

---

# ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

---



*Les 50 ans  
du Bulletin*



DÉCEMBRE 2009

Vol. 51 - N° 201

TUBERCULOSES ET AUTRES  
MYCOBACTÉRIOSES

---



**Ensemble,**  
pour un monde plus sûr

**BIO-RAD**

# SOMMAIRE

<b>HOMMAGE À EUGÈNE, ELISABETH ET ÉLIE WOLLMAN</b>	p. 152	<b>VIE DE L'AAEIP</b>	
		• ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2010 (23 ET 24 AVRIL)	p. 181
		• VIE DES COMMISSIONS	p. 181
<b>TUBERCULOSES ET AUTRES MYCOBACTÉRIOSSES</b>		<b>STATUTS ET RÈGLEMENT INTÉRIEUR (APPROUVÉS EN AG 2009)</b>	p. 183
● <b>ÉDITORIAL</b>		<b>NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR</b>	p. 187
• LES MYCOBACTÉRIES, UN MONDE EN PERPÉTUELLE ÉVOLUTION	p. 155	• ENSEIGNEMENT	
<i>Nadia HADDAD</i>		• RECHERCHE	
● <b>LES TUBERCULOSES</b>		• INTERNATIONAL	
• ACTUALITÉ SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE DE <i>MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS</i>	p. 157	• VIE SCIENTIFIQUE	
<i>Véronique VINCENT et Maria Cristina GUTIERREZ</i>		• NOMINATIONS – DÉCISIONS – CRÉATIONS	
• STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LES TUBERCULOSES ANIMALES	p. 162	• DISTINCTIONS ET PRIX	
<i>Jean-Jacques BENET et Jacques POIRIER</i>		• PUBLICATIONS DE L'INSTITUT PASTEUR	
● <b>AUTRES MYCOBACTÉRIOSSES</b>		<b>TRIBUNE LIBRE</b>	
• LA LÈPRE EN 2009	p. 167	• ENVENIMEMENT ET NUOC MAM	p. 195
<i>Pierre BOBIN</i>		<i>Michel BARME</i>	
• INFECTION À <i>MYCOBACTERIUM ULCERANS</i>	p. 175	<b>INFORMATIONS</b>	
<i>Hervé DARIE</i>		• LE POINT SUR LA GRIPPE PANDÉMIQUE A(H1N1) 2009, EN NOVEMBRE 2009 (SUITE)	p. 196
<b>HISTOIRE</b>		<i>Pierre SALIOU</i>	
• RENCONTRE AVEC LE DOCTEUR ALBERT SCHWEITZER (JUILLET 1945)	p. 179	<b>LIVRES</b>	
<i>Gaëtan SALEUN†</i>		• NOS LECTURES	p. 199
		• PARUTIONS RÉCENTES	p. 200
		<b>LES JOURNÉES INTERNATIONALES DE BIOLOGIE 2009</b>	p. 201
		<b>CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT</b>	p. 202

## COTISATION ET ABONNEMENT

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

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

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

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

La revue comprend 52 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0310 G 86175 - Dépôt légal 4<sup>ème</sup> trimestre 2009

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

## HOMMAGE À EUGÈNE, ELISABETH ET ELIE WOLLMAN - Pose d'une plaque commémorative -

Une plaque à la mémoire d'Eugène, Elisabeth et Elie Wollman, apposée sur la façade du Pavillon Emile Roux de l'Institut Pasteur a été dévoilée le 23 septembre 2009, en présence de membres de la famille Wollman. Nous rapportons quelques extraits des allocutions prononcées par le Professeur Alice Dautry, Directrice générale de l'Institut Pasteur, et par Francis-André Wollman, fils d'Elie Wollman.

### ALLOCUTION DU PROFESSEUR ALICE DAUTRY

... « L'histoire et les destins personnels d'Eugène, Elisabeth et Elie Wollman sont étroitement liés à l'Institut Pasteur...

Médecin et biologiste français d'origine russe, né à Minsk le 1<sup>er</sup> mai 1883, **Eugène Wollman** effectue ses études d'ingénieur, puis de médecine et de biologie à l'Université de Liège, où il est reçu Docteur en médecine en 1909. L'année suivante, il épouse **Elisabeth Michelis**... et rejoint le laboratoire d'Elie Metchnikoff à l'Institut Pasteur à Paris, comme boursier puis assistant. Lorsqu'éclate la Première guerre mondiale, Eugène Wollman, qui n'a pas encore reçu la nationalité française, se porte volontaire comme médecin aide-major, contre l'avis d'Elie Metchnikoff, sous-directeur de l'Institut Pasteur, qui aurait préféré qu'il reste à l'Institut pour structurer les laboratoires de l'armée. Des années de guerre, Eugène Wollman tira une devise qu'il transmet à son fils : « fais ce que dois, advienne que pourra ». Chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de 1919 à 1929, Eugène Wollman débute l'étude du rôle des microorganismes dans la production des vitamines A et B et lance ses travaux sur la protéolyse et sur la phagocytose des bactéries. En 1927, il résume dans les *Annales de l'Institut Pasteur* les faits expérimentaux connus sur les bactériophages et avance ses hypothèses sur leur caractère contagieux et héréditaire.

En mai 1940, alors que les troupes allemandes déferlent vers Paris, Gaston Ramon, Directeur de l'Institut Pasteur, décide d'organiser l'évacuation des personnels vers Angers puis Toulouse, demandant néanmoins des volontaires pour rester à Paris. Eugène Wollman répond courageusement à cet appel. Pendant les premières années d'Occupation, Eugène Wollman, bien qu'interdit de publication par les lois antisémites, continue ses recherches, en particulier sur la multiplication des bactériophages... aux températures limites compatibles avec la vie des bactéries sensibles.

...En mars 1943, des membres du service de la police antijuive de la Préfecture de police de Paris se présentent à l'Institut Pasteur pour arrêter Eugène Wollman. Les policiers sont reçus par Jacques Tréfouël, Directeur de l'Institut, qui avait conseillé à Eugène Wollman quelques instants auparavant d'aller s'aliter à l'hôpital de l'Institut. Jacques Tréfouël expliqua aux forces de l'ordre qu'Eugène Wollman, malade et hospitalisé, était intransportable. A partir de ce jour, Eugène Wollman vint dormir tous les soirs à l'hôpital. Hélas, son épouse Elisabeth et sa fille, restées au domicile parisien, furent arrêtées en décembre 1943 par la police. Huit jours plus tard, les policiers se présentaient de nouveau à l'Institut Pasteur et

emmenaient Eugène Wollman. Eugène et Elisabeth Wollman furent conduits à Drancy, avant d'être assassinés à Auschwitz... Leur fils Elie « remonta » du Sud-Ouest dès qu'il apprit l'arrestation de ses parents, pour tenter de les faire libérer. Hélas, ni lui, ni personne ne réussit à empêcher leur fin tragique.

Elie Wollman, né en 1917..., a lui aussi profondément marqué l'histoire de l'Institut Pasteur. Nommé Elie en l'honneur de son illustre parrain Elie Metchnikoff, ami de ses parents, Elie Wollman entra au laboratoire d'André Lwoff en 1945... après avoir terminé la Seconde guerre mondiale dans les rangs de la Résistance. Il fut successivement assistant, chef de laboratoire en 1954, chef de service et professeur en 1964, avant d'être nommé sous-directeur de l'Institut Pasteur en 1966, fonction qu'il assura jusqu'à son départ à la retraite en 1985.

Elie Wollman a principalement consacré ses travaux à l'étude génétique des bactéries. Il fut l'un des artisans de la naissance de la Biologie moléculaire en France. Ses nombreuses découvertes sur le mécanisme parasexuel des microbes ont été en particulier résumées dans un ouvrage, publié avec François Jacob, « *Sexualité et Génétique des Bactéries* », devenu un classique de la génétique bactérienne. Ses travaux ont notamment porté sur un facteur sexuel, susceptible de passer de bactéries mâles à des bactéries femelles. Il montra avec F. Jacob que les caractères génétiques étudiés étaient disposés le long d'une structure assimilable à un chromosome et que celui-ci était circulaire.

S'en suivront des travaux sur la lysogénie et sur la présence du prophage sur le chromosome. Elie Wollman fut par ailleurs le premier en France à utiliser des souches de la bactérie *Escherichia coli* K12 (colibacille), qui avec son bactériophage lambda deviendront des outils majeurs de la biologie moléculaire.

Ses contributions scientifiques lui ont valu de nombreux prix et distinctions, dont le prix Charles Léopold Mayer de l'Académie des Sciences en 1976. Membre du Directoire et du conseil d'administration du CNRS, Président de la Société française de microbiologie, membre du Comité national d'Éthique pour les sciences de la vie et de la santé, membre associé étranger de la *National Academy of Sciences*, Elie Wollman a toujours professé le plus vif attachement à l'Institut Pasteur.

Ainsi entre 1963 et 1964, il participe à la refondation de l'Institut Pasteur en rédigeant de nouveaux statuts avec René Panthier et Bernard Virat. Puis sous-directeur... il est l'artisan de la diversification des enseignements, de la création des départements scientifiques, du rapprochement de l'Institut Pasteur avec

l'Assistance publique... Il décida de donner un nom de scientifique aux différents bâtiments de l'Institut Pasteur. Il en fit également classer certains Monument historique, dont la serre de l'hôpital.

Avec lui est parti, le 1<sup>er</sup> juin 2008, le dernier représentant de ceux qui, comme il le disait lui-même, «ont connu ceux qui ont connu Pasteur»...

**Eugène, Elisabeth et Elie Wollman** étaient trois scientifiques exceptionnels et leurs travaux ont profondément marqué la science. Ils étaient également de profonds humanistes comme en témoigne leur attitude, leur courage et leur engagement pendant la Seconde guerre mondiale, et déjà pendant le premier conflit mondial pour Eugène Wollman. L'Institut Pasteur n'était pas pour eux un simple lieu de travail, il représentait à leurs yeux une communauté intellectuelle ouverte, un lieu d'échanges, de vie et de fraternité. Leur attachement à cet Institut qui était leur était profond. Eugène, Elisabeth et Elie Wollman ont accompagné l'Institut Pasteur dans les périodes les plus noires de l'Histoire, mais ont également contribué à écrire les plus belles pages d'espoir et de construction du projet scientifique de notre Institut. Ils ont fortement marqué notre communauté ; nous souhaitons aujourd'hui honorer leur mémoire.

...Chacun de nous doit être porteur de cette mémoire, doit témoigner du destin tragique d'Elisabeth et d'Eugène Wollman, mais également de la richesse de leur héritage scientifique... ».

#### ALLOCUTION DE FRANCIS ANDRÉ WOLLMAN

« Pour notre famille, ce moment est bien sûr très émouvant puisqu'il réunit Eugène et Elisabeth et leur fils Elie, pour leur contribution aux fondations de la biologie moderne... Je me permets d'associer à leur souvenir celui des deux autres enfants d'Eugène et Elisabeth, leur fille aînée Alice, médecin, et leur fille cadette, Nadine, physicienne, disparues avant mon père.

Par delà leurs travaux de bactériologistes, je voudrais insister ici sur un trait commun au fils et à ses parents : leur dévouement total à l'Institut Pasteur, que j'oserai assimiler à un sacerdoce, une attitude que les chercheurs d'aujourd'hui auront sans doute quelques difficultés à appréhender. Ce que nous avons retenu de notre enfance, ma soeur et moi, c'est que les découvertes sont le fait d'esprits originaux et libres et qu'à ce titre la recherche est étroitement tributaire des lieux où elle se développe. Contrairement à ce que véhicule la vulgate contemporaine, cela ne peut se réduire à une question de moyens et de bonne administration même si ces facteurs sont essentiels au bon déroulement des recherches. Mais il s'agit bien, avant tout, d'une question de culture et d'histoire, d'un mélange de transmission et de transgression que favorisent seulement certains lieux, certaines institutions.

L'Institut Pasteur depuis sa fondation fut l'un de ces lieux magiques... Il a accueilli... tant de francs-tireurs, tant d'émigrés et d'exilés trouvant ici les conditions d'une vraie liberté intellectuelle mise au service de leur soif de connaissance. Mes grands-parents, émigrés de Russie, étaient de ceux-là, comme le fut leur fils quand il rejoignit à son tour l'Institut Pasteur en 1945...

L'Institut Pasteur était donc pour eux un temple de la connaissance en acte, un espace totalement façonné par la vigueur et la rigueur de la démarche scientifique, une utopie libératrice qui devait être défendue avant tout... C'est... la seule raison que nous trouvons pour expliquer la décision de mes grands-parents de rester à l'Institut pendant toutes les années d'Occupation alors même que les menaces s'accumulaient, qu'ils étaient interdits de publication et produisaient leurs articles sous le nom de leurs collègues, cela jusqu'à leur arrestation les 4 et 10 décembre 1943...

Mon père, **Elie Wollman**, défendit toute sa vie cette même utopie libératrice,... une conviction qui présida à son engagement à partir des années 1963-1964 pour sauver l'Institut alors confronté à une crise majeure, crise scientifique, administrative et financière qui menaçait sa survie même comme institution indépendante de recherche...

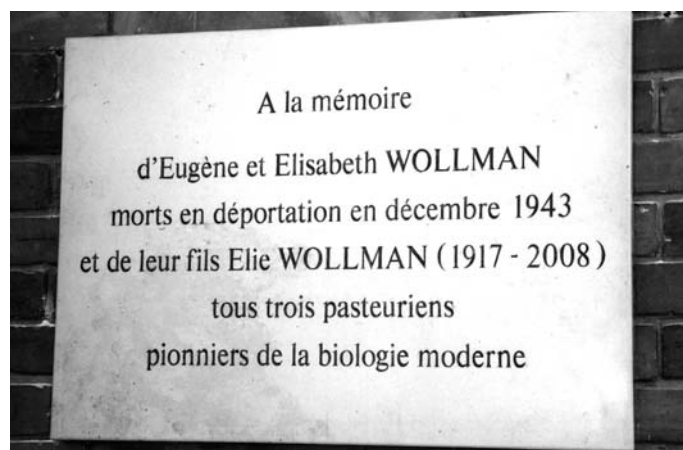
Je voudrais remercier tout particulièrement Alice Dautry, Directrice générale de l'Institut Pasteur, Henri Buc... qui a bien connu le groupe des pionniers de la génétique moléculaire de l'Institut, et Annick Perrot, Conservatrice du Musée, pour les initiatives qu'ils ont prises pour célébrer l'oeuvre scientifique de mon père, une oeuvre qu'il considérait comme entièrement façonnée par l'esprit pastorien régnant rue du Docteur Roux.

