonine maternelle contrôle le développement embryonnaire et le phénotype de l'embryon dépend du génotype maternel. Les génotypes maternels sont indiqués sur la ligne supérieure, et ceux des embryons sur la ligne inférieure. L'embryon de gauche est de génotype *Tph1^{-/-}* porté par une mère hétérozygote ayant un taux normal de 5-HT, il a l'aspect normal d'un embryon à ce stade de développement, tandis que les deux embryons au centre, de génotype *Tph1^{+/+}*, et à droite de génotype *Tph1^{-/-}* sont portés par une mère *Tph1^{-/-}* ayant un faible taux de 5-HT.

veloppement précoce de l'embryon qu'elle porte, quel que soit le génotype de celui-ci (*Tph1^{-/-}* ou *Tph1^{+/+}*). Le taux de sérotonine maternelle est donc crucial pour la survie du fœtus [3]. Par ces travaux, nous avons montré à quel point la 5-HT maternelle peut jouer d'une façon déterminante sur l'ontogenèse du fœtus, et en particulier, dans la morphogenèse du cerveau et également dans celle d'autres tissus (cœur, intestin...). La 5-HT est connue chez les vertébrés pour être un signal de développement. Sa synthèse au cours du développement des neurones du raphé, la présence des projections terminales avant la synaptogénèse et le début des signaux sérotoninergiques, indiquent qu'elle constitue non seulement un régulateur important des activités morphogénétiques participant à la mise en place de l'organisation structurelle du SNC mais aussi du développement craniofacial et cardiaque [7,1].

Nos résultats sont à mettre en regard avec les travaux qui ont pour objet les pathologies liées aux anomalies de taux de 5-HT ou aux dysfonctionnements du système sérotoninergique. Parmi ces pathologies, les plus marquantes sont : - les troubles des fonctions gastro-intestinales (IBS familiales, syndrome du côlon irrité), - le spectre des désordres autistiques d'origine neurodéveloppementale, - et aussi la phénylcétonurie. Dans ce dernier cas, un régime alimentaire pauvre en phénylalanine permet d'en éviter les effets délétères. Lorsqu'elle n'est pas traitée, un excès de phénylalanine conduit à l'inhibition secondaire de l'activité enzymatique de la TPH et, par voie de conséquence, à une forte diminution de 5-HT dans le sang et le liquide cérébrospinal. Chez les mères atteintes et qui ne suivent pas de régime

pauvre en phénylalanine, le déficit en sérotonine et son accessibilité réduite au fœtus rendrait compte des déficits cognitifs et des anomalies cardiaques observés chez les enfants.

4. UNE NOUVELLE VISION DU SYSTÈME SÉROTONINERGIQUE

En ce qui concerne la synthèse de la 5-HT, l'existence du deuxième gène *Tph2* a été découverte grâce aux souris *Tph1^{-/-}*. L'expression différentielle de ces deux gènes, tant spatiale que temporelle, souligne une vision centrale *versus* périphérique, voire neuronale *versus* non-neuronale de la synthèse de la 5-HT. Comme la sérotonine a un rôle crucial dans le développement de l'embryon et que son implication dans le contrôle de la morphogenèse est d'origine maternelle, un paramètre supplémentaire vient s'ajouter à cette vision : **la source endogène *versus* exogène de 5-HT**. Celle-ci joue notamment **un rôle important dans le développement du cerveau aux stades qui précèdent la production endogène de sérotonine et l'apparition des neurones sérotoninergiques**.

Dès lors, ces résultats apportent un éclairage nouveau sur l'expression de l'isoforme "périphérique" de la TPH dans le fonctionnement du SNC. En particulier, le fait que la TPH1 correspond à l'enzyme périphérique a remis en question nombre de travaux aux résultats contradictoires qui associaient ou non les polymorphismes et mutations du gène *Tph1* aux troubles de la personnalité et du comportement. Il serait important de reconsidérer l'ensemble du corpus de données publiées en génétique psychiatrique depuis de nombreuses années à la lumière de ces nouvelles connaissances. Ainsi, sans pour autant occulter l'importance de la forme neuronale, nous pouvons anticiper sur le rôle de la 5-HT synthétisée à partir de l'enzyme TPH2 centrale et de ses variations de niveau dans le cerveau. La diminution ou l'absence de neurotransmission sérotoninergique devrait affecter les fonctions cérébrales et les comportements.

5. PERSPECTIVES

Les nouvelles notions mises en évidence nous permettent d'aborder, sous un angle élargi, la physiopathologie de certaines maladies à hérédité complexe, en particulier les maladies neuropsychiatriques. Dans les études d'association "phénotype-génotype", la prise en compte du génome de la mère et de l'enfant devrait contribuer à l'identification d'autres gènes d'origine maternelle procédant de la même façon que le *Tph1*. **Comme la sérotonine, d'autres facteurs diffusibles transmis par la mère, pourraient avoir un rôle important dans le développement précoce embryonnaire** [5]. Ils peuvent, par leur taux, conditionner la mise en place correcte de structures au cours de l'organogenèse. Dans le cas du système sérotoninergique, la démonstration a été apportée que la gradation des taux de 5-HT plasmatiques de la descendance est fonction du génotype maternel (Fig. III). Ainsi, des changements de l'environnement maternel, conditionnés par une diminution ou une perturbation de son statut sérotoninergique, pourraient conduire directement ou indirectement à des défauts d'expression précoce des gènes dans la descendance.

A ce stade, il convient de souligner **l'impact d'une médication** par des anti-dépresseurs (p. ex. les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine comme la fluoxétine, dont le représentant le plus connu est le Prozac®) ou par d'autres molécules pharmacologiques qui agissent sur le système, et **l'évaluation du rapport bénéfice/risque** de tels traitements chez une femme enceinte et sur son enfant. La transmission maternelle de facteurs diffusibles peut revêtir une importance capitale dans notre compréhension des prédispositions familiales aux troubles du comportement et aux maladies psychiatriques.

Parmi les précautions et/ou applications potentielles suggérées par ces résultats, nous pouvons citer, d'une part, la possibilité d'un **suivi du statut sérotoninergique** (et par extension, d'autres statuts hormonaux...) des femmes enceintes, relatif aux effets de traitements ou de drogues jouant sur le système sérotoninergique. D'autre part, nous pouvons envisager la possibilité de **mettre en place des stratégies thérapeutiques, voire des diètes spécifiques pour pallier une carence sérotoninergique**, en vue de la prévention de telles pathologies développementales durant la grossesse. Enfin, dès lors qu'un statut sérotoninergique maternel est susceptible d'influer sur la descendance, une **réflexion d'ordre éthique et sociétale** s'impose quant à des questions telles que l'absence d'imprégnation sérotoninergique maternelle chez les grands prématurés ou le statut des «mères porteuses».

ABSTRACT

SEROTONIN: ANCIENT MOLECULE, NEW VISIONS

Serotonin is involved in numerous biological functions, as well at the cerebral level as a neurotransmitter, than at the periphery where it acts as a modulator of physiological processes such as cardiovascular or intestinal functions. A genetically modified mouse model, lacking synthesis of circulating serotonin, shed a new light on the serotonergic system, inviting to a reassessment of the system. The sources of synthesis are few in number but distinct spatially and temporally and implicate two different enzymes. This model provides the first clear evidence that serotonin is crucial during early stages of embryonic development and that its major source is of maternal origin. It also highlights that the phenotype of embryos depends on their mother's genotype. These new notions and their special importance should help tackle the pathophysiology of complex hereditary diseases, and most particularly neuropsychiatric disorders.

MOTS-CLÉS : sérotonine, 5-hydroxytryptamine, 5-HT, tryptophane hydroxylase, TPH, synthèse neuronale, synthèse périphérique, modèles animaux, effet maternel, développement cérébral, fonction cardiaque

KEYWORDS: serotonin, 5-hydroxytryptamine, 5-HT, tryptophan hydroxylase, TPH, neuronal synthesis, peripheral synthesis, animal models, maternal effect, brain development, cardiac function

BIBLIOGRAPHIE

1. BUZNIKOV GA, LAMBERT HW, LAUDER JM. Serotonin and serotonin-like substances as regulators of early embryogenesis and morphogenesis. *Cell Tissue Res.* 2001, **305**, 177-186.
2. CÔTÉ F, THÉVENOT E, FLIGNY C *et al.* Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, **100**, 13525-13530.
3. CÔTÉ F, FLIGNY C, BAYARD E *et al.* Maternal serotonin is crucial for murine embryonic development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007, **104**, 329-334.
4. FLIGNY C, FROMES Y, BONNIN P *et al.* Maternal serotonin influences cardiac function in adult offspring. *FASEB J.* 2008, **22**, 2340-2349.
5. FLIGNY C, HATIA S, AMIREAULT P *et al.* Mammalian prenatal development: the influence of maternally derived molecules. *Bioessays* 2009, **31**, 935-943.
6. HOYER D, HANNON JP, MARTIN GR. Molecular, pharmacological and functional diversity of 5-HT receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002, **71**, 533-554.
7. JACOBS BL, AZMITIA EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev.* 1992, **72**, 165-229.
8. JONES BJ, BLACKBURN TP. The medical benefit of 5-HT research. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002, **71**, 555-568.
9. RAPPORT MM, GREEN AA, PAGE IH. Serum vasoconstrictor (serotonin). IV. Isolation and characterization. *J Biol Chem.* 1948, **176**, 1243-1251.
10. REITER RJ. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev.* 1991, **12**, 151-180.
11. WALTHER D, PETER J-U, BASHAMMAKH S *et al.* Synthesis of serotonin by a second tryptophan hydroxylase isoform. *Science* 2003, **99**, 76.
12. YAVARONE MS, SHUEY DL, TAMIR H *et al.* Serotonin and cardiac morphogenesis in the mouse embryo. *Teratology* 1993, **47**, 573-584.

LA SIALORPHINE DE RAT ET L'OPIORPHINE HUMAINE - Deux nouveaux modulateurs physiologiques des voies opioïdiques -

Catherine ROUGEOT
Institut Pasteur – CNRS URA 2185, Paris¹

RÉSUMÉ

La combinaison des approches de génomique, de pharmacologie moléculaire et de pharmacologie comportementale nous a permis de mettre en évidence, l'existence d'inhibiteurs physiologiques des deux ectopeptidases, la Neutral-EndoPeptidase (NEP) et l'AminoPeptidase-N (AP-N), qui inactivent les enképhalines chez les mammifères. Le premier inhibiteur de ces peptidases, un pentapeptide, dénommé Sialorphine, a été caractérisé chez le rat par une approche de post-génomique intégrative et le second, un autre pentapeptide nommé Opiorphine, a été identifié chez l'homme par une approche de biochimie fonctionnelle. Dans divers modèles d'analyse de la réponse comportementale algique chez les rongeurs, la Sialorphine et l'Opiorphine protègent les enképhalines, libérées en réponse au stress douloureux, de l'inactivation par les ecto-enképhalinases NEP et AP-N. Elles sont ainsi de puissants inhibiteurs de la sensation douloureuse via l'activation relayée par les enképhalines des voies opioïdiques endogènes, d'où leur intérêt thérapeutique.

INTRODUCTION

Chez les mammifères, les **métallo-ectopeptidases à zinc²** contrôlent l'activité des médiateurs peptidiques neuroendocriniens qui coordonnent la dynamique des réactions adaptatives de l'organisme à un changement environnemental. Ces ectoenzymes constituent un système spécifique de régulation physiologique du taux circulant des peptides hormonaux et des neuropeptides bioactifs.

Les **enképhalines**, *i.e.*, Met-enképhaline et Leu-enképhaline, sont des **neuropeptides des voies opioïdiques du système nerveux central et périphérique**. En se liant de manière spécifique et avec une affinité plus élevée que celle de la morphine aux récepteurs opioïdes mu (μ) et delta (δ), les enképhalines, sécrétées en réponse à un stimulus physique ou psychologique, jouent un rôle prépondérant dans le contrôle dynamique de la transmission douloureuse et dans la modulation des équilibres adaptatifs émotionnels. Cependant, dans l'organisme, les enképhalines ont une **demi-vie de quelques secondes car elles sont très rapidement inactivées par les 2 métallo-ectopeptidases** exposées dans les espaces synaptiques intercellulaires, la Neutral-EndoPeptidase (NEP) et l'AminoPeptidase-N (AP-N). Ainsi, la stratégie d'inhibition de ces deux ectopeptidases qui permet de bénéficier pleinement de l'action analgésique des enképhalines endogènes revêt un intérêt thérapeutique grandissant et représente une approche physiologique dans le traitement des douleurs sévères [4].

