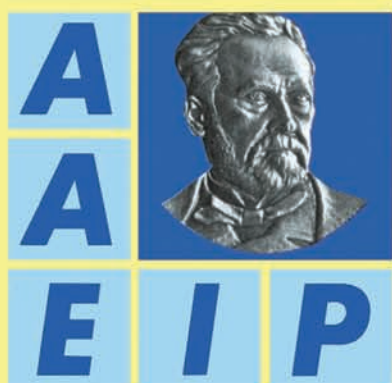

ASSOCIATION DES ANCIENS ÉLÈVES DE L'INSTITUT PASTEUR



Bulletin de l'AAEIP - 2013 - 55 - n° 217



DÉCEMBRE 2013

Vol. 55 - N° 217

CANCÉROLOGIE :

AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES (suite)

SOMMAIRE

CANCÉROLOGIE : AVANCÉES THÉRAPEUTIQUES (suite)

ÉDITORIAL

- **DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE À L'APPLICATION
THÉRAPEUTIQUE EN CANCÉROLOGIE** p. 111
Yvonne LE GARREC
- **CINQ DÉCENNIES DE MÉLANOMES MALINS CUTANÉS** p. 112
Jean-Pierre CESARINI
- **THÉRAPIE CIBLÉE ET IMMUNOTHÉRAPIE
DANS LES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES
- une révolution en marche -** p. 117
Caroline ROBERT
- **LES ACTEURS DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE,
UNE NOUVELLE CLASSE DE CIBLE THÉRAPEUTIQUE** p. 121
Christophe BLANQUART et Philippe BERTRAND

FOCUS

- **THÉRAPIE GÉNIQUE DES DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS :
HOMMAGE À ALAIN FISCHER, UN PIONNIER** p. 124
Michel DUBOS

HISTOIRE ET SOCIÉTÉ

- **RENCONTRE AVEC LES PIRATES SUR LE PLATEAU MOÏ
(VIETNAM)** p. 125
Alexandre YERSIN †

- **CRÉATION DE LA VILLE DE DALAT (VIETNAM)
- D'UNE STATION MÉTÉOROLOGIQUE À UNE
«VILLE DE LUNE DE MIEL» -** p. 128
Michel DUBOS

CORRECTION N° 216 p. 130

VIE DE L'ASSOCIATION p. 131

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR p. 132

TRIBUNE LIBRE

- **LE DOCTEUR A. P. RÉVÉREND ET LA PHTISIE
DE BOLIVAR** p. 139
Rafael Tobias BLANCO VILARIÑO
- **HOMMAGE DE LA COLOMBIE ET DU VENEZUELA
AU DOCTEUR ALEXANDRE PROSPER RÉVÉREND** p. 140
Michel DUBOS

LIVRES

- **NOS LECTURES :
Mémoires d'un enfant de Colbert** p. 141
(Jean LOUIS, analyse par Alain KAYSER)
- **PARUTIONS RÉCENTES** p. 141

**CONSEIL D'ADMINISTRATION,
BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT** p. 143

COTISATION ET ABONNEMENT 2014

Cotisation annuelle	33 euros
Abonnement au tarif préférentiel pour les membres de l'Association	47 euros
Total ¹	80 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) ; membres correspondants (50 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 4^e trimestre 2013

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

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

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

ÉDITORIAL

DE LA RECHERCHE FONDAMENTALE À L'APPLICATION THÉRAPEUTIQUE EN CANCÉROLOGIE

Yvonne LE GARREC

Avec ce deuxième Bulletin consacré à la cancérologie, nous ne pouvons pas, bien sûr, résumer toutes les avancées dans ce domaine. Les mélanomes, dont la plupart résistent à la chimiothérapie et à la radiothérapie, ont longtemps laissé les cliniciens démunis.

Jean-Pierre Cesarini fait ici une intéressante présentation de l'approche de la maladie durant les cinquante dernières années. Ce sont les observations cliniques, anatomo-pathologiques et épidémiologiques, qui ont progressivement permis d'éclairer cette pathologie et d'établir des classifications de cette atteinte dermatologique dont l'incidence ne cesse de croître.

Les radiations ultraviolettes se sont avérées majoritairement responsables de l'apparition des mélanomes en induisant des modifications en cascade de l'ADN. La recherche des altérations moléculaires a mis en évidence la mutation V600 du gène BRAF qui, bien que ce ne soit pas une signature UV, est retrouvée dans un grand pourcentage des biopsies, ouvrant la voie à une thérapie ciblée. Caroline Robert qualifie de «révolution en marche» la recherche d'autres thérapies ciblées dans la cascade des événements déviés en aval de la mutation du gène BRAF, afin de pallier certaines toxicités et résistances actuellement observées.

Le recours à l'immunothérapie paraît porteur d'espoir pour des tumeurs considérées comme très antigéniques. Caroline Robert développe les mécanismes d'action de deux

anticorps qui modulent différemment les réponses des lymphocytes, avec des résultats encourageants.

Enfin, la vaccination thérapeutique présentée par Claude Leclerc dans le bulletin précédent pourrait être une approche dans cette pathologie pour laquelle le pronostic métastatique est difficile à inverser.

Le fonctionnement du génome étant soumis à de nombreuses régulations, *in fine*, l'expression des gènes est la résultante d'un environnement complexe qui, comme l'a souligné Christian Bréchet dans son éditorial, joue aussi un rôle primordial dans la carcinogénèse. Alors que dans un organisme les cellules sont dotées du même patrimoine génétique, de nombreux facteurs intrinsèques et extrinsèques contribuent à la spécificité tissulaire. La méthylation, l'acétylation ou la phosphorylation des histones, la méthylation de l'ADN, ont un rôle important sur l'accessibilité des structures de l'ADN aux facteurs de transcription. Ces réactions sont réversibles et sensibles à de nombreux événements environnementaux. Christophe Blanquart et Philippe Bertrand exposent ici les mécanismes enzymatiques mis en jeu dans ces processus, dans la dérégulation pathologique de l'expression des gènes et dans les moyens de la neutraliser.

Les avancées dans le domaine de la cancérologie n'ont pu voir le jour que par un *continuum* depuis la recherche fondamentale jusqu'à la recherche clinique au bénéfice des patients.

CINQ DÉCENNIES DE MÉLANOMES MALINS CUTANÉS

Jean-Pierre CESARINI
INSERM, Fondation A. de Rothschild, PARIS¹

RÉSUMÉ

Depuis un demi-siècle, les mélanomes malins cutanés ont connu de profondes modifications dans leur concept, leur diagnostic et leur approche thérapeutique. Considéré comme un cancer extrêmement rare il y a 50 ans, son incidence a été multipliée par dix, conséquence vraisemblable du changement de comportement des populations à peau claire vis-à-vis des expositions aux rayonnements UV, naturel (solaire) et artificiel.

Fort heureusement, le développement des préventions primaire et secondaire, l'éducation des praticiens et l'alerte du public ont conduit à l'inversion complète du pronostic : moins de 20% de survie autour des années 1960, jusqu'à plus de 80% de survie actuellement. Une chirurgie précoce et adaptée est, aujourd'hui, bien standardisée.

Ce cancer a toujours été considéré comme peu réactif aux différentes chimio-, immuno- et radiothérapies jusqu'à un passé récent. Cependant, l'introduction des thérapies moléculaires semble devoir changer cette opinion en agissant sur certaines mutations détectées sur les métastases. Ces progrès récents demandent à être confirmés.

INTRODUCTION

Nævocarcinomes, nævoblastomes, mélanoblastomes, mélanomes, autant de termes utilisés dans la littérature médicale depuis cinquante ans pour désigner les mélanomes malins cutanés ou oculaires. La multiplicité des noms indique bien l'ignorance de l'origine de ces cancers cutanés, le plus souvent de couleur noire, donc parfaitement visibles. On sait aujourd'hui que les mélanomes malins cutanés (MMC) dérivent, soit des mélanocytes, responsables de la couleur de la peau, soit des naevocytes, constituant les névus ou grains de beauté. Ces cellules dérivent des mélanoblastes par différenciation de certaines cellules nerveuses.

1. LE MÉLANOME MALIN CUTANÉ (MMC) AU MILIEU DU 20^e SIECLE

Jusqu'à la fin des années 60, le MMC constitue une rareté carcinologique (2% de tous les cancers), au pronostic redoutable : «Porter le diagnostic de mélanome malin équivaut à un faire-part de deuil dont le cadre noir est curieusement identique à la couleur de la tumeur»². L'illustration (Fig. I) par Jean Eiffel sert de couverture à un travail original et remarquable de l'école marseillaise. En 1967, parallèlement à l'OMS, le professeur Georges Mathé crée un groupe d'études européen du mélanome. Dans ce cadre, différentes entités clinico-pathologiques ont été conceptualisées, grâce à l'anatomie pathologique ; la microscopie électronique a contribué à la reconnaissance du diagnostic de malignité sur une cellule unique pêchée au hasard dans la tumeur [2].

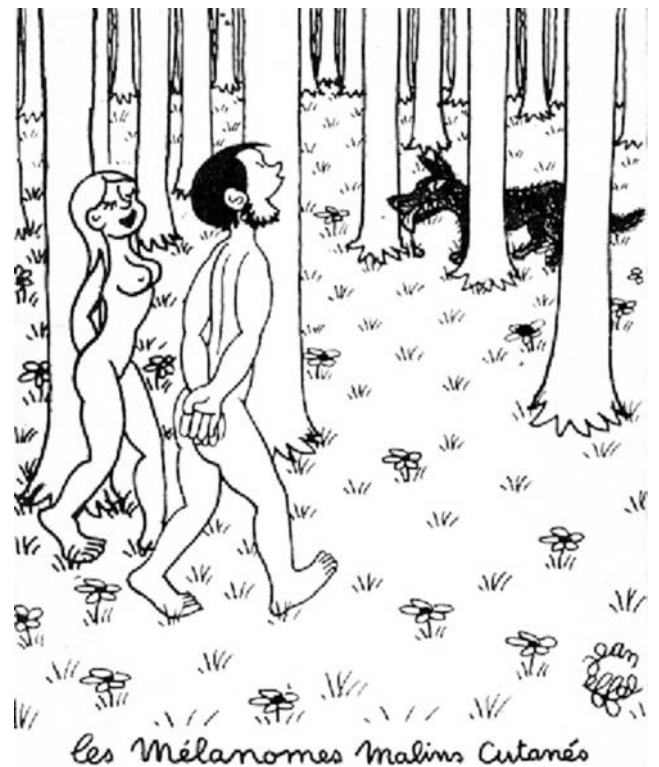


Figure I : Couverture de l'ouvrage de Jean-Marie SPITALIER & Robert AMALRIC. Les mélanomes malins cutanés. Ligue Nationale Française Contre le Cancer. Maupetit Ed, Marseille 1969.

¹ Comité de Protection des Personnes Ile-de-France IV.

Correspondance : Jean-Pierre CESARINI, 83, avenue Simon Bolivar, 75019 PARIS Tél : 01 42 49 23 49 ; Mél : jpmcbolivar@gmail.com

² Césarini JP. Contribution à l'étude ultrastructurale des tumeurs noires de la peau. Vol. I et II. Thèse Doctorat en Médecine. 1968. Marseille.

Dans les années 60, l'incidence en France des MMC pouvait être estimée à environ un millier de cas par an³. Parmi les patients, près de 9 sur 10 décèdent dans les trois ans suivant le diagnostic. A cette époque, il convient de souligner que la proportion de sujets à peau sombre, originaires d'Afrique, des Antilles ou d'Asie résidant en France métropolitaine, est faible, bien qu'aucune statistique précise ne puisse être retenue.

2. LA CLASSIFICATION MODERNE DES MÉLANOMES

Entre 1967 et 1970, la conception clinico-pathologique des mélanomes subit une évolution radicale : des auteurs originaires d'Australie [6] font état de trois types principaux de mélanomes aux évolutions et aux pronostics radicalement différents.

Dans ce vaste territoire proche des Tropiques de l'hémisphère sud, une population de 12 millions d'individus, en majorité d'origine anglo-saxonne (les populations aborigènes sont en faible nombre), occupe à 95% une frange côtière de quelques kilomètres et s'adonne, sans limite, à des activités extrêmement insolées. L'incidence du mélanome est proche de 20 cas pour 100.000 habitants. On parle, dès lors, d'épidémie, et cette fréquence explique l'intérêt médical pour ce type de cancer. Les publications trouvent rapidement un écho aux Etats-Unis où, tant la Californie que les Etats de la Côte Est, reproduisent, dans l'hémisphère nord, les conditions d'insolation de l'Australie. Wallace H. Clark jr. [4] et Alexander Breslow [1], anatomo-pathologistes et cliniciens de la Côte Est, développent des concepts d'évolution clinique et de pronostic basés sur l'identification des stades et sur l'épaisseur de la tumeur primitive (Tabl. I).

2.1. Wallace H. Clark jr. identifie 5 niveaux d'invasion suivant les stades de la tumeur primitive. *Niveau 1* : stade intraépidermique où les cellules malignes, confinées à l'épiderme, sont capables de coloniser l'épaisseur de l'épiderme (aspect pagétoïde) mais incapables d'en effondrer la basale. A ce stade, les cellules anormales, n'ayant aucun contact avec les capillaires sous-jacents, ne peuvent essaimer à distance. La guérison à 100% est obtenue par une chirurgie enlevant la totalité des cellules malignes. *Niveau 2* : après un temps d'évolution fort variable, les cellules malignes acquièrent la capacité de détruire la basale et colonisent le derme papillaire superficiel. Elles semblent contenues dans leur progression par une réaction

inflammatoire intense, faite de lymphocytes de tous types. On a pu montrer qu'au cours de cette étape, des néo-vaisseaux étaient induits par certains facteurs angiogènes produits par les cellules tumorales, phénomène qui ouvre la voie au niveau suivant. *Niveau 3* : les cellules tumorales remplissent le derme papillaire, se mêlent à une réaction inflammatoire de plus en plus inefficace et pénètrent les vaisseaux. *Niveau 4* : les cellules malignes envahissent le derme réticulaire en direction des espaces sous-cutanés où se situent les gros vaisseaux artériels, veineux et lymphatiques que les cellules pénètrent. *Niveau 5* : après avoir considérablement remanié le derme, les cellules tumorales atteignent l'hypoderme.

L'évolution du mélanome, au-delà du niveau 3, se fera à plus de 50% par des métastases ganglionnaires ou, à distance, par les voies lymphatiques et/ou hémotogènes : son pronostic est alors très sombre.

2.2. Selon la vitesse d'évolution entre les niveaux, Wallace H. Clark jr., reprenant le concept de Vincent Mc Govern, identifie **4 types cliniques de mélanomes**.

- Les mélanomes à **extension superficielle** (80%), qui évoluent en niveaux 1 et 2 (phase d'extension horizontale) pendant, parfois, plusieurs années, avant de présenter une évolution nodulaire (phase d'extension verticale) qui, rapidement, atteint le niveau 5 (Fig. II).
- Extrêmement redoutables sont les **mélanomes nodulaires** (15%), pour lesquels la phase horizontale est d'une telle brièveté qu'elle se confond, dans le temps, avec la phase verticale d'envahissement. Quelques semaines séparent l'apparition de premières cellules malignes et l'envahissement synonyme de capacité métastatique.
- A côté des mélanomes à extension superficielle, qui représentent plus des trois quarts des mélanomes diagnostiqués, existe une forme particulière, survenant sur les surfaces exposées en permanence au soleil chez les sujets âgés. Il s'agit des **lentigos malins** (4%), forme bien connue des cliniciens français sous le nom de **mélanoïde de Dubreuilh**, dont l'évolution horizontale est, parfois, très lente (plus d'une décennie).
- Enfin, les **mélanomes des extrémités** (doigts, orteils, paumes et plantes) ne représentent que 1% des mélanomes. Siège de microtraumatismes permanents, recouverts d'un *stratum corneum* très épais ou de tablette unguéale, leur pronostic échappe aux valeurs retenues pour les autres formes de mélanomes décrites dans le tableau I. Sans relation avec

Niveau d'invasion	Aspect histologique	Epaisseur du MMC (mm)	% de survie à 5 ans (*)
1	Intra-épidermique	-	100
2	Invasion du derme papillaire	< 0,85	99
3	Remplissage du derme papillaire	0,85 - 1,50	95
4	Pénétration du derme réticulaire	1,51 - 3,65	75
5	Pénétration du derme sous-cutané	≥ 3,65	40

(*) : tumeur primitive excisée avec marge de sécurité suffisante.

Tableau I : Pronostic des MMC en fonction du niveau d'invasion et de l'épaisseur de la tumeur primitive.

³ Bien qu'aucune statistique nationale ne puisse être établie à partir des registres régionaux des cancers.

les expositions directes aux rayonnements ultraviolets, ils affectent, avec la même incidence, les individus, quelle que soit leur sensibilité solaire (Fig. II).



Figure II : Mélanome malin cutané à extension superficielle

2.3. Alexander Breslow a introduit, à l'aide d'un oculaire gradué de microscope, la **mesure de la distance entre la couche cornée et la profondeur maximale** atteinte par les cellules malignes (Tabl. I).

L'addition de ces données mathématiques a pu paraître un progrès par rapport aux niveaux de Clark mais les deux techniques impliquent la nécessité d'un examen des coupes en séries de la tumeur pour déterminer l'emplacement de la cellule maligne la plus profonde et l'épaisseur la plus importante de la tumeur. Les mesures d'épaisseur présentent, néanmoins, un désavantage majeur car l'épaisseur du derme papillaire est fort variable selon la localisation anatomique. Tel niveau 2 de bon pronostic peut avoir une épaisseur supérieure à 0,75 mm et tel niveau 3 de mauvais pronostic peut avoir une épaisseur inférieure à 0,75 mm.

La **notion de détection précoce** (prévention secondaire) s'impose, dès lors, aux cliniciens qui renforcent l'observation directe clinique à l'aide d'une loupe puissante (microscope par épiluminescence), facilitant le diagnostic différentiel avec d'autres lésions pigmentées bénignes (naevus, angiomes thrombosés, verrues séborrhéiques, histiocytomes pigmentés, corps étrangers) ou de malignité purement locale telles que les épithéliomas baso-cellulaires pigmentés [7]. Cet examen a permis d'identifier les étapes précancéreuses que constituent les naevus dysplasiques ou les mélanoses. Aujourd'hui, grâce à l'établissement d'algorithmes spécifiques, le diagnostic de mélanome

peut être porté sur photographies, avec une fiabilité supérieure à 90%.