Enfin... les hasards du calendrier font que cette plaque commémorative est dévoilée exactement un siècle après l'arrivée en France, à Paris, de mon grand-père **Eugène Wollman**... Nous avons retrouvé et traduit du russe, une lettre évoquant ses premières impressions, lettre qu'il adressait à sa future femme, **Elisabeth Michelis**, restée à Liège où elle terminait ses études de physique. Voici un bref extrait de cette lettre datée du 31 août 1909, qui témoigne sans doute d'une certaine permanence de la vie parisienne, peut-être de quelques caractéristiques de la vie à l'Institut Pasteur, et très certainement du bonheur de la recherche.

*«... Personne ne peut oublier les Parisiens... Ils sont si originaux qu'on ne peut pas ne pas les remarquer. Sans doute est-ce là une vision superficielle qui emprunte surtout à leur apparence et à ce que nous en déduisons subjectivement. Pour donner un exemple, ici les gens dans les restaurants discutent absolument de tout (aujourd'hui par exemple, ils parlaient de la signification du concept de «décence»»). Ils parlent fort, tous en même temps et sont fascinés par le monde des idées. On ne peut donc s'empêcher d'être séduit par les Français. Assis tout seul, les observant, je ressens de la sympathie pour eux tous, considérés comme un ensemble. J'entends par là que ce n'est pas tel ou tel qui attire mon attention, mais ce sont leurs relations, si chaleureuses, qui sont frappantes...*

*... Je commence à prendre mes marques à l'Institut Pasteur. Le laboratoire ne tient pas la comparaison avec celui de Liège en termes d'organisation et d'ordre. Mais, demain je vais commencer ma première expérience, en dépit de ces problèmes d'organisation (je devrais plutôt dire de désorganisation), qui imposent de passer son temps à courir après l'un ou l'autre. Bien qu'il n'y ait rien qu'on ne puisse finalement se procurer, il manque des choses élémentaires dont chacun a nécessairement besoin. Il faut commander la verrerie, les lapins, les fils de platine, autant de choses qui sont absentes mais absolument nécessaires et que l'on doit acheter soi-même...*

... Mais je commence à aimer ma vie ici. Je veux dire mon travail ici, qui ne me demande de penser à rien d'autre. Ce travail de recherche qui n'est déterminé que par ses propres conditions de réalisation : je ne m'arrête que lorsque je le souhaite, je fais uniquement ce que je considère devoir faire. Je dois le dire : j'aime ce travail, ce genre de travail, cette partie de ma vie... ».



Plaque commémorative dévoilée le 23 septembre 2009 (Coll. M. Dubos)

L'hommage à Elie Wollman a également été marqué le 1<sup>er</sup> octobre 2009 par l'inauguration d'une **exposition** consacrée à l'homme et à son oeuvre, dans le bâtiment historique de l'Institut Pasteur et, le 2 octobre 2009, par la tenue au CIS, d'un **colloque scientifique** «From gene transfert to modern phylogeny» où furent présentées les communications suivantes :

**- Historical accounts**

- Elie Wollman and the genetic determinism of lysogeny
- Elie Wollman, from prophages to episomes

Charles GALPERIN  
Michel MORANGE

**- The nature of viruses**

- Le charme discret du Bactériophage lambda
- What is a virus?

Max GOTTESMAN  
Patrick FORTERRE

**- Gene transfer and phylogeny**

- Phylogeny of prokaryotes. Does it exist and why should we care?
- A new version of Hfr transfer

Simonetta GRIBALDO  
Elisabeth CARNIEL

**- From single colonies to single molecules**

- DNA traffic. Mechanical approaches on single molecules

Jean-François ALLEMAND

**- Conjugation and recombination. Where do we stand?**

- Watching bacterial mutation, recombination and conjugation in real time

Miroslav RADMAN

*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*

## LES MYCOBACTÉRIES : UN MONDE EN PERPÉTUELLE ÉVOLUTION

Nadia HADDAD

Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort (ENVA)<sup>1</sup>

La **tuberculose et la lèpre**, fléaux majeurs de l'espèce humaine, ont accompagné celle-ci depuis la nuit des temps.

La **lèpre**, causée par *Mycobacterium leprae*, n'a pratiquement jamais cessé d'être marquée du sceau de l'infamie. Bien avant qu'on ne découvre le monde microbien, les modes de transmission des agents pathogènes et les thérapeutiques antimycobactériennes, elle a donné lieu à la mise en place de mesures de prévention (léproseries, crécelles...) qui ont marqué la mémoire collective tout autant que la maladie elle-même. Quant à la **tuberculose «humaine»**, causée par *Mycobacterium tuberculosis*, tout aussi redoutée, elle a fini par gagner ses lettres de noblesse en devenant, pour les écrivains du XIX<sup>ème</sup> siècle, l'archétype des maladies «romantiques», responsables du long mais inéluctable déclin de l'héroïne vers la mort.

Depuis, l'évolution des connaissances a permis la mise au point de traitements curatifs, qui, mettant fin à ces «fatalités», auraient logiquement dû aboutir à une réduction significative des cas de tuberculose et de lèpre, voire à l'éradication de ces maladies, comme l'espérait l'OMS.

Or, ainsi que l'indique Pierre Bobin, rédacteur en chef du Bulletin de l'Association des Léprologues de Langue Française (ALLF), qui signe dans le présent numéro un article sur cette maladie, la lèpre reste endémique dans divers pays africains et asiatiques, et son incidence a dépassé 200 000 cas en 2007. Ce phénomène est observé alors même que des polychimiothérapies efficaces sont disponibles. Quant à la tuberculose, elle est également présente sous forme endémique dans de nombreux pays en voie de développement (PED). Le nombre de cas de tuberculose déclarés à l'OMS s'élevait en 2007 à près de 14 millions et le nombre de décès à 1,7 million. Il n'est donc pas surprenant que la tuberculose reste une priorité pour l'OMS, qui a mis en place depuis 2006 une nouvelle stratégie de lutte<sup>2</sup>. L'émergence de souches MR (multi-résistantes) – 500 000 cas en 2008, et UR (ultrarésistantes) – ces dernières signalées dans 55 pays<sup>3</sup>, et à potentiel pandémique comme la souche Beijing fait craindre un processus d'expansion difficile à enrayer.

*M. leprae* et *M. tuberculosis* ne sont pas les seules mycobactéries à poser des problèmes de santé publique. **Le monde des mycobactéries** apparaît en fait comme un monde très vaste, qui réussit le paradoxe d'être à la fois très homogène et très diversifié. Les mycobactéries présentent en effet de nombreuses similitudes entre elles :

- **sur le plan bactériologique**, ce sont des bacilles Gram+ à croissance plus lente que la plupart des autres bactéries, voire nulle *in vitro*, dont la paroi riche en acides mycoliques est à l'origine de leur acido-alcool-résistance – d'où la coloration de Ziehl – et de leur résistance dans le milieu extérieur ainsi qu'aux antibactériens usuels

- **sur le plan pathologique** ; ces bactéries interagissent avec leurs hôtes, en induisant des infections de type chronique, à diffusion lente dans les populations humaines ou animales, et caractérisées par une réaction d'hypersensibilité de type IV à l'origine des tests de tuberculination chez les animaux comme chez l'Homme, ainsi que des lésions typiques de tuberculose ou de lèpre tuberculoïde.

Mais certaines d'entre elles se caractérisent aussi par des particularités propres qui permettent de les classer grossièrement en plusieurs catégories au regard de leur **tropisme d'hôte** et de leur **potentiel pathogène** :

**1) - des pathogènes majeurs, agents de tuberculose**, qui peuvent affecter différents hôtes mais ont un hôte de prédilection : ce sont les mycobactéries du complexe tuberculosis, auquel appartiennent notamment *M. tuberculosis*, agent majoritairement associé à la tuberculose humaine, ainsi que *M. bovis*, principal agent de la tuberculose bovine mais aussi agent majeur de zoonose, comme le rappellent Jean-Jacques Bénet (*Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort*) et Jacques Poirier (*Laboratoire vétérinaire départemental de l'Indre*). Des études récentes ont montré que les différents membres du complexe tuberculosis sont non seulement extrêmement proches (ainsi les séquences codantes de *M. bovis* et celles de *M. tuberculosis* présentent plus de 99,95% d'identité<sup>4</sup>, mais aussi que, chronologiquement, l'apparition de la tuberculose bovine, est postérieure à celle de la tuberculose humaine, dont elle dérive<sup>5</sup>. Une étude récente a permis d'estimer que *M. tuberculosis* serait apparu environ 40 000 ans avant J.C., alors que sa transmission aux animaux (avec évolution ultérieure vers *M. bovis*) aurait été contemporaine des premiers temps de la domestication, il y a environ 13 000 ans<sup>6</sup>. Le pouvoir zoonotique de *M. bovis* participe très certainement de cette origine et de la dérive très réduite de son génome par rapport à celui de la souche de *M. tuberculosis* dont elle est la lointaine descendante ;

<sup>1</sup> Professeur en maladies contagieuses, directrice adjointe de l'UMR BIPAR. Ancienne élève de l'Institut Pasteur (1980-1981)

<sup>2</sup> Organisation Mondiale de la Santé. Plan mondial « Halte à la tuberculose » 2006-2015. Ed. OMS, 2006, 181 pages. WHO/HTM/STB/2006.35

<sup>3</sup> Organisation Mondiale de la Santé. Rapport 2009 sur la lutte contre la tuberculose dans le monde (WHO reports 2009). WHO/HTM/TB/2009.411

<sup>4</sup> Garnier T, Eigelmeier K, Camus JC, Medina N, Mansoor H. *et al.* The complete genome sequence of *Mycobacterium bovis*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2003, **100**(13):7877-7882

<sup>5</sup> Brosch R, Gordon SV, Marmiesse M, Brodin P, Buchrieser C. *et al.* A new evolutionary scenario for the *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, **99**(6), 3684-3689.

<sup>6</sup> Wirth T, Hildebrand F, Allix-Béguec C, Wölbeling F, Kubica T *et al.* Origin, spread and demography of the *Mycobacterium tuberculosis* Complex. *PLoS Pathogens*, 2008, **4** (9):e1000160

2) - **des pathogènes majeurs** reconnaissant comme seul hôte sensible l'espèce humaine, en l'occurrence *M. leprae*, agent de la lèpre et *M. ulcerans*, agent de l'ulcère de Buruli, dont Hervé Darié (Centre Médical Institut Pasteur, Paris) rappelle dans ce numéro les principales caractéristiques et la virulence. Ces deux mycobactéries présentent chacune des particularités fort intéressantes : ainsi, comme le rappelle P. Bobin, le génome de *M. leprae* est très petit par rapport à celui des autres mycobactéries et 40 à 50% de ce génome n'ont pas de fonction codante, ce qui semble être lié à une extrême adaptation à l'espèce humaine ; quant à *M. ulcerans*, il présente une caractéristique unique chez les mycobactéries, la capacité de produire une cytotoxine, la mycolactone, responsable des manifestations typiques de l'ulcère de Buruli ;

3) - **des mycobactéries** qui appartiennent au **complexe avium-intracellulare** et qui sont susceptibles de causer des maladies économiquement dommageables chez les **animaux de production**. Parmi ces bactéries, différents serovars de *M. avium* constituent des agents de tuberculose chez diverses espèces d'oiseaux ou chez le porc et *M. avium sbsp. paratuberculosis* est l'agent de la paratuberculose ou maladie de Johne, qui provoque des diarrhées chroniques chez les bovins. Certaines souches de *M. avium*, notamment celles associées à la tuberculose du porc (*M. avium sbsp. hominisuis*) sont des agents de zoonoses. *M. avium sbsp. paratuberculosis* est suspecté par certains auteurs d'être associé à la maladie de Crohn chez l'Homme, mais ce lien n'est pas démontré, comme le rappelle une récente revue de la littérature<sup>7</sup> ;

4) - **des mycobactéries qui sont avant tout environnementales**, mais peuvent être associées à des cas de mycobactériose humaine, notamment chez les immunodéprimés. Parmi elles figurent certains serovars de *M. avium*, ainsi que diverses mycobactéries à croissance rapide.

Si l'on compare les infections humaines et animales, on constate que, globalement, la tuberculose bovine a connu une évolution épidémiologique comparable à celle de la tuberculose humaine, avec une quasi-disparition dans la plupart des pays développés, notamment en Europe et en France. La lutte a cependant adopté des principes et stratégies radicalement différents, la lutte contre la tuberculose bovine étant exclusivement sanitaire et collective, obligatoire depuis 1965. Son statut de maladie réputée contagieuse (MRC) a permis de mettre en place des mesures de police sanitaire, centrées sur l'abattage partiel puis total des élevages infectés, avec indemnisation par l'Etat, et depuis 2003 sur la recherche précoce des élevages épidémiologiquement reliés, ainsi que le relatent J.J. Bénet et J. Poirier. La réglementation de la lutte contre la tuberculose est donc un modèle du genre, ayant su évoluer parallèlement à l'évolution de la situation épidémiologique, la stratégie actuelle étant essentiellement axée sur le maintien du statut indemne des cheptels. Mais la situation est bien différente dans les pays émergents, où tuberculoses humaine et animale constituent toujours des problèmes majeurs avec, de surcroît, un rôle non négligeable de *M. bovis* dans l'incidence de la tuberculose humaine. Dans les deux cas, les carences structurelles et le manque de moyens sont à incriminer, de même que le manque d'information des populations et

des éleveurs. L'avènement des techniques de biologie moléculaire, notamment des techniques de spoligotypage et MLVA<sup>8</sup> (dont la technique MIRU) ont révolutionné la compréhension de la dynamique des infections du complexe tuberculosis, comme en témoigne l'article de Véronique Vincent (OMS), tant à l'échelle globale (par exemple avec la mise en évidence de l'émergence de la souche Beijing de *M. tuberculosis*) qu'à l'échelle de la traçabilité des infections humaines (clusters de souches) et animales (traçabilité des infections entre élevages, ou entre populations bovines et sauvages, comme en Angleterre, en Nouvelle-Zélande, mais aussi en France). La médecine vétérinaire a ainsi largement bénéficié des techniques de biologie moléculaire initialement développées pour *M. tuberculosis*.