1. LES ENKÉPHALINES, LIGANDS MAJEURS DES VOIES μ ET δ OPIOÏDES

Les **enképhalines** libérées en réponse à un stimulus sont hydrolysées par les **deux ectopeptidases, la NEP et l'AP-N**,

qui sont localisées en étroite proximité des récepteurs μ et δ opioïdes. **La NEP, qui est une ecto-endopeptidase**, catalyse le clivage spécifique du lien peptidique formé avec la phénylalanine des enképhalines. **L'AP-N, qui est une ecto-exoaminopeptidase**, catalyse le clivage de l'acide aminé NH₂-terminal des enképhalines (Fig. 1).

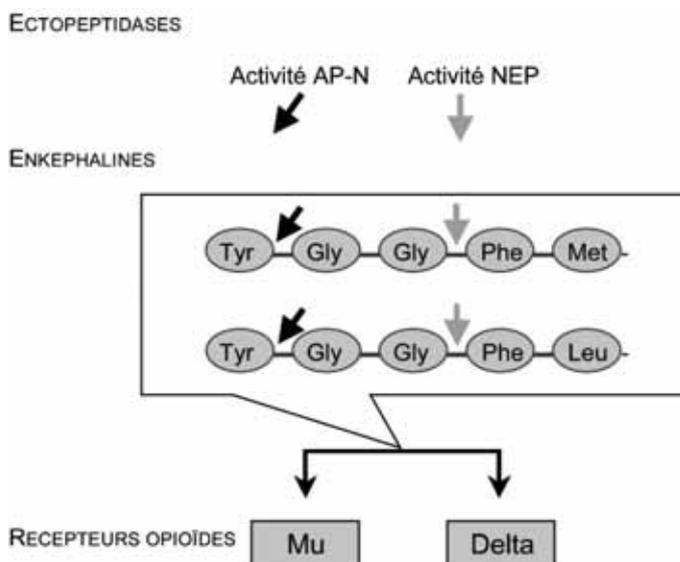


Figure 1. Structure primaire représentative des enképhalines et de leurs sites spécifiques de clivage par les métalloectopeptidases, NEP et l'AP-N. Tyr = Tyrosine, Gly = Glycine, Phe = Phénylalanine, Met = Méthionine, Leu = Leucine.
L'AP-N catalyse le clivage spécifique de la tyrosine, l'acide aminé NH₂-terminal des enképhalines, et la NEP celui du lien peptidique formé avec la phénylalanine des enképhalines.

¹ Groupe Pharmacologie Moléculaire et Intégrative - Unité de Biochimie Structurale & Cellulaire CNRS URA 2185 - Département de Biologie Structurale et Chimie, 25 rue du Dr. Roux, 75724. Paris. Tél : 33(0)1 40 61 34 45 ; Fax: 33(0) 1 45 68 83 99 – courriel : catherine.rougeot@pasteur.fr

² glycoprotéines membranaires, dont le site actif est exposé à la surface cellulaire

2. LA SIALORPHINE : UN INHIBITEUR PHYSIOLOGIQUE DE L'ACTIVITÉ NEP-ENKÉPHALINASE CHEZ LE RAT

L'identification de la **Sialorphine** (Fig. II), un messenger hormonal de signalisation intercellulaire chez le rat, est issue d'une approche de physiopharmacochimie post-génomique. Sa caractérisation moléculaire (pentapeptide QHNPR) est fondée sur l'identification du gène codant pour son précurseur polypeptidique et sa caractérisation fonctionnelle est fondée sur l'identification moléculaire des sites récepteurs membranaires³ qui lient la Sialorphine circulante, chez le rat mâle adulte [6, 11, 12, 13].

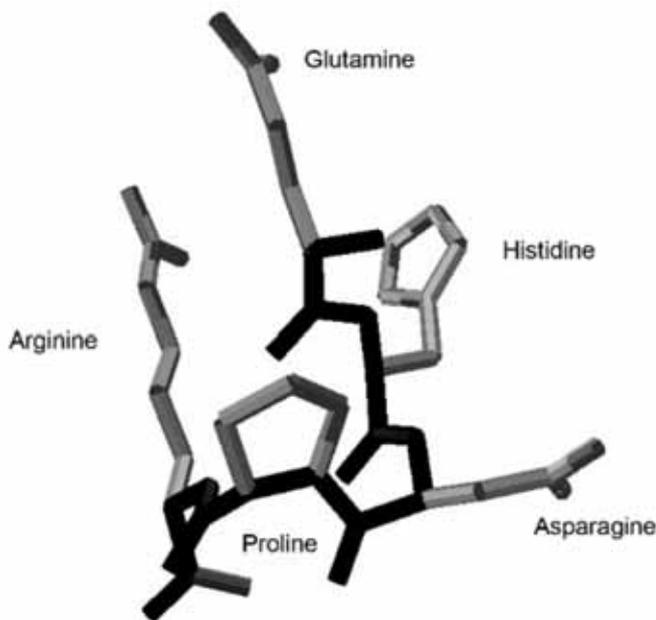


Figure II. Structure représentative bidimensionnelle du pentapeptide NH_2 -QHNPR-COOH, Sialorphine. Q = Glutamine, H = Histidine, N = Asparagine, P = Proline, R = Arginine

Il s'est avéré que la Sialorphine est, chez le rat, un **ligand physiologique et un inhibiteur compétitif de la NEP-enképhalinase membranaire**³, que celle-ci soit isolée des tissus nerveux comme la moelle épinière⁴ ou des tissus systémiques comme la médulla externe rénale qui est le tissu périphérique d'expression majeure de la NEP et de l'AP-N.

- *Ex vivo*, la Sialorphine **protège de la dégradation**, les substrats physiologiques de la NEP-enképhalinase spinale et rénale que sont les neuropeptides : **substance P** (protection partielle) et **Met-enképhaline** (protection totale) [10].
- *In vivo* chez le rat mâle adulte, la Sialorphine exerce une **activité anti-nociceptive puissante** (effet maximum à 200 µg/kg

i.v.) dans deux modèles d'analyse de la réponse comportementale algique : le «*Pin Pain test*» (douleur mécanique aiguë) et le «*Formalin test*» (douleur chimique inflammatoire aiguë et tonique).

Les effets analgésiques induits par la Sialorphine **requièrent l'activation spécifique des récepteurs opioïdes endogènes de sous-types μ - et δ -opioïdes** (Cf. Fig. I). Ces récepteurs sont impliqués dans la transmission spécifique des signaux opioïdurgiques **endogènes** de haute affinité, les **enképhalines**, et de la molécule alcaloïde d'origine végétale, la **morphine** ou ses dérivés.

L'ensemble des résultats a permis de proposer que la Sialorphine, en protégeant de l'inactivation par les ectoenképhalines les enképhalines endogènes libérées en réponse au stimulus douloureux, potentialise leurs effets physiologiques en termes d'amplitude et de durée d'action et en conséquence, induit chez le rat une réaction comportementale analgésique [9, 10].

D'autre part, la **biosynthèse et la sécrétion de la Sialorphine** chez le rat est **soumise à une régulation différentielle** dépendant du sexe, du degré de maturité sexuelle et des taux circulants des androgènes [5] ; ceci nous a conduit à faire l'hypothèse que la Sialorphine pouvait être impliquée, chez le rat mâle, dans la régulation de fonctions (métaboliques et/ou comportementales) liées à la reproduction. Dans un modèle d'analyse de la réponse comportementale socio-relationnelle sexuelle, la Sialorphine exerce, aux concentrations physiologiques circulantes (1 µg/kg, i.v.), un effet stimulateur sur les paramètres comportementaux d'évaluation de la motivation (fréquence des interactions) et de la performance sexuelle [3]. Par ailleurs, une équipe américaine (*Albert Einstein College of Medicine, Bronx NY*) a démontré que la Sialorphine est un marqueur des dysfonctions érectiles et que l'injection locale de Sialorphine chez les rats déficients restaure leur capacité érectile. L'action de la Sialorphine au niveau des cellules musculaires lisses des corps caverneux serait liée à sa capacité à protéger un/des régulateur(s) vasoactif(s) de l'inactivation par la NEP [1].

3. L'OPIORPHINE : UN RÉGULATEUR PHYSIOLOGIQUE DES ACTIVITÉS ECTO-PEPTIDASES NEP ET AP-N CHEZ L'HOMME ET UN MODULATEUR DES VOIES OPIOÏDES

Une approche de biochimie fonctionnelle nous a permis de faire la démonstration de l'existence, chez l'homme, d'un inhibiteur physiologique des activités ecto-enképhalines humaines NEP et AP-N ; en effet ni l'approche génomique (recherche du gène codant le précurseur de la Sialorphine dans le génome humain), ni l'approche biochimique (recherche du pentapeptide QHNPR (Sialorphine) dans la salive et le sang humain) ne se sont révélées fructueuses.

³ Vidéo : http://www.canal-educatif.fr/sciences_pasteur_6v.htm

⁴ siège du contrôle de la transmission des signaux nerveux sensitifs

Cependant des données de la littérature laissaient supposer la présence d'activités inhibitrices de la NEP dans les sécrétions salivaires humaines [2]. Suivant l'établissement d'un protocole de recherche biomédicale, la salive humaine a été collectée chez des volontaires sains. Un ensemble de procédures chromatographiques a permis d'isoler le **composant salivaire majeur présentant la capacité à inhiber l'activité NEP humaine exprimée par des cellules épithéliales humaines en culture**. Sa caractérisation moléculaire par micro-séquençage a fourni la preuve directe de l'existence chez l'homme d'un pentapeptide de séquence QRFSR (Fig. III), qui est sécrété dans la salive humaine et dont la fonction est similaire à celle de la Sialorphine de rat. L'analyse génomique *in silico* a révélé que ce pentapeptide QRFSR, que nous avons nommé **Opiorphine**, serait issu de la maturation sélective du produit du gène humain *Prol 1* qui est notamment exprimé dans les glandes salivaires humaines.

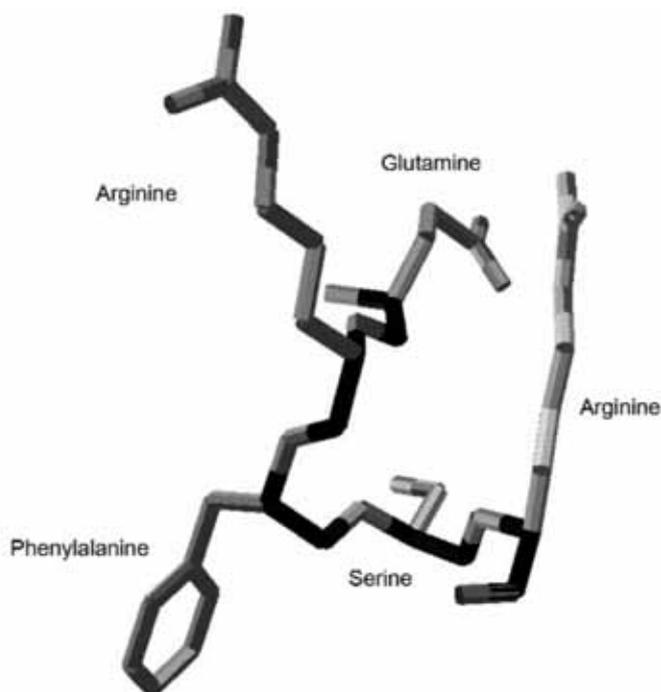


Figure III. Structure représentative bidimensionnelle du peptide $\text{NH}_2\text{-QRFSR-COOH}$, Opiorphine. Q = Glutamine, R = Arginine, F = Phenylalanine, S = Serine.

À l'aide de divers modèles de pharmacologie moléculaire (hNEP et hAP-N pures recombinantes) et de pharmacologie cellulaire (membranes cellulaires issues de lignées cellulaires humaines exprimant la NEP et l'AP-N constitutivement ou après transgénèse), nous avons démontré que l'Opiorphine est un inhibiteur physiologique double des activités ecto-enképhalines hNEP et hAP-N, et qu'il protège *in vitro* la Met-enképhaline de la dégradation par ces 2 ectoenzymes.