On constate que 50% des mélanomes surviennent à partir de mélanocytes isolés sur peau apparemment saine et que 50% surviennent sur des naevus préexistants (tumeurs bénignes épidermiques et dermiques formées de naevocytes). Une aide au diagnostic a été apportée par l'application de la règle ABCDE : les tumeurs pigmentées malignes sont asymétriques (A), ont une bordure irrégulière (B), présentent plusieurs couleurs (C) allant du rose au noir, sont supérieures à 5 mm de diamètre (D) et présentent un épaissement palpable (E).

3. LE TEMPS DES INVESTIGATIONS ÉPIDÉMIOLOGIQUES, CLINIQUES ET MOLÉCULAIRES

A partir de 1970, tous les pays à dominance de type caucasien ont établi l'incidence des mélanomes dans leur population. Ils seront suivis par les pays à dominance de peau sombre, dont une fraction minoritaire présente une peau blanche. Très rapidement, les expositions solaires, soit aiguës, soit chroniques, chez l'enfant ou chez les jeunes adultes, ont été signalées comme facteurs essentiels des mélanomes malins. Evidentes pour les mélanomes développés sur mélanose de Dubreuilh (zone exposée en permanence à la lumière), sans rapport pour les mélanomes des extrémités ou des organes internes, les surexpositions solaires sont, non seulement impliquées dans la survenue des MMC, mais également dans celle des naevus bénins. De plus, les sujets à peau claire, porteurs de mutations du récepteur *MC1R* (récepteur pour l' α -mélanocortine), sont particulièrement sensibles à l'agression solaire. Les études épidémiologiques ont montré que, dans tous les pays industrialisés à population blanche dominante, l'incidence des mélanomes double tous les 10 à 15 ans depuis les années 50 atteignant, dans les années 2000, des valeurs très alarmantes pour la santé publique. On a pu qualifier cette progression d'«épidémique». L'extrapolation du nombre de MMC diagnostiqués en Ile-de-France (1500 cas pour 10 millions de sujets à peau claire) permet, actuellement, d'évaluer l'incidence à 15 cas pour 100.000 habitants. En Australie, aujourd'hui, l'incidence dépasse 60 cas pour 100.000 habitants (record mondial).

La reconnaissance de multiples cas survenant dans une fratrie a attiré l'attention sur la possibilité d'une transmission génétique de mutations portant sur la lignée mélanocytaire. L'identification de «familles à mélanome» a conduit à rechercher les gènes spécifiquement mutés et transmis [9].

Chimiothérapies, immunothérapies, radiothérapies se sont montrées, jusqu'à un passé récent, incapables de traiter efficacement (20% de réponse) les MMC métastatiques⁴. Diagnostic précoce et chirurgie complète, parfois délabrante, ont, seuls, permis d'améliorer le pronostic. La formation des médecins généralistes et des dermatologues à reconnaître les formes précoces de MMC a fondamentalement bouleversé le pronostic global des mélanomes malins puisque, aujourd'hui, plus de

⁴ En dépit des moyens financiers considérables mis en œuvre par les organismes de recherche et traitement sur les cancers tels que OMS, NIH, EORTC

80% des mélanomes malins diagnostiqués survivent au-delà de 10 ans, laissant la porte ouverte à de véritables secondes tumeurs primitives, ce qui impose une surveillance clinique «à vie».

On a, à juste titre, mis l'accent sur la prévention primaire (réduction des expositions solaires à tout âge) et la détection précoce de ces tumeurs, l'Australie étant pionnière dans ce domaine, grâce à des campagnes plus ou moins agressives et à l'éducation parentale vis-à-vis des expositions solaires. Les expositions aux rayonnements UV artificiels ont connu, depuis les années 60, un engouement important, en particulier chez les jeunes adultes et dans les pays situés au-delà du 60° degré de latitude Nord. Dans les pays nordiques, on évalue les expositions à ce type de rayonnement à 35% de l'exposition UV totale. Considérant, dans ces pays, la proportion de sujets à peau très claire, brûlant très facilement au soleil, on pouvait prévoir une relation directe entre UV artificiels (à des fins de bronzage et de sensation de bien-être) et survenue de mélanome chez les jeunes adultes. Grâce aux études prospectives menées dans les contrées septentrionales, ceci s'est avéré une triste réalité [10] et a entraîné une prise de conscience des pouvoirs publics qui se traduit par une législation de plus en plus sévère, allant même jusqu'à l'interdiction (Brésil, Australie). Il convient de signaler que l'OMS a reconnu le rayonnement UV, naturel et artificiel, comme carcinogène certain pour l'homme.

4. UN GRAND ESPOIR THÉRAPEUTIQUE

La survie, au delà de deux ans, des patients atteints de mélanome métastatique, est faible (10 à 20%). Aucun essai randomisé n'a pu démontrer une efficacité certaine des radiothérapies, immunothérapies ou mono- ou pluri-chimiothérapies. Seules, de fortes doses d'interleukine-2 ou d'interféron α -2 recombinant ont été associées à des réponses complètes et durables [5].

Aujourd'hui, les mélanomes malins entrent dans l'âge de la **thérapie moléculaire** après identification de nombreux gènes et leurs mutants impliqués dans la progression tumorale

métastatique. L'ipilimumab (anticorps monoclonal humain, IgG 1) bloque l'antigène 4 (CTLA-4)⁵ associé aux lymphocytes T, qui régule négativement les cellules T. Par conséquent, cet anticorps active la multiplication et l'efficacité cytotoxique des cellules T. L'association de cet anticorps à la dacarbazine a produit une amélioration de la survie globale par rapport à la dacarbazine seule [8]. Plus récemment, une molécule inhibitrice de la kinase BRAF (vemurafenib), associée au trametinib (inhibiteur de MEK), a induit une réponse chez plus de 50% des patients dont le mélanome métastatique présentait une mutation V600E du gène BRAF. Ce résultat, s'il est confirmé, devrait modifier significativement le pronostic des mélanomes, notamment lors des métastases à distance, intracrâniennes, non accessibles à la dacarbazine et plus accessibles au vemurafenib, de faible poids moléculaire [3].

CONCLUSION

Les efforts, principalement dirigés vers les préventions primaire et secondaire, ont permis d'observer une stabilisation de l'incidence de ces cancers et de leur pronostic. L'interventionnisme auprès des éducateurs, des populations à risque, des promoteurs de pratiques dangereuses implique un investissement de tous les acteurs de la civilisation des loisirs et la condamnation des publicités outrancières : le culte du bronzage, synonyme de bonne santé, doit être abandonné. Succédant à l'inefficacité des thérapeutiques autres que la chirurgie, esthétiquement dévastatrice, on observe les résultats très encourageants des thérapeutiques basées sur la génétique spécifique de certaines populations tumorales très agressives.

MOTS-CLÉS : Mélanomes malins cutanés : classification, niveaux d'invasion, pronostic. Forme familiale. Epidémiologie, rayonnement ultraviolet. Inhibiteur BRAF, kinase MEK.

KEYWORDS: Cutaneous malignant melanoma: classification, levels of invasion, prognosis. Familial form. Epidemiology, ultraviolet radiations, BRAF kinase MEK inhibitor.

ABSTRACT

Five decades of cutaneous malignant melanomas. Cutaneous malignant melanomas, during the last half-century, have been deeply modified in their concept, diagnosis and therapeutic approaches. Considered as an exceptional cancer 50 years ago, the incidence of melanoma has been multiplied by 10 as, probably, the consequence of a change in the behavior of the clear skin populations facing exposures to natural (solar) and artificial (cabins) UV radiations. Luckily, the development of primary and secondary preventions, education of practitioners and public awareness lead to a complete reversion of the prognosis: from less than 20% survival 50 years ago, to nowadays, more than 80% survival. Early, adapted surgery remains the best standard of treatment. Melanoma has always been considered as very weakly reactive to different chemo-, immuno- and radiotherapies. However, the recent introduction of molecular therapies seems to have changed this opinion. They are based on the occurrence of specific mutations detected on metastasis. The recent progresses need to be confirmed.

⁵ NDLR : voir l'article de C. Robert, p. 117-120.

BIBLIOGRAPHIE

1. BRESLOW A. Cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg.* 1970, **172**, 902-910.
2. CESARINI JP. Recent advances in the ultrastructure of malignant melanoma, *Europ. J Clin. Biol. Res.* 1971, **16**, 316-322.
3. CHAPMAN PB, HAUSCHILD A, ROBERT C *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011, **364**, 2507-2516.
4. CLARK WH Jr., From L, Bernardino EA, Mihm MC. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin. *Cancer Res.* 1969, **29**, 705-726.
5. GROB JJ, DRÉNO B, De La SALMONIÈRE P, *et al* for the French Cooperative Group on Melanoma. Randomised trial on interferon α -2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. *Lancet.* 1998, **351**, 1905-1910.
6. Mc GOVERN V. The classification of melanoma and its relationship with prognosis. *Pathology.* 1970, **2**, 85-98.
7. PEHAMBERGER H, STEINER A, WOLFF K. *In vivo* epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1987, **17**, 571-583 et STEINER A, PEHAMBERGER H, WOLFF K. *In vivo* epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1987, **17**, 584-594.
8. ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011, **364**, 2517-2526.
9. SOUFIR N, AVRIL MF, CHOMPRET A, *et al.* The French Familial Melanoma Group. Prevalence of p16 and CDK4 germline mutations in 48 melanoma-prone families in France. *Human Molecular Genetics.* 1998, **7**, 209-216.
10. WEIEROD MB, ADAMI H-O, LUND E, *et al.* Sun and solarium exposure and melanoma risk : effect of age, pigmentary characteristics, and nevi. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010, **19**, 111-120.

THÉRAPIE CIBLÉE ET IMMUNOTHÉRAPIE DANS LES MÉLANOMES MÉTASTATIQUES - une révolution en marche -

Caroline ROBERT¹

Institut Gustave Roussy, Villejuif

RÉSUMÉ

Depuis les deux dernières années, la prise en charge thérapeutique des patients atteints de mélanome métastatique a été profondément modifiée. Deux stratégies, l'immunothérapie et les thérapies ciblées anti-BRAF, ont montré des bénéfices en terme d'allongement de la survie des patients et font aujourd'hui l'objet d'applications cliniques.

Des perspectives thérapeutiques encore plus prometteuses sont envisagées à la suite des résultats d'études de phase 3 : les anticorps anti-PD1 pour tous les types de mélanomes et la combinaison des anti-BRAF et des anti-MEK pour les patients dont le mélanome est porteur d'une mutation de BRAF.

INTRODUCTION

Le mélanome métastatique, considéré comme un des cancers les plus réfractaires à tout traitement, apparaît aujourd'hui comme celui pour lequel les avancées thérapeutiques récentes sont les plus significatives.

La durée de survie moyenne des patients atteints de mélanome métastatique ne dépassait pas un an et, jusqu'en 2011, les seuls médicaments autorisés sur le marché pour traiter ces patients étaient la dacarbazine ou la fotémustine, deux agents chimiothérapeutiques d'efficacité médiocre, qui n'ont pas apporté, chez la plupart des patients, de réel bénéfice en terme de prolongation de la vie.

Actuellement, deux stratégies thérapeutiques différentes et peut-être complémentaires s'avèrent plus efficaces chez ces patients. La première repose sur l'identification d'anomalies moléculaires spécifiques permettant de traiter les patients par une «thérapie ciblée», telle l'inhibition de la protéine BRAF chez les patients dont le mélanome présente une mutation de cette protéine. Ce fut la première thérapie ciblée développée dans ce contexte.

La deuxième est une démarche d'immunothérapie, consistant en l'activation non spécifique du système immunitaire qui induit la destruction des cellules tumorales. Il s'agit ici de lever un frein à l'activation du système immunitaire. C'est une stratégie différente de celle sur laquelle repose l'immunothérapie spécifique développée dans l'article de Claude Leclerc dans le numéro précédent, intitulé «Vaccins thérapeutiques anticancer : progrès et perspectives».

1. THÉRAPIE CIBLÉE DU MÉLANOME

Les mélanomes présentent des formes cliniques variées (voir article J.P. Césarini, p. 112-116), schématiquement classées en :

- mélanomes de type «superficiel extensif» (*superficial spreading melanoma*, SSM) les plus fréquents dans les populations blanches des pays occidentaux ;
- mélanomes nodulaires, qui présentent d'emblée une phase de croissance verticale et sont plus rapidement évolutifs ;
- d'autres mélanomes qui ont une longue phase de croissance horizontale avant de devenir infiltrants et sont d'évolution plus lente (mélanomes des extrémités - acro-lentigineux sur les extrémités des membres - et mélanomes de type Dubreuilh, sur le visage).

1.1. ANOMALIES MOLÉCULAIRES

- Les altérations somatiques moléculaires identifiées dans les mélanomes sont extrêmement nombreuses et souvent associées à des mutations liées à l'effet du rayonnement solaire.
- Une mutation, non liée aux UV, est présente avec une fréquence élevée (50 à 60 % des mélanomes) [4]. Il s'agit de la mutation de l'oncogène *BRAF*, codant pour la protéine du même nom. Cette protéine BRAF fait partie de la famille des protéines RAF, comportant deux autres membres : CRAF et ARAF ou RAF-1. Elles sont situées sur la voie des MAP-kinases, en aval des protéines RAS et en amont des protéines MEK. Cette voie, qui conduit à la phosphorylation et à l'activation de nombreux facteurs de croissance, est activée dans environ 80 % des mélanomes (Fig. 1). La mutation de BRAF remplaçant la valine V en position 600 par l'acide glutamique E, appelée «mutation V600E de BRAF», représente la majorité des événements moléculaires conduisant à l'activation de cette voie.
- D'autres mutations peuvent aussi activer cette voie des MAP-kinases : Mutation V600K de BRAF, mutation NRAS dans 15 à 18 % des cas, mutation des protéines MEK, dans 8 % des cas.

¹ Chef du service de Dermatologie de l'Institut Gustave Roussy
114 rue Edouard Vaillant, 94805 Villejuif

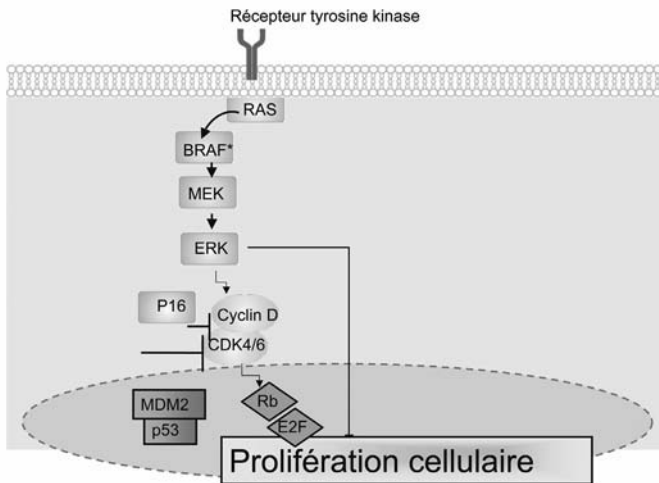


Figure 1 : Représentation schématique de la voie des MAP-kinases : la protéine BRAF, mutée dans environ 50% des mélanomes, est une sérine-thréonine kinase, située en aval des protéines RAS et en amont des protéines MEK. Elle conduit à l'activation de la voie des MAP-kinases et est un élément déterminant du processus oncogène.

1.2 LES INHIBITEURS DE BRAF

1.2.1. Le vemurafenib (Zelboraf®) fut le premier inhibiteur spécifique de BRAF [2]. Dès les premiers essais de la phase 1, des résultats spectaculaires ont été observés chez des patients dont le mélanome était porteur de la mutation de BRAF : diminution de taille des métastases (amélioration spectaculaire des TEP²). Devant ces résultats prometteurs, les phases ultérieures de développement ont été effectuées très rapidement, confirmant un taux de réponse supérieur à 50 % avec une amélioration rapide de l'état général [2]. La phase 3 était un essai randomisé à deux bras : vemurafenib versus dacarbazine. La supériorité du vemurafenib par rapport à la dacarbazine, constatée dès la première analyse des résultats, a conduit au changement de traitement des patients inclus dans le second bras. L'augmentation de la durée de vie des patients traités par le vemurafenib était en effet significative par rapport à la chimiothérapie par la dacarbazine et était associée à une diminution du risque relatif de décès de 30 %. La durée de survie sans progression était aussi très augmentée, passant de 1,6 mois avec la dacarbazine à 5,8 mois avec le vemurafenib. Au total, le vemurafenib avait atteint les objectifs d'augmentation de survie globale et de taux de réponse élevé, et le médicament fut mis sur le marché rapidement sous le nom commercial de Zelboraf® (Roche).

Cependant, de nombreux effets secondaires cutanés et trophiques peuvent survenir au cours du traitement par le vemurafenib. Il peut s'agir d'éruption folliculaire (ayant l'aspect de kératose pileaire), d'éruption photo-induite ou «coup de soleil» violent pour des expositions minimales, nécessitant une photo-

protection efficace, d'anomalies capillaires avec une alopecie dans 40 % des cas et une modification de la texture des cheveux qui deviennent frisottés, ou d'hyperkératoses des zones de pression et de frottement, prédominant sur les plantes des pieds, qui peuvent devenir douloureuses [1].

L'effet secondaire le plus intrigant et potentiellement le plus sévère est la survenue, chez environ 20 % des patients traités, de **lésions cutanées de malignité incertaine**, telles les kérato-acanthomes, ou de **cancers cutanés multiples**, en général peu agressifs, tels des carcinomes épidermoïdes authentiques. Des éruptions de **naevus pigmentaires** ainsi que des apparitions de nouveaux **mélanomes**, d'épaisseur faible ont été décrites également. Leur développement au cours de traitement anticancéreux est surprenant. On connaît maintenant le mécanisme de ces proliférations cutanées paradoxales. Elles sont liées à une activation de la voie des MAP-kinases dans les cellules de la peau qui ne sont pas porteuses de mutation de BRAF, facilitée par l'existence de mutations de NRAS ou d'autres altérations activant cette voie. Ainsi, les inhibiteurs de BRAF ont un effet paradoxal, activateur de cette voie sur les cellules qui ne sont pas porteuses de mutation de BRAF [10].