On ne peut que déplorer le clivage qui existe à ce jour entre la situation dans les PED, où sévissent encore toutes les mycobactérioses majeures, comme la lèpre, les tuberculoses humaine et bovine, l'ulcère de Buruli..., et les pays développés, dans lesquels la situation est beaucoup plus favorable, sauf exception. Ce constat appelle au moins deux commentaires :

- d'une part, le fait qu'il n'y a pas de fatalité, et que si les moyens mis en œuvre dans les pays développés étaient mis au service des PED, de nombreuses vies pourraient être sauvées en ce qui concerne la tuberculose humaine et de nombreuses séquelles évitées dans le cas de la lèpre et l'ulcère de Buruli. P. Bobin lance très justement un appel à la remobilisation pour la lutte contre la lèpre, qui tend à marquer le pas, alors que la situation ne l'autorise en rien. De même, la lutte contre la tuberculose bovine permettrait de protéger indirectement l'Homme tout en réduisant les pertes économiques directes et indirectes imputables à cette maladie ;

- d'autre part, le fait que cette situation est loin d'être figée. Ceci peut être illustré ; tant dans le domaine de la médecine humaine que de la médecine vétérinaire. Chez l'Homme, nous avons déjà évoqué l'émergence des souches MR et UR, qui pourraient à terme modifier le visage épidémiologique de la tuberculose ; chez l'animal, on a assisté ces dernières années à l'émergence de la tuberculose à *M. bovis* dans la faune sauvage de plusieurs pays développés, dont certaines espèces ont pris le relais en tant que réservoirs, et ont entraîné, dans un 2<sup>ème</sup> temps, une recrudescence considérable de la tuberculose chez les bovins, alors qu'elle avait été quasiment éradiquée chez ces derniers (exemple de l'Angleterre). Les techniques de typage moléculaire ont permis de confirmer la réalité de ces liens. J.J. Bénet et J. Poirier relatent cette évolution, ainsi que le risque de son émergence en France.

**Pour conclure**, les mycobactéries continuent d'évoluer et de s'adapter, risquant de circonvenir les stratégies de lutte menées de longue haleine, tant par les structures médicales que vétérinaires. Face à ces nouveaux défis, médecins et vétérinaires et chercheurs des deux bords ont tout à gagner d'une collaboration sur les plans tant fondamental (en bénéficiant notamment des avancées offertes par la comparaison des génomes séquencés de différentes mycobactéries, dont *M. tuberculosis*, *M. leprae* et *M. bovis*), qu'opérationnel avec, pour objectif final, une meilleure maîtrise des risques émergents et réémergents en médecine humaine et/ou vétérinaire, dont la mission de santé publique trouve ici toute sa place.

<sup>7</sup> Mendoza JL, Lana R, Díaz-Rubio M. *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* and its relationship with Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.*, 2009, **15**(4): 417-422

<sup>8</sup> NDLR : MLVA = Multiple Locus Variable number tandem repeat Analysis



## ACTUALITÉ SUR L'ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE DE MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Véronique VINCENT<sup>1</sup>, Maria Cristina GUTIERREZ<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Organisation Mondiale de la Santé, Genève, Suisse

<sup>2</sup> Foundation for Innovative New Diagnostics, Genève, Suisse

### RÉSUMÉ

L'épidémiologie moléculaire est une approche multi-disciplinaire qui intègre des données de biologie moléculaire, de médecine clinique, et d'épidémiologie, en associant les caractéristiques épidémiologiques des patients aux propriétés biologiques des souches isolées. Appliquée à la tuberculose, la méthode permet d'étudier la dynamique de la transmission de la maladie, en particulier de la tuberculose multi-résistante, en identifiant les groupes de transmission récente et les facteurs de risque associés ; elle permet aussi de différencier réactivation endogène et réinfection, de déterminer la nature nosocomiale d'épidémies, d'identifier les cas faussement positifs consécutifs à des contaminations de laboratoire ou de matériel de diagnostic invasif. L'épidémiologie moléculaire est aujourd'hui un complément indispensable à la conduite d'enquêtes épidémiologiques classiques. Enfin c'est un outil puissant pour l'étude de la phylogénie et de l'évolution des bacilles de la tuberculose avec l'identification de familles génétiques distinctes.

L'épidémiologie moléculaire repose sur le postulat que les patients infectés avec des souches à profil génomique identique sont épidémiologiquement liés alors que ceux infectés avec des souches à profil distinct ne le sont pas. Pour valider cette hypothèse, les propriétés des marqueurs génomiques doivent être assez polymorphes pour distinguer des souches différentes mais suffisamment stables pour que les différents isolements d'une même souche soient reconnus comme identiques. La stabilité des marqueurs est évidemment essentielle en tuberculose où le délai entre infection et diagnostic peut s'étaler sur plusieurs mois.

Une littérature abondante est consacrée à la description et aux utilisations des outils moléculaires utiles en tuberculose parmi lesquelles de nombreuses revues [12, 13, 14].

### 1. LES MÉTHODES DE TYPAGE MOLÉCULAIRE DES BACILLES DE LA TUBERCULOSE

#### 1.1. LA PREMIÈRE MÉTHODE DE RÉFÉRENCE

La première méthode - la plus largement utilisée au niveau mondial - est la **méthode RFLP IS6110**, reposant sur la détermination du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP) présentant la séquence IS6110 [13]. IS6110 est une séquence d'insertion, soit un petit élément génétique mobile ne comportant que les gènes nécessaires à sa transposition et à sa régulation. L'élément est spécifique des bacilles de la tuberculose et absent des autres espèces mycobactériennes. Le nombre de copies de IS6110 est variable d'une souche à l'autre ainsi que leur localisation sur le chromosome, avec cependant quelques régions d'insertion préférentielles.

Ce polymorphisme est le résultat de transpositions ou de divers événements génétiques successifs survenus au cours de l'évolution des bacilles de la tuberculose. IS6110 peut être présent jusqu'à 26 copies par souche mais il faut noter que de rares souches en sont totalement dépourvues.

La standardisation de la méthode RFLP IS6110 a contribué à sa généralisation et à la constitution de larges banques de profils génomiques. La technique consiste à digérer le génome par *PvuII*, une enzyme de restriction qui ne coupe qu'une fois dans IS6110, puis à séparer les fragments par électrophorèse en gel d'agarose. Par hybridation avec la séquence répétée IS6110 utilisée comme sonde, on révèle le RFLP des quelques fragments d'ADN qui portent IS6110. On génère ainsi des profils génomiques caractéristiques. Le succès de la méthode a requis le développement de logiciels d'analyse d'image sophistiqués permettant la comparaison d'un grand nombre de profils réalisés dans différents laboratoires. Ces logiciels nécessitent des utilisateurs avertis et une vérification visuelle pour une interprétation fiable des données (doubles bandes mal reconnues, décalages,...).

Initialement la capacité de transposition de IS6110 semblait être un obstacle à la fiabilité de la méthode pour l'étude épidémiologique d'une maladie chronique comme la tuberculose, où la stabilité des profils génomiques de souches isolées à plusieurs mois d'intervalle est requise. L'efficacité de transposition de IS6110 est faible et les profils des souches isolées chez un même patient, ou chez les patients d'un même groupe de transmission, varient peu. Mais on observe parfois des variations correspondant au gain ou à la perte d'une ou deux copies d'IS6110. Une étude menée aux Pays-Bas portant

<sup>1</sup> Département halte à la tuberculose, OMS, 20 avenue Appia, CH-1211 Genève, Suisse, Tél. (+41) 2 27 91 46 29 ; téléc. (+41) 2 27 91 42 68 ; courriel :vincentv@who.int

<sup>2</sup> Foundation for Innovative New Diagnostics, 16, av. de Budé CH-1202 Genève, Suisse, Tél. (+41) 2 27 10 05 96 ; téléc. (+41) 2 27 10 05 99 ; courriel : cristina.gutierrez@find-diagnostics.org

sur des isollements séquentiels obtenus à partir de patients a montré une demi-vie de transposition (période pendant laquelle le profil RFLP reste inchangé) de IS6110 de 3 à 4 ans. La transposition serait stimulée dans un environnement micro-aérobie, caractéristique des bacilles en dormance. Ainsi s'expliqueraient les variations de profils génomiques des souches de patients impliqués dans de larges groupes d'une même chaîne de transmission ou dans les cas de rechutes éloignées du diagnostic initial. Les changements de profils de résistance aux antituberculeux sont eux sans incidence sur le profil génomique.

La méthode RFLP est lourde, lente car elle nécessite plusieurs milligrammes de culture mycobactérienne, un ADN très pur et de bonne qualité sans dommage physique. Comme sa réalisation technique (extraction de l'ADN, purification, digestion, électrophorèse, transfert sur membrane, hybridation, révélation) s'effectue sur une dizaine de jours, les délais d'analyse du RFLP IS6110 s'avèrent généralement peu adaptés aux besoins des études épidémiologiques cliniques. Les méthodes de typage récentes qui bénéficient de la rapidité des techniques d'amplification génomique permettent l'obtention de résultats en 48 h à partir de primo-cultures positives, sur milieu solide ou liquide. Ces méthodes rapides peu exigeantes en quantité comme en qualité d'ADN ont le potentiel pour être utilisées sur des extraits ADN non purifiés, des échantillons non viables, des frottis sur lames ou des prélèvements cliniques à frottis positifs. Cependant les écueils techniques ne doivent pas être sous-estimés, en particulier les problèmes liés à la présence d'inhibiteurs et à l'amplification en multiplex (comme décrit plus loin). Les méthodes les plus largement utilisées sont le «*spoligotyping*» et le typage des MIRU.

## 1.2. LA MÉTHODE « SPOLIGOTYPING »

Cette méthode repose sur la détection du polymorphisme de la région DR (*Direct Repeat*), une région unique du génome des bacilles de la tuberculose qui contient des répétitions directes parfaitement conservées de 36 pb (identiques pour toutes les souches de *M. tuberculosis*) séparées par des séquences variables de 35 à 41 pb [13]. Ces séquences varient d'une souche à l'autre par leur longueur, leur séquence et leur nombre. Deux formes de réarrangements génomiques ont été identifiées, soit des variations affectant une ou plusieurs répétitions contiguës, probablement dues à des événements de recombinaisons homologues, soit des variations liées à la transposition d'un élément IS6110 pratiquement toujours présent dans la région DR. Ces réarrangements ne peuvent entraîner que la perte irréversible de séquences, interdisant l'acquisition de nouvelles séquences. Une conséquence importante est que des délétions successives, indépendantes dans des souches non liées peuvent conduire à une évolution convergente, c'est-à-dire à l'apparition de spoligotypes identique chez des souches éloignées.

La méthode «*spoligotyping*» consiste à amplifier la région DR puis à hybrider les produits d'amplification à une membrane comportant les 43 séquences oligonucléotidiques variables les plus fréquentes. Les résultats sont très reproductibles et la nature binaire de l'analyse (présence ou

absence de la séquence fixée à la membrane) permet une interprétation facile des données et leur échange inter-laboratoires.

Le «*spoligotyping*» est plus discriminant que la méthode RFLP IS6110 pour les souches à faible nombre de copies d'IS6110 mais la méthode RFLP IS6110 reste plus performante pour la vaste majorité des souches. Ceci s'explique aisément puisque le *spoligotyping* ne s'intéresse qu'à une région unique du génome alors que le RFLP IS6110 analyse la distribution de IS6110 sur l'ensemble du génome. Cependant le *spoligotyping* s'avère une méthode de criblage rapide pour identifier des souches non épidémiologiquement liées. En cas d'identité de profils, une analyse moléculaire complémentaire par un marqueur indépendant est nécessaire pour conclure effectivement à l'identité génomique et donc au lien épidémiologique entre les patients. Dans les pays à faible incidence de tuberculose, où les profils génomiques des souches en circulation sont polymorphes, la méthode «*spoligotyping*» reste utile. De plus la méthode permet de reconnaître facilement les familles génétiques de *M. tuberculosis*.

## 1.3. LA NOUVELLE MÉTHODE DE RÉFÉRENCE : LE TYPAGE MIRU

Elle s'appuie sur le polymorphisme d'une classe d'éléments répétés identifiés chez les bacilles de la tuberculose et chez *M. leprae*, les MIRU (*Mycobacterial Interspersed Repetitive Units*). Le séquençage complet de *M. tuberculosis* H37Rv a révélé 41 loci d'intégration de ces éléments, constitués de séquences répétées de 51 à 77 pb, dans les régions intercytotoniques de différents opérons. Les unités MIRU sont dupliquées en nombre variable selon les souches et selon les loci [11].

La technique consiste en l'amplification des régions flanquantes des MIRUs puis à la détermination de la taille des produits amplifiés, qui reflètent le nombre de copies de l'élément au locus étudié. Une sélection de 15 loci identifiés comme les plus polymorphes sur une collection de souches d'origines géographiques variées a été proposée pour standardiser la méthode et pour la conduite d'études épidémiologiques fiables [10]. Le profil génétique de chaque souche ne correspond pas à une image, mais se réduit à un nombre à 15 chiffres (comparable à un code-barre), chaque chiffre correspondant au nombre de répétition de MIRU dans chacun des 15 loci étudiés. Le format numérique des données est simple et reproductible et s'affranchit de l'utilisation de logiciels de gestion d'images de profils génomiques générés par la méthode RFLP IS6110.