Les réponses pharmacologiques comportementales induites par ce nouveau médiateur peptidique humain ont été recensées *in vivo* chez le rat, et notamment celles qui impliquent les voies de la transmission nociceptive qui sont sous le contrôle des enképhalines⁵. Ainsi dans le modèle d'analyse de la réponse comportementale algique aiguë chez le rat mâle, le « Pin Pain test », l'Opiorphine exerce une activité antinociceptive puissante à 1 mg/kg i.v. L'Opiorphine est **capable d'induire le pouvoir analgésique maximum induit par la morphine**, la molécule la plus puissante pour ses propriétés analgésiques dans le traitement des douleurs sévères chez l'homme [7-8-14]. Dans le modèle d'analyse de la réponse comportementale algique chronique liée à une inflammation sous-cutanée, le « Formalin test », l'Opiorphine montre un profil analgésique prolongé (durant 60 min) avec un pouvoir antinociceptif maximum à 1-2 mg/kg i.v. équivalent à celui de la morphine à 2 mg/kg i.v. L'effet analgésique induit par l'Opiorphine dans ce test est **aboli en présence d'un antagoniste des récepteurs opioïdes, la naloxone**. Ce résultat démontre que l'action antinociceptive de l'Opiorphine dans ce modèle requiert l'activation spécifique des voies opioïdiques endogènes dépendantes de ces récepteurs. De plus, au contraire de la morphine, l'Opiorphine n'induit pas d'effets indésirables de type pharmacodépendance et accoutumance après traitement subchronique, ni de constipation après traitement aigu.

CONCLUSION

L'Opiorphine protège les enképhalines de l'inactivation par les métallo-ectopeptidases NEP et AP-N humaines. Et, tel un agoniste opioïde, l'Opiorphine est un puissant inhibiteur de la sensation douloureuse *via* l'activation du système opioïdique endogène chez le rat.

Face à l'importance des constantes biologiques régularisées par le système opioïde, la découverte de l'Opiorphine chez l'homme revêt un intérêt fondamental, tant sur le plan physiologique et physiopathologique que sur le plan thérapeutique.

Ainsi, du fait de son mécanisme d'action, l'Opiorphine devrait intervenir chez l'homme dans les processus physiologiques d'adaptation dépendant des enképhalines qui sont associés à la douleur et aux émotions (bien-être/plaisir/douleur dont les mécanismes de régulation sont interdépendants des voies opioïdiques) et plus particulièrement dans le contrôle des équilibres homéostatiques : pronociception-antinociception, motivation-dépression, vigilance-sédation et euphorie-anxiété. De plus, l'Opiorphine pourrait représenter un marqueur biologique associé à la dérégulation physiopathologique de ces constantes.

D'autre part, dans le cadre des applications thérapeutiques de cette découverte, l'Opiorphine représente une source de pistes moléculaires pour la conception d'un nouveau candidat-médicament anti-douleur innovant dans le traitement des douleurs aiguës et sévères.

⁵ Ce programme de recherche a reçu l'appui financier de l'ANR (Agence nationale de la recherche, EMPB2005-2007)

MOTS-CLÉS : Pharmacochimie - Douleur - Médiateurs peptidiques – Opioïdes - Métallo-ectopeptidases inactivant les enképhalines.

KEYWORDS: Pharmacochemistry - Pain - Peptide mediators - Opioid pathway – Enkephalin-inactivating metallo-ectopeptidases

ABSTRACT

RAT SIALORPHIN AND HUMAN OPIORPHIN

- Two novel physiological modulators of opioidergic pathways -

In a multi-level approach, using genetic, biochemical, molecular and behavioral pharmacology methodologies, we discovered the existence of physiological dual inhibitors of both enkephalin-inactivating Zn-ectopeptidases, NEP and AP-N in mammals. We named one of these compounds rat Sialorphin. The corresponding QHNPR-pentapeptide, was identified using an integrative post-genomic approach. Human Opiorphin, the QRFSR-pentapeptide, was subsequently discovered using a functional biochemical approach. By increasing the half-life of circulating enkephalins released in response to painful stimuli, Opiorphin and Sialorphin at systemically active doses, produce analgesia in rodent models of pain via endogenous enkephalin-related activation of opioidergic pathways. These pentapeptides may have therapeutic implications.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIES KP, TAR M, ROUGEOT C *et al. BJU Int.* 2007, 99(2), 431-435.
2. MARINI, M AND RODA LG. *Peptides.* 2000, 21(1), 125-135.
3. MESSAOUDI M, DESOR D, NEJDI A *et al. Horm Behav.* 2004, 46(5), 684-691.
4. NOBLE F AND ROQUES BP. *Expert Opin Ther Targets.* 2007, 11(2), 145-159.
5. ROSINSKI-CHUPIN I, HUAULME JF, ROUGEOT C *et al. Endocrinology* 2001, 142(10), 4550-4559.
6. ROSINSKI-CHUPIN I, TRONIK D, ROUGEON F. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988, 85(22), 8553-8557.
7. ROUGEOT C, MESSAOUDI M. *Med Sci (Paris).* 2007, 23(1), 37-39.
8. ROUGEOT C, MESSAOUDI M. In : «*Proceedings of the 4th International Peptide Symposium*», Jackie Wilce Ed on behalf of the Australian Peptide Society 2008, pp.1-3
9. ROUGEOT C. *BIOforum Europe.* 2004, 5, 52-55.
10. ROUGEOT C, MESSAOUDI M, HERMITTE V. *et al. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003, 100(14), 8549-8554.
11. ROUGEOT C, ROSINSKI-CHUPIN I, ROUGEON F. *Peptides.* 2000, 21(3), 443-455.
12. ROUGEOT C, ROSINSKI-CHUPIN I, ROUGEON F. *Eur J Biochem.* 1994, 219(3), 765-773.
13. ROUGEOT C, VIENET R, CARDONA A *et al. Am J Physiol.* 1997, 273(4 Pt 2), R1309-1320.
14. WISNER A, DUFOUR E, MESSAOUDI M *et al. Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006, 103(47), 17979-17984

JACQUES MONOD (1910 - 1976)

- Homme de science aux engagements multiples -

Agnès ULLMANN
Institut Pasteur, Paris¹

RÉSUMÉ

Les concepts que Jacques Monod a développés au cours de sa carrière restent encore de nos jours centraux dans la biologie moderne. Avec le recul, Jacques Monod demeure l'un des géants qui ont le plus marqué la science du XX^e siècle. Son intelligence, sa rigueur, sa créativité, son implacable logique déductive, et son amour de l'élégance scientifique y ont contribué. Son nom restera intimement associé à la naissance, au développement et au triomphe de la biologie moléculaire. Il fut non seulement un savant éminent mais aussi un directeur de laboratoire généreux avec ses nombreux étudiants et collaborateurs. Mais il demeure aussi l'homme à l'engagement moral profond pour toute cause qu'il jugeait fondamentale.

INTRODUCTION

J'ai entendu pour la première fois le nom de Jacques Monod en 1948 à propos d'un des plus grands scandales scientifiques du XX^e siècle : l'affaire Lyssenko. Lyssenko était un agronome soviétique qui ne croyait pas aux lois de Mendel car il les considérait incompatibles avec le matérialisme dialectique qui affirmait que la génétique était une science bourgeoise et réactionnaire. J'étais à l'époque jeune étudiante en sciences à l'Université de Budapest. Un ami, qui avait pu se procurer un exemplaire du journal *Combat*, dirigé par Albert Camus, daté du 19 Septembre 1948, m'a montré l'article d'un certain Dr. Monod, dont le titre était : «La victoire de Lyssenko n'a aucun caractère scientifique». Ce fut une révélation. Ma décision fut prise : je ferais tout pour rencontrer ce Dr. Monod. Dix ans plus tard, mon travail de thèse terminé, je me suis trouvée dans son laboratoire. J'ai eu, par la suite, le très grand privilège de travailler avec lui et de le voir presque quotidiennement jusqu'à sa mort, le 31 Mai 1976. J'ai eu la chance de côtoyer un des esprits les plus créatifs de notre temps, doté d'un courage intellectuel et physique peu commun, qui ne cessa jamais de défendre sa conception de la justice et le respect des valeurs humaines.



Photo I. Jacques Monod, vers 1960

Au lycée Carnot de Cannes, Jacques Monod n'était pas un élève brillant ; il se maintenait juste à la moyenne. «Peut mieux faire» notaient ses professeurs. Il s'est rattrapé par la suite... L'intense vie intellectuelle et musicale dans la maison familiale (Jacques lui-même apprit le violoncelle) était très différente de l'enseignement scolaire routinier et fut un milieu exceptionnellement favorable pour le développement de l'enfant doué qu'il était. Jacques Monod passa son baccalauréat en 1928 et il s'inscrivit la même année à la Sorbonne à Paris pour étudier la

biologie. En 1931 il obtint une licence ès sciences tout en continuant à faire de la musique : il jouait du violoncelle dans un quatuor et avait créé une chorale Bach, «La Cantate», qu'il dirigeait.

Après quelques travaux de recherche sur différents protistes, il décida de rejoindre en 1934 le Commandant Charcot sur son bateau, le «*Pourquoi pas ?*», visita le Groenland et étudia l'histoire naturelle de cette région. En 1936, il se préparait à prendre part à une nouvelle expédition en Groenland. Mais Boris Ephrussi persuada Jacques Monod de partir avec lui au *California Institute of Technology* pour s'initier à la génétique et il l'aida à obtenir une bourse Rockefeller. Jacques Monod choisit donc les Etats-Unis. La même année, le «*Pourquoi pas ?*» se perdit dans une tempête sur les côtes du Groenland, avec tout son équipage. La génétique avait sauvé la vie de Jacques Monod.

2. L'HOMME DE SCIENCE

Dès 1937, Jacques Monod commença à travailler sur la croissance bactérienne, en utilisant la bactérie *Escherichia coli* comme modèle. Il découvrit alors ce qu'il nomma le phénomène de «diauxie» : une croissance biphasique lorsque le milieu contenait deux sucres, dont un était le glucose et l'autre le maltose ou le lactose, par exemple [2]. Son interprétation du phénomène de diauxie était que le glucose (le premier sucre

¹ 75724 Paris Cedex 15, France - courriel: ullmann@pasteur.fr

utilisé par la bactérie) inhibe la formation d'un enzyme nécessaire pour assimiler le deuxième sucre ; le temps de latence correspondrait au «temps d'induction» de cet enzyme. Ainsi naquit le concept de ce que l'on appellera plus tard la synthèse induite des enzymes. En 1941, Jacques Monod obtint son doctorat ès sciences pour sa thèse «*Recherches sur la croissance des cultures bactériennes*» [3].

Après une interruption due à la guerre, de 1942 à 1944 (voir plus loin), Jacques Monod revient à Paris – cette fois-ci comme chef de laboratoire dans le service d'André Lwoff à l'Institut Pasteur. Dans ce grenier, avec un petit groupe, Jacques Monod consacra toute son activité à l'étude du mécanisme de l'induction enzymatique en choisissant comme modèle la β -galactosidase, enzyme responsable de l'hydrolyse du lactose et dont la synthèse est induite par les β -galactosides.

Dès 1946, Monod a isolé des mutants impliqués dans l'utilisation du lactose par *E. coli* [6] puis, avec ses collaborateurs, il a identifié les gènes qui en sont responsables : outre le gène de la β -galactosidase, ultérieurement appelé *lacZ*, il a identifié un autre gène appelé *lacY*, qui commande la synthèse d'une galactoside-perméase [9], nécessaire à l'accumulation des galactosides à l'intérieur des bactéries. Cela définissait une nouvelle catégorie d'enzymes, appelée à un grand avenir, des «pompes» responsables de l'accumulation de petites molécules dans la bactérie. Quelques années plus tard une galactoside transacétylase (codée par le gène *lacA*), induite en même temps que la β -galactosidase et la perméase, a été découverte [11], mais sa fonction physiologique reste toujours inconnue. Une autre classe de mutants, appelés constitutifs (les gènes *lacZ*, *Y* et *A* s'expriment sans inducteur) a permis d'identifier un facteur génétique *lacI*, déterminant l'expression inductible ou constitutive de ces gènes.