Mais l'écueil majeur du traitement par le vemurafenib réside dans la survenue, chez la grande majorité des patients, de **résistances secondaires** qui se manifestent par des **récidives tumorales** après une réponse thérapeutique initiale. Ces progressions surviennent en moyenne six à sept mois après le début du traitement et ont pu être expliquées par différents mécanismes d'échappement [3] :

- réactivation de la voie des MAP-kinases par des mutations de NRAS, de MEK ou des isoformes de BRAF insensibles à l'effet du vemurafenib,
- activation d'une voie alternative comme, par exemple, la voie PI3 kinase.

1.2.2. D'autres inhibiteurs de BRAF ont été développés.

Ainsi le dabrafenib (GSK³), ayant montré une efficacité thérapeutique semblable à celle du vemurafenib [8], a obtenu l'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis et devrait être bientôt disponible en Europe.

1.2.3. On dispose également d'inhibiteurs de MEK.

L'un des plus étudiés est le **trametinib** (GSK), qui a montré une efficacité en monothérapie chez les patients atteints de mélanome métastatique avec mutation de BRAF. Cependant, les résultats sont moins bons qu'avec les inhibiteurs de BRAF : survie sans progression de 4,8 mois et taux de réponse objective de 22 % [6].

1.2.4. C'est en combinant un inhibiteur de BRAF avec un inhibiteur de MEK qu'ont été obtenus les meilleurs résultats. Les premières données qui doivent être confirmées par les études de phase 3 actuellement en cours ont montré des taux de réponse autour de 75 % avec des durées de survie sans progression supérieures à neuf mois [5]. Il est probable que la

² TEP : tomographie par émission de Positron. En anglais, Positron Emission Tomography (PET).

³ Glaxo-SmithKline

combinaison anti- BRAF + anti-MEK supplantera la monothérapie par inhibiteur de BRAF chez les patients atteints de mélanome porteur de mutation de BRAF.

2. IMMUNOTHÉRAPIE

2.1. ANTICORPS ANTI-CTLA-4 LYMPHOCYTAIRE

La première immunothérapie ayant montré un effet favorable chez des patients atteints de mélanome métastatique est l'ipilimumab (Yervoy®, BMS⁴), anticorps monoclonal dirigé contre le récepteur CTLA-4 lymphocytaire. CTLA-4 a pour fonction normale d'inactiver les lymphocytes après la présentation de leur antigène spécifique par les cellules présentatrices d'antigènes. L'inhibition de ce récepteur conduit donc à une activation non-spécifique du système immunitaire par blocage d'un frein physiologique. L'efficacité de l'ipilimumab a été prouvée au cours de 2 essais de phase 3 multicentriques. Le médicament était évalué aux doses de 3 mg/ ou 10 mg/kg, soit seul, soit en association à un vaccin thérapeutique ou à une chimiothérapie par dacarbazine [9, 11]. Au terme de ces essais, qui ont tous les deux montré un avantage de survie en faveur de l'ipilimumab, on peut conclure que :

- l'ipilimumab semble aussi efficace seul qu'en association avec un peptide vaccinal ou avec la dacarbazine ;
- le bénéfice porte essentiellement sur l'augmentation de survie globale et non sur le taux de réponse ;
- les réponses surviennent le plus souvent tardivement, quatre mois, ou plus, après l'initiation du traitement ;
- ces réponses sont le plus souvent durables et on observe sur les courbes de survie un plateau qui se stabilise entre 3 et 10 ans.

Au total, les réponses thérapeutiques observées avec l'ipilimumab sont très différentes des résultats obtenus avec les thérapies ciblées : bénéfice chez environ 15 % des patients seulement, mais effet durable avec des patients qui restent en rémission pendant de longues années.

Ce médicament est cependant associé à une toxicité notable liée à l'activation du système immunitaire. Les organes cibles sont surtout le tube digestif (colites parfois très sévères, ressemblant à des maladies de Crohn), mais aussi atteintes hépatiques et endocrinopathies.

Ces effets secondaires doivent être reconnus rapidement et traités par des corticoïdes, voire des immunosuppresseurs plus puissants.

2.2. ANTICORPS ANTI-PD-1

Plus récemment, les anticorps anti PD-1 : **MK-3475** (Merck) et le **nivolumab** (BMS) donnent de résultats encore plus prometteurs. Le récepteur PD-1 interagit avec ses ligands PDL-1 / PD L-2 en périphérie, dans les lésions cancéreuses. En inhibant ces interactions, on induit une réactivation des lymphocytes présents dans les tumeurs. La stimulation lymphocytaire est donc plus spécifique. Les taux de réponse atteignent 30 à 40 % et la toxicité de ces anticorps est bien moindre que celle de l'ipilimumab. Chez la majorité des patients répondeurs, les durées de réponse semblent prolongées jusqu'à 12 mois ou plus [7, 12].

Dernièrement, des résultats très préliminaires de la thérapie par combinaison entre ipilimumab et nivolumab semblent également être bénéfiques aux patients, avec des réponses rapides et intenses, chez environ 40 % d'entre eux [13].

CONCLUSION

Les progrès majeurs effectués, au cours de ces toutes dernières années, dans le traitement des malades atteints de mélanome métastatique, ont permis des bénéfices notables et des survies prolongées et laissent espérer un avenir meilleur chez les patients dont le mélanome porte une mutation BRAF. Les résultats obtenus avec les inhibiteurs de BRAF semblent déjà être améliorés par leur association avec les inhibiteurs de MEK.

Quel que soit le statut mutationnel de BRAF, l'ipilimumab peut parfois donner des réponses de très longue durée, comme le font aussi les anticorps anti PD-1 qui apparaissent aujourd'hui comme les traitements les plus prometteurs du fait de leur plus grande efficacité et de leur moindre toxicité.

Les combinaisons de thérapies ciblées et d'immunothérapie sont, bien sûr, des perspectives thérapeutiques prioritaires et sont actuellement évaluées dans le cadre de plusieurs essais précoces.

Même si ces stratégies constituent des progrès immenses dans le traitement du mélanome métastatique, cette maladie reste grave et souvent mortelle. Les efforts de recherche sont poursuivis pour continuer d'améliorer la prise en charge de ces patients et pour pouvoir, un jour, parler de guérison.

MOTS-CLÉS : Mélanome, inhibiteur de BRAF, anti-CTLA-4, anti-PD1

KEYWORDS: Melanoma, BRAF inhibitor, anti-CTLA-4 mAb, anti-PD1 mAb

ABSTRACT

TARGETED THERAPY AND IMMUNOTHERAPY OF PATIENTS WITH METASTATIC MELANOMA: AN ONGOING REVOLUTION

Over the last two years, the management of patients with metastatic melanoma has been totally modified. Two strategies: immunotherapy and anti-BRAF targeted therapy have shown significant benefit in terms of clinical responses and overall survival benefit and the corresponding drugs are now available for clinical application. Promising perspectives are foreseen in these two strategies and are presently evaluated in phase 3 clinical trials : combination of anti-BRAF and anti-MEK agents for BRAF-mutated melanoma and anti-PD1 mAb for all melanoma molecular types.

⁴ Bristol-Myers Squibb

BIBLIOGRAPHIE

1. BOUSSEMART L, ROUTIER E, MATEUS C *et al.* Prospective study of cutaneous side-effects associated with the BRAF inhibitor vemurafenib: a study of 42 patients. *Ann Oncol.* 2013, **24**, 1691-7.
2. CHAPMAN PB, HAUSCHILD A, ROBERT C *et al.* Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011, **364**, 2507-16.
3. CORCORAN RB, SETTLEMAN J, ENGELMAN JA. Potential therapeutic strategies to overcome acquired resistance to BRAF or MEK inhibitors in BRAF mutant cancers. *Oncotarget.* 2011, **2**, 336-46.
4. DAVIES H, BIGNELL GR, COX C *et al.* Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature.* 2002, **417**, 949-54.
5. FLAHERTY KT, INFANTE JR, DAUD A *et al.* Combined BRAF and MEK Inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med.* 2012, **367**, 1694-703.
6. FLAHERTY KT, ROBERT C, HERSEY P *et al.* Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2012, **367**, 107-14.
7. HAMID O, ROBERT C, DAUD A *et al.* Safety and tumor responses with lambrolizumab (Anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med.* 2013, **369**, 134-44.
8. HAUSCHILD A, GROB J-J, DEMIDOV LV *et al.* Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012, **380**, 358-65.
9. HODI FS, O'DAY SJ, MCDERMOTT DF *et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010, **363**, 711-23.
10. ROBERT C, ARNAULT J-P, MATEUS C. RAF inhibition and induction of cutaneous squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2011, **23**, 177-82.
11. ROBERT C, THOMAS L, BONDARENKO I *et al.* Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011, **364**, 2517-26.
12. TOPALIAN SL, HODI FS, BRAHMER JR *et al.* Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med.* 2012, **366**, 2443-54.
13. WOLCHOK JD, KLUGER H, CALLAHAN MK *et al.* Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2013, **369**, 122-33.

LES ACTEURS DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE, UNE NOUVELLE CLASSE DE CIBLE THÉRAPEUTIQUE

Christophe BLANQUART et Philippe BERTRAND

Centre de Recherche en Cancérologie, Nantes
Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers

RÉSUMÉ

A la régulation de l'expression des gènes dépendante de la séquence d'ADN sont venus s'ajouter récemment de nouveaux mécanismes dits 'épigénétiques'. L'épigénétique met en jeu des modifications réversibles et très diverses des composants de la chromatine (ADN et histones) ainsi que des mécanismes moléculaires ayant un caractère transmissible, sans changer la séquence nucléique de l'ADN. Les modifications épigénétiques, très diverses, se font essentiellement sur l'ADN et les histones.

La mise en place de ces modifications est régulée par des familles d'enzymes dites 'writers' (qui écrivent) ou 'erasers' (qui effacent). Des groupes de protéines appelées 'readers' (lectrices) sont capables de lire ces modifications. Cet ensemble complexe conduit à la régulation fine de l'expression des gènes par le recrutement de facteurs de transcription. La dérégulation de ces mécanismes a été démontrée dans de nombreuses pathologies.

Ainsi, les acteurs moléculaires de l'épigénétique apparaissent comme des cibles thérapeutiques potentielles. De nombreuses molécules visant à les inhiber ont été développées et évaluées, entre autres, dans les cancers et les maladies neuro-dégénératives. Le domaine de l'épigénétique, en plein essor, devrait conduire à l'identification de nouvelles molécules avec un potentiel thérapeutique.

INTRODUCTION

L'épigénétique se définit comme l'ensemble des mécanismes moléculaires et des modifications de la chromatine (ADN et histone) régulant l'expression des gènes sans modifier la séquence d'ADN. La production d'ARN interférents, comme les miRNA, fait partie de ces mécanismes. Ces molécules sont capables d'inhiber plusieurs dizaines de gènes en même temps et présentent, aujourd'hui, un intérêt diagnostique et thérapeutique pour différentes pathologies [13]. Si les modifications épigénétiques définissent un système complexe de régulation de l'expression génétique, les bases de cette régulation sont majoritairement le résultat de modifications chimiques réversibles, dues à l'activité d'enzymes spécialisées. C'est sur cet aspect que nous allons porter notre attention.

1. LES ACTEURS MOLÉCULAIRES DES MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES

Les modifications post-traductionnelles (PTMs) des protéines en général et des histones de la chromatine en particulier, ainsi que les modifications de l'ADN sont assurées par plusieurs familles d'enzymes capables de transférer, d'enlever ou lire des motifs chimiques. Les DNA Méthyle Transférases DNMT1,2 et 3a,b ; les Histone Méthyle Transférases HMT (avec domaine SET (Su(var)3-9, Enhancer of zeste, Trithorax): MLL2-4, G9a ou EZH2 ; et sans

domaine SET : DOT1L) ou les Protéine arginine Méthyle Transférases (PRMT) transfèrent un groupe méthyle (CH₃) respectivement vers l'ADN, les lysines et les arginines des histones ou d'autres protéines (Fig. I et II). Les Histone Acétyle Transférases HAT (Fig. II) transfèrent un groupe acétyle (CH₃C=O) vers les lysines des histones ou d'autres protéines. La méthylation de l'ADN et des histones nécessite le cofacteur S-Adénosyl Méthionine (SAM) comme donneur de groupe méthyle et l'acétylation des histones utilise l'acétyle coenzyme A comme source d'acétyle.

Modifications de la cytosine de l'ADN

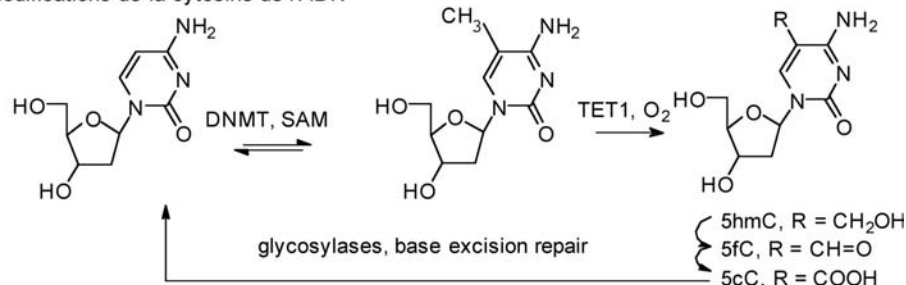


Figure 1. Modifications chimiques de l'ADN associées aux mécanismes de régulation épigénétique. La méthylation de l'ADN se fait en position 5 de la cytosine par les DNMT en présence de S-adenosylméthionine. La déméthylation de l'ADN va faire intervenir les enzymes TET et le système de réparation de l'ADN BER (Base excision repair).

Modifications des histones

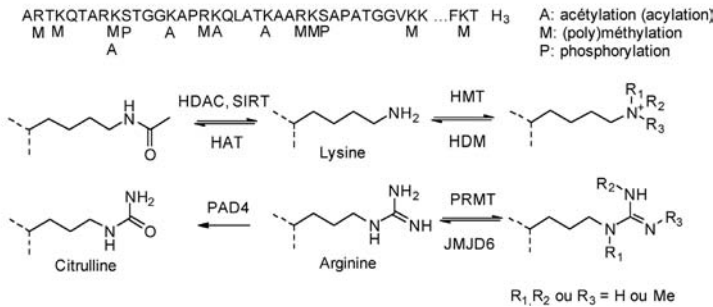


Figure II. Modifications chimiques des histones associées aux mécanismes de régulation épigénétique. Les modifications des histones sont multiples et pour les principales, ce sont des acétylations, des méthylation ou des phosphorylations. Ces modifications sont réversibles et font intervenir des enzymes dites 'writers' (qui écrivent) ou 'erasers' (qui effacent).

A contrario, d'autres groupes d'enzymes sont capables d'enlever ces groupements chimiques sur les histones.

- Le groupe méthyle est enlevé par des déméthylases (Histone DéMéthylases, HDM). Ce sont des oxydases dépendantes, soit de la flavine (LSD1), soit d'un ion fer et d'oxygène avec le cétoglutarate comme cofacteur (famille Jumonji (JM)) (Fig. II). Dans les deux cas, le groupe méthyle à enlever est oxydé en *aminal*¹ instable, qui se décompose en libérant une molécule de formaldéhyde et la lysine ou l'arginine portant un groupe méthyle en moins [12]. Dans le cas de l'ADN méthylé sur la position 5 des cytosines, le processus est plus complexe que le simple retrait d'un groupe méthyle. Une succession d'oxydations de ce groupe méthyle par les protéines *Ten-Eleven Translocation Gene Protein* (TET) en hydroxyméthyle Cytosine (5hmC), 5-formylCytosine (5fC) et, finalement, 5-carboxylCytosine (5caC) aboutissent au déclenchement des mécanismes de réparation de l'ADN par excision et remplacement des bases modifiées (Fig. I) [9].
- Le groupe acétyle est enlevé par l'action d'Histone DésAcétylases (HDAC1-11 métalloprotéines à zinc) ou par les Sirtuines (SIRT1-7 dépendantes de Nicotinamide Adénine Dinucléotide (NAD)). Les autres modifications connues des histones concernent la phosphorylation, l'ADP-ribosylation, la SUMOylation, et d'autres variantes de l'acétylation (succinylation, malonylation) [3]. La méthylation des ARN est également décrite ainsi que d'autres modifications sur les autres bases des ADN/ARN, mais elles sont beaucoup moins documentées.

Aux enzymes «qui écrivent» (writers) et «qui effacent» (erasers) les marques épigénétiques s'ajoutent plusieurs familles d'enzymes «lectrices» (readers) de ces marques. L'acétylation des histones est détectée par des protéines contenant des domaines bromo et la méthylation des histones est lue par des enzymes contenant des domaines chromo ou tudor, notamment.

Ces différentes lectrices montrent une spécificité plus ou moins importante pour une marque particulière. Cet ensemble d'écriture, d'effacement et de lecture est à la base du code des histones et de la régulation fine et complexe de l'expression des gènes [7]. Ces acteurs épigénétiques fonctionnent au travers de complexes multiprotéiques et la dérégulation de ce processus complexe est observée dans différentes pathologies (cancer, neuro-dégénérescence, diabète). Ces acteurs de l'épigénétique sont donc des cibles thérapeutiques potentielles et le développement d'inhibiteurs d'enzymes épigénétiques est un domaine en plein essor [1].