La méthode de typage par MIRU révèle une reproductibilité et une sensibilité de 100%. Le nombre de copies MIRU des différents loci est suffisamment stable dans le temps pour permettre un suivi fiable des patients chroniques sur de longues périodes. Les profils MIRU identiques identifiés chez des souches d'un même patient, isolées jusqu'à 6 ans d'intervalle, mais à profils RFLP IS6110 différents montrent que le taux d'évolution des 12 loci MIRU est un peu plus lent que celui de IS6110. La méthode est plus performante que la méthode de référence RFLP IS6110 car elle permet de typer toutes les souches, y compris celles dépourvues ou à faible nombre de copies de IS6110. Pour les autres souches, le pouvoir discriminant de la méthode MIRU est comparable à celui de RFLP IS6110.

De grandes banques de données de profils RFLP IS6110 ont été constituées et il faut maintenant développer de telles banques avec les profils MIRU, une tâche beaucoup plus aisée et rapide. La période charnière de passage d'une technique à l'autre est difficile car cela nécessite de retyper les souches avec la nouvelle méthode de référence pour tenir compte de l'épidémiologie particulière de la tuberculose qui nécessite la comparaison de souches isolées à plusieurs années d'intervalle. Pour des raisons logistiques évidentes, le retypage pourrait être limité aux souches résistantes.

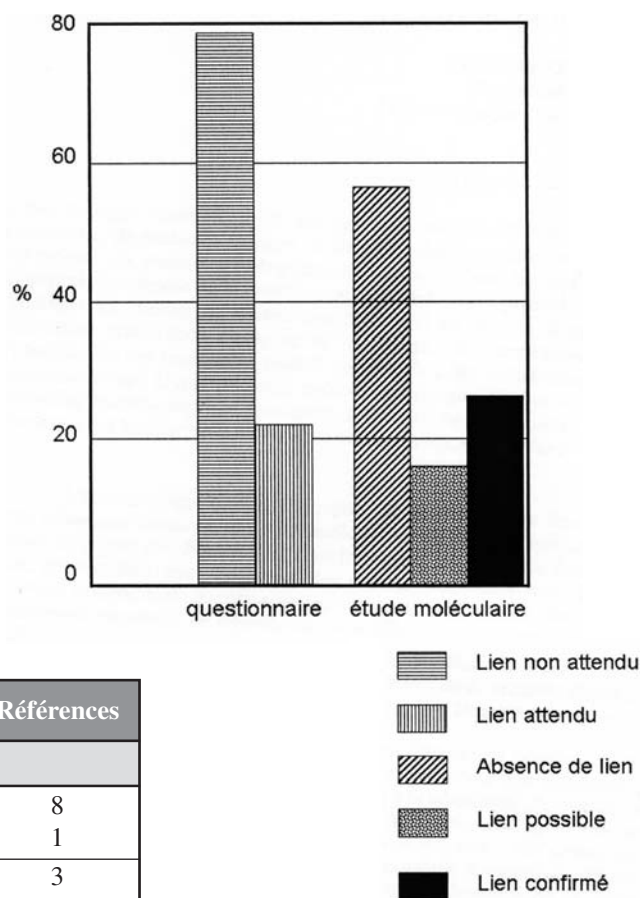
## 2. APPLICATIONS DU TYPAGE MOLÉCULAIRE À L'ÉTUDE DE LA TRANSMISSION DE LA TUBERCULOSE

Les applications du typage moléculaire sont résumées dans le tableau I. Les premières études se sont focalisées sur les cas groupés et les transmissions nosocomiales, puis le typage s'est généralisé à des études de populations afin d'identifier les cas index, les facteurs et les lieux à risque de transmission.

Tableau I - Utilisation des méthodes de typage moléculaire de *M. tuberculosis*.

Applications	Méthodes	Références
<b>Détection de cultures faussement positives</b>		
• Contamination au laboratoire	IS6110-RFLP	8
	MIRU-VNTR	1
• Contamination de bronchoscope	IS6110-RFLP	3
<b>Etude de cas individuels</b>		
• Détection d'infections mixtes	IS6110-RFLP	12
	MIRU-VNTR	1
• Rechute après traitement: réinfection exogène versus réactivation endogène	IS6110-RFLP	12
	spoligotyping	12
• Echec au traitement: résistance acquise versus réinfection ou surinfection avec souche résistante	IS6110-RFLP	12
	spoligotyping	12
<b>Etude de populations</b>		
• Confirmation d'épidémies dans la communauté et dans des lieux spécifiques (hôpital, prison, école, abri pour sans domicile fixe, bar...) et identification de cas index	IS6110-RFLP	12
	MIRU-VNTR	1
• Détection de cas de transmission récente et facteurs de risques associés	IS6110-RFLP	12
• Suivi de familles génétiques particulières	IS6110-RFLP	6, 4
	spoligotyping	9
• Transmission à partir de patients à frottis négatifs	IS6110-RFLP	2
• Surveillance de tuberculose multi-résistante	IS6110-RFLP	3

Figure 1. Lien épidémiologique établi au diagnostic et après analyse moléculaire. Données des Pays-Bas, 1994-2004 (14).



Les études nationales sont devenues systématiques dans plusieurs pays, en particulier pour assurer la surveillance de la tuberculose multi-résistante. Cette surveillance est organisée au niveau européen et intègre les données du typage moléculaire pour identifier des groupes de transmission inter-pays<sup>3</sup>. Le typage moléculaire des souches de *M. tuberculosis* est ainsi devenu un outil complémentaire aux enquêtes épidémiologiques classiques qui permet d'augmenter considérablement la sensibilité de détection des liens épidémiologiques entre les cas, comme le souligne l'étude longitudinale réalisée aux Pays-Bas. Dans cette étude nationale, systématique, portant sur l'ensemble des cas de tuberculose diagnostiqués sur 6 ans, l'enquête classique identifiait des liens épidémiologiques pour 21% des cas, l'étude moléculaire identifiait 245 de liens supplémentaires et après

analyse des groupes de transmission identifiés par épidémiologie moléculaire, la mise en évidence de liens épidémiologiques augmentait de 35% (Fig. 1).

<sup>3</sup> [http://www.eurotb.org/mdr\\_tb\\_surveillance/](http://www.eurotb.org/mdr_tb_surveillance/)  
[http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/Pages/Surveillance\\_MolecularSurveillance.aspx](http://www.ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/Pages/Surveillance_MolecularSurveillance.aspx)

De même la plupart des études montrent que l'investigation autour d'un cas documentée par questionnaire n'établit de lien épidémiologique que pour une minorité des cas appartenant à un même groupe de transmission, identifié par typage moléculaire. Ainsi une large part de la transmission de la tuberculose s'effectue dans des lieux publics, comme les bars, discothèques, ou autres lieux à forte promiscuité, lors de contacts occasionnels rarement identifiés dans les questionnaires interrogeant les patients sur leurs contacts fréquents, domestiques, professionnels ou communautaires. Le typage moléculaire a également permis d'évaluer la contagiosité des patients à frottis négatif en démontrant que jusqu'à 17% des cas à frottis négatif et culture positive étaient sources de transmission de tuberculose [2].

- Le typage moléculaire met en évidence la haute fréquence des ré-infections exogènes après traitement [13] confirmant la conclusion d'une analyse rétrospective des données de la résistance primaire [5] alors qu'il était généralement admis que ces cas s'expliquaient surtout par des rechutes dues à la souche initiale, responsable du premier diagnostic.
- Le typage moléculaire a également mis en évidence des cas de tuberculose impliquant plusieurs souches, un phénomène considéré jusqu'alors tout à fait exceptionnel. En Afrique du Sud, 19% des patients sont infectés simultanément par une souche de la famille *Beijing* et une souche n'appartenant pas à cette famille génétique [15]. Les infections multiples apparaissent plus fréquemment dans les cas de re-traitement que dans les premiers diagnostics. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si des bacilles de *M. tuberculosis* restent dormants dans des organes alors qu'une infection due à une souche différente pourrait développer à nouveau la maladie chez un patient sans réactivation des bacilles dormants.
- Le typage moléculaire permet d'authentifier les cas de contamination de laboratoire qui se traduisent par des isolements de bacilles de la tuberculose à partir de prélèvements qui n'en contenaient pas à l'origine. La manipulation des prélèvements nécessaires à la mise en culture des bacilles de la tuberculose génère une formation importante d'aérosols qui, en l'absence de précautions adéquates, peuvent se déposer dans les autres prélèvements et donner lieu à des isolements faussement positifs [7]. Des cas de tuberculose faussement positifs ont été également identifiés à la suite de carence de décontamination de fibroscopes [3]. Ces isolements exogènes donnent généralement lieu à des délais diagnostiques, et des mises sous traitement antituberculeux inutiles.
- Au niveau fondamental, le typage moléculaire a permis d'identifier des familles génétiques particulières, certaines à dissémination restreinte (comme la famille *Cameroun* par exemple [6]) et d'autres en expansion au niveau mondial, comme la famille *Beijing* [4]. Une large banque de données de spoligotypes a été constituée qui permet l'analyse de la répartition géographique des familles génétiques [9]. Les souches du génotype *Beijing* apparaissent génétiquement très homogènes et dans de nombreuses zones géographiques, elles sont plus fréquemment isolées chez des patients jeunes que dans les classes d'âge élevées. Ces observations suggèrent

que l'émergence et la dissémination de cette famille sont récentes. De plus les souches *Beijing* sont fréquemment associées à des profils de résistance aux antituberculeux. La famille *Beijing* est épidémique en Extrême-Orient et dans plusieurs régions des Etats-Unis, et fréquemment retrouvée à Cuba, en ex-Union soviétique, en Afrique du Sud et dans des pays d'Europe de l'Ouest. Il est frappant de constater que dans des régions à taux élevé de multi-résistance (résistance aux antituberculeux majeurs, *isoniazide* et *rifampicine*), la famille *Beijing* est aussi prévalente. La question encore non élucidée est de savoir si le génotype *Beijing* a développé des mécanismes efficaces de résistance aux antibiotiques qui n'altèrent pas ou même augmentent sa capacité de transmission dans la communauté.

## CONCLUSION

Le typage moléculaire des souches de *M. tuberculosis* a largement contribué à une meilleure compréhension de la transmission et de l'épidémiologie de la tuberculose. Malgré le développement de nouveaux marqueurs moléculaires indépendants, aucun de ces outils n'est complètement fiable ni capable de différencier l'ensemble des souches circulant aujourd'hui. Selon les marqueurs utilisés, des souches distinctes peuvent présenter des profils génomiques identiques et il faudrait disposer d'outils plus fins et plus résolutifs. La méthode la plus performante serait le séquençage du génome entier. Il reste en effet beaucoup à progresser dans notre compréhension de la tuberculose pour élucider la question de l'évolution des familles génétiques, notamment la famille *Beijing*, et les mécanismes d'adaptation aux antibiotiques, de haute transmissibilité et de virulence accrue associés à ces souches particulières.

**MOTS-CLÉS :** tuberculose, épidémiologie, typage moléculaire.

**KEYWORDS:** tuberculosis, epidemiology, molecular typing.

## ABSTRACT

### CURRENT KNOWLEDGE OF MOLECULAR EPIDEMIOLOGY OF MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Molecular epidemiology is a multi-disciplinary approach which integrates molecular biology, clinical medicine, and epidemiological data, and associates the epidemiological characteristics of patients to the biological features of the clinical isolates. Applied to tuberculosis, the method allows the study of the disease transmission dynamics, especially of the multi-drug resistant tuberculosis, identifying the clusters of recent transmission and associated risk factors; it allows the differentiation of endogenous reactivation from reinfection, the identification of nosocomial outbreaks, of false-positive cases due to laboratory cross-contamination or traced to medical equipment used for invasive diagnosis. Molecular epidemiology is a useful complementary tool in classical epidemiological investigations. Moreover, it allows the identification of genetic families and provides insights in phylogeny and evolution of the tubercle bacilli.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Allix C, Supply P, Fauville-Dufaux M. Utility of fast mycobacterial interspersed repetitive unit-variable number tandem repeat genotyping in clinical mycobacteriological analysis. *Clin Infect Dis* 2004, **39**:783-789
2. Behr MA, Warren SA, Salamon H, Hopewell PC, Ponce de Leon A, Daley CL, et al.: Transmission of *Mycobacterium tuberculosis* from patients smear-negative for acid-fast bacilli. *Lancet* 1999, **353**:444-449
3. Carricajo A, Vincent V, Berthelot P, Gery P, Aubert G. Mycobacterial cross-contamination of bronchoscope detected by molecular techniques. *J Hosp Infect* 1999, **42**:252-253.
4. Glynn JR, Whiteley J, Bifani PJ, Kremer K, van Soolingen D: Worldwide occurrence of Beijing/W strains of *Mycobacterium tuberculosis*: a systematic review. *Emerg Infect Dis* 2002, **8**:843-849.
5. Marchal G. Recently transmitted tuberculosis is more frequent than reactivation of latent infections. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997, **1**:192
6. Ngo Niobe-Eyangoh SN, Kuaban C, Sorlin P, Thonnon J, Vincent V, Gutierrez MC: Molecular Characteristics of Strains of the Cameroon family, the major group of *Mycobacterium tuberculosis* in a country with a high prevalence of tuberculosis. *J Clin Microbiol* 2004, **42**:5029-5035
7. Small PM, McClenny NB, Singh SP, Schoolnik GK, Tompkins LS, Mickelsen PA. Molecular strain typing of *Mycobacterium tuberculosis* to confirm cross- contamination in the mycobacteriology laboratory and modification of procedures to minimize occurrence of false-positive cultures. *J Clin Microbiol* 1993, **31**:1677-1682.
8. Small PM, Shafer RW, Hopewell PC, Singh SP, Murphy MJ, Desmond E, Sierra MF, Schoolnik GK. Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med* 1993, **328**:1137-1144.
9. Sola C, Filliol I, Gutierrez MC, Mokrousov I, Vincent V, Rastogi N: Spoligotype database of *Mycobacterium tuberculosis*: biogeographic distribution of shared types and epidemiologic and phylogenetic perspectives. *Emerg Infect Dis* 2001, **7**:390-396.
10. Supply P, Allix C, Lesjean S, et al: Proposal for standardization of optimized mycobacterial interspersed repetitive unit-variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Clin Microbiol* 2006, **44**:4498-4510
11. Supply P, Lesjean S, Savine E, Kremer K, van Soolingen D, Locht C: Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units. *J Clin Microbiol* 2001, **39**:3563-3571.
12. van Soolingen D: Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements. *J Intern Med* 2001, **249**:1-26.
13. van Soolingen D, Kremer K, Hermans P: Molecular epidemiology: breakthrough achievements and future prospects. *Tuberculosis 2007: from basic science to patient care*. Edited by Palomino JC, Cardoso Leao S, Ritacco V, BourcillierKamps.com, 2007
14. Vincent V, Gutierrez MC: *Mycobacterium*: laboratory characteristics of slowly growing mycobacteria. *Manual of Clinical Microbiology*. Edited by American Society for Microbiology. Washington D.C., 2007, pp 573-588
15. Warren RM, Victor TC, Streicher EM, Richardson M, Beyers N, van Pittius NC, van Helden PD: Patients with active tuberculosis often have different strains in the same sputum specimen. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, **169**:610-614

## STRATÉGIES DE LUTTE CONTRE LES TUBERCULOSES ANIMALES

Jean-Jacques BENET<sup>1</sup> et Jacques POIRIER<sup>2</sup>  
Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort,  
94000 Créteil

### RÉSUMÉ

Les tuberculoses animales dues à *Mycobacterium bovis* et *Mycobacterium tuberculosis* sont des infections clairement transmissibles de l'animal à l'Homme. A ce titre, les deux espèces bactériennes font l'objet de programmes nationaux de lutte et d'éradication. Parce que l'infection tuberculeuse à *Mycobacterium bovis* représente une zoonose majeure, plusieurs plans de lutte contre cette mycobactérie ont été élaborés chez l'animal. Leurs modalités d'application varient selon les conditions épidémiologiques et la cible animale concernée, animal de production, faune sauvage ou animal de compagnie.