Une étude détaillée de ce système a permis à Jacques Monod et François Jacob de proposer un modèle [1, 4, 8] qui peut être résumé comme suit : Les gènes dits «de structure» (*lacZ*, *Y* et *A*) gouvernent la capacité de synthétiser la β -galactosidase, la perméase et la transacétylase ; *lacI* est un gène «régulateur» : il code pour une protéine régulatrice, le répresseur. Les trois gènes de structure se trouvent dans une seule unité génétique, appelée «opéron». Le répresseur agit sur un seul récepteur, l'«opérateur», situé au début de l'opéron. La fixation du répresseur sur l'opérateur bloque l'expression des gènes de structure. Le répresseur peut être inhibé par l'inducteur, un β -galactoside, qui l'empêche de se fixer sur l'opérateur et ceci conduit à la synthèse des protéines codées par l'opéron. Cette synthèse comporte deux étapes : au cours de la transcription, la première étape, les gènes de l'opéron sont copiés dans un ARN messenger unique, d'une durée de vie courte et, dans une deuxième étape, cet ARN messenger sera traduit en protéines à l'aide de structures complexes, les ribosomes. Dans ce modèle, le mécanisme de régulation, l'opéron et l'ARN messenger constituent des concepts nouveaux.

Une des préoccupations majeures de Jacques Monod était de comprendre comment les protéines reconnaissent les signaux chimiques, structurellement très différents de leur

substrat, par exemple l'inducteur peut empêcher le répresseur de se fixer sur l'opérateur. D'autres observations similaires l'ont conduit en 1961 à développer une des théories les plus élégantes de la biologie moléculaire, «l'allostérie». Les protéines allostériques peuvent exister dans deux états alternatifs de conformation, l'un actif, l'autre inactif, qui peuvent être stabilisés par association l'un avec un ligand activateur et l'autre avec un ligand inhibiteur [4, 7]. Les interactions allostériques rendent compte d'un grand nombre de régulations physiologiques.

En 1965, le prix Nobel de Physiologie ou Médecine a été attribué à André Lwoff, Jacques Monod et François Jacob, pour «leurs découvertes sur la régulation génétique de la synthèse d'enzymes et de virus».

Nommé professeur au Collège de France en 1967, Jacques Monod fit sa conférence inaugurale sur le thème qu'il va développer en 1970 dans son livre, «Le hasard et la nécessité», un essai philosophique sur la biologie [5]. Ce livre est essentiellement une vision moderne des idées de Darwin sur l'évolution et la sélection.

De 1953 à 1970 Jacques Monod fut chef du service de Biochimie Cellulaire. Dans ses nouveaux locaux, il accueillit de nombreux étudiants et chercheurs confirmés. Il aimait les idées et il prenait beaucoup de plaisir à les partager et en discuter. Jacques Monod fut non seulement un savant éminent, mais le fondateur d'une école célèbre. La plupart de ses anciens élèves sont devenus des chercheurs internationalement connus, directeurs de différents laboratoires, et l'un d'eux (Maxime Schwartz) est même devenu directeur de l'Institut Pasteur.

Fin 1970, on proposa à Jacques Monod de prendre la direction de l'Institut Pasteur. Après beaucoup d'hésitations, son sens du devoir et de la responsabilité l'ont poussé à accepter. Il savait que la tâche serait lourde, mais il considérait qu'il avait une dette envers l'Institut et il voulait tout mettre en œuvre pour préserver son indépendance et assurer la liberté de la recherche. Au moment où Jacques Monod prit la direction, le développement de la recherche, sauf dans quelques équipes prestigieuses, était compromis et l'Institut était au bord de la faillite. En cinq années (1971-1976), une nouvelle politique scientifique et industrielle avait été définie et mise en œuvre et l'équilibre financier avait été rétabli, avec le soutien de Simone Veil, ministre de la santé. Jacques Monod a réussi à développer les activités de santé publique, et les relations internationales, notamment celles avec les Instituts Pasteur d'Outre-mer. En somme, il a sauvé un institut vieillissant pour le faire entrer dans une époque moderne.

3. L'HOMME ENGAGÉ

Jacques Monod a participé depuis sa jeunesse à de nombreux combats et a soutenu un grand nombre de causes.

En 1942, la guerre fait rage et la France est entièrement occupée. C'est à ce moment que Jacques Monod entre dans la Résistance. Début 43 il rejoint les Francs-Tireurs Partisans (FTP), l'un des mouvements des plus actifs de résistance armée.

Plus tard, il devient l'adjoint du chef des FTP à Paris. Début 44, recherché par la Gestapo, Jacques Monod entre dans la clandestinité, puis il rejoint les Forces Françaises de l'Intérieur (FFI). En peu de temps, il devient chef de l'état-major national, après la capture et la disparition de trois de ses prédécesseurs à ce poste. C'est Jacques Monod, sous le nom de guerre Malivert, qui rédige quelques jours avant l'arrivée des forces alliées à Paris, l'appel aux barricades des Parisiens. Puis, après la libération de Paris, il rejoint la première armée, comme membre de l'état-major du général de Lattre de Tassigny (Photo II).

de Caen restent encore, plus d'un demi-siècle plus tard, d'une grande actualité.

L'engagement de Jacques Monod contre l'injustice et pour la défense des valeurs humaines était permanent. Il s'est impliqué dans toutes les luttes : contre les dictatures, contre la peine de mort et pour la légalisation de l'avortement.

Les divers portraits de Jacques Monod, faits par ses amis ou collaborateurs sont réunis dans un ouvrage [10], où les multiples aspects de sa personnalité sont révélés.



(Fonds Monod, Institut Pasteur)

Photo II. Alsace 1944 : le général de Lattre de Tassigny accompagné de J. Monod et de J. Kessel remet une décoration à un très jeune soldat, qui sera tué quelques jours plus tard

Dès le début des années 50, il milite pour une réforme de l'Université et de la recherche. En novembre 1956, avec un petit groupe d'intellectuels, Jacques Monod organise un colloque à l'université de Caen, en présence de nombreux chercheurs, d'industriels et d'hommes politiques. Le rapport sur la recherche fondamentale et l'enseignement supérieur dont Monod était coauteur, fut un véritable réquisitoire contre l'insuffisance de la recherche en France, la rigidité des structures, l'insuffisance des moyens en personnel et en matériel et la médiocrité des carrières. La plupart des propositions sur la réorganisation des Universités et de la recherche faites au colloque



(Fonds Monod, Institut Pasteur)

Photo III. Jacques Monod sur son bateau, quelques jours avant son décès

MOTS-CLÉS : Prix Nobel, Biologie moléculaire, Régulation, Allostérie

KEYWORDS: Nobel prize, Molecular biology, Regulation, Allostery

ABSTRACT

JACQUES MONOD (1910 - 1976)

- A scientist with multiple commitments -

Even today, the concepts developed by Jacques Monod during the course of his career remain at the core of modern biology. Looking back, Jacques Monod stands out as one of the giants who most strongly marked twentieth century science. He was endowed with intelligence, rigor, creativity, a relentless sense of deductive reasoning and a love for scientific elegance. His name will remain intimately associated with the birth, development and triumph of molecular biology. He was not only a brilliant scientist, but also a generous laboratory director who gave selflessly to his many students and co-workers. Yet in our minds, he will also remain a man with a profound moral commitment to any cause that he felt just. He was a true humanist.

BIBLIOGRAPHIE

1. JACOB F, MONOD J Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins. *J. Mol. Biol.* 1961; 3: 318-356.
2. MONOD J Sur un phénomène nouveau de croissance complexe dans les cultures bactériennes. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 1941 ; 212 : 934-936.
3. MONOD J Recherche sur la croissance des cultures bactériennes. Hermann ed, Paris, 1942
4. MONOD J From enzymatic adaptation to allosteric transitions, Nobel Lecture. *Science*, 1966 ; 154 ; 1475-1483.
5. MONOD J Le hasard et la nécessité : essai sur la philosophie naturelle de la biologie moderne. Editions du Seuil, Paris, 1970
6. MONOD J, AUDUREAU A Mutation et adaptation enzymatique chez *Escherichia coli-mutabile*. *Ann. Inst. Pasteur*, 1946; 72: 868-878.
7. MONOD J, WYMAN J, CHANGEUX, J-P On the nature of allosteric transitions: A plausible model. *J. Mol. Biol.* 1965; 12: 88-118.
8. PARDEE, AB, JACOB F, MONOD, J (1959) The genetic control and cytoplasmic expression of "inducibility" in the synthesis of β -galactosidase in *Escherichia coli*. *J. Mol. Biol* 1959; 1: 165-178.
9. RICKENBERG H, COHEN G.N, BUTTIN G, MONOD, J La galactoside-perméase d'*Escherichia coli*. *Ann. Inst. Pasteur* 1956; 91: 829-857.
10. ULLMANN A ed Origins of molecular biology: a tribute to Jacques Monod. ASM Press. 2003
11. ZABIN I, KEPES A, MONOD, J Thiogalactoside transacetylase. *J. Biol. Chem.* 1962 ; 237 : 253-257.

TRIBUNE LIBRE

ARTICLE

« DE L'INSTITUT PASTEUR AUX GLACES POLAIRES »¹

par Pierre VILLEMIN

Le Professeur Bernard Brisou nous écrit : «*Paul Gaimard (1793-1858), chirurgien de la Marine, était président de la Commission scientifique des expéditions des mers polaires en Islande et au Groenland. Il est parti sur «La Recherche» le*

21 mai 1836 pour explorer les mers polaires. On lui doit des rapports de campagne et plusieurs ouvrages (cf. "Dictionnaire des médecins, chirurgiens et pharmaciens de la marine" par B. Brisou et M. Sardet, Service historique de la Défense, 2010).».

REMISE DE SA DÉCORATION À MME STYPULKOWSKA (Suite)²

Excellente bactériologiste, spécialiste des Legionelles et des Shigelles, Hanna Stypulkowska avait suivi le cours de Microbiologie de l'Institut Pasteur en 1961-1962. Claude Marquetty-Méchali se souvient avec émotion de sa très grande modestie et de ses yeux pétillants de «malice». Un petit groupe

amical français, espagnol, mexicain, vietnamien et polonais s'était constitué, basé sur l'entraide dans le travail et l'amitié toujours actuelle. Malgré les difficultés et la distance, Claude et Hanna ont gardé le contact et toutes les deux ont eu un très grand plaisir à se retrouver à Paris en automne 2009.

MUSÉE PASTEUR

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

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

Ce sont des cadeaux très appréciés par vos collègues étrangers.

Pensez à vous en munir lors de vos déplacements.

Ouverture au public :

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

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

¹ AAEIP, n° 202, p. 18-21

² AAEIP, n° 202, p. 23

VIE DE L'ASSOCIATION

I. ENTRAIDE AAEIP / HAÏTI

Le terrible séisme qui a frappé Haïti a suscité en France et dans le monde un grand élan de sympathie et de solidarité.

Notre Association en particulier a été vivement émue et n'a pas manqué de mener aussitôt une réflexion pour examiner les moyens de s'associer au processus de réconfort des populations et de reconstruction, déjà lancé ou à l'étude.

Nous avons orienté nos pensées et notre approche vers nos collègues haïtiens. Lors d'une rencontre récente avec Madame et Monsieur les Docteurs ALVAREZ¹, nous avons convenu d'une certaine conduite. Mme et M. Alvarez s'efforcent d'ores et déjà de collecter des informations fiables (en prenant les contacts utiles notamment auprès des autorités universitaires) sur les besoins et les priorités qu'il conviendrait de satisfaire pour permettre d'organiser la reprise des activités de l'Université d'Etat d'Haïti avec une attention particulière

pour la Faculté de Médecine et de Pharmacie et la Faculté d'Agronomie (section de biotechnologie) en vue d'une aide en équipements, un soutien au corps professoral et aux étudiants. En se fondant sur les renseignements fournis par le Recteur de l'Université et le Doyen de la Faculté de Médecine, notre Association serait en mesure de s'investir pour concrétiser le projet : outre les activités de contact et de médiation que nous pourrions mener, nous aurons à coeur d'apporter notre concours direct.