2. LES INHIBITEURS D'HISTONE DÉACÉTYLASES

Si les inhibiteurs de méthylation de l'ADN sont connus depuis quelques décennies, comme la décitabine (Dacogen) ou l'azacytidine (Vidaza) et utilisés dans le traitement des syndromes myélodysplasiques [5] les inhibiteurs d'histone méthyltransférases, d'histone déméthylases et un inhibiteur de bromodomaine font actuellement l'objet de plusieurs essais cliniques. La famille d'enzymes épigénétiques la plus ciblée, à ce jour, est celle des HDAC, qui élimine les groupements acétyles situés sur l'extrémité N-terminale des histones. Il existe onze HDAC réparties en trois sous-groupes : les HDAC de classe I (HDAC 1, 2, 3 et 8), les HDAC de classe II (HDAC 4, 5, 6, 7, 9 et 10) et une HDAC de classe IV (HDAC 11), sachant que la classe III regroupe les Sirtuines (SIRT1-7) [14]. La conséquence de l'activité de ces enzymes est une augmentation de la compaction de la chromatine et une diminution de l'expression des gènes. Il a été développé, à ce jour, plusieurs dizaines d'inhibiteurs, dont un grand nombre sont en évaluation clinique [8]. Ces molécules sont classées en quatre catégories en fonction de leur structure chimique et de leur spécificité : les acides carboxyliques à chaînes courtes (inhibiteurs des classes I et IIa), les acides hydroxamiques (classes I et II), les benzamides (classe I) et les depsipeptides (classe I) [2]. De nombreuses études ont montré que l'utilisation d'inhibiteurs d'HDAC pouvait avoir des effets bénéfiques dans de nombreux types de pathologies. Cependant, en fonction de la pathologie, il sera utilisé des inhibiteurs plus ou moins spécifiques d'une classe HDAC, voire d'une HDAC particulière. Dans le cas des cancers, il n'y a pas de dérégulation spécifique d'une HDAC, mais plutôt une dérégulation générale de HDAC avec, éventuellement, une spécificité de classe, amenant à l'inhibition de l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs [14]. Ceci conduit, pour rétablir l'expression de ces gènes, à utiliser, le plus souvent, des inhibiteurs à large spectre d'action comme la romidepsine (Istodax) ou l'acide hydroxamique (Vorinostat), ou encore l'acide carboxylique à courtes chaînes (Dépakine²). L'effet de ces inhibiteurs de HDAC permet la ré-expression de ces gènes suppresseurs de tumeurs, conduisant, entre autres, à une plus grande sensibilité des cellules cancéreuses à l'apoptose [10]. Pour certaines pathologies, comme la maladie d'Alzheimer, ou encore la maladie de Parkinson, l'implication spécifique de HDAC6 dans le processus pathologique a

¹ NDLR. Groupe fonctionnel qui possède un alcool et un groupe aminé attachés au même atome de carbone (RO-C-NR), R pouvant être un hydrogène ou un groupe alkyle.

² Dépakine® (valproate de sodium), anti-épileptique très connu.

été démontrée et des inhibiteurs spécifiques de cette enzyme épigénétique sont, alors, particulièrement intéressants [11].

A ce jour, deux iHDAC sont approuvées pour une utilisation clinique, le Vorinostat [4] et l'Istodax [6], pour le traitement du lymphome cutané à cellules T. Ces molécules présentent, cependant, certains inconvénients, comme une faible demi-vie dans le plasma et un manque de spécificité, ce qui limite leur efficacité pour le traitement de tumeurs solides, en particulier. De plus, leur toxicité nécessite une restriction des doses administrées qui limite la diffusion des composés au sein des tissus tumoraux [8]. Cependant, de nombreuses études ont montré que le traitement de cellules tumorales avec ces drogues épigénétiques induit une plus grande sensibilisation aux agents chimiothérapeutiques classiques [10]. Ainsi, de nouvelles stratégies sont apparues, combinant les inhibiteurs d'histones désacétylases au carboplatine, à la doxorubicine, au velcade et à d'autres molécules (<http://clinicaltrials.gov/>).

CONCLUSION

L'épigénétique est, actuellement, un domaine en plein essor. L'implication des acteurs épigénétiques dans différentes

pathologies, et notamment dans les cancers, est démontrée, ce qui a conduit au développement de composés capables d'inhiber, plus ou moins spécifiquement, ces protéines épigénétiques. Les inhibiteurs de la méthylation de l'ADN et de la désacétylation des histones ont été les plus utilisés en thérapeutique. Cependant, les résultats obtenus sur les tumeurs solides, en particulier en monothérapie, restent décevants, le plus souvent à cause des propriétés pharmacodynamiques et de la toxicité des composés. Ainsi, l'amélioration des propriétés de ces molécules, la combinaison avec d'autres agents thérapeutiques ou la mise au point de nouvelles formulations, comme la vectorisation, devraient conduire à augmenter le bénéfice clinique de ces drogues. Des molécules ciblant d'autres acteurs épigénétiques sont en cours de développement et pourraient s'avérer bien meilleures que celles existantes. De plus, l'épigénétique est un domaine dont les mécanismes exacts de fonctionnement restent encore à élucider et dont les retombées futures pourraient s'avérer très prometteuses.

MOTS-CLÉS : Epigénétique, méthylation, acétylation, cancers

KEYWORDS: Epigenetic, methylation, acetylation, cancer

ABSTRACT

EPIGENETIC MODULATORS, A NEW CLASS OF THERAPEUTIC TARGETS

In supplement of the existing genes expression regulation rules, new processes defined as epigenetic mechanisms were discovered. This new regulation level implicates reversible modifications of chromatin components, and also molecular mechanisms with inheritance properties without any changes in the DNA sequence. These epigenetic modifications, whose are diverse, occur mainly on DNA and histones. The regulation of these modifications is ensured by families of enzymes named 'writers' and 'erasers' and then, groups of proteins named 'readers' are responsible for the consequence on gene expression. The implication of deregulation of these epigenetic mechanisms has been demonstrated in several pathologies. Therefore, the molecular epigenetic modulators appear as potential therapeutic targets. Especially, numerous molecules aiming to inhibit histone deacetylases have been developed and evaluated on cancers and neuro-degenerative diseases among others. Nowadays, this domain is fast-growing and should lead to the identification of molecules with therapeutic interest.

BIBLIOGRAPHIE

- ARROWSMITH CH, BOUNTRA C, FISH PV, *et al.* Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. *Nat Rev Drug Discov* 2012, **11**, 384-400..
- BERTRAND P. Inside HDAC with HDAC inhibitors. *Eur J Med Chem* 2010, **45**, 2095-2116.
- DAWSON MA and KOUZARIDES T. Cancer epigenetics: from mechanism to therapy. *Cell* 2012, **150**, 12-27.
- DUVIC M and VU J. Vorinostat: a new oral histone deacetylase inhibitor approved for cutaneous T-cell lymphoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2007, **16**, 1111-1120.
- GNYSZKA A, JASTRZEBSKI Z and FLIS S. DNA methyltransferase inhibitors and their emerging role in epigenetic therapy of cancer. *Anticancer Res* 2013, **33**, 2989-2996.
- GRANT C, RAHMAN F, PIEKARZ R, *et al.* Romidepsin: a new therapy for cutaneous T-cell lymphoma and a potential therapy for solid tumors. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010, **10**, 997-1008.
- JENUWEIN T and ALLIS CD. Translating the histone code. *Science* 2001, **293**, 1074-1080.
- MARTINET N and BERTRAND P. Interpreting clinical assays for histone deacetylase inhibitors. *Cancer Manag Res* 2011, **3**, 117-141.
- PASTOR WA, ARAVIND L and RAO A. TETonic shift: biological roles of TET proteins in DNA demethylation and transcription. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2013, **14**, 341-356.
- PEREGO P, ZUCO V, GATTI L, *et al.* Sensitization of tumor cells by targeting histone deacetylases. *Biochem Pharmacol* 2012, **83**, 987-994.
- SIMONES-PIRES C, ZWICK V, NURISSO A, *et al.* HDAC6 as a target for neurodegenerative diseases: what makes it different from the other HDACs? *Mol Neurodegener* 2013, **8**, 7.
- SPANNHOFF A, HAUSER AT, HEINKE R, *et al.* The emerging therapeutic potential of histone methyltransferase and demethylase inhibitors. *ChemMedChem* 2009, **4**, 1568-1582.
- WANG Y, LIANG Y and LU Q. MicroRNA epigenetic alterations: predicting biomarkers and therapeutic targets in human diseases. *Clin Genet* 2008, **74**, 307-315.
- WITT O, DEUBZER HE, MILDE T, *et al.* HDAC family: What are the cancer relevant targets? *Cancer Lett* 2009, **277**, 8-21.

FOCUS

THÉRAPIE GÉNIQUE DES DÉFICITS IMMUNITAIRES PRIMITIFS : HOMMAGE À ALAIN FISCHER, UN PIONNIER

Michel DUBOS

Par décret du Président de la République, en date du 29 juillet 2013, le Docteur Alain Fischer a été nommé et titularisé Professeur du Collège de France, à la Chaire de «Médecine expérimentale».

Cette distinction vient s'ajouter à celles, nombreuses, déjà décernées à cet ancien «major» du cours d'Immunologie approfondie (1975) de l'Institut Pasteur, dont les mérites scientifiques et l'humanisme suscitent une haute considération :

- 1984 : Prix Halpern,
- 2001 : Co-lauréat du Prix Louis-Jeantet de Médecine,
- 2008 : Grand Prix de l'Inserm,
- 2012 : Grand Prix de Médecine et de la Recherche médicale de la Ville de Paris «Claude Bernard».

Membre titulaire de l'Académie des Sciences depuis 2002, il a été élu membre de l'Académie nationale de Médecine en 2011.

Alain Fischer a été Chef du Service «Immunologie et hématologie pédiatriques» à l'Hôpital Necker à Paris, Directeur de l'Unité de Recherche Inserm 768 «Développement normal et pathologique du système immunitaire» et Professeur d'Immunologie à l'Université Paris-Descartes. Il dirige l'Institut des maladies génétiques *Imagine*.

Ses travaux ont permis une meilleure compréhension des **mécanismes cellulaires et moléculaires du développement et du fonctionnement du système immunitaire**¹, ainsi que la mise au point de nouvelles thérapeutiques de déficits immunitaires héréditaires, notamment par la **thérapie génique**.

Le **déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (DICS-X)** est une maladie génétique rare caractérisée par l'absence, ou le déficit profond, de cellules responsables des défenses de l'organisme contre les infections. Pour pallier ce manque des défenses immunitaires, les enfants sont placés, dès la naissance, dans des enceintes stériles transparentes.

En mars 1999, Alain Fischer, Marina Cavazzana-Calvo et Salima Hacein-Bey-Habina mettent en œuvre, chez ces «bébés bulles», une nouvelle méthode de thérapie génique qui permet de s'affranchir des inconvénients liés à la greffe de moelle osseuse. A partir du moment où le gène responsable du déficit immunitaire a été identifié et sa séquence déterminée, il est possible d'introduire une «copie normale» du gène déficient, dans les cellules «malades», les cellules souches de la moelle osseuse. Cela est réalisé *ex vivo* sur un prélèvement de moelle osseuse de l'enfant. Les cellules les moins différenciées sont purifiées puis infectées au moyen d'un virus du type rétrovirus, en principe non pathogène, modifié par l'introduction de la copie normale du gène muté. Le vecteur viral du «gène médicament» assure l'insertion du matériel génétique dans un chromosome des cellules souches. Après quelques jours, ces dernières sont ré-injectées par voie intraveineuse, migrent dans la moelle osseuse et sont alors capables de donner naissance aux lymphocytes qui faisaient défaut chez ces enfants.

Plusieurs types de déficits immunitaires ont fait l'objet de ce traitement novateur. La première maladie traitée a impliqué 20 enfants avec, pour certains, un recul actuel de 15 ans ; 17 d'entre eux sont devenus des adolescents qui mènent une vie normale grâce à la thérapie génique.

De nouveaux essais cliniques ont été lancés en 2010. Cinq enfants atteints de DICS-X ont intégré un essai soutenu par l'Assistance publique – Hôpitaux de Paris, tandis que 10 autres, atteints du syndrome de Wiskott-Aldrich², ont pris part, en France et en Angleterre, à un essai promu par Généthon³. Ces études sont conduites avec des vecteurs viraux légèrement modifiés par rapport à ceux utilisés initialement, en espérant que les nouveaux virus conserveront la même capacité d'insertion génique, tout en diminuant le risque de survenue de leucémie iatrogène. L'évaluation précise des résultats nécessite encore un certain délai, mais l'efficacité de cette méthode de thérapie génique des déficits immunitaires primitifs est d'ores et déjà démontrée.

¹ Voir Fischer A. Les déficits immunitaires primitifs : modèles d'étude de la prédisposition génétique aux infections et aux maladies auto-immunes. *Bull Assoc Anc El Inst Pasteur*, 2007, n° 192, 111-114.

² Syndrome de Wiskott-Aldrich : déficit immunitaire lié au chromosome X, provoquant des anomalies d'aggravation progressive, intéressant à la fois la fonction des lymphocytes B et celle des lymphocytes T, souvent associées à des manifestations auto-immunes multiples et à une colite inflammatoire.

³ Créé en 1990 et financé quasi-exclusivement par l'Association française contre les Myopathies (AFM) – Téléthon, Généthon (situé à Evry, Essonne) – pionnier du décryptage du génome humain et de la découverte de gènes responsables de maladies génétiques – est un des principaux centres internationaux de recherche et développement pré-clinique et clinique de la thérapie génique pour les maladies rares. Son centre de production, Généthon Bioprod, dispose de la plus importante capacité de production de médicaments de thérapie génique au monde.

HISTOIRE ET SOCIÉTÉ

RENCONTRE AVEC LES PIRATES SUR LE PLATEAU MOÏ (Vietnam)

Alexandre YERSIN†

AVANT-PROPOS

La notoriété mondiale d'Alexandre Yersin tient essentiellement à ses mérites de microbiologiste, illustrés, au premier rang, par sa découverte du bacille responsable de la peste. Fort peu savent qu'il fut aussi, et entre autres, un explorateur passionné et tenace, faisant preuve d'un réel courage physique et d'une remarquable probité scientifique.

Après avoir été le collaborateur d'Emile Roux à l'Institut Pasteur, de 1887 à 1890, il devient Médecin des Messageries maritimes. Il effectue alors le cabotage dans le Sud-Est asiatique, entre Saigon (actuelle Hô Chi Minh-Ville), en Cochinchine¹, et Haiphong, au Tonkin². Mais, très vite, un ardent désir d'explorer l'intérieur de la péninsule indochinoise naît en lui.

C'est ainsi qu'il effectue, en 1892, la reconnaissance d'un territoire allant de la côte d'Annam³ jusqu'au fleuve Mékong, au Cambodge, et qu'il obtient, l'année suivante, la mission d'explorer la région Sud de l'Annam⁴. Il s'agit alors d'étudier un projet de route partant de Saigon pour remonter au Nord, pénétrer en pays moi⁵ puis rejoindre la côte. L'objectif est d'accéder à l'intérieur de cette contrée, d'y favoriser les communications et le commerce et d'étendre l'influence française, tout en inventoriant les ressources naturelles du pays.

Au cours de cette expédition – qui lui permet, notamment, de découvrir le plateau du Lang Bian où s'élèvera plus tard la ville de Dalat⁶ – Yersin affronte un groupe de rebelles annamites. Il en relate les détails dans son carnet de route⁷ et en fait lui-même le récit dans le texte qui suit⁸.

Nous avons déjà exprimé au Professeur Michel Barme, récemment disparu, nos sincères remerciements pour nous avoir confié le contenu intégral des «Explorations et souvenirs du Dr Yersin» (qu'il tenait lui-même du Dr Pierre Sureau, alors Directeur de l'Institut Pasteur de Dalat) publiés, en 1942 et 1943, dans la revue *Indochine*.

Michel DUBOS

Voici le récit d'une aventure, assez tragique, qui m'est arrivée en juin 1893, au cours d'une exploration que j'effectuais dans la région de Dran en vue de dresser la carte du pays.

Je me trouvais au voisinage de M'Lone et de Dran et je venais de traverser la rivière Da Nang, en route pour Bô Kraan.

Pendant cette dernière marche, peu avant d'arriver à Bô Kraan, j'entends deux coups de fusil qui sont tirés sur ma gauche de la forêt, à une distance de 200 mètres environ. Arrivé à Bô Kraan, vers 8 heures du matin, je remarque dans la maison commune qui doit me servir de logement, les traces du passage récent d'une nombreuse troupe d'hommes.

Au même moment, j'aperçois un Annamite qui cherche à fuir à travers les rizières ; je le fais arrêter et il finit par m'avouer qu'il fait partie d'une bande de pirates, armés de sabres, de piques et de fusils ; ils sont commandés par plusieurs chefs, dont Thouk est le principal. Ils sont partis de Phanri il y

a 6 jours et ont parcouru le plateau moi pour arriver ici. C'est au cours de la nuit qu'ils ont appris du chef de village que je devais arriver ce matin. Ils sont aussitôt partis, afin de m'éviter, dans la direction du Nord-Est. Ce sont eux qui ont tiré les deux coups de fusil que j'ai entendus pendant la marche. Leur projet serait de gagner Phanrang demain soir, de tuer le *Phu* (gouverneur annamite), de s'emparer des armes du poste, de massacrer les Français (postier, douaniers, etc.).

Mon devoir paraît tout tracé : ne pouvant arriver à Phanrang assez tôt pour précéder les pirates, je me décide à les poursuivre rapidement, à tâcher de les atteindre pendant la nuit et si possible à faire les chefs prisonniers.

Je laisse le campement et le prisonnier à la garde de mon boy annamite Bay en lui recommandant de m'attendre et de veiller. Je pars moi-même, à dix heures du matin, avec trois

¹ M.D. Cochinchine : ancienne appellation de la partie méridionale du Vietnam.

² M.D. Tonkin : région Nord du Vietnam.

³ M.D. Annam : région centrale du Vietnam, entre le Tonkin et la Cochinchine.

⁴ Voir Dubos M. : Alexandre Yersin (1863-1943), une vie consacrée à la science et à l'Indochine (1^{ère} partie). *Bull Assoc Anc El Inst Pasteur*, 2013, n° 214, 17-21.

⁵ M.D. Moï, en annamite, ou *Kha* en laotien, désigne des populations anciennes et aujourd'hui minoritaires, de race indonésienne, regroupant diverses ethnies (*Binh, Benong, Radé, Banhar, Sedang, Ma ou Cau Ma, etc.*), jalouses de leur indépendance et le plus souvent belliqueuses, vivant sur les hauts plateaux du centre du Vietnam et du Sud du Laos. Moïs et Annamites entretiennent une animosité – voire une haine – ancestrale. Le terme *moi*, péjoratif, signifie en langue vietnamienne : sauvage, barbare, primitif, inculte.