### INTRODUCTION

Les mycobactéries sont regroupées dans le seul genre *Mycobacterium*. On distingue les mycobactéries tuberculeuses de celles qui ne le sont pas.

- Les mycobactéries **non tuberculeuses** sont classées en 4 groupes en fonction de leur vitesse de croissance et leur pigmentation (Classification de Runyon, 1954).
- Les mycobactéries **tuberculeuses** se distinguent des autres mycobactéries par le fait que leur pouvoir pathogène s'exprime par l'évolution d'une maladie chronique et l'apparition de lésions tuberculeuses. La dénomination de «bacilles tuberculeux» regroupe trois bactéries principales : *M. bovis*, *M. tuberculosis* et *M. avium*. De ces trois bacilles tuberculeux, seuls *M. bovis* et *M. tuberculosis* sont responsables d'infections clairement transmissibles de l'animal à l'homme. Parce que l'infection tuberculeuse représente une zoonose majeure, la lutte contre sa propagation revêt différentes modalités selon qu'on intervient chez l'animal de production, sur la faune sauvage ou chez l'animal de compagnie. Parce que la plus répandue chez l'animal, la tuberculose à *M. bovis* sera prise comme infection de référence. Il n'en demeure pas moins que l'éradication de *M. tuberculosis* chez l'animal passe par des modalités de lutte identiques à celles mises en œuvre pour lutter contre *M. bovis*, ces dernières s'intégrant dans le cadre plus large de la lutte contre la tuberculose humaine.

### 1. LA TUBERCULOSE À MYCOBACTERIUM BOVIS

La tuberculose à *M. bovis* est une maladie contagieuse qui affecte principalement les bovins, mais aussi de nombreux autres mammifères domestiques et sauvages. Sa répartition dans le monde suit l'implantation et le développement des cheptels bovins. Parce qu'elle n'épargne pas l'homme, elle constitue une **zoonose** à part entière. Les victimes humaines

sont essentiellement des personnes manipulant des carcasses contaminées ou consommant du lait non traité thermiquement ou, beaucoup plus rarement des venaisons infectées insuffisamment cuites.

Grâce à des programmes d'éradication systématique, un certain nombre de pays sont considérés *indemnes* de tuberculose bovine, alors que d'autres - qui ont démarré plus tard dans la lutte contre l'infection - ont marqué des progrès considérables et sont en phase d'éradication.

Dans certains pays, l'échec de l'éradication de la tuberculose bovine est dû au maintien et au développement du bacille au sein de la faune sauvage, celle-ci jouant alors le rôle de *réservoir*. Les exemples les plus démonstratifs et les mieux documentés sont ceux du blaireau (*Meles meles*) en Angleterre [4], du possum (*Trichosurus vulpecula*) en Nouvelle-Zélande, du cerf de Virginie (*Odocoileus virginianus*) aux Etats-Unis [5] et du cerf élaphe (*Cervus elaphus*) en France (Forêt de Brotonne<sup>3</sup>) ainsi que du sanglier (en Italie et en Espagne) [10].

### 2. LES BASES DE LA LUTTE CONTRE LES TUBERCULOSES ANIMALES

Parce que la tuberculose humaine - qu'elle soit due à *M. tuberculosis* ou *M. bovis* - est d'abord un problème de santé publique, tous les moyens de lutte contre son portage et son contagement chez l'animal seront focalisés sur cette obligation : *d'abord protéger l'humain contre ces mycobactéries* en essayant de couper les liens épidémiologiques entre les réservoirs animaux et l'homme. En d'autres termes : chez l'animal, les mesures destinées à lutter contre *M. bovis* et *M. tuberculosis* doivent s'intégrer entièrement dans le plan général de lutte contre la tuberculose humaine. Cette constante universelle - quelle que soit la situation sanitaire et économique du pays concerné - implique un certain nombre de dispositions,

<sup>1</sup> Unité ENV Alfort-Afssa Epi-MAI, 7 avenue du Général de Gaulle, 94704 MAISONS-ALFORT

<sup>2</sup> 26, rue de l'Espérance 94000 Créteil

<sup>3</sup> Forêt domaniale de la Seine-Maritime (Normandie), enclavée dans un méandre de la Seine

entre autres l'obligation de n'effectuer **aucun traitement médical chez l'animal, qu'il soit préventif ou curatif**. Dans tous les pays engagés dans des plans raisonnés d'éradication, cette disposition ne souffre aucune exception.

Ces contraintes médicales et réglementaires reposent sur des observations de bon sens concernant les traitements préventifs et curatifs.

- 1) Si le traitement médical préventif (vaccination par le BCG) était appliqué chez l'animal, il interférerait avec la prophylaxie basée dans une très large mesure – notamment chez l'animal de production – sur la tuberculination, puis sur l'élimination des animaux détectés positifs. Cependant, Blancou et Andral ont envisagé la vaccination des bovins à Madagascar, dans le but de ramener la prévalence de 60% à moins de 20%, en vue d'un passage ultérieur à la prophylaxie sanitaire. Les Anglais envisagent sérieusement de vacciner, non seulement les blaireaux, mais aussi les bovins : ils ont déposé un dossier en ce sens à l'UE [2, 8, 11].
- 2) Tout traitement médical curatif (à l'aide d'antibiotiques) est long, coûteux et générateur d'antibiorésistances. A elles seules, ces trois caractéristiques excluent qu'un antibiotique antituberculeux puisse être administré à un animal.

On ne traite pas un animal tuberculeux ou suspect de tuberculose : on doit l'éliminer pour protéger, en priorité, la santé humaine. Ainsi, seules doivent être appliquées des **mesures sanitaires** basées sur **l'élimination des animaux atteints** ou **simplement infectés**, voire de l'effectif [3]. Seules, les modalités pratiques de la lutte contre les tuberculoses animales varient selon qu'elles s'appliquent à l'animal de production, sauvage ou de compagnie. Dans les deux premiers cas, les modalités de lutte sont collectives et réglementées alors que, dans le troisième, elles sont individuelles et non soumises à l'application de mesures de lutte précisément définies par la réglementation : d'où la responsabilité du vétérinaire dans la persuasion du propriétaire afin d'éviter que celui-ci, au nom d'un attachement excessif à son animal, ne fasse courir des risques démesurés à son entourage et à la population en général. Quelques illustrations concrètes vont nous aider à apprécier la cohérence et l'efficacité de la démarche appliquée à ces trois catégories d'animaux.

## 2.1. LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE À MYCOBACTERIUM BOVIS CHEZ L'ANIMAL DE PRODUCTION

En 1898, en France, un premier plan de lutte basée sur l'élimination de toutes formes de tuberculose (y compris les formes infectieuses) chez les bovins n'a eu aucun impact, faute de moyens suffisants. Dans un deuxième plan l'action publique était réservée à l'élimination des bovins atteints seulement des formes les plus contagieuses (dites *formes ouvertes*), dans le cadre réglementaire d'une «MLRC» (*Maladie Réputée Légalement Contagieuse*, 1934). Parallèlement, la lutte contre l'infection reposait sur un plan, volontaire et individuel (mis en place en 1933 et 1934) de dépistage par tuberculination et d'élimination des animaux infectés. Ce fut un nouvel échec, du fait de l'absence d'impact sur les élevages infectés ne participant pas au plan de lutte. C'est au tout début des années 50, alors

qu'environ un élevage sur quatre et un bovin sur dix en France étaient infectés, qu'a débuté un plan de lutte efficace contre la tuberculose bovine : il reposait non seulement sur le volontariat, mais surtout sur l'*engagement* des éleveurs à respecter les mesures cohérentes (les mêmes pour tous) visant à éradiquer l'infection. En effet, plutôt que d'essayer vainement de *contraindre* les éleveurs à appliquer des mesures imposées par des technocrates, on les fit *adhérer* à un plan conçu pour défendre leurs intérêts et cela, parce qu'il était promu par d'autres éleveurs regroupés en *Groupements de Défense Sanitaire* (GDS). Le plan a alors commencé dans de nombreux départements dès 1954 et les textes réglementant ces principes de lutte ont été promulgués en 1963. Leur application fut rendue obligatoire en 1965, sur une base démocratique (60 % des éleveurs adhérant au plan dans un département). Le principe reposait sur le dépistage des animaux infectés, leur élimination et la qualification des élevages indemnes [1].

Beaucoup plus tardivement ont été introduites des mesures décisives concernant la maîtrise des facteurs de risque :

- en 1990 le contrôle de l'origine des bovins introduits dans un élevage indemne ;
- en 1999, l'abattage total des troupeaux infectés, favorisant l'extinction d'une infection résiduelle dans un élevage assaini (la France a été reconnue officiellement indemne par l'Union Européenne en 2001) ;
- en 2003, la possibilité de conduire des investigations dans les élevages épidémiologiquement reliés avec un élevage infecté.

Les mesures de dépistage systématique ont été considérablement allégées au fil du temps, en fonction du pourcentage résiduel d'élevages infectés ; de fait, le dépistage est arrêté dans la plupart des départements, et il n'est plus réalisé de façon systématique lors des introductions d'animaux, sauf dans certaines situations considérées à risque.

La tuberculose des ovins et des caprins étant intimement liée en France à celle des bovins, elle ne fait l'objet de mesures de lutte drastique que dans les foyers bovins où sont entretenues ces espèces. Quant aux équidés - déjà largement représentés sur le territoire français à cette époque -, leur immunité naturelle fait exclure cette catégorie d'animaux des plans de lutte contre *M. tuberculosis* et *M. bovis* [1].

Depuis 2006, la tuberculose des mammifères, en cas d'isolement de *M. bovis* ou *tuberculosis*, est inscrite sur la liste des MRLC. Mais ce n'est que pour les bovins et les caprins que sont prévues des mesures de *police sanitaire* (qui retirent au propriétaire tout pouvoir de décision sur le devenir de son cheptel) et de *prophylaxie réglementée* obligatoire (AM 15/09/2003, modifié). Cette lutte est conduite par les *Directions des Services Vétérinaires* (DSV) du Ministère de l'Agriculture, de la Forêt et de la Pêche. Aucune mesure n'a été définie pour les autres espèces, sauf dans les foyers mixtes (et si l'on excepte l'introduction récente d'une prophylaxie obligatoire pour les caprins qui semble d'application très difficile et devrait être très rapidement amendée).

D'un point de vue pratique, la prophylaxie de la tuberculose des bovins et des caprins repose sur la qualification «officiellement indemne» des élevages (à la charge des

éleveurs), obtenue par résultat négatif au dépistage systématique de l'infection tuberculeuse sur tous les animaux (le plus généralement par tuberculination à l'encolure), la réalisation de mesures de protection ainsi qu'une inspection systématique de toutes les carcasses d'animaux à l'abattoir (Photo 1).



Photo 1 : Carcasse de bovin saisie à l'abattoir pour tuberculose miliaire. Atteinte massive de la plèvre pariétale - (Photo DGAL)

Cette qualification est maintenue aussi longtemps que les conditions précédentes sont réalisées. Toute anomalie (réaction positive lors d'un dépistage, lésion suspecte de TB) demande confirmation par recherche de la mycobactérie (par conséquent, par abattage, si besoin, des animaux réagissant à la tuberculine). De plus en plus, les réactions tuberculiques «non négatives» peuvent faire l'objet d'une recherche complémentaire sur les bovins sur pied avec le test à l'interféron gamma, de plus en plus utilisé (bien que non encore standardisé aussi bien dans sa réalisation que dans son interprétation), afin de réduire justement la nécessité de devoir abattre des bovins pour savoir s'ils sont réellement infectés [3, 12]. La mise en évidence de *M. bovis* ou *tuberculosis* a longtemps reposé sur la culture des mycobactéries, mais les délais pour l'obtention d'un résultat positif (plusieurs semaines) ou négatif (au moins 3 mois) sont difficilement supportables économiquement : c'est pourquoi la PCR est maintenant utilisée, en association avec des résultats positifs en histologie, ce qui ramène le délai à seulement quelques jours, sans rejeter toutefois la nécessité de la culture, pour la caractérisation fine de la souche à des fins de traçage épidémiologique de la contagion.