La présente a pour objet de vous faire part d'ores et déjà de cette action qui entre bien dans nos objectifs d'Entraide.

Nous vous tiendrons informés de son cheminement avec un éclairage sur les voies et moyens d'y participer.

*Catherine DE SAINT-SARGET
et Jean-Claude KRZYWKOWSKI*

2. APRÈS-MIDI DE PATHOLOGIE COMPARÉE au titre de la régionalisation

Afin de sensibiliser leurs confrères médecins, pharmaciens et scientifiques à la **Pathologie comparée**, les membres du Bureau de la Société vétérinaire pratique de France et de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur organisent une séance commune l'après-midi du **13 octobre 2010**.

Cette réunion se tiendra à l'**Ecole du Val de Grâce à Paris**, et sera placée sous la présidence du Professeur Jean-Luc Cadoré², Agrégé des Écoles Vétérinaires.

Programme préliminaire :

- **La pertinence des modèles animaux** (*Professeur J.L.Cadoré, École nationale Vétérinaire de Lyon*),

- **Les risques zoonotiques de l'enfant** (*Madame le Professeur Jeanne Brugère-Picoux, École nationale vétérinaire de Maisons-Alfort*),

- **Les risques liés aux Lyssavirus** (*Docteur vétérinaire Hervé Bourhy³, co-directeur du CNR pour la rage à l'Institut Pasteur*),

- **La résistance des bactéries aux antibiotiques : un problème en santé animale et en santé publique** (*Docteur Véronique Guérin-Fauble, Ecole nationale vétérinaire de Lyon*),

Une autre conférence (titre non encore communiqué) est programmée.

Inscription obligatoire (gratuite) au secrétariat de l'AAEIP
(vchoisy@pasteur.fr ou bien 01 45 68 81 65).

3. VIE DES COMMISSIONS

3.1. ENTRAIDE

3.1.1. Vétérinaire avec formation et expérience en anatomopathologie (Résidant 3^e année), diagnostic (Bactériologie médicale IP), et épidémiologie (Master), cherche **emploi en**

laboratoire de diagnostic ou de recherche. Contact: Francois Courtin, francois.courtin@yahoo.fr ; tél: 00 1 860 861 63 72.

3.1.2. Demande de matériel numérique informatique par les étudiants. La commission propose aux membres de

¹ Tous deux de nationalité haïtienne ; le Professeur Mario Alvarez, ancien Doyen de la Faculté de Médecine de Port au Prince, est membre de l'AAEIP

² Membre de l'Université de Lyon, UMR 754 INRA-ENVL-UCBL Rétrovirus et pathologie comparée IFR 128, Université Lyon 1.

³ Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur, responsable de l'UPRE «Dynamique des Lyssavirus et Adaptation à l'hôte»

l'AAEIP de faire don de matériel informatique en bon état dont ils n'auraient plus l'emploi. Dans ce but, dès qu'un adhérent souhaite faire don d'un ordinateur portable ou d'un appareil photo numérique (matériels les plus demandés), il peut envoyer les caractéristiques du matériel en question (Marque, modèle, année, spécificité) au secrétariat de l'AAEIP.

3.1.3. Bourse au logement. Vous disposez d'une chambre ou d'un studio à Paris ou en région parisienne susceptibles d'être loués à un étudiant ? Vous accepteriez d'accueillir chez vous un étudiant ? Contactez notre secrétariat qui transmettra vos propositions aux élèves ou stagiaires (Master, doctorants, post-doctorants) de l'Institut Pasteur. Offres et demandes de logement sont aussi valables pour les autres régions ! Toutes les offres et demandes sont disponibles soit par téléphone soit sur le site Internet de l'AAEIP.

3.2. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 17 mars et du 5 mai 2010, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association :

- M. BAH Boubacar, médecin de nationalité guinéenne, cours «Surveillance, alerte et investigation des épidémies» et «Génétique humaine et maladies infectieuses» (2010),
- Mme BRIAND-JAISSON Florence, scientifique, cours «Microbiologie générale» (2009),
- Mme DANNE Camille, ingénieur agronome, cours «Microbiologie générale» (2009),
- Mme PENGELLY QUINONEZ Ana Raquel, scientifique de nationalité costaricaine, cours «Génétique cellulaire et moléculaire» (2009-2010).

3.3. ACTIVITÉS CULTURELLES – VOYAGES 2011

Le voyageur LA CORDÉE nous propose, pour 2011, deux croisières maritimes :

- **Les Joyaux de la Baltique** (14 jours, du 2 au 15 juin 2011),
- **Les Fjords de Norvège** (9 jours, du 15 au 23 juin 2011).

Des pré-inscriptions étant nécessaires très rapidement (si possible avant la fin juin 2010), cette annonce de voyages a été diffusée uniquement aux adhérents ayant participé à un voyage organisé par l'AAEIP au cours des 5 dernières années et à tous ceux qui disposent d'une adresse électronique.

Cependant, il est possible que des places soient encore disponibles. Les personnes intéressées par l'une ou l'autre de ces croisières sont priées de se faire connaître auprès du secrétariat de l'AAEIP pour en recevoir le programme et le bulletin d'inscription. Les inscriptions, obligatoirement accompagnées d'un acompte de 200 € / personne, sont prises par ordre d'arrivée.

Indépendamment, d'autres propositions de voyages sont à l'étude et vous seront soumises, dès finalisation, et autant que possible avant le 1^{er} octobre.

3.4. ADRESSES ÉLECTRONIQUES

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

**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.

4. LE CARNET DE L'AAEIP

4.1. DISTINCTION

Le Docteur **Yvon MESLIER**, Médecin en Chef (cours IP 1990 et 1991), a été nommé au grade de Chevalier de la Légion d'honneur (Journal Officiel du 2 mai 2010).

L'AAEIP est heureuse d'adresser ses plus chaleureuses félicitations au Dr Meslier.

4.2. ILS NOUS ONT QUITTÉS

● Monsieur **Pierre SLIZÉWICZ**, Docteur en pharmacie (cours IP 1951-1952), décédé le 7 mars 2010,

● Le Professeur **Alain BUSSARD**, né le 26 mai 1917, est décédé le 15 mars 2010 à l'âge de 92 ans.

Alain Bussard commença sa carrière scientifique en 1943 comme stagiaire de recherche CNRS chez le Professeur Robert Courrier au Collège de France, puis en 1945, il vint à l'Institut Pasteur chez le Professeur Pierre Grabar afin d'y préparer un doctorat ès sciences. Depuis lors, il fit toute sa carrière à l'Institut Pasteur où il obtint sa thèse en 1950. Chef de laboratoire dans le service de Jacques Monod, il travailla avec Pierre Grabar et Jacques Oudin, les pionniers de l'immunochimie française. Nommé directeur de recherche au CNRS, il fut le chef du service d'Immunologie Cellulaire de 1963 à 1985, date de son départ à la retraite. Ses travaux ont porté essentiellement sur l'étude de la sécrétion d'anticorps par les cellules B, notamment celles de la cavité péritonéale de souris, aux caractéristiques morphologiques, tissulaires, ontogéniques, fonctionnelles et phénotypiques particulières, travaux qui ont contribué à revoir la classification et le développement des lignées de cellules B.

Son laboratoire a été le premier à avoir utilisé, à l'Institut Pasteur, la technique de production d'hybridomes sécrétant d'anticorps monoclonaux à partir de ces cellules B péritonéales de souris non intentionnellement immunisées, ouvrant le champ de l'étude des autoanticorps naturels, sujet d'importance dans les années 80-90. D'un esprit éclairé, aussi bien scientifique que philosophique, Alain Bussard a été un acteur essentiel dans le développement de l'immunologie pasteurienne, française et internationale, que ce soit à la

Société Française d'Immunologie dont il a été le troisième président, à l'Union Internationale des Sociétés d'Immunologie (IUIS) et à la Fédération Européenne des Sociétés d'Immunologie (EFIS) dont il a été le premier président. Il fut également expert (immunologie) auprès de l'OMS, éditeur de la revue "*Immunochemistry*" (actuellement "*Molecular Immunology*") et fondateur de "*Immunology Letters*". Jusqu'à la fin de sa vie il est resté attentif aux progrès de la science. Ses dernières contributions sont d'ordre épistémologique.



Professeur Alain Bussard.
(Coll. Morgane Le Brun)

Le Professeur Bussard était médaillé de la Résistance et décoré de la Croix de Guerre. Il était Professeur honoraire à l'Institut Pasteur, membre de l'EMBO (*European Molecular Biology Organization*) et membre de l'Académie Royale de Médecine de Belgique.

Le Professeur Bussard a été un membre très fidèle de l'AAEIP. Il a prononcé plusieurs conférences et rédigé de nombreux articles pour le Bulletin. Quelques mois avant sa disparition il avait encore proposé au comité de lecture un projet d'article : "La bioéthique n'existe pas", dans lequel il émettait l'hypothèse que le décalage entre l'intégration des nouvelles connaissances au niveau philosophique et la croissance technologique, principalement en biologie et médecine, fausse la distinction "bon" / "mauvais", transformant le débat en une distinction, déstabilisante pour la société, entre "bon" et "possible". Alain Bussard concluait gravement que ce décalage nous place devant une crise majeure de civilisation.

Pascal PONCET
Département "Infections et Épidémiologie"
*Institut Pasteur*⁴

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

⁴ Laboratoire Sciences Analytiques, Bioanalytiques et Miniaturisation
Groupe Allergie et Environnement
Ecole Supérieure de Physique Chimie Industrielles
10 rue Vauquelin, 75005 PARIS. Tél. : 0033 (0)1 40 79 46 68 ou 47 81 ; téléc. : 0033 (0)1 40 79 46 54