⁶ Voir Dubos M. : Création de la ville de Dalat (Vietnam) ; d'une station météorologique à une «ville de lune de miel». *Bull Assoc Anc El Inst Pasteur*, 2013, n° 217, p. 128-130.

⁷ M.D. Carnet de route conservé au Musée Pasteur, sous la cote 13 649.

⁸ M.D. Récit publié dans la revue *Indochine*, 1942, III, 100, 8-10.

Annamites : Bêp, mon intrépide chasseur d'éléphants, Trai, un milicien de Nha Trang et Chinh, un Annamite de Phanri, qui me sert d'interprète pour les *Moïs*. Nous emportons, comme armes, trois fusils, un revolver et des cartouches.

Nous nous dirigeons au Nord-Est et, à midi, nous arrivons au village de Diom, où l'on me dit que les pirates sont arrivés vers 4 heures du matin et repartis à 10 heures. Ils sont très nombreux : on me parle de 80. Ils ont avec eux deux femmes. Ils ne commettent pas de violence dans les villages, se contentant de réquisitionner des coolies, des chevaux, du riz et des poulets pour leur nourriture. On me confirme que leur projet est d'attaquer Phanrang demain soir.

A 13 heures, je continue ma poursuite. La piste se dirige encore pendant quelques kilomètres au Nord-Est, remontant la belle et fertile vallée du Da Dung ; on tourne ensuite à l'Est, puis à l'Est-Sud-Est, dans la direction de Phanrang, dont je reconnais déjà la plaine, dans le lointain, dès 15 heures, du sommet d'un col.

A 16 heures, nous arrivons à La Klot, un village de forgerons. Les pirates y ont séjourné entre 13 et 14 heures pour se reposer, puis ils ont continué leur route.

Pendant qu'ils dormaient, ils avaient pris la précaution de placer deux sentinelles sur les arbres, afin de surveiller la route.

A 16 heures 30, je me remets en route. A partir de La Klot, le sentier est très mauvais et descend rapidement dans la direction d'une vaste plaine, à travers laquelle coule la rivière de Phanrang. L'orage éclate bientôt et la pluie tombe à torrents. Tant mieux, j'aurai plus de chance de surprendre les pirates.

A 18 heures, j'arrive à Daguepeu, dernier village *moi*, le village suivant étant habité par des *Chams*⁹. On m'assure que je trouverai les pirates à P'Hô, où ils auraient l'intention de camper. Je soupe d'un bol de riz, puis repars à 10 heures, par la pluie, qui n'a pas cessé dès lors de tomber. Les *Moïs* éclairent le chemin avec des branches de pins enflammées. Il faut traverser, à plusieurs reprises, un des affluents d'origine de la rivière de Phanrang qui, grossi par l'orage, coule comme un torrent impétueux.

A 21 heures, on éteint les flambeaux, car le village est proche et dès lors, nous avançons à tâtons dans la nuit noire.

A 21 heures 15, nous arrivons à P'Hô, mais là, nouvelle déception : les pirates sont allés encore plus loin, à P'Hô Tan Ngan où, sûrement, je les trouverai. On me dit qu'ils sont trente, bien armés et se gardant militairement. Je pars de suite pour cette dernière étape. Il faut traverser et retraverser la rivière de Phanrang [que l'orage a rendue] plus large et plus profonde.

Enfin, à 22 heures, nous traversons quelques rizières et nous nous trouvons à 400 mètres de P'Hô Tan Ngan, qui est de l'autre côté de la rivière.

De grands feux sont allumés, et on distingue des silhouettes d'hommes. Je fais mes dernières recommandations à mes Annamites qui doivent ne pas me quitter et ne tirer que

sur mon ordre, puis nous franchissons la rivière, et nous marchons sur le village en faisant un crochet, de façon à ne pas tomber directement sur le campement des pirates. Le chef du village, tout tremblant, fait des difficultés pour me montrer la maison où logent les chefs ; il faut presque le menacer. Les chiens commencent à aboyer, les enfants à crier, j'avance donc rapidement. Autour d'un grand feu, veillent une quinzaine d'hommes. En me voyant apparaître, ils se lèvent et s'enfuient précipitamment sans crier à la garde ! Au même instant, j'aperçois dans une petite case deux pirates, assis sur un lit de camp, et causant tranquillement. Du premier coup d'œil, je reconnais les chefs ; je m'avance donc vers la maison, persuadé que je suis suivi par mes Annamites et tout à coup, je mets le canon de mon revolver à quelques centimètres de la poitrine de Thouk qui se fait remarquer par sa haute taille et son air distingué !

La surprise est complète. Les chefs se lèvent en sursaut avec une expression de terreur impossible à décrire ; puis, en moins d'une seconde, Thouk jette ses mains en avant en criant : « Ne tire pas ! » et il essaye de m'arracher mon revolver. Je veux tirer, mais il a eu la présence d'esprit de placer un doigt en arrière de la détente, de telle façon que cela m'est absolument impossible. Au même moment, je ressens une vive douleur à la jambe droite qui devient ensuite engourdie et comme paralysée ; ce doit être un violent coup de massue qu'un des quinze pirates dormant dans un petit hangar qui est à ma droite, m'a porté en fuyant¹⁰. Plusieurs autres chefs des pirates, qui dormaient dans une deuxième pièce de la petite case, se précipitent sur moi, et aux cris de *cat cô* (couper le cou), ils commencent à me frapper avec leurs coupe-coupe et leurs piques. Mais où sont mes Annamites ? Voyant fuir les pirates, ils ont pris peur, et se sont enfuis, me laissant tout seul. Je les appelle vainement à mon aide.

Un coup de sabre m'enlève à moitié le pouce de la main gauche ; une pique me frappe en pleine poitrine ; les coups se multiplient. Ils sont heureusement mal portés, car les pirates ont de la peine à se mouvoir dans la case exiguë dont j'occupe la porte. La situation ne peut durer. Je lâche mon revolver, ne pouvant m'en servir, et j'essaye d'armer mon fusil ; mais ma blessure de la main gauche m'empêche de le tenir, et il m'est arraché.

Thouk pousse alors un hurlement de triomphe, et brandissant mon revolver, il le décharge quatre fois sur moi sans m'atteindre ; puis les cinq chefs se précipitent dehors et s'enfuient à travers les rizières, me laissant maître du terrain, mais bien incapable de les poursuivre.

Que font mes Annamites pendant ce temps ? Bêp et Chinh, après avoir parcouru environ 200 mètres, se sont arrêtés dans les rizières ; et là, un peu revenu de sa frayeur, Bêp tiraille sur les fuyards. Il tue net un pirate d'une balle dans la tête, en blesse grièvement deux autres. Il fait prisonnière l'une des femmes qui accompagnaient les pirates¹¹.

⁹ M.D. Les *Chams* (ou *Tiames*, « Vikings de l'Asie »), d'origine vraisemblablement indonésienne, constituent aujourd'hui une minorité ethnique du Sud du Vietnam et du Cambodge. Ils fondèrent, à la fin du II^e s., dans la région de Huê et sur le littoral du centre du Vietnam, le royaume indianisé du Champa (ou Tchampa). Progressivement affaibli puis occupé sous l'inexorable poussée des Viêts, venus du Nord, le royaume du Champa disparaît en 1822.

¹⁰ Il y a eu une fracture du péroné dans son tiers supérieur.

¹¹ L'autre s'est noyée en traversant la rivière.

Trai, le milicien, était blotti au fond d'une case *cham* dont il ne sort que lorsque tout est terminé ; il décharge alors son fusil en l'air, et se met à monter la faction, l'arme au bras, auprès de la prisonnière qui, ligotée comme un paquet, est incapable de faire le moindre mouvement.

Mon interprète, armé d'une baïonnette au bout d'un bâton, enrôle quatre *Moïs*, et se hasarde à faire une ronde de reconnaissance jusqu'à quinze pas de la maison ! Je fais cesser cette mascarade.

Dans le hangar où les pirates dormaient, je retrouve deux fusils modèle 1842, trois piques et cinq coupe-coupe.

Je ne puis regagner mon campement avec mes blessures ; il ne me serait pas possible de remonter la montagne, même en hamac. D'un autre côté, ignorant les événements de Phanri, j'estime devoir avertir de suite le Résident de ce qui s'est passé. J'envoie donc un messenger *moï* à mon boy qui est resté à Bô Kraan, avec mes effets, pour lui ordonner de descendre de suite à Phanrang, avec mes bagages et le prisonnier.

Moi-même, je pars en hamac à minuit pour Phanrang. A vingt minutes de marche du village, Thouk, qui est caché dans la forêt, croyant que je le poursuis, décharge les deux derniers coups de mon revolver.

Il faut traverser plusieurs fois la rivière ; mes porteurs ont de l'eau jusqu'au cou, et le courant est terrible. Vers sept heures du matin, nous tombons au milieu d'une troupe d'éléphants. Une femelle nous charge, accompagnée de son petit. Mes porteurs perdent la tête, posent mon hamac par terre et s'enfuient. Je vais être écrasé, ne pouvant remuer ; mais heureusement, l'éléphant se jette en dehors du sentier, au moment de me passer dessus¹² !

J'arrive enfin à Phanrang, le 26 juin, à 2 heures de l'après-midi. Le télégraphiste, M. Bussert, me reçoit avec une affectueuse sympathie, et je puis me remettre chez lui des émotions un peu vives que je viens d'éprouver.

J'apprends là que mes pirates sont des prisonniers politiques de Binh Thuân, qui se sont révoltés, ont tué le *An Sat* (colonel annamite) parce qu'il nous avait aidés dans la répression de la dernière révolte, et après avoir échoué dans une tentative de soulèvement de la province [...], se sont enfuis dans la montagne. Avant de quitter Binh Thuân, ils avaient pillé le trésor de la citadelle.

Mes bagages me rejoignent à Phanrang au bout de quelques jours. Outre le prisonnier que j'avais fait, mon boy annamite en a recueilli deux autres en route ; je remets tout ce monde, ainsi que ma prisonnière, aux autorités annamites.

Après m'être reposé pendant quelques jours, je gagne Nha Trang par jonque, avec mon matériel.

Le 5 juillet, Thouk est arrêté près de Khanh Hoa (Fig. I). Il raconte qu'après mon attaque, la troupe s'est dispersée, chacun fuyant de son côté. Il a jeté mon fusil dans un



Figure I. Groupe de rebelles annamites après leur arrestation en juillet 1893. Leur chef, Thouk, sera décapité peu après.
(Coll. Institut Pasteur, Paris).

buisson et mon revolver dans un ruisseau. Il me dit que si ses camarades n'avaient pas été si lâches, il m'aurait coupé le cou ! En attendant, c'est lui qui est décapité peu de jours après, le 18 juillet, à Khanh Hoa.

Mais Yersin n'a pas pu tout dire au travers de ce récit officiel. Dans deux lettres écrites à sa mère, il avait apporté certaines précisions¹³ :

«Avant-hier, 5 juillet [1893], des miliciens armés ont arrêté Thouk, le grand chef, tout près de Nha Trang. Je l'ai bien reconnu et vais faire aujourd'hui sa photographie. [...] Sur cinquante six prisonniers échappés de Phanri, on en a déjà rattrapé quarante ; moi-même, j'ai pu en livrer quatre au Résident. [...] En sorte, il résulte pour moi de cette affaire que j'y ai perdu un fusil et un revolver ; je ne crois pas que l'on m'en tienne compte. Le Gouverneur général sera très ennuyé de cet essai de rébellion dans le Sud, alors qu'il chante bien haut que l'Annam est absolument pacifié ; il cherchera donc à étouffer l'affaire et même la niera au besoin. Je ne regrette d'ailleurs pas ce que j'ai fait : c'était mon devoir bien net. [...] Ci-joint un mot pour Mayor¹⁴ afin qu'il m'envoie de nouvelles armes dont je lui enverrai le paiement après réception ».

Douze jours plus tard, il rassure sa mère :

«Je pars demain pour l'intérieur et ne veux pas le faire sans te dire que ma main est absolument cicatrisée et ma jambe guérie. [...] On a aujourd'hui coupé la tête à Thouk. J'y ai assisté [...]. En réalité, c'est horrible. [...] Thouk n'a d'ailleurs pas bronché. Ces annamites meurent avec un sang-froid vraiment impressionnant».

¹² M.D. Cet épisode, ainsi que celui où Yersin se trouva face à un énorme cobra menaçant, sans que ce dernier ne l'agressât [A. Yersin : Voyage de Nha Trang à Stung Treng par les pays *Moïs* ; première tentative, 1^{re} partie. Revue *Indochine*, 1942, III, 103,4] ont inspiré la légende locale et la croyance du «petit peuple» vietnamien qui voyait en Yersin une divinité protégée par des forces surnaturelles.

¹³ M.D. Mollaret H.H. et Brossollet J. «Yersin, un pasteurien en Indochine». Belin (ed), Paris, 1993, pp. 143-144.

¹⁴ M.D. Georges Mayor, armurier à Lausanne (Suisse).

CRÉATION DE LA VILLE DE DALAT (Vietnam) - D'une station météorologique à une «ville de lune de miel» -

Michel DUBOS

Lorsqu'en juillet 1897, Paul Doumer, alors Gouverneur Général de l'Indochine, ressent la nécessité d'établir, dans le Sud de l'Annam¹, une station d'altitude pour les Français «éprouvés par le climat de la colonie», il rêve d'une ville aussi favorable à des séjours de repos en saison chaude que le sont Darjeeling ou Simla, en Inde.

LANCEMENT ET... AJOURNEMENT D'UN PROJET

Alexandre Yersin, consulté sur le projet, répond au Gouverneur que le plateau du Lang Bian réunit les conditions requises et lui adresse les cartes et les rapports de voyage qu'il a établis en explorant cette région quatre années plus tôt². Doumer retient la proposition et les arguments de Yersin mais souhaite vérifier l'habitabilité de l'endroit. Dès 1897, il procède, près du village de Dangkia (Dankia ou Dang Hia), à 1 430 mètres d'altitude, à l'installation d'une station météorologique et au lancement d'essais agricoles³. Au cours de deux missions, Thouard et Cunhac (en 1897) puis Guynet et Cunhac (en 1898) s'efforcent de préciser les voies d'accès au plateau [4]⁴. Le 25 mars 1899, Doumer en fait lui-même l'ascension, accompagné de Yersin, à partir de Phan Rang, sur la côte, en empruntant une piste établie à partir des cartes dressées par Yersin en 1893⁵. Satisfait de sa visite d'inspection, et en dépit d'un rapport défavorable du colonel Fernand Bernard sur le projet⁶, Doumer décide qu'une ville, et non pas une simple station de repos ou un sanatorium, s'élèverait en ce lieu. Il n'existe alors sur le site que quelques chalets de bois sur pilotis, destinés au personnel chargé de surveiller les essais agronomiques. On y accède par de mauvais chemins menant jusqu'au pied de la montagne puis, au prix d'une véritable escalade, jusqu'au plateau. La même année, il est confié au capitaine Guynet la «mission du Lang Bian» pour la construction d'une route allant de la mer (du port de Ninh Chu, près de Phan Rang) au Lang Bian. Le médecin de l'expédition, Etienne Tardif, se prononce alors pour le choix de Dalat (un autre village du plateau, situé à une dizaine de kilomètres au Nord⁷) plutôt que de Dangkia, comme emplacement de la future ville [4]. D'autres chalets

sont édifiés – ceux de la garde indochinoise, du Résident, puis celui du Gouverneur Général – ainsi qu'un petit hôtel au confort rudimentaire. Les grandes lignes de l'agglomération à venir sont tracées ; elles suivent approximativement les pistes montagnardes établies sur les lignes de crêtes. Mais, à la fin de 1902, après le départ de Paul Doumer, les difficultés d'accès apparaissant insurmontables à ses successeurs, les crédits sont supprimés, les constructions arrêtées et le projet pratiquement abandonné.

L'ÉVEIL DE DALAT

Une deuxième phase s'ouvre en 1915. Les circonstances étant devenues plus favorables, les Gouverneurs Généraux Ernest Roume (de 1915 à 1916), puis Albert Sarraut (de 1917 à 1919), relancent l'entreprise de Doumer. L'amélioration des voies d'accès au Lang Bian et l'empêchement de revenir en France pendant la Première Guerre mondiale incitent les Européens d'Indochine à venir se reposer dans cette région où l'air est si pur et la température si clémente. Il est alors décidé de construire un grand hôtel afin de favoriser l'essor touristique ; le «Lang Bian Palace» sera achevé en 1922. Le nombre de chalets augmente rapidement et on en compte une dizaine en 1918. A partir de 1920, la route de Phan Rang à Dalat, passant par le col de Belle Vue et par Dran, devient praticable. La même année, on commence à aménager les rives du lac. Une usine électrique a été installée en 1918 et une centrale des eaux l'est en 1920. Le Gouverneur Général Maurice Long (en poste de 1920 à 1922) charge l'architecte Hébrard d'établir un plan d'urbanisme de Dalat ; la mission est achevée en 1923. C'est alors le début d'une nouvelle phase qui va faire de la petite cité une station florissante, avec la perspective qu'elle devienne la capitale de l'Indochine [4].

L'ÉPANOUISSEMENT

En 1924, le Gouvernement général nomme une commission, présidée par le Directeur de l'Institut Pasteur de Saigon,

¹ Annam : ancienne appellation de la région centrale du Vietnam.

² Voir Dubos M. «Alexandre Yersin (1863-1943), une vie consacrée à la science et à l'Indochine (1^{ère} partie)» *Bull Assoc Anc El Inst Pasteur*, 2013, n° 214, 17-21.

³ Bien que le sol du plateau du Lang Bian soit assez pauvre, l'eau y abonde sous forme de ruisseaux et de sources vives et devrait permettre des cultures maraîchères et fruitières [1]. La température moyenne annuelle y est de 18 à 20°C et le maximum ne dépasse jamais 32°C.