Lorsqu'un élevage est reconnu infecté et que *M. bovis* (ou *tuberculosis*) a été mis en évidence sur un des animaux, la réglementation relève de la Police sanitaire et prévoit l'élimination de tous les animaux (bovins, caprins) de l'élevage (sauf exceptions). Dans ce cas, l'éleveur est indemnisé par l'Etat. Une enquête est conduite pour déterminer les élevages reliés épidémiologiquement à l'animal atteint et rechercher les animaux susceptibles d'être infectés.

Comme pour toute maladie animale faisant l'objet d'une réglementation, la lutte contre la tuberculose s'est adaptée à l'évolution de la situation. D'une recherche systématique de l'infection animale, par les vétérinaires, (tuberculination des

bovins dans les élevages, ou inspections systématiques des carcasses à l'abattoir), progressivement, des mesures visant à une meilleure maîtrise des facteurs de risque prenant en compte l'unité élevage ont été introduites. Actuellement, alors que la maladie a pratiquement disparu, notre rôle consiste à surveiller le bon état sanitaire du cheptel national, à vérifier le respect des bonnes pratiques de maîtrise des facteurs de risque, et à intervenir en apportant les mesures correctives nécessaires en cas de découverte de foyers d'infection. D'une stratégie de recherche du défaut, on est passé à une stratégie de gestion de la qualité sanitaire du cheptel par l'observation des bonnes pratiques sanitaires des éleveurs [1].

## 2.2. LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE À MYCOBACTERIUM BOVIS CHEZ L'ANIMAL SAUVAGE

La collecte, pendant de longues périodes, d'informations écologiques et épidémiologiques, sur l'infection à *M. bovis* chez le blaireau en Angleterre et le possum en Nouvelle-Zélande a été à la base de modèles mathématiques. Ces modèles ont permis d'avoir un aperçu sur le comportement de la maladie dans ces populations et sur l'impact des différentes mesures de contrôle, non seulement sur cette zoonose, mais aussi sur la dynamique de population de ces espèces.

En France, aucun foyer de TB n'avait été décrit dans la faune sauvage jusqu'à ce que, en 2001, trois cerfs élaphe (*Cervus elaphus*) tués à la chasse en Forêt de Brotonne soient reconnus atteints de TB à *M. bovis*. Les résultats de l'enquête épidémiologique ont montré que l'infection était présente à des niveaux élevés, non seulement chez les cerfs élaphe, mais également chez les sangliers [7, 9]. A partir de leur analyse détaillée, un modèle mathématique<sup>4</sup> simulant la dynamique de l'infection dans les deux espèces impliquées a été développé par Gina Zanella qui a montré l'interaction entre les deux espèces sauvages (cerf élaphe et sanglier) et l'effet des pratiques de chasse. Des scénarios prenant en compte différentes mesures de contrôle ont été analysés, en considérant les possibilités d'évolution de l'épizootie (disparition ou maintien de l'infection et des populations). Compte tenu des risques de contamination pour les élevages avoisinants et – au-delà – pour la santé humaine, un plan fut élaboré.

La méthode jugée la plus efficace (coût, efficacité de différentes solutions) s'est avérée être l'abattage systématique de tous les cerfs présents sur le territoire de forêt délimité par la boucle de la Seine entourant la forêt de Brotonne. Depuis, ce foyer de TB bovine est considéré éradiqué.

Du fait de l'augmentation considérable de la densité des espèces sauvages et en raison des enjeux considérables liés à la chasse, on s'est demandé si les ruminants pouvaient être à l'origine de la contamination des animaux sauvages. A l'opposé, les éleveurs français ont facilement tendance à invoquer la responsabilité des animaux sauvages dans les manifestations résiduelles que l'on peut constater, en raison d'exemples connus (Royaume-Uni, Forêt de Brotonne, etc.). Une surveillance des espèces sauvages (cervidés, sangliers, blaireaux)

<sup>4</sup> Gina Zanella, thèse de doctorat soutenue en 2007



doit être réalisée pour détecter au plus vite un éventuel passage à l'une d'entre elles [13].

### 2.3. LA LUTTE CONTRE LA TUBERCULOSE À MYCOBACTERIUM BOVIS (OU TUBERCULOSIS) CHEZ L'ANIMAL DE COMPAGNIE

Le chien et le chat sont sensibles à *M. bovis*, ainsi qu'à *M. tuberculosis* [6]. Chez ces animaux, quelle que soit l'espèce de mycobactéries impliquées, les symptômes sont identiques : incubation longue par rapport à d'autres maladies (plusieurs mois), dégradation de l'état général, accompagnée, selon le siège principal de l'infection, de troubles respiratoires, digestifs, urinaires, etc. Chez le chat, on peut constater aussi des localisations cutanées (abcès faciaux). Chez les carnivores, l'évolution inéluctable est de règle : il n'y a pas de phases de stabilisation, voire de rémission, du fait de l'absence de processus de calcification des lésions.

Dans ces deux espèces commensales des humains, l'infection par ces mycobactéries dépend de leur lieu de vie. En milieu rural, c'est *M. bovis* qui se trouve le plus fréquemment impliqué dans les pays où la tuberculose bovine sévit encore de manière enzootique. En milieu urbain, autrefois, la contamination des chats résultait principalement de la consommation de mou (poumon) de bovins infectés (donc à *M. bovis*). Actuellement, l'infection tuberculeuse la plus probable est désormais due à *M. tuberculosis*, à partir de réservoirs humains. Ainsi, tout chien dont l'aire d'évolution quotidienne est le trottoir ou tout chat appartenant à une communauté plus ou moins errante de plus de 5 animaux doit faire l'objet des attentions les plus circonspectes de la part du vétérinaire praticien consulté pour dégradation inexplicite de l'état général, toux chronique, symptômes urinaires et recherche de germes urinaires négative. Cette mise en garde revêt d'autant plus d'importance qu'un traitement antibiotique standard (*pénicilline*, *streptomycine*) institué sans diagnostic préalable précis aurait pour effet une amélioration transitoire de l'état général de l'animal, avant une nouvelle dégradation, mais surtout provoquerait une résistance à l'un des antituberculeux majeurs (*streptomycine*), venant s'ajouter au profil des résistances sans doute déjà acquises par la souche.

Sur l'animal vivant, le diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de la mycobactérie impliquée par coloration de Ziehl (selon le cas, à partir d'un prélèvement d'urine, de selle, d'un lavage trachéo-bronchique,...). Les méthodes indirectes (tuberculination, sérologie) ont une valeur trop médiocre pour être utilisées de façon efficace. La tuberculination intraveineuse a toutefois l'intérêt de provoquer une aggravation de l'état général tout à fait révélatrice en phase d'infection active chez l'animal, ce qui facilite la persuasion nécessaire du propriétaire réticent à l'euthanasie de son animal infecté. Dans le cas de lésions encore minimales, les manifestations sont beaucoup plus discrètes.

En l'absence de BAAR à la coloration, il appartiendra de faire réaliser, soit une culture sur milieux spéciaux, soit une PCR à partir d'un prélèvement adéquat. Même si un traitement ne suit pas la mise en évidence de l'infection tuberculeuse, il sera capital d'effectuer une identification d'espèce et cela, dans

le but de protéger l'entourage humain de l'animal malade ou de tracer les caractéristiques et l'origine d'une souche qui pourra être éventuellement reconnue par ailleurs impliquée dans des cas humains.

### 3. PERSPECTIVES ET CONCLUSION

L'engouement pour de nouvelles méthodes (PCR, interféron gamma) témoigne de difficultés poussant à chercher de nouvelles solutions. Cette recherche ne prend pas en compte la nature extraordinairement protéiforme du bacille tuberculeux et son très fort potentiel d'adaptation.

L'homme ne prête guère attention à l'événement anodin (exposition à une source d'infection) dont le rôle dans la contamination de son élevage ne sera révélé que plusieurs années plus tard (sauf exception, personne ne sera capable d'en identifier l'origine). En effet, l'échelle de temps du bacille tuberculeux est de l'ordre de plusieurs années et seulement limité par la longévité des sujets infectés (humains ou animaux).

D'autre part, l'être humain a du mal à s'imposer une discipline constante, de respect de *bonnes pratiques*. De plus, les organisations humaines sont vulnérables, du fait de la mondialisation. Les outils utilisés autrefois étaient efficaces quand les élevages étaient suffisamment petits et les circuits de production et de commercialisation moins diffus. Aujourd'hui, les mêmes outils de dépistage sont complètement dépassés dans des situations où il faut détecter un signal ténu dans un espace ouvert, où il suffit d'un petit nombre de sujets propagateurs pour qu'un grand nombre soit infecté. A l'extrême, les tuberculoses animales peuvent être un excellent révélateur des limites, voire des incohérences de notre société.

**MOTS-CLÉS :** tuberculoses animales, tuberculose bovine, mycobactéries, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*.

**KEYWORDS:** animal tuberculosis, bovine tuberculosis, mycobacteria, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*.

#### ABSTRACT

#### CONTROL STRATEGIES AGAINST ANIMAL TUBERCULOSIS

Animal tuberculosis due to *Mycobacterium bovis* or *Mycobacterium tuberculosis* is clearly an animal-to-human transmissible infection. Hence, these two bacterial species are subjected to national control and eradication programmes. As a zoonosis, *Mycobacterium bovis* infection has been included into several control programmes intended to fight it in different animal species. In practice, implementation procedure vary according to epidemiological conditions and animal targets, i.e. production animals, wildlife and pet animals.

## BIBLIOGRAPHIE

1. BÉNET JJ, BOSCHIROLI M-L, DUFOUR B, GARIN-BASTUJI B. Lutte contre la tuberculose bovine en France de 1954 à 2004 : analyse de la pertinence épidémiologique de l'évolution de la réglementation. *Epidémiol. et santé anim.*, 2006, 50, 127-143.
2. BUDDLE BM, SKINNER MA, WEDLOCK DN, COLLINS DM, DE LISLE GW. New generation vaccines and delivery systems for control of bovine tuberculosis in cattle and wildlife. *Vet Immunol Immunopathol*, 2002, 87, 177-185.
3. DE LA RUA-DOMENECH R, GOODCHILD AT, VORDERMEIER HM, HEWINSON RG, CHRISTIANSEN KH, CLIFTON-HADLEY RS. - *Ante mortem* diagnosis of tuberculosis in cattle: A review of the tuberculin tests, gamma-interferon assay and other ancillary diagnostic techniques. *Research in Veterinary Science*, 2006, 81, 190-210.
4. GALLAGHER J and CLIFTON-HADLEY R S. Tuberculosis in badgers; a review of the disease and its significance for other animals. *Research in Veterinary Science*, 2000, 69, 203-217.
5. GRIFFIN JFT and MACINTOSH CG. Tuberculosis in Deer: Perceptions, Problems and Progress. *The Veterinary Journal*, 2000, 160, 202-219.
6. HADDAD N, BÉNET J-J, BOULOUIS H-J. Les mycobactérioses félines et canines. Le nouveau praticien vétérinaire. Hors série (Les maladies infectieuses du chien et du chat : nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques), 2006, 69-74.
7. HARS J, BOSCHIROLI M-L, DUVAUCHELLE A, GARIN-BASTUJI B. La tuberculose à *Mycobacterium bovis* chez le cerf et le sanglier en France : émergence et risque pour l'élevage bovin. *Bulletin de l'Académie vétérinaire de France*, 2006, 159, 393-401.
8. HEWINSON RG, VORDERMEIER HM, BUDDLE BM. Use of the bovine model of tuberculosis for the development of improved vaccines and diagnostics. *Tuberculosis*, 2003, 83, 119-130.
9. MAEDER S, HARS J, RAMBAUD T, GAME T, BOSCHIROLI M-L. Rôle du sanglier (*Sus scrofa*) dans l'épidémiologie de la tuberculose dans la forêt de Brotonne (France) – Résultats de l'enquête épidémiologique 2006-2007. *Epidémiol. et santé anim.*, 2008, 53, 129-144.
10. NARANJO V, GORTAZAR C, VICENTE J, DE LA FUENTE J. Evidence of the role of European wild boar as a reservoir of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *Vet Microb.*, 2008, 127, 1-9.
11. WEDLOCK DNK, KEEN DL, MCCARTHY AR, ANDERSEN P, BUDDLE BM. Effect of different adjuvants on the immune responses of cattle vaccinated with *Mycobacterium tuberculosis* culture filtrate proteins. *Vet Immunol Immunopathol*, 2002, 86, 79-88.
12. WOODS PR, JONES SL, BOVIGAM TM. An in vitro cellular diagnostic test for bovine tuberculosis. *Tuberculosis*, 2001, 81 (1/2) 147-155.
13. ZANELLA G, DURAND B, HARS J, MOUTOU F, GARIN-BASTUJI B, DUVAUCHELLE A, FERME M, KAROUÏ C, BOSCHIROLI ML. *Mycobacterium* in wildlife in France. *J. Wildl. Dis.*, 2008, 44(1):99-108.



## CNRS Formation Entreprises

- du 3 au 7 mai 2010 à PARIS (75) **Séparation des protéines par électrophorèse bidimensionnelle**
- Le 5 mai 2010 à PARIS (75) **Cryopréparations en microscopie électronique à transmission : cryofixation à haute-pression, cryosubstitution et cryofracture**
- Le 6 mai 2010 à PARIS (75) **Images filtrées en pertes d'énergie d'électrons en microscopie électronique à transmission : de la cryomicroscopie à la tomographie électronique en biologie**
- du 31 mai au 4 juin 2010 à ORSAY (91) **Initiation théorique et expérimentale aux techniques de base de la biologie moléculaire**
- du 31 mai au 4 juin 2010 à MARSEILLE (13) **Connaissance de l'animal de laboratoire : méthodologie expérimentale. Programme de base niveau I**
- du 21 au 25 juin 2010 à TOULOUSE (31) **Initiation théorique et pratique aux techniques de base de la biologie moléculaire**
- du 22 au 24 juin 2010 à POITIERS (86) **Dépendance aux substances pharmacologiques : Initiation aux techniques d'analyse comportementale chez les petits rongeurs (Nouveau)**
- du 6 au 10 septembre 2010 à CAEN (14) **Imagerie par résonance magnétique de l'anatomie du cerveau humain (Nouveau)**

### Centre de ressources en formation

Un problème de formation particulier ?