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

I. ENSEIGNEMENT

1.1. POLES THÉMATIQUES DES ENSEIGNEMENTS – ANNÉE UNIVERSITAIRE 2010 – 2011

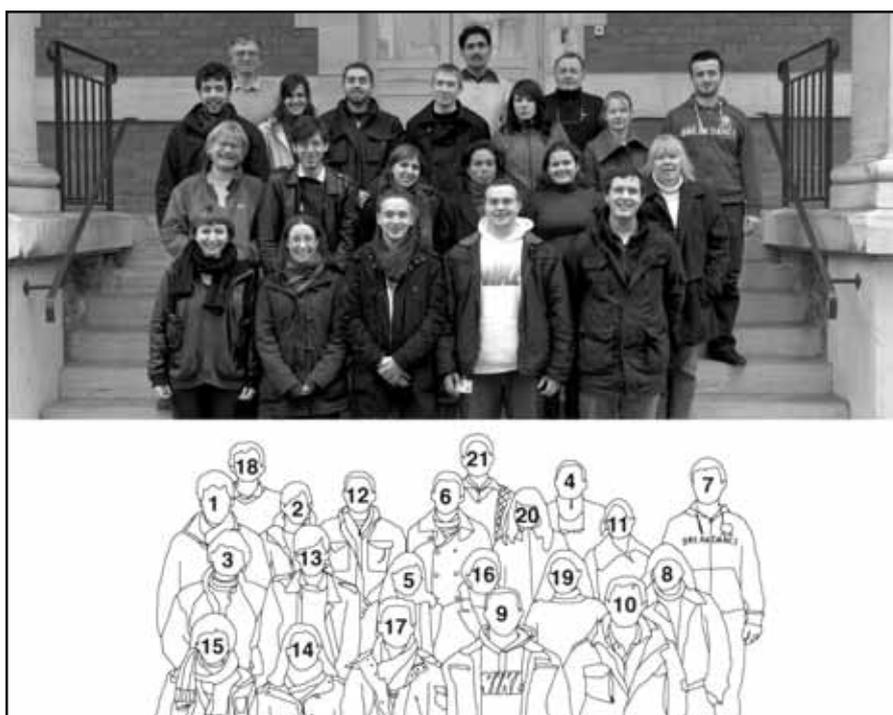
PÔLES	COURS	DIRECTEURS	Nb d' HEURES	DATES
Mécanismes du Vivant	Analyse des génomes	<ul style="list-style-type: none"> Pr. B. Dujon Drs O. Ozier-Kalogeropoulos & L. Frangeul 	224	28/10 – 17/12/2010
	Biochimie des protéines	<ul style="list-style-type: none"> Drs JM. Betton A. Chaffotte & T. Rose 	175	10/01 – 18/02/2011
	Biologie moléculaire de la cellule (<i>en anglais</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Drs R. Bruzzone Ph. Chavrier & C. Zurzolo 	161	10/01 – 11/02/2011
	Développement et plasticité du système nerveux (<i>en anglais</i>)	<ul style="list-style-type: none"> Pr. A. Trembleau Drs PM. Lledo & S. Harroch 	151	13/09 – 15/10/2010
	Génétique cellulaire et moléculaire	<ul style="list-style-type: none"> Pr. T. Bourgeron & Dr B. Arcangioli 	240	2/11 – 17/12/2010
	Génétique de la souris	<ul style="list-style-type: none"> Pr. JL Panthier & Dr X. Montagutelli 	180	10/01 – 15/02/2011
	Immunologie approfondie	<ul style="list-style-type: none"> Drs A. Alcover & F. Huetz 	256	2/11/2010 – 07/01/2011
	Rôles multiples de l'ARN	<ul style="list-style-type: none"> Pr. Y. Andéol & Dr M. Fromont-Racine 	60	21/02 – 4/03/2011
Biologie des Microorganismes	Bactériologie médicale	<ul style="list-style-type: none"> Pr. A. Philippon & Dr P. Trieu-Cuot 	280	21/03 – 13/05/2011
	Microbiologie générale	<ul style="list-style-type: none"> Drs C. Le Bouguéneec & O. Dussurget 	330	01/09 – 08/11/2010
	Outils moléculaires et épidémiologie de la tuberculose	<ul style="list-style-type: none"> Dr MC. Gutierrez & I. Toutain-Filliol 	100	16/05 – 27/05/2011
	Virologie fondamentale	<ul style="list-style-type: none"> Drs N. Tordo, PE. Ceccaldi & JP. Vartanian 	257	01/09 – 10/11/2010
	Virologie systématique	<ul style="list-style-type: none"> Drs A. Gessain, JC. Manuguerra & P. Pineau 	395	Prochain cours en 2011-2012 ; dispensé un an sur deux
Epidémiologie et Santé publique	Analyse des données avec STATA 1) Introduction 2) Régression logistique 3) Analyse de survie	<ul style="list-style-type: none"> Drs A. Fontanet & Y. Madec, MS. Béchet & ML. Chartier 	30 par session	1) 6/12 – 10/12/2010 2) 13/12 – 17/12/2010 3) 11/04 – 15/04/2011
	Arthropodes vecteurs et santé humaine	<ul style="list-style-type: none"> Pr. P. Reiter & Dr V. Robert 	307	26/04 – 24/06/2011
	Circulation des agents infectieux & maîtrise du risque	<ul style="list-style-type: none"> Drs A. Gessain & M. Savey 	168	10/01 – 11/02/2011
	Création et gestion de bases de données sous Microsoft Access et Epidata	<ul style="list-style-type: none"> Dr A. Fontanet 	30	14/02 – 18/02/2011

Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales	<ul style="list-style-type: none"> • Dr. A. Fontanet & • Mme M. Vray 	120	28/02 – 25/03/2011
Génétique humaine et maladies infectieuses	<ul style="list-style-type: none"> • Drs L. Abel & • L. Quintana-Murci 	30	21/02 – 25/02/2011
Introduction à l'épidémiologie et aux biostatistiques	<ul style="list-style-type: none"> • Dr A. Fontanet & • Mme M. Vray 	30	21/02 – 25/02/2011
Modélisation des maladies infectieuses (<i>en anglais</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Pr. PY. Boëlle & • Dr R. Breban 	100	28/03 – 08/04/2011
Recherche sur la personne et éthique appliquée	<ul style="list-style-type: none"> • Drs C. Delval & • I. Callies 	120	06/06 – 17/06/2011
Surveillance, alerte et investigation des épidémies	<ul style="list-style-type: none"> • Drs JC. Desenclos & • JB Meynard 	63	Prochain cours en 2011-2012 ; dispensé un an sur deux
Sécurité sanitaire des aliments et analyse de risque	<ul style="list-style-type: none"> • Drs JC. Augustin & • R. Pouillot 	100	Prochain cours en 2011-2012 ; dispensé un an sur deux
Sécurité transfusionnelle infectieuse	<ul style="list-style-type: none"> • Prs. JJ. Lefrère & • EL. Murphy 	80	09/05 – 20/05/2011
Vaccinologie (<i>en anglais</i>)	<ul style="list-style-type: none"> • Drs A. Phalipon & • F. Tangy 	170	28/02 – 01/04/2011
Zoonoses	<ul style="list-style-type: none"> • Drs HJ. Boulouis, • N. Tordo & • M. Savey 	140	Session 1 : 11/04 – 22/04/2011 Session 2 : 26/04 – 06/05/2011

1.2. LES ÉLÈVES

■ Cours «Biochimie des protéines»

- 11 janvier - 12 février 2010 -



1. ALGRET Romain
2. ALVAREZ Clarissa Este
3. BETTON Jean-Michel (IP)
4. CHAFFOTTE Alain (IP)
5. CORVO Ileana
6. DELACOUR Quentin
7. ERKER Yigit
8. FAYOLLE Corinne (IP)
9. FAYOLLE Cyril
10. FOURNIER Jean-Baptiste
11. GERARDIN Magali (IP)
12. HATEM Elie
13. HUON de KERMADEC Yann
14. LE BAS Audrey
15. MASSON Vanessa
16. RAJERISON ép. RAMAMONJISOA Minoarisoa
17. RAOUL des ESSARTS Yannick
18. ROSE Thierry (IP)
19. de SOUZA Alessandra
20. TAMARIT Blanche
21. ZAHID Muhammad

■ Cours «Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque»
(Pôle d'enseignement Epidémiologie et Santé publique - EPI)

- 11 janvier - 12 février 2010 -



1. COURMARCEL Fabienne
(Secrétaire du pôle)
2. SABATIER Laure
3. CANNET Arnaud
4. GESSAIN Antoine
(Co-directeur du cours)
5. NGOAGOUNI Carine
6. MELLOUK Nora
7. VELAYANDON Audrey
8. LEYMARIE Olivier
9. FERRY Laure
10. GUILLON Annabel
11. BROUSTAL Oriane
12. BAH Boubacar
13. HOUIN René *(Co-directeur du cours)*
14. VIAL-DUPUY Amandine
15. ANDRIAMANDIMBY Soa Fy
16. BOUHLASSI Eva
17. TEOULE François
18. PHILIPPON Alain *(Conférencier)*
19. WOERTHER Paul-Louis
20. MACHERAS Edouard
21. CHESNAIS Cédric
22. BELLET Camille
23. HERRANT Magali
24. BURDET Sarah

Absent de la photographie :
SAVEY Marc *(Co-directeur du cours)*

■ Cours «Génétique de la souris»

- 11 janvier - 16 février 2010 -



1. ALMOUSSA Murielle *(IP)*
2. APRA Caroline
3. BECUWE Michel
4. DOMINGUES Mélanie
(France/Portugal)
5. DORARD Coralie
6. DUPUIS Marie-Capucine
7. ESTEVES Typhaine
8. FEUERSTEIN Prisca
9. GATTOLLIAT Charles-Henry
10. HATIN Isabelle*
(UMR C8621 – Université Paris-Sud)
11. LEBLANC Charlotte
12. LORIOT Céline
13. MESSALI Nassima *(Algérie)*
14. MONTAGUTELLI Xavier *(IP)*
15. NUGUES Viviane *(IP)*
16. PANTHIER Jean-Jacques *(IP)*
17. RENAUDIN Xavier
18. ROUAHI Myriam
19. ROUSSET Jean-Pierre*
(UMR C8621 – Université Paris-Sud)
20. TOUZOT Audrey

*Enseignants

■ Cours «Rôles multiples de l'ARN»

- 15 - 26 février 2010 -



1. APPOLAIRE Alexandre
2. BALLOUCHE Mathieu
3. BIZARRO Jonathan
4. BRIDIER Antoine
5. CIBOT Camille
6. DIOP Gora (*Sénégal*)
7. DOUX MOULINEUF Vincent
8. FILLIAS Clément (*absent de la photo*)
9. FLUSIN Olivier
10. FROMONT-RACINE Micheline (*IP*)
11. GELOT Camille
12. KABUKA Yassa (*absente de la photo*)
13. KALOGEROPOULOS Odile (*IP*)
14. NASSER Amin (*Brésil / Liban*)
15. NEIL Helen (*IP*)
16. ORPHON Idil (*Turquie*)
17. PERIC Delphine
18. RIAH Vassila (*Algérie*)
19. ROCANCOURT Murielle (*IP*)
20. SINTUREL Flore
21. THEBAULT Caroline
22. TORCHET Claire***

***Enseignante

■ Cours «Génétique humaine et maladies infectieuses»
(Pôle d'enseignement Epidémiologie et Santé publique -EPI)

- 22 - 26 février 2010 -



1. COURMARCEL Fabienne*
2. BARBIER Vincent
3. ABEL Laurent**
4. QUINTANA-MURCI Lluís**
5. HENRY Benoît
6. FONROSE Xavier
7. DORARD Coralie
8. RENAUDIN Xavier
9. GILARDIN Laurent
10. BROUSTAL Oriane
11. MOURIN Gisèle
12. ANDRIAMAMBIMBY Soa Fy
13. LANDIRES Ivan
14. BOULME Florence
15. TOFAILI Mona
16. CHAUCHARD Maria
17. DELACOUR Hervé
18. CHESNAIS Cédric
19. VIAL-DUPUY Amandine
20. SZALAT Raphaël
21. BAH Boubacar
22. LE GUEN Tanguy
23. GATTOLLIAT Charles-Henry
24. DANIOUX Chloé
25. KOURA Kobto Ghislain

Absente de la photographie :
HERRANT Magali

* Secrétaire de l'Ecole Pasteurienne
d'infectiologie

** Co-directeurs du cours

■ **Cours «Sécurité sanitaire des aliments et analyse de risque»
(Pôle d'enseignement Epidémiologie et Santé publique -EPI)**

- 15 - 26 mars 2010 -



1. RODRIGUES Ana Lucia
2. VIAL Gaëlle
3. SOUILLARD Rozenn
4. COURMARCEL Fabienne*
5. LAKHSSASSI COHEN Nozha
6. RAUDE Jocelyn
(Conférencier)
7. ALLAIN Virginie
8. SALAUN HUNEAU Adeline
9. GUINEBRETIERE Maryse
10. RICHOUX Bruno
11. ANDRIAMANDIMBY Soa Fy
12. POUILLOT Régis**
13. HERRANT Magali
14. BURDET Sarah
15. VIAL DUPUY Amandine
16. BONIFACE-GUIRAUD Audrey
17. HIRARDOT Xavier
18. AUGUSTIN Jean-Christophe**

* Secrétaire de l'Ecole Pasteurienne
d'infectiologie

** Co-directeurs du cours

2. RECHERCHE¹

2. 1. DES CELLULES SOUCHES SUR MESURE POUR TRAITER LES LEUCÉMIES ?

Des chercheurs de l'Institut Pasteur (IP) et du CNRS viennent de déterminer comment naissent les cellules souches hématopoïétiques (CSH), à l'origine de toutes les cellules sanguines et immunitaires de l'organisme. Grâce à une technologie d'imagerie en temps réel sur l'embryon de poisson-zèbre, ils ont observé que ces cellules souches se formaient à partir des cellules de la paroi de l'aorte, l'artère centrale de l'embryon. Ces travaux restent encore très fondamentaux, mais laissent envisager la possibilité de régénérer des CSH humaines en laboratoire à partir de biopsies de vaisseaux sanguins. Ils constitueraient alors un espoir pour le traitement de patients atteints de leucémie, dont les cellules hématopoïétiques doivent être remplacées après chimiothérapie ou radiothérapie. Site : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003r-06p/> (BIP 19/02/2010).