⁴ Le plateau du Lang Bian, à une altitude de 1 400 à 1 600 mètres, est entouré des Monts Pandarang et fermé, au Nord-Ouest, par le massif du Lang Bian qui culmine à plus de 2 000 mètres. Il est d'un accès facile à partir du Sud, tandis que vers la côte d'Annam, à l'Est, et vers le Mékong, à l'Ouest, les escarpements et les étendues désertes contribuent à l'isoler [1].

⁵ Voir Yersin A. «Premières reconnaissances du plateau de Lang Bian (Vietnam)» *Bull Assoc Anc El Inst Pasteur*, 2013, n°216, 95-97.

⁶ Fernand Bernard (1866-1961), officier polytechnicien, a effectué, en 1899, une mission d'étude d'une ligne de chemin de fer Saigon-Lang Bian, à la demande du ministère des Colonies [9].

⁷ Le nom de Dalat résulte de la contraction de «Dak» qui signifie «eau» ou «ruisseau», dans la langue locale, et de «M'lates» ou «Lat», le groupe ethnique dominant sur le plateau du Lang Bian [3].

Noël Bernard, pour étudier la salubrité des aménagements de la ville. Un projet de **voie ferrée** avait été entériné par Doumer dès 1898, mais les contraintes budgétaires et les difficultés de réalisation ont considérablement retardé les travaux. En 1926, le train arrive à quarante kilomètres de Dalat. Le dernier tronçon, à crémaillère, est inauguré en 1932 [4]. L'année suivante, une **route directe** reliant Saigon à Dalat, par le col de Blao, est ouverte à la circulation.

Dès 1927, un petit lycée accueillait les enfants des Français et des riches familles vietnamiennes. Son succès croissant impose la construction, en 1932, d'un **Grand Lycée** pouvant recevoir près de 600 élèves et, le 10 mai 1935, paraît, dans le *Journal officiel de l'Indochine*, le décret nommant le lycée de Dalat, «Lycée Yersin». L'appellation est solennellement célébrée le 28 juin 1935, en présence de sa Majesté Bao Dai, Empereur d'Annam, et de très hautes personnalités françaises et indochinoises⁸. Chaque année, de 1936 à 1942, le proviseur du lycée invitera Yersin à présider la distribution des prix, et Yersin remerciera en regrettant de ne pas pouvoir se déplacer, mais en envoyant quelques livres pour les meilleurs élèves. Lorsqu'en 1938, le lycée Yersin «souhaite avoir un buste de son illustre parrain», celui-ci s'y oppose formellement [11]. Un nouveau bâtiment est ajouté en 1941, tout en briques rouges et en courbe, surmonté d'une «tour-clocher» de 54 mètres de haut. En 1976, s'ouvre l'**Université Yersin de Dalat** [4, 5] (Fig. I).



Figure I. Université Yersin à Dalat. (Coll. Nicolas Leymonerie, Institut Pasteur, Paris, 34727).

A partir des années 1930, des **villas coloniales** sont construites. Aucun style architectural n'étant imposé, on voit apparaître des pavillons de style basque, savoyard, charentais, normand...[4]. Un **golf** est aménagé à proximité du lac, à la demande de l'Empereur Bao Dai.

Le **Palais d'Été de l'Empereur** est édifié entre 1933 et 1938, au sommet d'une colline plantée de pins, sur les plans de deux architectes, français et vietnamien. La demeure, de style *Art Déco*, occupe 2 600 mètres carrés et comporte 25 chambres. Elle est entourée de jardins à la française et d'un parc

silloné d'allées. Jusqu'à son exil en France en 1955, le dernier Empereur d'Annam y séjourne l'été, accompagné de l'Impératrice Nam-Phuong et de leurs cinq enfants (deux d'entre eux sont nés au palais). Par la suite, la résidence accueillera les présidents sud-vietnamiens – dont le Président Ngô Dinh Diêm – jusqu'en 1975 [4, 6].

Dès 1931, le Gouverneur Général Pierre-Marie Pasquier et le Docteur Jean Bablet, alors Mandataire de l'Institut Pasteur en Indochine, décident la création d'un **Institut Pasteur** à Dalat. Les conditions climatiques locales, tempérées, permettraient de remédier aux difficultés que soulève la production de vaccins à Saigon et à Nha Trang, où sévit un climat tropical. L'Institut, inauguré en 1936 (Fig. II), ne dispose, au départ, que d'une équipe de cinq personnes. Il réussit néanmoins, la première année, à produire du vaccin anticholérique à une échelle industrielle pour faire face à la forte épidémie qui sévit au Tonkin⁹. Jusqu'en 1962, l'Institut Pasteur de Dalat ne prépare que des vaccins microbiens (notamment contre la peste, le choléra, la typhoïde) et du vaccin antivariolique (à partir de la pulpe vaccinale récoltée sur les buffles à l'Institut Pasteur de Nha Trang). La production s'élargit à l'anatoxine diphtérique en 1963 [10] et, par la suite, à l'anatoxine tétanique. L'augmentation constante des besoins en vaccins et leur diversification justifient de nouvelles constructions ainsi que le recrutement et la formation de personnel (150 personnes à la fin des années 60).



Figure II. Institut Pasteur de Dalat. Peinture huile sur toile (59cm x 98cm) d'un artiste anonyme, offerte à l'AAEIP lors de son voyage au Vietnam en 1994, et confiée aux bons soins du Dr François Poty.

Dans le même temps, des améliorations techniques concourent à renforcer la qualité des produits (renouvellement de souches vaccinales et de milieux de culture) et les rendements de production (nouvelle chaîne, entièrement mécanisée et de très grande capacité, mise en place dès 1967) [10]. À côté de cette activité de production vaccinale, l'Institut assure d'autres missions : surveillance des eaux, analyses médicales, consultations et traitement antirabique, enquêtes épidémiologiques. Après la réunification du Vietnam en 1975, l'Institut Pasteur de Dalat disparaît en tant que tel ; ses locaux et ses services sont alors intégrés à l'Institut des Sérums et Vaccins [8, 11].

⁸ Voir M. Dubos : «Alexandre Yersin, une vie consacrée à la science et à l'Indochine (2^{ème} partie)», *Bull Assoc Anc El Inst Pasteur*, 2013, n°215, 55-61.

⁹ Tonkin : ancienne appellation de la région Nord du Vietnam.

L'église Saint-Nicolas est érigée en 1933. Deux ans plus tard, Notre-Dame du Lang Bian et le Couvent des Oiseaux sont construits sur un terrain donné par l'épouse de Bao Dai. Filiale du Couvent des Oiseaux de Verneuil-sur-Seine (Yvelines), l'école privée est capable d'accueillir 300 «jeunes filles de la bonne société», françaises et vietnamiennes. Les trois filles de l'Impératrice Nam-Phuong y font leurs études. Les cours seront dispensés en français jusqu'en 1970 [4].

Au début des années 40, Dalat connaît une grande prospérité et l'organisation de la cité progresse : développement du Service des Eaux, nouvelle usine hydro-électrique, accroissement du parc hôtelier et de tous les équipements urbains. Le nombre des villas coloniales passe de 530 en 1940 à plus de 1 000 à la fin de 1945. La population vietnamienne ne cesse d'augmenter : de 1 500 résidants en 1932, elle atteint 13 000 en 1940. A la fin de 1952, Dalat compte 25 000 habitants : plus de 23 000 Vietnamiens et autochtones appartenant à la tribu des Lat, 1 217 Européens (non compris les militaires) et 752 Chinois [4].

Relativement épargnée par les divers conflits - à l'exception, notamment, des événements sanglants qui suivirent la Nouvelle Année du Singe, en février 1968 [10] -, la ville poursuit son essor. Devenue capitale de la province de Lam Dong, et comptant aujourd'hui plus de 100 000 habitants, Dalat est toujours considérée comme un centre de repos idéal et une station climatique très prisée. Forêts de pins, collines



Figure III. Parc Alexandre Yersin à Dalat. Sculpture à l'effigie du savant (Coll. Institut Pasteur, Paris, DL 34729).

verdoyantes, lacs, cascades, champs de fleurs et climat tempéré contribuent à en faire la première destination des artistes et des jeunes mariés vietnamiens, ce qui lui vaut le surnom de «Ville de l'éternel printemps» ou de «Ville de lune de miel». Dalat et ses environs ravissent les amoureux de la nature, de randonnées et d'escalades, mais ils attirent également de nombreux Vietnamiens friands des multiples parcs d'attractions [2].

Lycée Yersin, Université Yersin, Parc Yersin (Fig. III) : la ville continue à honorer celui à qui le Gouverneur Général Eugène Robin déclarait en 1935, à l'occasion des cérémonies de baptême du lycée qui porte son nom : «Vous avez été le prospecteur puis le créateur de la ville de Dalat... Hygiénistes, administrateurs, gouvernants ont concouru à son épanouissement» [7]. «Dalat» est aussi l'acronyme de la devise latine, inscrite en 1930 sur le blason de la cité : «Dat Aliis Laetitiam, Aliis Temperiem» («Aux uns elle donne la joie, aux autres, la santé») [4].

BIBLIOGRAPHIE

1. Anonyme. Le sanatorium de Lang-Bian. *Annales de géographie*, 1899, 8, n° 42, 476 [http://www.persee.fr/web/revues/home/prescript/article/geo_003-4010_1899_num_8... (consulté le 7/10/2012)].
2. Anonyme. «Vietnam». Hachette Ed., Paris 2002, pp. 148-150.
3. Anonyme. Da Lat [http://www.paradissa.com/vietnam/guides-de-voyage-au-vietnam/da-lat_fr.html (consulté le 7/10/2012)]
4. Anonyme. La station d'altitude de Dalat. [<http://belleindochine.free.fr/Dalat.htm> (consulté le 7/10/2012)].
5. Anonyme. Université de Da Lat. [<http://fr.vietnamitassenmadrid.com/2012/02/universite-de-da-lat.html> (consulté le 6/05/2013)].
6. Anonyme. Le palais d'été du roi Bao Dai. [<http://vietnam.vnanet.vn/vnp/fr-FR/13/32/32/29239/default.aspx> 7consulté le 26/05/2013)].
7. Bernard N. «Yersin, pionnier, savant, explorateur (1863-1943)». La Colombe Ed., Paris, 1955, pp. 59-60 et 76-77.
8. Dedet JP. «Les Instituts Pasteur d'Outre-mer» L'Harmattan Ed., Paris, 2000, pp. 50-52.
9. Le Roux P. «Alexandre Yersin, un passe-muraille (1863-1943)». Connaissances et Savoirs Ed., Paris, 2007, pp. 59-65.
10. Louis J.G. «Mémoire d'un enfant de Colbert». L'Harmattan Ed., Paris, 2012, pp. 145-198.
11. Mollaret H.H. et Brossollet J. «Yersin, un pasteurien en Indochine». Belin Ed., Paris, 1993, pp. 139-140, 284-285 et 293-297.

Correction, Bulletin N° 216, page 82

Dans le texte de Claude Leclerc "Vaccins thérapeutiques anti-cancer : progrès et perspectives", erreur de typographie chapitre 1, paragraphe 2 ; au lieu de "les oncoprotéines E7 et E7 ", lire "les oncoprotéines E6 et E7 ".

VIE DE L'ASSOCIATION

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2014

Notre Assemblée générale annuelle se tiendra
le **vendredi après-midi 16 mai 2014**
à l'Académie des Sciences d'Outre-Mer (15 Rue La Pérouse, 75116 Paris).

Convocation, programme complémentaire et informations vous seront adressés ultérieurement.

Le Bureau

I. VIE DES COMMISSIONS

1.1. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 16 octobre 2013, nous avons le plaisir d'accueillir :

● comme membres titulaires :

- M. **Moussa CISSÉ**, pharmacien de nationalité malienne, cours « Sécurité transfusionnelle infectieuse » (2013),
- M. **Antoine GOURY**, médecin, cours « Immunologie approfondie » (2012-2013),
- Mme **Agnès LEBLOND**, vétérinaire, cours « *Modeling of Infectious Diseases* » (2013),
- M. **Hamane Ibrahima TOURE**, pharmacien de

nationalité malienne, cours « Sécurité transfusionnelle infectieuse » (2013),

- Mme **Elodie VALERO BIANCE**, pharmacien, cours « Bactériologie médicale » (2013),

● comme membre correspondant :

- Mme **Martine RAGOT-BLANCHARD**, journaliste juriste.

1.2. ACTIVITÉS CULTURELLES

● Visites

Les personnes intéressées par le programme des visites culturelles du 1^{er} semestre 2014, en cours de finalisation, sont priées de se faire connaître pour le recevoir.

2. LE CARNET DE L'AAEIP

ILS NOUS ONT QUITTÉS

- M. **Robert DUMAS**, (cours IP 1948), Pharmacien biologiste, décédé le 15 septembre 2013. M. Dumas, membre du Conseil d'Administration de l'AAEIP durant de nombreuses années, a été, avec le Docteur Alain Leblanc, l'organisateur de très nombreuses «Rencontres régionales» (Fontainebleau, Marseille, Toulouse, Clermont-Ferrand, Besançon, Strasbourg, Limoges, Brest, Caen, Angers, Nantes, Poitiers,

Tours...) qui ont connu un très grand succès, tant auprès de nos collègues, que des communautés scientifiques et médicales locales.

Nous adressons à sa famille, et plus particulièrement à sa fille, notre consoeur, Mme le Professeur Catherine Lacombe-Dumas (cours IP 1971-72, 1974 et 1984), l'expression de notre sympathie et de nos sincères condoléances, ainsi que l'assurance de toujours trouver, auprès de l'AAEIP, un accueil très chaleureux.

À l'occasion de la Nouvelle année,
Le comité de rédaction vous adresse ses souhaits de santé,
de bonheur et de réussite dans toutes vos entreprises

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

I. ENSEIGNEMENT

LES ÉLÈVES

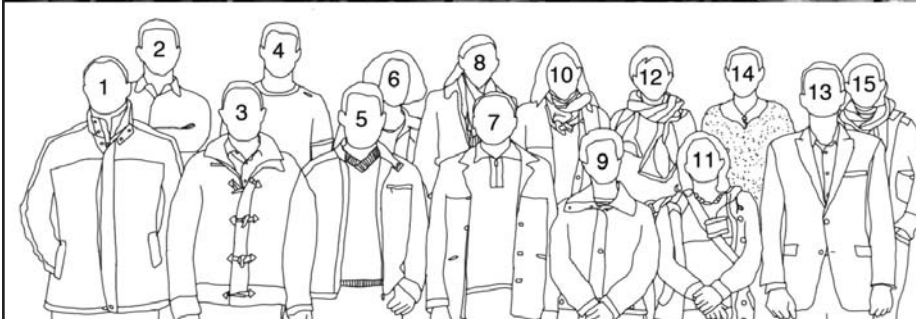
■ **Cours «Sécurité sanitaire des aliments et analyse de risques»**

- 26 mars - 6 avril 2012 -



1. **PODA Armel**
2. **AUGUSTIN Jean-Christophe**
(Co-directeur du cours)
3. **LECLERCQ Alexandre**
4. **CERNELA Jérémie**
5. **EL JABRI Mohammed**
6. **REY Marion**
7. **FOKOM Joël**
8. **JONES Gabrielle**
9. **COURMARCEL Fabienne**
(Secrétaire du cours)
10. **HAMELIN Estelle**
11. **DELIGNETTE-MULLER**
(Conférencière)
12. **ALLAIN Virginie**
13. **POUILLOT Régis**
(Co-directeur du cours)
14. **HUNEAU Adeline**
15. **LIGOT Julie**

Absent de la photographie :
COULIBALY Kaply Julien



■ **Cours «Virologie systématique»**

- 10 avril - 28 juin 2012 -

1. **BARTH Heidi**
2. **BECK Cécile**
3. **CLAIRET Brigitte (IP)**
4. **DEBREYER Carole**
5. **EL RHAFFOULI Hicham**
6. **FAYOLLE Corinne (IP)**
7. **GESSAIN Antoine (IP)**
8. **GODFIN Angélique**
9. **HACHID Aïssam**
10. **JAUBERT Julien**
11. **KACEM Saoussen**
12. **KOUAMOU DJILA Edwige**
13. **MANUGUERRA Jean-Claude (IP)**
14. **OTTO CHAUVIN Marie-Pierre**
15. **OUEDRAOGO Abdoul-Salam**
16. **PINEAU Pascal (IP)**
17. **RICCIARDI-JORGE Taïssa**
18. **SAIDI Redouan**
19. **VAZQUEZ BOUCARD Celia**



■ Cours «Molecular tools and epidemiology of tuberculosis»

- 21 mai - 1^{er} juin 2012 -



1. AGADA Charity
2. BLEIBTREU Alexandre
3. CHENG Sokleaph
4. COLAS Jean-Pierre (IP)
5. DA MATA JARDIN Omaira
6. DIA Mouhamadou
7. DI MARTINO Isabelle (IP)
8. DOUINE Maylis
9. GUGLIELMETTI Lorenzo
10. GUTIERREZ Cristina
11. EYANGO Sara
(Centre Pasteur Cameroun)
12. HUBER Florence
13. IWARA Emem
14. LEQUEUTRE Isabelle (IP)
15. NABIROVA Dilyara
16. NIEMANN Stefan
17. POMMELET Virginie
18. SABER Anoosheh
19. SHITIKOV Egor
20. SNG Li-Hwei



■ Cours «Recherche sur la personne et éthique appliquée»

- 11 - 22 juin 2012 -

1. GARIN Benoît
2. PONTICELLI Virginie
3. MOURI Mohamed Oussama
4. d'AUDIFFRET VAN HAECKE Diane
5. VERRET Catherine
6. LAPOINTE Anne-Sophie
7. CALLIES Ingrid (Co-directrice du cours)
8. ROY Elise
9. STEPHAN Olivier
10. COURMARCEL Fabienne
(Secrétaire du cours)
11. BANGRATZ Marie
12. PIRARD Virginie
13. DELVAL Cécile (Co-directrice du cours)
14. SEGUY Maud
15. VINCENT Véronique
16. TRABELSI Sonia
17. BEN MERZOUG Leïla
18. PITROU Camille
19. KHELEF Nadia

Absente de la photo : GODOT Cécile



■ Cours «Microbiologie générale»