N'hésitez pas à nous consulter :

- par mail à [ressources@cf.cnrs-gif.fr](mailto:ressources@cf.cnrs-gif.fr)

- par téléphone au 01.69.82.44.96

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

## LA LÈPRE EN 2009

Pierre BOBIN<sup>1</sup>

Secrétaire Général de l'Association des Léprologues de Langue Française (ALLF)

### RÉSUMÉ

La lèpre ou maladie de Hansen, est une maladie infectieuse due à une mycobactérie, *Mycobacterium leprae*, atteignant préférentiellement la peau et certains nerfs périphériques et sévissant toujours à l'état endémique dans de nombreux pays, particulièrement en Afrique, Asie et Amérique du Sud.

La symptomatologie clinique est très polymorphe et en grande partie conditionnée par les différentes modalités de réponse du système immunitaire à médiation cellulaire.

Le traitement spécifique associant plusieurs antibiotiques est très rapidement efficace s'il est prescrit suffisamment tôt. Des réactions immunologiques peuvent parfois se produire pendant ou après le traitement, pouvant entraîner des complications névritiques qui, non traitées, peuvent provoquer des paralysies et des infirmités définitives.

### 1. SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE DANS LE MONDE [10, 11, 12]

En 2008, le nombre de nouveaux cas détectés dans le monde (résultats communiqués par l'OMS, portant sur 124 pays) est de 250.000. Parmi les pays les plus endémiques, neuf de plus d'un million d'habitants ont un taux de prévalence supérieur à 1 cas pour 10.000 habitants. Ils sont situés en Asie du Sud-Est (Inde (+++) et Népal), en Amérique du Sud (Brésil), en Afrique (République démocratique du Congo, Tanzanie, Mozambique, Angola, Centrafrique) et à Madagascar.

Au début des années 1990, l'OMS s'était fixé un objectif : celui d'atteindre en l'an 2000 (date ensuite reportée à 2005) «l'élimination de la lèpre en tant que problème de santé publique» (c'est-à-dire un taux de prévalence de la lèpre inférieur à 1 cas pour 10.000 habitants). Cet objectif n'a pas été réalisé dans tous les pays.

En France métropolitaine, on estime que le nombre de cas détectés par an est de l'ordre d'une vingtaine mais, étant donné l'importance relative de l'incidence de la lèpre dans les DOM-TOM (entre 60 et 100 cas annuels) et dans certains pays d'Afrique francophone, on peut penser qu'il s'agit d'une estimation minimale.

Depuis le début des années 1980, plus de 14 millions de malades ont été guéris dans le monde, grâce à la polychimiothérapie antilépreuse. Cependant, parmi eux, 2 à 3 millions sont actuellement porteurs d'infirmités liées à la lèpre et ne sont plus comptabilisés dans les statistiques.

### 2. ÉTIOPATHOGÉNIE [1, 2, 4]

#### 2.1. AGENT PATHOGÈNE

*Mycobacterium leprae* a été observé pour la première fois et identifié comme étant l'agent pathogène de la lèpre, en 1873, par un bactériologiste norvégien Armauer Hansen (d'où le nom de *bacille de Hansen* parfois utilisé).

Bien que la lèpre ait pu être observée à l'état naturel chez des tatous sauvages et des singes Mangabey, on considère que le réservoir essentiel de la maladie est humain.

En microscopie optique, après coloration de Ziehl-Neelsen ou de Fite-Faraco, *M. leprae* apparaît sous la forme d'un bâtonnet rouge, de 1 à 8 µm de long sur 0,3 µm de large, avec des extrémités arrondies. Chez les malades *multibacillaires* (selon la définition donnée au chapitre 8 «La lutte anti-lépreuse») [10], les bacilles présents dans les lésions sont souvent groupés en amas appelés «globi».

A ce jour, la culture de *M. leprae* n'a pas encore été obtenue sur milieu artificiel, malgré de très nombreuses tentatives.

Les techniques d'inoculation (souris, tatou) ont permis d'étudier les modalités de croissance de *M. leprae* : son temps de division moyen est très long : de 12 à 13 jours.

Le séquençage du génome de *M. leprae* a été réalisé en 2000 par Stewart Cole à l'Institut Pasteur de Paris et a permis de mieux connaître les particularités fonctionnelles et physiopathologiques de cette mycobactérie. Le génome de *M. leprae* est plus petit (d'1/3) que celui de *M. tuberculosis*. Sa caractéristique essentielle est d'être constitué d'un grand nombre de pseudo gènes ; 40 à 50 % de ce génome est «vide», ce qui permet d'expliquer la croissance très lente de *M. leprae* et l'impossibilité de lui trouver un milieu de culture.

La résistance de *M. leprae* aux sulfones a été démontrée en 1964. Depuis, elle s'est développée de façon dramatique. La résistance à la *rifampicine* est rare et elle n'a été décrite que chez des sujets ayant reçu de la *rifampicine* en monothérapie.

#### 2.2. HÔTE ET RÉPONSE IMMUNITAIRE

L'extrême polymorphisme clinique de la lèpre est en grande partie conditionné par les modalités diverses de réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Le rôle des facteurs génétiques dans la prédisposition à développer telle ou telle forme de lèpre chez l'homme est maintenant admis.

<sup>1</sup> 4 rue Jean-Jacques Bel - 33000 Bordeaux - Courriel : pibobin@wanadoo.fr

**2.3. TRANSMISSION DE LA MALADIE**

La source d'infection est considérée actuellement comme étant exclusivement humaine (essentiellement chez les multibacillaires).

La voie d'extériorisation, à l'origine de la dissémination de *M. leprae*, est essentiellement la muqueuse nasale. La peau joue un rôle accessoire. Il faut une plaie, une ulcération pour qu'elle puisse être incriminée comme source de contagion.

La voie de pénétration du bacille la plus habituelle est respiratoire (voies aériennes supérieures), rarement cutanée.

La transmission est essentiellement directe : les bacilles provenant du mucus nasal et mélangés à la salive d'un lépreux multibacillaire sont émis par l'intermédiaire des gouttelettes salivaires lors de l'éternuement, de la toux, ou même de la parole, et pénètrent directement dans les voies aériennes supérieures du sujet contact.

Faut-il un contact «intime et prolongé» ? On le pensait autrefois lorsqu'il était admis que la lèpre se transmettait de «peau à peau». En fait, cette notion doit être revue. Il est certain que des contacts répétés avec un lépreux multibacillaire augmentent la charge bacillaire mais, en fait, on sait maintenant que des contacts brefs au cours de séjours en pays d'endémie ont pu être contaminants. La lèpre est contagieuse mais la majorité des «lèpres-infection» ne deviennent pas des «lèpres-maladies». Malheureusement, l'absence de tests sérologiques fiables de l'infection infraclinique ne permet pas d'estimer exactement le degré de contagiosité.

**2.4. HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE**

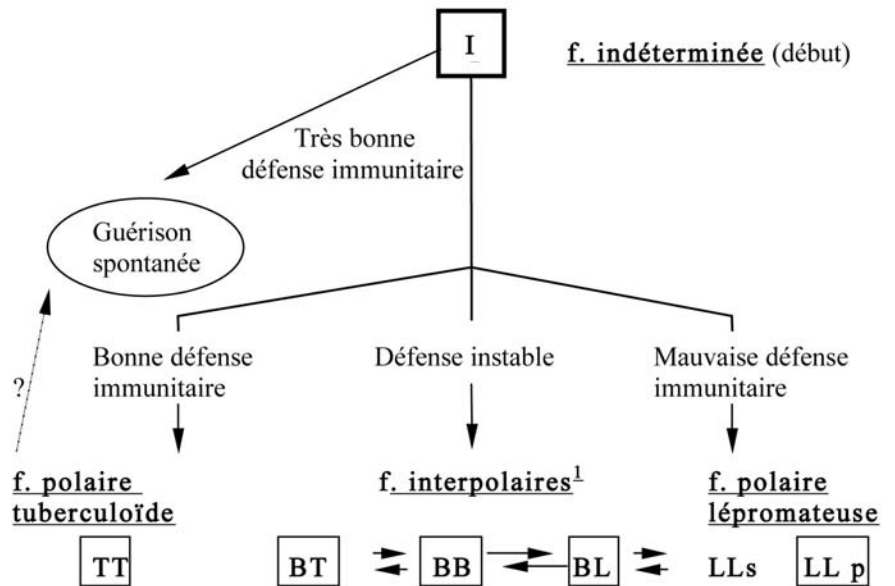
**2.4.1. Lèpre infection**

Après contact avec un sujet lépreux multibacillaire, on pense que la grande majorité des sujets «réceptifs» vont développer une «lèpre-infection», mais qui, grâce à une excellente réponse immunitaire, n'évoluera pas vers une «lèpre-maladie» cliniquement décelable. Un certain nombre d'entre eux -probablement faible par rapport au nombre de sujets «contaminés»- va développer la maladie après une période d'incubation dont la durée est très variable. On a pu estimer que cette période d'incubation pourrait être en moyenne de 3 à 5 ans pour les paucibacillaires, et de 9 à 11 ans pour les multibacillaires. Mais elle peut être, exceptionnellement, courte ou très longue (30 ans et plus).

**2.4.2. Lèpre maladie**

La symptomatologie est conditionnée par de nombreux facteurs (génétiques, immunologiques, environnementaux, etc.). Ce grand polymorphisme a rendu nécessaire la conception d'une classification. C'est actuellement celle de Ridley et Jopling qui permet le mieux de situer chaque cas, comme un jalon, sur le «spectre» de la lèpre.

Tableau I - Classification de Ridley Jopling<sup>2</sup>



<sup>1</sup> - Formes interpolaires *borderline*

- . BT forme *borderline* tuberculoïde
- . BB *borderline-borderline*
- . BL *borderline* lépromateuse

- Forme lépromateuse (LL)

- . polaire (LLp)
- . subpolaire (LLs)

**3. SIGNES CLINIQUES [3, 5]**

Les signes cliniques les plus fréquents sont cutanés et neurologiques. Ils s'associent à des degrés divers selon la forme de lèpre. Tous les autres signes, ostéoarticulaires, sensoriels, viscéraux se rencontrent dans les formes évoluées non traitées ou traitées tardivement, ou dans les cas d'épisodes réactionnels.

**3.1. SIGNES CUTANÉS**

**3.1.1. Forme indéterminée (I)**

Elle représente souvent un mode de début de la maladie. Elle se traduit par une macule hypochromique sur peau noire, discrètement érythémateuse sur peau claire ; son diamètre est

<sup>2</sup> RIDLEY DS, JOPLING WH. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. Int. J. Lep. 1966, 34,255-273  
NDLR. Classification proposée en 1962 et perfectionnée en 1974

inférieur à 5 cm ; elle est généralement arrondie ou ovale avec des contours mal définis et une surface lisse non squameuse ; elle est le plus souvent unique. Au niveau de cette lésion, la sensibilité à la douleur et à la chaleur est conservée ou diminuée. En l'absence de troubles de la sensibilité, le diagnostic est difficile.

### 3.1.2. *Forme tuberculoïde (TT)*

La forme tuberculoïde de la lèpre se rencontre chez les patients développant contre *M. leprae* une très bonne réponse immunitaire à médiation cellulaire. Uniques ou peu nombreuses (et, dans ce cas, à distribution asymétrique), les lésions cutanées n'ont pas de topographie de prédilection ; hypochromiques ou cuivrées chez les sujets à peau noire, érythémateuses sur peau claire, leur aspect varie en fonction du degré d'infiltration, du relief de leurs bords, ou de leur taille : macules, à limites très nettes, lésions papulonodulaires rencontrées chez l'enfant, lésions infiltrées saillantes, avec bordure papuleuse. Au niveau de ces lésions cutanées, les troubles de la sensibilité sont nets et constants, permettant d'affirmer cliniquement le diagnostic : déficit global de la sensibilité à tous les modes : tactile, thermique et douloureux.



Photo I. *Forme tuberculoïde (avec anesthésie cutanée et scarifications faites par un guérisseur).*

### 3.1.3. *Forme lépromateuse (LL)*

Les lésions dermatologiques sont de type variable. On distingue essentiellement des macules, des lésions papulo-nodulaires, un état d'infiltration diffuse du tégument. Les lésions papulo-nodulaires ou lépromes sont des lésions de taille allant d'une tête d'épingle ou d'un grain de mil à une noix. Elles sont en général nombreuses et à distribution symétrique sur l'ensemble du corps. On peut les retrouver partout, mais elles prédominent au visage, notamment au niveau des pavillons des oreilles, et en particulier des lobes, où elles doivent être systématiquement recherchées. En l'absence de traitement, et après de nombreuses années d'évolution, l'association de l'infiltration diffuse et des lépromes aboutit à l'aspect classique, historique, du visage « léonin » que l'on rencontre encore parfois dans des régions où les malades n'ont pas la possibilité d'être diagnostiqués et traités précocement. Les muqueuses peuvent être atteintes précocement dans l'évolution de la maladie, et en particulier la muqueuse nasale. La rhinite congestive avec obstruction nasale est fortement bacillifère et présente donc un risque important de contagiosité pour l'entourage.



Photo II. *Forme lépromateuse*



Photo III. *Forme lépromateuse (faciès léonin)*

### 3.1.4. Formes borderline (BT, BB, BL)

Les formes de lèpre interpolaires (*borderline*) sont fréquentes et sévères sur le plan neurologique. Cliniquement, elles se caractérisent par l'association variable, simultanée ou successive, de signes de type TT et de type LL, traduisant ainsi une certaine instabilité immunologique vis-à-vis de *M. leprae*.

### 3.2. SIGNES NEUROLOGIQUES : NÉVRITE LÉPREUSE

La gravité de la lèpre est liée en grande partie au neurotropisme de *M. leprae*. La névrite lépreuse est quasi constante, mais son intensité est très variable : de l'atteinte isolée de nerfs dermiques se traduisant par un simple trouble de la sensibilité superficielle au niveau des lésions cutanées, aux névrites étendues avec atteinte sensitivomotrice génératrice de paralysies et d'invalidités irréversibles.