2.2. LE PARASITE *P. VIVAX* INFECTE DES POPULATIONS CONSIDÉRÉES JUSQU'À PRÉSENT COMME RÉSISTANTES

Des chercheurs viennent de montrer que le parasite *Plasmodium vivax*, l'un des principaux agents du paludisme à côté de *Plasmodium falciparum*, s'avère capable d'infecter des populations considérées jusqu'à présent comme naturellement protégées du fait de leur groupe sanguin (individus porteurs du gène Duffy) ou d'une anomalie de l'hémoglobine (thalassémies). Cette découverte remet en cause certaines stratégies de vaccination. Elle alerte en outre sur la possibilité d'une progression du parasite *P. vivax* dans des régions du monde d'où il est actuellement absent. Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une collaboration internationale, impliquant des équipes malgaches (IP de Madagascar - Service de Lutte contre le Paludisme,

¹ Les lecteurs intéressés par plus de détails concernant une annonce de cette rubrique peuvent faire la demande à notre secrétariat du communiqué de presse publié dans le Bulletin d'Information de l'Institut Pasteur (BIP).

ministère de la Santé), françaises (IP Paris, unité associée au CNRS, Institut National de la Transfusion Sanguine, unité associée à l'Inserm) et américaines (Université de Cleveland aux Etats-Unis). Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003t-0cm/> (BIP 19/03/2010).

2.3. PALUDISME DE LA FEMME ENCEINTE : UNE PREMIÈRE ÉTAPE VERS UNE NOUVELLE APPROCHE VACCINALE

En parvenant à exprimer la protéine qui permet l'adhésion au placenta des globules rouges parasités par *Plasmodium falciparum* et à décrypter ses mécanismes moléculaires, des chercheurs du CNRS et de l'IP viennent de franchir une première étape vers l'élaboration d'un vaccin contre le paludisme gestationnel. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003t-000/> (BIP 26/03/2010).

3. RESEAU INTERNATIONAL DES INSTITUTS PASTEUR (RIPP)

3.1. NOMINATION À LA DIRECTION DE L'IP DE SHANGHAÏ

Ralf Altmeyer a été nommé directeur général de l'IP de Shanghai le 8 février 2010. Il succède à Vincent Deubel, qui a pris la direction de l'IP du Cambodge.

Chercheur en virologie à l'IP à Paris, Ralf Altmeyer a occupé le poste de directeur général du Centre de Recherche "Université de Hong Kong – Pasteur" de 2003 à 2006. Les activités de l'IP de Shanghai sont focalisées sur les maladies infectieuses les plus présentes en Asie et notamment en Chine (maladies respiratoires, VIH/Sida, hépatites et encéphalites) (BIP 12/02/2010).

3.2. PREMIER CONSEIL D'ADMINISTRATION DE LA FONDATION IP DE DAKAR

L'IP de Dakar est devenu une fondation privée de droit sénégalais (BIP 2/10/2009 : http://webcampus.pasteur.fr/jcms/c_198914/bip-1-hebdomadaire-2-octobre-2009). Le premier Conseil de cette fondation s'est tenu le 19 mars 2010 en présence d'Alice Dautry, directrice générale de l'IP Paris. **Andy Asamoah** a été élu à l'unanimité président du Conseil de la fondation. Avocat d'origine ghanéenne, il a occupé pendant 30 ans des postes de responsabilité au sein de l'OMS (BIP 26/03/2010).

4. PRIX

4.1. « GRAND PRIX JEAN HAMBURGER DE MÉDECINE ET DE LA RECHERCHE MÉDICALE DE LA VILLE DE PARIS »

Afin de favoriser la recherche médicale et d'encourager les jeunes chercheurs qui y contribuent, le Conseil de Paris a créé en 2004 le «Grand Prix Jean Hamburger de médecine et de la recherche médicale de la Ville de Paris». Ce prix a été attribué, le 10 février 2010, à **Marc Lecuit**, responsable du G5 "Microorganismes et barrières de l'hôte", pour l'ensemble de ses travaux (BIP 12/02/2010).

4.2. PRIX L'ORÉAL-UNESCO POUR LES FEMMES ET LA SCIENCE

Le 4 mars avait lieu la remise du 12^{ème} Prix l'Oréal-UNESCO "pour les femmes et la science". Chaque année, cinq femmes scientifiques émérites, une par continent, sont mises à

l'honneur. Cette année, le **Pr Anne Dejean-Assémat**, responsable de l'unité de recherche "Organisation nucléaire et oncogène" a été distinguée pour ses travaux sur la leucémie et le cancer du foie, au titre du continent européen (BIP 05/03/2010).

4.3. PRIX GEORGES, JACQUES ET ELIAS CANETTI 2010

Caroline Demangel, de l'unité de «Pathogénomique mycobactérienne intégrée», est la 5^e lauréate du Prix Georges, Jacques et Elias Canetti. Créé en hommage à Georges Canetti, chercheur puis Professeur de l'IP (1938-1971) qui consacra ses travaux à l'étude de la tuberculose, ce prix est réservé à des chercheurs pasteurien dont la recherche est orientée vers cette maladie. Il a été remis le 24 mars 2010 à l'occasion de la journée mondiale de lutte contre la tuberculose. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003u-00r/> (BIP 26/03/2010).

5. NOMINATION

FRANÇOISE BARRÉ-SINOUSI PRÉSIDENTE D'HONNEUR DES INSTITUTS PASTEUR DANS LE MONDE

Françoise Barré-Sinoussi a accepté la présidence d'honneur du réseau des Instituts Pasteur dans le monde. C'est

un immense honneur pour l'IP et pour tous les instituts de ce réseau unique. Françoise Barré-Sinoussi apporte ainsi une contribution majeure pour soutenir l'activité mondiale de l'IP, développer les collaborations et faire naître de nouveaux partenariats (BIP 19/02/2010).

6. PUBLICATION

PARUTION DE LA LETTRE DE L'INSTITUT PASTEUR (LIP) N°68

Ce trimestre, le journal dédié aux donateurs de l'IP, consacre son dossier à l'allergie. Côté RIIP, il propose un

focus sur l'IP de Corée du Sud, tandis qu'Alexandre Yersin est mis à l'honneur dans le chapitre « Histoire des Pasteuriens ».

Contact : Évelyne Aubin (evelyne.aubin@pasteur.fr) (BIP 26/02/2010).

7. MÉCÉNAT

CAMPAGNES DE L'INSTITUT PASTEUR À DESTINATION DES GRANDS DONATEURS

Depuis 2008, tout contribuable assujéti à l'impôt de solidarité sur la fortune (ISF) peut déduire de cet impôt 75 %

d'un don effectué à un établissement de recherche à but non lucratif. Cette annonce est diffusée par l'IP dans quelques titres de la presse patrimoniale et financière pour inciter au don «ISF» Institut Pasteur.

8. CONFÉRENCE

La première conférence de l'*European research institute for integrated cellular pathology* (ERI-ICP) intitulée «*Integrated Cellular Pathology: Death, Danger and Degeneration*» s'est tenue à l'IP, les 22 et 23 avril. L'objectif premier d'ERI-ICP, institut de recherche virtuel, est de

promouvoir la recherche en biologie cellulaire appliquée aux principales maladies humaines, et notamment les maladies neurodégénératives, infectieuses et les cancers. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000031-02/>

9. DIVERS

9.1. BT PHARMA LÈVE 13,1 MILLIONS D'EUROS ET CHANGE SON NOM POUR GENTICEL

BT Pharma, start-up de l'IP, est une société biopharmaceutique qui développe des immunothérapies innovantes pour prévenir les cancers causés par le virus du papillome humain (HPV). Elle a annoncé le 9 mars 2010 avoir réalisé une nouvelle levée de fonds de 13,1 millions d'euros. À l'occasion de cette étape importante dans son développement, la société change de nom et devient **Gentice**. Ce tour de financement a été mené par *AGF Private Equity* et a vu l'entrée de trois nouveaux investisseurs dans le capital de la société, l'IRDI (Institut Régional de Développement Industriel), *Amundi Private Equity Funds* et le fonds InnoBio, géré par CDC Entreprises, dans le cadre du programme FSI (Fonds stratégique d'investissement). Les investisseurs historiques, comme *Edmond de Rothschild Investment Partners* (EdRIP), ont également pris part à ce tour de table. Sites web : http://www.gentice.com/automne_modules_files/news/public/r19_f5_100308_Funding_name_change_FR_V4_baseline.pdf (BIP 13/03/2010).

- ImageStreamX (Amnis - <http://www.amnis.com/image-stream.html>). L'accès à ce cytomètre en flux de nouvelle génération est limité aux membres du CIH. Toutefois, il est possible d'obtenir l'adhésion pour 3, 6 ou 12 mois.

- BioMark (Fluidigm - <http://www.fluidigm.com/products/biomark-main.html>). Ce système permet l'analyse de l'expression des gènes dans des cellules individuelles. Son accès est ouvert à tous (avec adhésion au CIH ou pas).

Par ailleurs, la plate-forme technologique du CIH, dans le cadre de la démarche Qualité de l'Imagopole, a obtenu la certification Qualité ISO 9001 en janvier 2010. Renseignements : Milena Hasan (milena.hasan@pasteur.fr) (BIP 13/03/2010).

9.2. NOUVEAUTÉS PROPOSÉES PAR LE CENTRE D'IMMUNOLOGIE HUMAINE

Le Centre d'Immunologie humaine (CIH) vient d'acquérir deux nouvelles machines dans le laboratoire P2+.

9.3. NOUVEAU SITE WEB D'INFORMATION SUR LE CANCER DU COL DE L'UTÉRUS

Le Centre National de Référence des papillomavirus humains lance son nouveau site d'information sur les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus. Ce site ouvert au grand public permet de trouver les réponses aux questions que l'on peut se poser sur ces infections et les moyens de se protéger. Site web : <http://www.info-hpv.fr> (BIP 19/03/2010).

INFORMATIONS

I. CONGRÈS¹

————— **Juillet 2011** —————

☐ 16 – 20 juillet à Minneapolis, Minesota (Etats-Unis d'Amérique) :

The American Society for Virology 30th Annual Scientific Meeting

→ Tél. (419) 383-5173, téléc. (419) 383-2881 ; courriel : asv@asv.org (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, (4), 2009)

2. FORMATION

● **CNRS FORMATION**

→ Bâtiment 31, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex. Tél. 01 69 82 44 55, téléc. 01 69 82 44 89 ; Site web : <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr/> (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, (4), 2009)

☐ *Septembre à Paris* : **Analyse bio-informatique des séquences nucléiques et protéiques**

☐ *Octobre à Toulouse* : **La microscopie de fluorescence : bases et nouveautés**

☐ *Octobre à Solaize* : **Assurance qualité dans les laboratoires d'analyse ou d'essai**

☐ *Décembre 2010 à Paris* : **Bio-informatique : perfectionnement dans la recherche de similitudes entre séquences et identification de caractéristiques biologiques**

Stage à la carte : **Assurance qualité dans les laboratoires d'analyse et d'essai**

3. SALON

Les Journées internationales de Biologie auront lieu les 2, 3, 4 et 5 novembre 2010 au CNIT de Paris-La Défense.

Le thème du congrès scientifique sera «**Santé & Environnement : enjeux & défis de la Biologie**».

Site web : www.jib-sdbio.fr

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

LIVRES

I. NOS LECTURES

❑ DU VRAI, DU BEAU, DU BIEN, UNE NOUVELLE APPROCHE NEURONALE

Jean-Pierre CHANGEUX

Ed. Odile Jacob, 2008. ISBN 978-2-7381-1904-9, 29 euros

Cet ouvrage reprend l'essentiel de trois décennies de cours de Jean-Pierre Changeux au Collège de France. Ces cycles de conférences s'illustrèrent par leur *pluridisciplinité*¹, de la neurobiologie à l'histoire et à la culture humaine.

Cette saga de l'évolution de l'homme se présente en quatre parties avec plusieurs chapitres chacune.

La première partie s'intitule «A la découverte du Nouveau Monde». Ce nouveau monde, c'est celui de la neuroscience qui modifie la perception que l'homme a de lui-même, de son origine, de son évolution depuis les premiers temps de son apparition sur terre.

La deuxième partie traite essentiellement de la conscience, du langage comme véhicule social de la raison et des émotions, et des empreintes cérébrales de l'écriture, invention relativement récente de l'homme : environ 3.500 ans avant notre ère.