- 3 septembre - 31 octobre 2012 -



- | | |
|------------------------------|--|
| 1. AUDRAIN Bianca (IP) | 24. HUMBERT Jean-François
(INRA – UMR Bioemco, Site de l'ENS) |
| 2. BABOSAN Anamaria | 25. IVANOFF Dimitri |
| 3. BAHAROGLU Zeynep (IP) | 26. JOUSSET Agnès |
| 4. BELOIN Christophe (IP) | 27. KIREDJIAN Martine (IP) |
| 5. BESBES Anissa | 28. LE BOUGUENEC Chantal (IP) |
| 6. BOUILLON Julien | 29. LEGAL Thomas |
| 7. CHALABAEV Sabina (IP) | 30. LE GOFF Mélanie |
| 8. CHEVALLEREAU Anne | 31. LEQUEUTRE Isabelle (IP) |
| 9. COSTA Lionel | 32. LETOFFE Sylvie (IP) |
| 10. DENIS Kevin | 33. LEVEFAUDES Marjorie |
| 11. DI MARTINO Isabelle (IP) | 34. MAZEL Didier (IP) |
| 12. ESCUDERO José (IP) | 35. PASTEMPS Marie |
| 13. FERNANDEZ Marie | 36. RAZAFIARIMANGA Zara Nomentsoa |
| 14. GALTIER Eloïse | 37. REFES Yacine |
| 15. GASIOROWSKI Elise | 38. SPINALI Sébastien |
| 16. GHIGO Jean-Marc (IP) | 39. THARMARATNAM Lenika |
| 17. GOUIN Edith (IP) | 40. TRAN DIEN Alicia |
| 18. GOVINDIN Mariannick (IP) | 41. THIBERGE Jean-Michel (IP) |
| 19. GROIZELEAU Julie | 42. WAXIN Hervé (IP) |
| 20. GUEROUT Anne-Marie (IP) | 43. WITWINOWSKI Jerzy |
| 21. GUGGER Muriel (IP) | |
| 22. GUILVOUT Ingrid (IP) | |
| 23. HUA Anna | |

■ Cours «Analyse des génomes»

- 5 novembre - 21 décembre 2012 -



1. ADRAGNA Florian
2. CLAIRET Brigitte (IP)
3. DERAZE Jérôme
4. DUGAT Thibaud
DUJON Bernard** (absent)
5. FAYOLLE Corinne (IP)
6. FRANGEUL Lionel *+ (IP)
7. GONZALEZ Ana
8. GUILLERM Erell
9. LARUELLE Elise
LASSEROT CUADRADO Agustin (absent)
10. LE CROM Stéphane**
11. LESCHI Cristina
LONGUET Julie (absente)
12. MAUFRAIS Corinne++ (IP)
13. NAIT-CHALAL Wahid
14. PLANADE Jessica
15. RAKOTOSAMIMANANA Niaina
16. ROBERT Sophie (IP)
17. RONDEAU Sophie
18. ROSINSKI-CHUPIN Isabelle++ (IP)
19. RUSNIOK Christophe++ (IP)
20. SAUVAGE Elisabeth++ (IP)
21. SIMON Félix
22. STEPHEN Tharshana
23. TALLET Anne
24. VALAT Charlotte

** = Codirecteurs du cours

*+ = Chef de Travaux

++ = Enseignants TP

■ Cours «Immunologie approfondie»

- 19 novembre 2012 - 11 janvier 2013 -

1. ALCOVER Andres (IP)
2. ALMOUSSA Murielle (IP)
3. ANSON Marie (IP)
4. BERKANI Nicolas
5. BOHM Mathieu
6. CAMBON Audrey
7. CARPENTIER Maxime (IP)
8. CHAIGNE Benjamin
9. CHAMAKH-AYARI Rym
10. COLINEAU Lucie
11. COMBE Pierre
12. DUCHAMP Marie
13. FADLALLAH Jehane
14. FREITAS Antonio (IP)
15. GOURY Antoine
16. GOVINDIN Mariannick (IP)
17. GUEGAN Nicolas
18. HASAN Milena (IP)
19. HENRI Clémentine
20. HUETZ François (IP)
21. JULIA Edith
22. KIAF Badr
23. LE STANG Marie-Bénédicte
24. LIBRI Valentina (IP)
25. MALET Julien Karim
26. MARIOTTO Elena
27. MAZZA GUIMARAES Isabelle
28. POUCHELON Clara
29. RIVALLIN Paul
30. STERLIN Delphine
31. VALET Hélène
32. VAUTHIER Christine (IP)
33. VINOT Juliette
34. ZIVOJNOVIC Marija (IP)



2. CONFÉRENCES ET COLLOQUES

2.1. CONFÉRENCES SCIENTIFIQUES « MYSTÈRES DE LA SCIENCE BIOMÉDICALE »

- Mardi 11 février 2014
«**Quels sont les risques d'émergence de maladies transmises par les insectes en Europe ?** », par Anna-Bella Failloux, Laboratoire Arbovirus et insectes vecteurs
- Mardi 11 mars 2014
«**Maladies infectieuses émergentes : sommes-nous prêts ?**», par Arnaud Fontanet, Unité Epidémiologie des maladies émergentes
- Mardi 8 avril 2014
«**Le choc allergique : des modèles expérimentaux à la réalité clinique**», par Pierre Bruhns, Laboratoire des Anticorps en thérapie et pathologie

- Mardi 10 juin 2014
«**Papillomavirus et cancers**», par Isabelle Heard, Centre national de référence des Papillomavirus

→ Sans réservation (entrée : 6 € ; gratuité sur présentation de la carte de donateur ou de la carte «invité permanent»). Une pièce d'identité est demandée à l'entrée. Auditorium du Centre d'Information Scientifique, Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75015 Paris - tél. 01 45 68 81 09. Site web : www.pasteur.fr

2.2. "9TH CONFÉRENCE LOUIS PASTEUR": EMERGING INFECTIOUS DISEASES

- Mercredi 9 – vendredi 11 avril 2014, à l'Institut Pasteur
→ Laura Le Vaillant : Clp2014@pasteur.fr

3. RECHERCHE

- **Dengue.** Des chercheurs de l'IP, du Cnrs et de l'Afrims (*Armed Forces Research Institute of Medical Sciences*) ont découvert chez une population de moustiques, en Thaïlande, plusieurs facteurs génétiques qui gouvernent la transmission par le moustique des virus de la dengue. <http://www.pasteur.fr/fr/presse/documents-presse/dengue-identification-facteurs-genetiques-chez-le-moustique-qui-controlent-la-transmission-du-virus> (BIP 30/08/2013).

- **Cancer.** Le rôle des polynucléaires neutrophiles dans l'efficacité d'un traitement par immunothérapie, fréquemment utilisé dans le cancer du sein, a été identifié. <http://www.pasteur.fr/fr/presse/documents-presse/cancer-le-role-insoucon-neutrophiles-dans-le-traitement-par-immunotherapies> (BIP 30/08/2013).

- **Paludisme.** Une collaboration internationale [IP du Cambodge, IP à Paris et *National Institutes of Health (NIH)*] a permis la

mise au point du premier test *in vitro*, applicable sur le terrain, pour étudier la résistance de *Plasmodium falciparum* aux dérivés de l'artémisinine, un constituant majeur des traitements antipaludiques actuellement utilisés. <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/un-test-simple-et-diffusable-grande-echelle-pour-etudier-la-resistance-parasites-du-paludisme-aux-derives-l-artemisinine> (BIP 13/09/2013).

- **Sida.** Des scientifiques de l'IP et de l'Inserm ont identifié plusieurs protéines humaines comme de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles pour lutter contre le virus du sida. Ces dernières participent au blocage de la réplication du VIH dans les macrophages. <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/mise-en-evidence-nouvelles-cibles-therapeutiques-potentielles-pour-limiter-la-progression-du-virus-du-sida> (BIP 11/10/2013).

4. GOUVERNANCE SCIENTIFIQUE

- Christian Bréchet, nouveau directeur général de l'IP depuis le 1^{er} octobre 2013 (<http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/le-pr-christian-brechet-nouveau>

[directeur-general-l-institut-pasteur](http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur)), a présenté les modalités de fonctionnement de la nouvelle gouvernance scientifique de l'IP et les conseillers du Collège Scientifique (BIP 04/10/2013).

5. INTERNATIONAL

- **Création de «Groupes à 4 ans» dans les instituts du Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP).** L'IP a lancé un appel d'offre adressé à tous les post-doctorants (3 à 8 ans d'expérience) qui souhaitent créer une unité au sein d'un institut du RIIP. L'objectif est de soutenir le développement de la recherche sur les maladies infectieuses considérées comme enjeux de santé publique (BIP 20/09/2013).

- Le **Rapport 2012 du RIIP** (qui rassemble 32 instituts dans le monde) peut être consulté en version "PublishPaper" et en français sur : <http://www.pasteur-international.org>. La version imprimée en français est disponible auprès de la Division "International". La version en anglais le sera sous peu. (BIP 27/09/2013).

- Le **46^{ème} Conseil des directeurs du RIIP** s'est tenu les 25 et 26 septembre 2013, à l'IP. (BIP 06/09/2013).

6. DISTINCTIONS

- **Pierre-Jean Corringier**, responsable de l'unité Récepteurs-canaux, reçoit le **Prix René et Andrée Duquesne 2013**.
- **François-Xavier Weill**, responsable de l'unité des Bactéries pathogènes entériques et du Centre national de référence des *Escherichia coli*, *Shigella* et *Salmonella*, a reçu le **Prix Georges, Jacques et Elias Canetti** le 12 septembre 2013, pour ses travaux sur les infections d'origine alimentaire : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/francois-xavier-weill-l-institut-pasteur-laureat-du-prix-georges-jacques-et-elias-canetti-2013> (BIP 13/09/2013).
- La **médaille d'or 2013 du CNRS**, la plus prestigieuse récompense scientifique française, distingue la biologiste du développement **Margaret Buckingham**, directrice de recherche de classe exceptionnelle émérite au CNRS et professeur émérite de l'IP. Ses travaux de recherche ont permis des avancées majeures dans le domaine de la myogenèse, de la cardiogenèse et sur les cellules souches chez l'embryon et l'adulte (BIP 20/09/2013).
- **Jérôme Gros**, responsable du Groupe à 5 ans Morphogénèse chez les vertébrés supérieurs, reçoit le **Prix Claude Paoletti 2013** (BIP 11/10/2013).
- **Pierre-Marie Lledo**, responsable de l'unité Perception et mémoire, est lauréat du **Grand Prix 2013 de la fondation Prince Louis de Polignac**. Ce prix, décerné sur proposition de l'Académie de sciences, récompense P.M. Lledo pour l'ensemble de ses travaux de recherche sur la plasticité cérébrale (BIP 18/10/2013).
- **Pascale Cossart**, responsable de l'unité des Interactions bactéries - cellules (Inserm U604, INRA USC2020), est distinguée par le **Prix Balzan 2013**. Ce prix récompense ses contributions fondamentales dans le domaine de la biologie moléculaire des bactéries et de leurs interactions avec les cellules hôtes. <http://www.balzan.it/fr> et <http://www.ambafrance-it.org/Prix-Balzan-2013-trois-francais> (BIP 25/10/2013).
- **Lluís Quintana-Murci**, responsable de l'unité Génétique évolutive humaine, reçoit la **médaille d'argent du CNRS 2013**. Ses recherches, à l'interface entre génétique des populations, épidémiologie et santé humaine, biologie évolutive et sciences humaines, permettent de mieux comprendre notre adaptation biologique aux agents infectieux et notre susceptibilité aux maladies infectieuses. <http://www.cnrs.fr/fr/recherche/prix/medaillesargent.htm> (BIP 25/10/2013).

7. PUBLICATIONS

- La **Lettre de l'IP (LIP)**, journal dédié aux donateurs de l'Institut, a consacré le dossier de son n° 82 aux maladies tropicales et son n° 83 au Pasteurdon 2013. Contact : Évelyne Aubin (evelyne.aubin@pasteur.fr) (BIP 30/08/2013 et BIP 04/10/2013).

8. DIVERS

- **L'inauguration de l'amphithéâtre du bâtiment Émile Duclaux** a eu lieu le 30 septembre 2013 en présence de Mme Alice Dautry, Mme Rose-Marie Van Lerberghe et M. Christian Bréchet. Durant cette journée, les portes du bâtiment Duclaux ont été ouvertes à tous les personnels de l'IP pour découvrir l'amphithéâtre historique rénové et les nouveaux laboratoires de l'aile Fourneau. Ce rendez-vous a été suivi de la passation de direction générale d'Alice Dautry à Christian Bréchet (BIP 04/10/2013).
- Le **nouveau site de l'IP**, www.pasteur.fr, a été mis en ligne. Il rassemble désormais les sites pasteur.fr et aiderpasteur.fr au sein d'un même espace. web@pasteur.fr (BIP 26/07/2013)
- Le **Bilan du Pasteurdon 2013** est très positif : le 14 octobre, le montant des promesses de dons s'élevait à 1 089 565 euros. <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/pasteurdon-2013-l-objectif-du-million-d-euros-atteint> (BIP 18/10/2013)

9. NÉCROLOGIE

- **Minou ADIB-CONQUY**, Chargée de Recherche à l'Institut Pasteur, née le 30 septembre 1966 à Téhéran (Iran), est décédée le 3 novembre 2013.
Minou Adib-Conquy entame des études de biochimie à l'Université Paris 7, suit le cours d'Immunologie de l'Institut

Pasteur et rejoint l'unité d'Immunocytochimie de Stratis Avrameas pour un DEA et une thèse de doctorat qu'elle soutient en 1993 [...].

Après sa thèse, elle entre dans l'Unité d'Immuno-Allergie de Bernard David. Elle apporte alors son expertise en

biologie moléculaire au groupe de Jean-Marc Cavaillon et entreprend des études menant de front recherche fondamentale et recherche translationnelle. Au sein de l'Unité Cytokines et Inflammation, elle déchiffre les mécanismes intracellulaires qui régissent les modifications fonctionnelles observées dans les monocytes de patients «sepsis» ou souffrant d'inflammation systémique non-infectieuse [...]. Ultérieurement, elle étend ses investigations à la réactivité des cellules NK des patients et l'expression des *Toll-like receptors*. En recherche fondamentale, elle caractérise les mécanismes moléculaires qui régissent la prévention, par l'interferon- γ et le «*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*», d'un état de tolérance des macrophages à l'endotoxine. Par ailleurs, elle étudie la réponse des cellules phagocytaires mononucléées activées par *Staphylococcus aureus*, et démontre comment l'adhérence ou la non-adhérence des monocytes module, de façon opposée, leur réponse à l'interleukine-10.

Minou Adib-Conquy laissera, tant auprès des cliniciens avec qui elle a collaboré, qu'auprès de ses collègues chercheurs, le souvenir d'une scientifique brillante, intelligente, créative, rigoureuse et passionnée. Elle fut un extraordinaire mentor, très appréciée par ses étudiants et ses stagiaires pour sa gentillesse, sa patience, sa disponibilité, son dévouement et sa grande expertise scientifique.

● **Joëlle LE MAO**, Ingénieure de Recherche à l'Institut Pasteur, née le 13 novembre 1945 à Paris, est décédée le 27 octobre 2013.

Joëlle Le MAO est entrée à l'Institut Pasteur en 1965, avec une formation de technicienne supérieure en biophysique, dans le laboratoire de Raymond Prudhomme. Au départ en retraite de ce dernier, elle est affectée dans l'Unité d'Immuno-Allergie dirigée par André Lamensans puis par Bernard David. Tout en travaillant, elle poursuit ses études à l'Université Paris VI et obtient, en 1986, le diplôme de Docteur ès-Sciences.

Entrée au service des Allergènes en 1975, elle consacre l'essentiel de son activité, d'une part, à l'isolement, la purification et la caractérisation d'allergènes et, d'autre part, à la standardisation des allergènes, domaine dans lequel elle acquiert une audience internationale. En 1994, tout en continuant de faire bénéficier le laboratoire de ses grandes compétences dans l'analyse des allergènes d'acariens, elle se reconvertisse à la biologie moléculaire et au clonage des gènes de petites protéines G [...].

Joëlle Le Mao laisse le souvenir d'une personne très chaleureuse, dévouée à la recherche, intègre et courageuse.

L'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur se joint à la Direction et au Personnel de l'Institut Pasteur pour présenter aux familles de Minou Adib-Conquy et de Joëlle Le Mao l'expression de leurs sincères condoléances.

Vous êtes CADRE ou STAGIAIRE¹ 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.

¹ Mastère 2, Doctorant ou Post-doctorant.

TRIBUNE LIBRE

LE DOCTEUR A. P. REVEREND ET LA PHTISIE¹ DE BOLIVAR²

Rafael Tobias BLANCO VILARIÑO³

Prétendre que le Docteur Alexandre Prosper Révérend (1796-1881), médecin de Simón Bolívar, était un simple infirmier, témoigne d'une ignorance de ce qu'étaient les connaissances médicales de l'époque. C'est pourquoi, en qualité de «médecin biologiste clinique», il me paraît utile de faire un petit rappel de l'histoire de la médecine européenne.

Lors des XVI^e et XVII^e siècles, Francis Bacon (1561-1626) avait créé le concept de «recherche scientifique» et de «science expérimentale», en affirmant que «seule la recherche permet de connaître la vérité et d'en tirer des conclusions». Le barbier-chirurgien Ambroise Paré (1517-1590) pratiquait la ligature des vaisseaux pour arrêter l'hémorragie d'une blessure au lieu d'employer un cautère chauffé au rouge ou de l'huile bouillante, plus nocifs qu'un simple pansement ; il est considéré comme «le père» de la chirurgie. Théophrastus Bombastus von Hohenheim, dit Paracelse (1493-1541), assurait que «c'est par la pratique que l'on devient un bon médecin, la théorie seule ne sert à rien et ne forme qu'un *pseudo-medicus* ou un *ignoramus* ; il est tenu, pour cela, comme le «père» de la médecine clinique. Antonie van Leeuwenhoek (1632-1723) réalisa le premier microscope simple avec lequel il décrit un monde nouveau d'«animalcules» microscopiques.