La troisième partie étudie la génétique de la morphologie et de la biologie du cerveau qui permet de construire une science unifiée de l'esprit ; des phénomènes tel que l'apprentissage qui ont une évidence psychique chez l'homme et peuvent trouver leur base dans des mécanismes moléculaires très subtils.

Dans la quatrième et dernière partie, l'auteur relate l'épopée de ses découvertes sur la «biologie moléculaire du cerveau» : le concept de protéines allostériques et de leur implication aux récepteurs des neurotransmetteurs puis l'identification du récepteur nicotinique de l'acétylcholine, la découverte de son organisation moléculaire, la structure du site d'attache de la l'acétylcholine et la démonstration des transits allostériques.

De plus, l'origine du concept de modulateur allostérique et son importance en pharmacologie et la contribution du récepteur nicotinique dans la morphogenèse des protéines neuromusculaires ont fait l'objet de nombreuses publications.

Plus tard, le récepteur nicotinique a été le sujet d'importantes recherches pour atteindre un très haut niveau de la connaissance de l'organisation du cerveau, de la contribution des récepteurs nicotiniques à l'action de la nicotine sur la mémoire et la conscience.

Le beau : regroupe les activités esthétiques sous forme d'une communication inter-subjective impliquant les émotions en harmonie avec la raison et renforçant le lien social.

Le bien : normalité éthique à la recherche d'une vie heureuse de l'individu avec les autres dans le groupe social, encadré par des normes rationnelles avec progrès des conditions de vie.

Le vrai : c'est la raison de la recherche scientifique à la poursuite de vérités objectives rationnelles, universelles et cumulatives avec une constante remise en question, pour le progrès de la connaissance. Ce livre n'est pas uniquement destiné aux spécialistes de la neuroscience, mais à tous ceux qui s'intéressent à l'évolution et à l'histoire de l'homme. Par l'immense culture générale de l'auteur, cet ouvrage apportera à chacun selon ses centres d'intérêt particuliers (les arts, la philosophie et la médecine...), une richesse d'informations et des sujets de réflexion exceptionnels.

Monique THIBON

❑ UNE HISTOIRE DE LA RÉSISTANCE AUX ANTIBIOTIQUES – À PROPOS DE SIX BACTÉRIES

Y. MICHEL-BRIAND

L'Harmattan éd. 2009. 360 p.

Yvon Michel-Briand vient de publier un livre qui n'a pas son équivalent : l'histoire de la résistance aux antibiotiques, une histoire qu'il a centrée sur six bactéries, chacune d'entre elles représentant un type particulier de mécanisme de résistance.

Après un chapitre introductif, rappelant les mécanismes biochimiques et les mécanismes génétiques de la résistance bactérienne, où est développé le rôle des plasmides, transposons, intégrons et superintégrons (143 références), le deuxième chapitre traite de l'apparition de la résistance en milieu communautaire. Il prend l'exemple de la résistance du pneumocoque à la pénicilline, apparue en 1977, dont le mécanisme dépend d'une mutation de cible (les protéines liant la pénicilline). Plusieurs exemples montrent que cette résistance est favorisée par la consommation mal contrôlée d'antibiotiques. Un des moyens pour limiter cette consommation, donc la résistance, est la vaccination (142 références). Le troisième chapitre expose la résistance en milieu hospitalier, avec comme exemple la résistance du staphylocoque à la pénicilline et à la méticilline. La résistance du staphylocoque à la pénicilline est apparue la première (1945) et provient d'une pénicillinase dont le gène est situé sur un plasmide. La méticilline fut le premier antibiotique échappant à la pénicillinase, mais elle-même devint inefficace (les premières observations datent de 1962), par suite de l'apparition d'une cible bactérienne insensible à l'antibiotique. La diffusion des staphylocoques résistants à la méticilline est importante chez les sujets hospitalisés et s'étend maintenant aussi à la communauté. Si la limitation de l'antibiothérapie est un facteur essentiel pour limiter l'apparition de ces souches, les règles d'hygiène (lavage des mains) sont tout aussi importantes pour limiter la diffusion. La résistance du staphylocoque à la vancomycine, qui peut être dramatique, est encore limitée (246 références). Le chapitre quatre traite de la résistance des entérocoques à la vancomycine où l'alimentation animale a été, un temps, impliquée. La résistance est d'abord apparue en Europe (1986), chez des sujets n'ayant jamais reçu cet antibiotique, mais en contact avec des animaux ayant reçu un antibiotique voisin, l'avoparcine.

¹ Expression adoptée par l'auteur

L'interdiction d'utiliser ce composé cantonne la résistance à des souches hospitalières qui modifient la cible de l'antibiotique par une enzyme dont le gène est situé sur un transposon, lui-même situé sur un plasmide (122 références). Le chapitre cinq concerne la résistance des entérobactéries aux dernières bêta-lactamines par des bêta-lactamases à spectre étendu. Cette résistance, apparue en milieu hospitalier, a tendance à s'étendre en milieu communautaire. Elle est le type même de la résistance par sélection de mutants. A partir de la première enzyme TEM détectée en 1963, se sont développés des enzymes mutants hydrolysant les antibiotiques les plus récents puis d'autres enzymes vinrent se joindre à cette première filiation. De plus, si des enzymes plasmidiques proviennent de gènes chromosomiques, inversement les gènes des enzymes en situation chromosomique, glissent sur des plasmides, éventualité fâcheuse, car favorisant la diffusion de la résistance (139 références). Le chapitre six traite d'un mécanisme de résistance dont le rôle n'a été réellement pris en considération qu'en 1993: la résistance par efflux, en prenant l'exemple du bacille pyocyanique. Ce mécanisme n'est souvent pas le seul porté par les bactéries, mais il permet d'expliquer des multirésistances de bas niveau (104 références). Le chapitre sept traite de la multirésistance du bacille de Koch. Le traitement de la tuberculose exige l'administration simultanée de trois à quatre antibiotiques. Par suite de traitements mal conduits, les souches sont devenues

résistantes à plusieurs, parfois à quatre ou cinq antibiotiques (souches extrêmement résistantes XDR). La situation des patients est encore plus dramatique s'ils sont atteints d'une infection par le VIH (181 références).

Dans sa conclusion, Y. Michel-Briand constate que nous n'avons pas été assez rigoureux dans l'utilisation des antibiotiques. Cependant, les résistances existeront toujours, elles font partie de toute vie ; les maladies infectieuses seront toujours présentes (réémergence), il faut donc contrôler très activement l'utilisation des antibiotiques et développer de nouvelles molécules ainsi que la prévention, en particulier, la vaccination.

Ce livre, très complet, met bien en évidence les facteurs, tant humains que microbiologiques, qui concourent à l'apparition de la résistance dont la maîtrise est indispensable.

La rédaction de Y. Michel-Briand est très agréable, les notions les plus récentes sont exposées avec simplicité et clarté et toujours étayées par des références bibliographiques et les cinquante-trois figures, la plupart effectuées par l'auteur, concourent à la facilité d'accès du texte.

Cet ouvrage est destiné à un large public impliqué dans les problèmes de santé, étudiants, biologistes, vétérinaires, pharmaciens, médecins.

**Communication du Professeur Léon LE MINOR
à l'Académie Nationale de Médecine, le 16 mars 2010**

2. PARUTIONS RÉCENTES

❑ DRÔLES D'IDÉES POUR ESPRITS CURIEUX

Maurice HUET*. 1 volume, 131 pages -L'Harmattan, éditeur, Paris 2009.

❑ LOUIS PASTEUR

Hervé BAZIN – Collection Mémoire en Images. Editions Alan Sutton, 8 rue du Dr Ramon 37540 Saint Cyr sur Loire

❑ DICTIONNAIRE DES MÉDECINS, CHIRURGIENS ET PHARMACIENS DE LA MARINE

Sous la direction de Bernard BRISOU* et de Michel SARDET. Service historique de la Défense.

❑ COMITÉ DE L'ANTIBIOGRAMME DE LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE MICROBIOLOGIE - Recommandations 2010 (Edition de janvier 2010) -

Coordonnateur : Pr. C.J. Soussy Société Française de Microbiologie éd.

❑ LEÇONS INAUGURALES DU COLLÈGE DE FRANCE. DES MICROBES ET DES HOMMES – Guerre et paix aux surfaces muqueuses -

Philippe SANSONETTI. Ed. Collège de France / Fayard. ISBN 978-2-213-64295-6. 10 €

❑ 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 €

❑ LA DÉCOUVERTE DU VIRUS DU SIDA - LA VÉRITÉ SUR « L'AFFAIRE GALLO/MONTAGNIER » -

par Maxime SCHWARTZ et Jean CASTEX
Ed. Odile Jacob, mai 2009. ISBN 978-2-7381-2288-9. 21,90 €

❑ DES VIRUS POUR COMBATTRE LES INFECTIONS – La phagothérapie : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques -

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

❑ À LA CONQUÊTE DES VIRUS

Jean-François SALUZZO, Belin-Pour la Science Ed., ISBN 978-2-7011-4952-3 19,50 €

❑ ALEXANDRE YERSIN – UN PASSE-MURAILLE (1863-1943). - Vainqueur de la peste et de la diphtérie,

explorateur des hauts plateaux d'Indochine. Suivi du récit d'exploration *Sept mois chez les Mois*, par Alexandre YERSIN Pierre LE ROUX, éditions Connaissances et Savoirs, 12 €

* Membre de notre Association

❑ **LES COMBATS DE LA VIE - MIEUX QUE GUÉRIR, PRÉVENIR -**

Luc MONTAGNIER, éditions JC Lattès, 2008, ISBN 978-2-7096-2739-9. 335 pages, 19 €

❑ **L'ANGLICANISME : SES ORIGINES, SES CONFLITS – DU SCHISME D'HENRI VIII À LA BATAILLE DE LA BOYNE -**

Par Jean-Paul MOREAU*
Ed. L'Harmattan, 2006, ISBN : 2-296-01652-9, 257 pages, 22 €

❑ **LES AVATARS DU PROTESTANTISME AUX ÉTATS-UNIS DE 1607 À 2007**

Par Jean-Paul MOREAU*
Ed. L'Harmattan, 2008, ISBN : 978-2-296-05890-3, 250 pages, 23 €

❑ **HISTOIRE DES VACCINATIONS.**

Hervé BAZIN, Ed. John Libbey- Médecine-sciences. 465 p.

❑ **HEREDITAS DIVERSITAS ET VARIATIO – Aproximacion a la historia de la genética humana en Colombia -**

Alberto GOMEZ GUTIERREZ*, PhD, Ignacio BRICENO BALCAZAR, MD, PhD, Jaime Eduardo BERNAL VELLAGAS, MD, PhD - Pontificia Universidad Javeriana, Bogota. ISBN 978-958-683-943-3.

❑ **DES MARCHES DE LA MORT AUX SCIENCES DE LA VIE**

Charles CHANY. Ed. François-Xavier de Guibert, 2004, 26 €

❑ **BALTA – Aventurier de la Peste – Professeur Marcel BALTAZARD (1908-1971) -**

Jean MAINBOURG. Préface de Jean-Michel ALONSO et Henri-Hubert MOLLARET†.
Ed. L'Harmattan, 2007, 254 p., 21,50 euros. ISBN : 978-2-296-02716-9.

❑ **DES MICROBES OU DES HOMMES – Qui va l'emporter ? -**

Maxime SCHWARTZ et François RODHAIN*. Ed. Odile Jacob, 2007. Code ISBN 978-2-7381-2048-9. 26 €

❑ **DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE EN MYCOLOGIE MÉDICALE.**

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

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
Jean-Claude KRZYWKOWSKI, Pharmacien
- Archivistes : **Alain CHIPPAUX**
Jean-Claude KRZYWKOWSKI

- 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 BARMÉ**, Docteur en médecine
- Paul T. BREY**, Docteur ès sciences
- Pr. **Philippe CRUAUD**, Docteur en pharmacie
- 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
- Jacques POIRIER**, Docteur vétérinaire
- Pr. **Alain PHILIPPON**, Docteur vétérinaire
- Daniel VIDEAU**, Docteur vétérinaire*
- Georges YAZIGI**, Docteur en médecine

B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

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

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

Claude PARSOT,
Directeur délégué à l'enseignement

François ROUGEON,
Professeur émérite à l'Institut Pasteur

----- 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/formation/AAEIP
La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

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