L'Ecole française qualifie de «période de consolidation» (*sic*) du savoir médical, le laps de temps compris entre 1700 et 1825 qui permit d'abolir l'obscurantisme scientifique médiéval grâce à l'esprit critique et au raisonnement. C'est ainsi qu'au XIX^e siècle, le médecin français René Laennec (1781-1826), inventeur du stéthoscope, préconise la méthode anatomo-clinique et la pratique d'autopsies pour confronter les anomalies perçues à l'auscultation et la réalité anatomique ; il décrit les tubercules, les cavernes et le caséum chez des sujets décédés de phtisie. Ironie du sort, son invention lui permet de faire son propre diagnostic de phtisie dont il meurt à quarante-cinq ans. Louis Pasteur (1822-1895) démontre que certains microbes sont responsables des maladies infectieuses et le médecin allemand Robert Koch (1843-1910) découvre, en 1882, cinquante-deux ans après la mort du *Libertador*⁴, l'agent responsable de la phtisie, que l'on appelle, depuis lors, le bacille de Koch ou «BK». C'est à partir de cette époque que la phtisie est appelée tuberculose pulmonaire.

Le 14 novembre 1796, pendant la «période de consolidation», Alexandre Prosper Révérend naît en France, à Falaise (Calvados). Fils de militaire, il fait ses études secondaires au lycée de Caen où il devient bachelier. Selon certaines sources (non confirmées) il acquiert à Paris, dans les écoles créées par la Révolution française, les connaissances médicales qui lui valent le titre d'Officier de Santé⁵. En 1824, des raisons politiques le contraignent à l'exil et il choisit la Colombie comme seconde patrie. Il arrive à Santa Marta le 24 juillet de la même année, mais il ne sera reconnu comme médecin qu'après une formation complémentaire acquise dans une université colombienne. En 1825, il passe ses examens à la faculté de médecine de Cartagena devant un jury composé des Docteurs Dionisio Araujo, Juan Manuel Vega et Ignacio Carreño qui lui décernent le titre de médecin, l'habilitant à pratiquer cette profession en Colombie. De retour à Santa Marta, il devient «médecin de la ville» et, peu de temps après, membre du Conseil de Santé de la province.

En 1830, le général Mariano Montilla le nomme Chirurgien Major de l'Hôpital militaire, puis, en raison de la qualité de ses services, médecin de Simón Bolívar pour assister le *Libertador* dans ses derniers jours. Le Docteur M. Night, chirurgien de la goélette *Grampus* de l'armée des Etats-Unis (qui avait transporté le *Libertador* de Sabanilla à Santa Marta) considérait que Bolívar souffrait d'un «catarrhe pulmonaire chronique». Cette opinion était partagée par le Docteur Révérend lorsqu'il examina Bolívar à son arrivée dans la *hacienda* San Pedro Alejandrino, près de Santa Marta. Entre le 1^{er} et le 17 décembre 1830, le Dr Révérend rédige, avec beaucoup de précision, trente-trois bulletins de santé de S. Bolívar. Il l'assiste jour et nuit, reçoit ses dernières paroles puis pratique son autopsie dont il dresse un rapport très détaillé^{6,7}. Ces observations, compte tenu des connaissances d'alors, font dire à A.P. Révérend que le *Libertador* est mort d'une «consommation», ou d'une cachexie, due à la phtisie.

Au terme de ce récit, Rafael Tobias Blanco Vilariño souligne qu'on ne peut contester à A.P. Révérend d'avoir possédé les qualifications et manifesté les compétences d'un «médecin de cette époque», ni récuser ses rapports qui concluent à une phtisie au stade terminal.

¹ Phtisie : ancienne appellation de la tuberculose pulmonaire, aussi bien dans ses formes aiguës et subaiguës que dans ses formes chroniques.

² Texte original en espagnol, intitulé «*El Dr Reverend y la tisis de Bolivar*», traduit par Michel DUBOS, et disponible sur demande au secrétariat de l'AAEIP.

³ Médecin microbiologiste clinique, Professeur honoraire à l'Université de Carabobo – Valencia, Venezuela.

⁴ M.D. : *El Libertador* (Le Libérateur) : titre honorifique accordé à Simón Bolívar, figure emblématique de l'émancipation des colonies espagnoles d'Amérique du Sud. Il participa, de manière décisive, à l'indépendance des actuels états d'Equateur, Pérou, Bolivie, Colombie, Venezuela et Panama.

⁵ M.D. : Officier de santé : ancienne appellation d'un médecin non titulaire du diplôme de Doctorat en médecine.

⁶ M.D. : Voir R.T. Blanco Vilariño «Analyse historico-microbiologique de la mort par tuberculose de Simón Bolívar» *Bull. Assoc. Anc. El. Inst. Pasteur*, 2009, n° 200, p. 147.

⁷ M.D. : *La última enfermedad, los últimos momentos y los funerales de Simón Bolívar, Libertador de Colombia y del Perú, por su médico de cabecera, el Dr A.P. Révérend*. 1866, Librairie hispano-américaine de Cosson et Cie, 43 rue du Faubourg Saint-Germain, Paris, pp. 7-22. Texte original déposé à la Bibliothèque nationale de France, Quai François Mauriac, 75706 Paris Cedex 13, Département Littérature et Art (code Z-BARRES 24870).

HOMMAGE DE LA COLOMBIE ET DU VENEZUELA AU DR. ALEXANDRE PROSPER RÉVÉREND

Dès qu'il eut achevé l'autopsie de Simón Bolívar, le 17 décembre 1830, A.P. Révérend procéda à l'embaumement du corps. Ce dernier fut ensuite transporté dans la Maison des Douanes de Santa Marta où il a été exposé, somptueusement vêtu, «à la population avide de le connaître et de l'admirer» (*sic*). Puis, le *Libertador* fut inhumé dans l'une des chapelles latérales de la cathédrale de Santa Marta.

A l'issue des funérailles, le Général Mariano Montilla, Commandant en Chef de l'armée colombienne, demanda à Révérend quel était le montant de ses honoraires pour les soins qu'il avait prodigués à Bolívar. Il répondit alors : «Je n'ai jamais songé à une récompense pécuniaire pour mes services au *Libertador*. Quelle récompense plus grande que d'avoir été son médecin ?». Il refusa, tout autant, les fonctions de Chirurgien en Chef de l'armée colombienne mais céda à l'insistance de Montilla et en accepta le titre, *honoris causa*¹.

Il participa, en 1842, à l'identification de la dépouille mortelle de Bolívar, lorsqu'elle fut transférée au Venezuela, à Caracas. Par décret du Congrès du Venezuela, signé par le Président Juan Crisóstomo Falcón, Révérend reçut, en 1867, une décoration en or et diamants et la somme de dix mille pesos assortie, à titre de rente viagère, de la solde de Chirurgien en Chef de l'armée de la Libération. En 1874, le Président Antonio Guzmán Blanco l'invita à Caracas. Il le reçut avec les honneurs diplomatiques et lui conféra le titre de Citoyen illustre de l'Indépendance². En témoignage de sa gratitude, Révérend offrit au Venezuela un petit coffret en or contenant une «concrétion calcaire» - un nodule tuberculeux calcifié ? - qu'il avait extraite d'un poumon du *Libertador* lors de son autopsie. Le «joyau microbiologique» (*sic*), pieusement conservé, est aujourd'hui exposé dans la salle Bolívar du Musée bolivarien de Caracas.

Arrivé en Colombie en 1824, A.P. Révérend passa le reste de sa vie dans son pays d'accueil, hormis un court séjour qu'il effectua, presque octogénaire, à Paris. Il s'éteignit à Santa Marta le 1^{er} décembre 1881.

Michel DUBOS

¹ Révérend A.P. « La última enfermedad, los últimos momentos y los funerales de Simón Bolívar », 1866, Librairie hispano-américaine de Cosson et Cie (Ed.), Paris, pp. 22-25 et 35-39.

² Anonyme « Alejandro Próspero Reverend ; hasta la Independencia » [<http://www.venezuelatuya.com/biografias/reverend.htm> (consulté le 13/06/2013)].

LIVRES

NOS LECTURES

❑ MÉMOIRES D'UN ENFANT DE COLBERT.

Jean LOUIS*. Ed. L'Harmattan, 2013.
ISBN : 978-2-336-00231-6. 23 €.

L'auteur de ces Mémoires et les lecteurs de ce Bulletin ont en commun d'avoir été élèves à l'Institut Pasteur.

Le point focal de leurs soucis professionnels est l'agent infectieux. Aussi, bien que le livre nous emmène en des terres lointaines, je négligerai le sorcier, les flèches empoisonnées, les éléphants et les hyènes à l'oreille ronde - sales bêtes, ces lycas ! -, les Administrations, les transports, la politique africaine et les guerres d'Indochine. Le microbe donc : où est-il ? que fait-il ? comment le combattre ? et quand se présente un pasteurien imaginatif et persévérant, que va-t-il se passer ?

En Afrique, au Tchad (1956) ce pasteurien est confronté à l'onchocercose : il mêle avec bonheur la science et l'humour, puis il agit. «N'ayant gardé sur moi que mon slip et ma montre-bracelet» il s'expose aux insectes..., payant chèrement le piquant de sa position.

Au Viet-Nam (1962) que faire quand le vaccin antirabique ne vaut plus rien, le vaccin antityphoïdique pas davantage ? Quant à la production du vaccin antidiphtérique «les premiers résultats furent désastreux et le restèrent tant que

furent appliquées les instructions parisiennes». Puis c'est la peste. Comment cultiver plus efficacement la souche atténuée dont dispose l'Institut Pasteur de Dalat ? Les panses de porc, c'est pour la soupe chinoise, ou pour préparer le vaccin ?...

Puis vient le problème du flaconnage des vaccins. Tant pour être stérilisés que manipulés, les flacons doivent être bouchés puis, peu après, présentés, sans bouchon, au bec verseur de la machine. Pour cela, les bouchons seront en fer - sensibles à l'aimantation - et un judicieux dispositif mécanique les décapuchonnera, à forte cadence, juste avant la distribution du liquide. Après quoi, la machine appliquera un bouchon de caoutchouc étanche et stérile. On apprend aussi - guerre oblige - comment alimenter des becs Bunsen avec de la vapeur d'essence...

Enfin, au Maroc (1968) cinquante mille scorpions fournissent leur venin pour la préparation d'un immunosérum spécifique. C'est la victoire contre les envenimations mortelles chez la souris, puis chez l'homme.

Voilà le «témoignage» de Jean Louis, celui d'une existence remarquablement riche mais «particulièrement discrète». Il mérite qu'on applaudisse.

Alain KAYSER

PARUTIONS RÉCENTES

❑ PIED, CHAUSSURE, BOITERIE. Le pied ne parle pas, et pourtant...

Madeleine SEBALD et Yvonne CERISIER. Ed. L'Harmattan, 2012, ISBN : 2-296-99618-2. 242 p. (23,75 €).

❑ PASTEUR ET SES LIEUTENANTS - Roux, Yersin et les autres.

Annick PERROT et Maxime SCHWARTZ. Éd. Odile Jacob Sciences, 2013, ISBN 978-2-7381-2886-7. 271 p. (24,90 €).

❑ HISTOIRE ORDINAIRE ET EXTRAORDINAIRE DES CELLULES SEXUELLES.

J.P. DADOUNE. Ed. Hermann, 2011, ISBN 978-2-7056-8002-2 (26,40 €).

❑ APRES.COM.

Henri GE*. Editions Velours, 2012. ISBN 978-2-35167-417-8 245 p. (16,90 €).

❑ MEDECINE TROPICALE (6^{ème} édition).

Marc GENTILINI, Eric CAUMES, Martin DANIS, Dominique RICHARD-LENOBLE, Pierre BEGUE, Jean-Etienne TOUZE, Dominique KEROUEDAN. Éd. Lavoisier / Médecine Sciences 2012. ISBN : 978-2-257-203960, 1308 p. (175 €).

❑ LE CERVEAU SUR MESURE.

Jean-Didier VINCENT et Pierre-Marie LLEDO. Éd. Odile Jacob, 2012, ISBN 978-2-7381-2709-9 290 p. (24,20 €).

❑ YERSINIA: SYSTEMS BIOLOGY AND CONTROL.

Edited by Elisabeth CARNIEL and B. Joseph HINNEBUSH. Norfolk, UK / Caister Academic Pr, Cop., 2012. ISBN 978-1-908230-05-8 ISBN 1-908230-05-3 246 p.

❑ PESTE & CHOLERA.

Patrick DEVILLE. Éd. du Seuil, coll. Fiction & Cie, 2012, - ISBN 20211077209. 224 p, (18 €).

❑ LE MEDECIN DU PRINCE - Voyage à travers les cultures.

Anne Marie MOULIN* . Éd. Odile Jacob, 2010. ISBN 978-2-7381-2446-3. 362 p. (25 €).

❑ SANS STRESS, LA VIE EST IMPOSSIBLE. Comment le gérer.

Nicole BAUMANN* et Jean-Claude TURPIN. Éd. Sauramps Medical, 2010, ISBN 978-2-8402-3681-8, 312 p.

❑ **POUR UN MONDE SANS SIDA - Un combat partagé.**

Françoise BARRE-SINOSSI. Prix Nobel de médecine. Entretiens avec François BOUVIER. Albin Michel Éd. 2012, ISBN 978-2-2262-3061-90, 180 p. (17,50 €).

❑ **MEDECIN DE COEUR, SCIENTIFIQUE D'ESPRIT.**

Jacques THEZE*. Hermann Éd., 2011. ISBN 978 2 7056 81425. 283 p. (26 €).

❑ **LE SANG. Arts - Sciences - Vie.**

Philippe SCHNEIDER, Jean-Daniel TISSOT, Massimo BENZONI, Oscar RIBES *et al.*
Éd. Favre, 2011. 29 rue du Bourg, CH 1002 Lausanne, ISBN 978-2-8289-1220-8. 279 p. (44 €).

❑ **GUIDE PRATIQUE DE COPROLOGIE FONCTIONNELLE¹.**

Dr Georges B. YAZIGI*
Chemaly & Chemaly Imp., Beyrouth, 2011, 104 p. (10 €).

❑ **LA SAGA DES VACCINS CONTRE LES VIRUS.**

Jean-François SALUZZO*. Éd. Belin Pour la Science, 2011. ISBN 978-2-7011-5853-2. 301 p. (19,50 €).

❑ **LES EPIDEMIES - De la peste noire à la grippe A/H1N1.**

Jean-Pierre DEDET*, UniverSciences, Éd. Dunod, 2010. ISBN 978-2-10-054525-4., 225 p. (18,34 €).

❑ **DRÔLES D'IDEES POUR ESPRITS CURIEUX.**

Maurice HUET*. Éd L'Harmattan, Paris 2009. 131 p. (15 €).

❑ **LOUIS PASTEUR.**

Hervé BAZIN - Collection Mémoire en Images. Éd. Alan Sutton, 8 rue du Dr Ramon, 37540 Saint Cyr sur Loire, 2009, 130 p. (21 €).

❑ **DICTIONNAIRE DES MEDECINS, CHIRURGIENS ET PHARMACIENS DE LA MARINE.**

Sous la direction de Bernard BRISOU* et de Michel SARDET. Service historique de la Défense, Vincennes, ISBN 978-2-1109-6344-4, 2010, 875 p. (30 €).

Des exemplaires de l'ouvrage de Charles NICOLLE

« **LE DESTIN DES MALADIES INFECTIEUSES** »

vendus au profit de l'Entraide de notre Association² restent disponibles...

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

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

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

¹ Disponible au Secrétariat de l'AAEIP (25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. / téléc. : 01 45 68 81 65 ; courriel : vchoisy@pasteur.fr/). Tarif dégressif à partir de 3 exemplaires. Frais d'expédition en sus : 4 euros.

* Membre de notre Association

² Commande au Secrétariat de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur (25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. / téléc. : 01 45 68 81 65; courriel : vchoisy@pasteur.fr/). Prix : 28 euros ; tarif dégressif à partir de 3 exemplaires. Frais d'expédition en sus : 4 euros.

PRÉSIDENT FONDATEUR : **Pierre BRYGOO**, Docteur en Médecine †
PRÉSIDENT D'HONNEUR : Professeur **Christian BRÉCHOT**, Directeur général 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

B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

- Activités culturelles : **Claude MARQUETTY**, Docteur en pharmacie
Catherine OFFREDO, Docteur en médecine
- Admissions : **Michel BERNADAC**, Docteur vétérinaire
- Bulletin : **Paulette DUC-GOIRAN**, Docteur en médecine
Pr. **Anne BOUVET**, Docteur en médecine
- Communication : **Michel BERNADAC**
- Entraide : **Catherine DE SAINT-SARGET**
- Finances : **Jean-Paul PENON**
- Séminaires à distance : **Jean-Luc GUESDON**
- Stagiaires et Relations internationales :
François POTY, Docteur en médecine

C) AUTRES CONSEILLERS

- Pr. **Henri Michel ANTOINE**, Docteur en médecine*
- Paul T. BREY**, Docteur ès sciences
- Pr. **Philippe CRAUD**, 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*
- Jacques POIRIER**, Docteur vétérinaire
- Daniel VIDEAU**, Docteur vétérinaire*
- Georges YAZIGI**, Docteur en médecine

----- 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, 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 - Mél : vchoisy@pasteur.fr



CRÉER DES
VACCINS,
C'EST PROTÉGER
LA VIE

DANS LE MONDE, NOS VACCINS PROTÈGENT CONTRE :

CHOLÉRA • COQUELUCHE • DIPHTÉRIE • ENCÉPHALITE JAPONAISE • FIÈVRE JAUNE • FIÈVRE TYPHOÏDE • GRIPPE • HÉPATITE A • HÉPATITE B • INFECTIONS À *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* type b • INFECTIONS À PNEUMOCOQUES • MÉNINGITES À MÉNINGOCOQUES (sérogroupes A, C, Y et W-135) • OREILLONS • POLIOMYÉLITE • RAGE • ROUGEOLE • RUBÉOLE • TÉTANOS • TUBERCULOSE • VARIOLE*

* Maladie éradiquée
Ce vaccin est produit dans le cadre d'une réponse aux menaces bioterroristes.