Seuls certains nerfs sont atteints. Ce sont : les nerfs dermiques, situés au niveau des lésions cutanées, le plexus cervical superficiel, le nerf facial, le cubital, le médian, le radial, le sciatique poplitée externe, le tibial postérieur.

En cas d'épisodes réactionnels, les modifications rapides de l'équilibre immunologique font que les névrites peuvent devenir hyperalgiques, et rapidement déficitaires, nécessitant des thérapeutiques urgentes médicales, voire chirurgicales.

La symptomatologie de cette multinévrite se traduit cliniquement par les signes suivants : une hypertrophie des nerfs périphériques cités plus haut ; un déficit sensitif qui se traduit par une hypoesthésie ou une anesthésie dans le territoire du nerf atteint ; un déficit moteur, source de parésie et paralysie avec amyotrophie et déformations classiques, en «griffes» (doigts) ou en «marteau» (orteils), lagophtalmie, etc.

### 3.3. SIGNES OSTÉOARTICULAIRES

L'atteinte ostéoarticulaire, le plus souvent tardive, peut être due à une action directe de *M. leprae* au niveau des os des extrémités (mains et pieds). Mais elle est le plus souvent non spécifique et correspond aux troubles trophiques, secondaires à l'atteinte neurologique, avec ensuite aggravation au niveau des plaies négligées (surinfection, source d'ostéite ou d'ostéoartrite). Au niveau des régions plantaires, on connaît la grande fréquence des maux perforants plantaires (MPP).



Photo IV. Mal perforant plantaire

### 3.4. AUTRES SIGNES

La lèpre, véritable maladie systémique, avec dissémination de l'agent pathogène et réaction immunologique de l'hôte peut atteindre d'autres organes. On peut ainsi observer des signes ophtalmologiques, ORL, ganglionnaires, viscéraux (appareil épидидymo-testiculaire, foie, surrénales, rein). Mais ces atteintes ne se manifestent que tardivement, en cas de lèpre non traitée à temps ou lors d'épisodes réactionnels récidivants non traités.

### 3.5. LÈPRE ET VIH

En ce qui concerne le VIH, contrairement à ce que l'on constate pour la tuberculose, on n'a pas, à ce jour, mis en évidence, de façon certaine, d'interrelation VIH-*M. leprae*. Cependant, la dramatique progression actuelle du VIH dans certains pays, particulièrement en Afrique, doit nous inciter dans ce domaine à la plus grande vigilance.

## 4. ÉVOLUTION : LES ÉTATS RÉACTIONNELS

Dans l'évolution d'une lèpre, les perturbations de l'équilibre immunologique peuvent se manifester et provoquer alors des complications appelées «Réactions». On distingue : les réactions de type 1 de Jopling, dues à une augmentation de l'immunité à médiation cellulaire vis-à-vis de *M. leprae* et les réactions de type 2 de Jopling, en rapport avec un déséquilibre de l'immunité humorale et la formation de complexes immuns circulants. Dans ces deux types de réactions, on a montré qu'une cytokine (TNF- $\alpha$ ) était produite en quantité importante. Ce médiateur pourrait jouer un rôle dans les lésions tissulaires et les signes cliniques qu'elles entraînent.

### 4.1. RÉACTION DE TYPE 1 : RÉACTION REVERSE

Ce type de réaction se rencontre chez des patients interpolaires, au statut immunologique instable, essentiellement BT, BB ou BL, à l'occasion d'une augmentation de l'immunité à médiation cellulaire vis-à-vis de *M. leprae*. Mais cette modification immunitaire, théoriquement favorable, va entraîner, le plus souvent, une réaction d'hypersensibilité retardée et se traduire ainsi cliniquement de façon péjorative.

Les circonstances d'apparition sont variables : parfois spontanément, avant tout traitement antibactérien, le plus souvent au cours de la polychimiothérapie ; parfois tardivement, plusieurs années après l'arrêt de celle-ci. Certains facteurs peuvent être considérés comme favorisant : grossesse, infections intercurrentes, tuberculose, vaccination, stress psychologique, intervention chirurgicale, etc.

Cliniquement, les symptômes sont essentiellement cutanés et neurologiques. Sur le plan dermatologique, la réaction reverse se manifeste par une exacerbation des lésions cutanées. Les signes neurologiques font toute la gravité de ces réactions. Rarement absents, ils se traduisent, soit par une simple hypertrophie douloureuse des nerfs habituellement atteints dans la lèpre, soit par une véritable névrite hypertrophique déficitaire pouvant entraîner rapidement une paralysie irréversible.

### 4.2. RÉACTION DE TYPE 2

Ce type de réaction se rencontre essentiellement dans les formes LL et, rarement, dans les formes BL. Le mécanisme

physiopathologique est différent de celui évoqué dans les réactions de type 1. Il s'agirait d'une manifestation d'hypersensibilité en rapport avec la présence de complexes immuns, entraînant des réactions de type phénomène d'Arthus ou maladie sérique. Cette réaction est fréquente : elle serait rencontrée dans 50 % des formes LL. Elle survient le plus souvent au cours du traitement (au début ou après de nombreux mois).

Son apparition peut être favorisée par une grossesse, la puberté, une affection intercurrente, une vaccination, un choc psychologique, une intervention chirurgicale...

Sur le plan terminologique, cette réaction est couramment appelée «érythème noueux lépreux» (ENL). Cliniquement, elle se manifeste par les signes suivants :

- des signes généraux, rarement absents, d'intensité variable, allant parfois jusqu'à une altération importante de l'état général, avec prostration et hyperthermie ;
- des signes dermatologiques quasi constants qui permettent d'affirmer le diagnostic. Il s'agit de papules de 2 à 5 mm de diamètre ou, le plus souvent, de nodules dermo-hypodermiques (*nouures*).
- des signes neurologiques au niveau des nerfs habituellement atteints dans la lèpre, à type de névrite hypertrophique avec risque évolutif vers un déficit sensitivo-moteur ;
- des signes viscéraux : ophtalmologiques, ostéoarticulaires, ORL, ganglionnaires, génitaux, rénaux (glomérulonéphrite et risque d'évolution progressive vers une insuffisance rénale chronique, amylose).

## 5. EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

### 5.1. EXAMEN BACTÉRIOLOGIQUE

**5.1.1. Examen direct** au niveau des lésions cutanées et du mucus nasal. Après coloration de Ziehl-Neelsen ou de Fite-Faraco, l'indice bactériologique (IB) est déterminé par le nombre de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR). Il varie entre 0 et 6+, en fonction du nombre de bacilles par champ (échelle logarithmique de Ridley).

En pratique, sur le terrain, cet IB est important puisque c'est lui qui permet de classer les malades de façon «opérationnelle» en paucibacillaires (PB) si l'IB est = 0 et multibacillaires (MB) si l'IB est = ou > 1+. De façon schématique, les paucibacillaires correspondent aux formes I, TT et BT et les multibacillaires aux formes BB, BL et LL.

**5.1.2. Inoculation à la souris.** L'inoculation à la souris, selon la méthode de Shepard, permet d'apprécier la viabilité de *M. leprae*, ainsi que sa sensibilité aux différents antibiotiques. Cependant, la technique est longue, fastidieuse et nécessite des équipes entraînées. Les résultats ne sont disponibles qu'au bout de 6 à 12 mois. Pour toutes ces raisons, cette méthode n'est plus pratiquée que par certains laboratoires de référence, orientés sur la recherche (essais thérapeutiques en particulier).

**5.1.3. Réaction de polymérase en chaîne (PCR).** La PCR a fait naître de grands espoirs dans le domaine du diagnostic microbiologique, mais, outre que la technique est encore longue et complexe, elle connaît d'importantes limites au plan sensibilité et spécificité. Et pourtant, il serait intéressant de disposer d'une méthode de détection fine de *M. leprae* dans les

lèpres paucibacillaires et, pourquoi pas, dans les lèpres «infection».

En revanche, la PCR est utilisable, non pas en routine sur le terrain, mais dans les laboratoires de référence, pour détecter une résistance de *M. leprae* à la rifampicine et pour détecter *M. leprae* dans des nerfs obtenus par biopsie [8].

### 5.2. EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE

Il permet de confirmer le diagnostic de lèpre, évoqué cliniquement, et surtout de situer le malade sur le « spectre » de Ridley et Jopling :

- dans la forme I, l'image est souvent peu caractéristique (image de dermatite chronique non spécifique). En revanche, l'aspect sera très évocateur, si l'infiltrat lymphocytaire a une topographie périannexielle (pilaire et sudoripare) et surtout s'il y a une atteinte des petits nerfs dermiques ;
- dans la forme tuberculoïde (TT), l'aspect est en revanche très caractéristique : atrophie épidermique, aspect rectiligne de la jonction dermo-épidermique, diminution de la charge en mélanine de la basale, granulome tuberculoïde dans le derme. La topographie périannexielle est préférentielle avec destruction progressive des annexes pilosébacés et sudoripares. L'atteinte des filets nerveux dermiques est constante. On ne met pas en évidence de BAAR ;
- dans la forme lépromateuse (LL) : l'aspect est le suivant : une bande sous-épidermique claire (de Unna), un granulome dermique constitué d'histiocytes en transformation macrophagique dont la forme la plus évoluée et la plus caractéristique est la cellule de Virchow. L'IB est positif, entre 5 et 6+. Les bacilles sont isolés et/ou en «globi» ;
- dans la réaction reverse, on constate un œdème dermique, une augmentation du nombre des lymphocytes, de cellules épithélioïdes voire, de cellules géantes de Langhans ;
- dans la réaction de type 2 (ENL), il s'agit d'un infiltrat de polynucléaires neutrophiles, avec micro-abcès associé à une vascularite aiguë leucocytoclasique.

### 5.3. EXAMENS IMMUNOLOGIQUES

- **Intradermoréaction à la lépromine de Mitsuda.** Elle a été beaucoup utilisée comme témoin de la réponse immunitaire à médiation cellulaire contre *M. leprae*, mais on considère actuellement qu'elle ne présente plus vraiment d'intérêt par manque de spécificité.

- **Détection d'antigène PGL 1 et des anticorps anti-PGL 1.** Bien que la spécificité de l'antigène PGL1 soit bonne, sa sensibilité est insuffisante pour être utilisée au plan diagnostique.

## 6. TRAITEMENT

### 6.1. TRAITEMENT SPÉCIFIQUE [6]

Pour éviter la sélection de mutants résistants, l'OMS a recommandé, depuis le début des années 1980, l'association de plusieurs antibiotiques efficaces sur *M. leprae*. Les trois médicaments constitutifs de cette polychimiothérapie sont bactéricides, mais à des degrés divers : le plus efficace, et de loin, est la rifampicine (une dose de 600 mg de rifampicine tue 99,99 % des bacilles de la lèpre). C'est vraiment le maître-médicament. Les deux autres sont moins bactéricides, mais seront efficaces contre

les souches spontanément résistantes à la *rifampicine* : ce sont la classique *dapsone* et la *clofazimine*. Dans les pays d'endémie, le schéma standard préconisé par l'OMS chez l'adulte, depuis fin 1997, est le suivant :

- Lèpre PB - *rifampicine* : 600 mg/mois (supervisé) + *dapsone* : 100 mg/jour (autoadministré) pendant 6 mois
- Lèpre MB - *rifampicine* : 600 mg/mois (supervisé) + *clofazimine* : 300 mg/mois (supervisé) + 50 mg/jour (autoadministré) + *dapsone* : 100 mg/jour (autoadministré) pendant 12 mois.

On dispose donc d'un traitement spécifique efficace avec un risque de rechute faible (< 1 %).

Malgré l'efficacité de cette polychimiothérapie (PCT), d'autres antibiotiques ont été testés pour disposer d'un plus grand choix, en cas de développement ultérieur de résistance à la *rifampicine*, et aussi, pour rechercher de nouvelles associations médicamenteuses permettant de raccourcir la durée des traitements, considérée encore comme trop longue. Ceux qui se sont révélés efficaces sont les suivants : parmi les quinolones : *ofloxacine*, *pefloxacine*, *sparfloxacine* et *moxifloxacine* ; parmi les cyclines : *minocycline* ; parmi les macrolides : *clarithromycine* ; parmi les dérivés de la *rifamycine* : *rifapentine*. [7, 9]

De nouveaux schémas associant rifampicine et un ou plusieurs de ces médicaments sont à l'étude et sont prometteurs, tels : *rifampicine* 600 mg + *ofloxacine* 400 mg + *minocycline* 100 mg (ROM), 1 fois par mois pendant 6 mois pour les paucibacillaires et pendant 12 mois pour les multibacillaires.

## 6.2. TRAITEMENT DES ÉTATS RÉACTIONNELS

Ces réactions doivent être considérées comme des urgences, car les modifications immunologiques, parfois brutales, peuvent entraîner très rapidement des complications neurologiques et sensorielles sévères.

Dans la réaction inverse avec signes névritiques, on prescrira, en urgence, une corticothérapie générale à la dose de 1 mg/kg/j de *prednisone*. Si, au bout de 5 à 6 jours, l'atteinte névritique ne régresse pas, une intervention chirurgicale de libération du nerf atteint est indiquée. La corticothérapie doit être poursuivie, après amélioration clinique, à la posologie initiale pendant 2 à 3 semaines. Puis, elle devra ensuite être très lentement dégressive, pendant 5 à 8 mois.

Dans la réaction de type 2 (ENL), le médicament de choix est le *thalidomide*, mais les risques de tératogénicité et d'iatrogénicité, ainsi que les difficultés d'approvisionnement en limitent considérablement l'utilisation. La posologie est de 400 mg/j en 2 prises. À l'arrêt de la poussée, il faut poursuivre une posologie d'entretien, lentement dégressive. En l'absence de *thalidomide* (contre-indication ou non disponibilité), le traitement d'un ENL sera, dans les poussées avec signes neurologiques, la corticothérapie, en sachant que, si les poussées d'ENL devenaient fréquentes, les risques de cortico dépendance ne sont pas négligeables. Il faudra donc, là aussi, des posologies très lentement dégressives. La *clofazimine* à dose de 300 mg/j aurait une certaine efficacité (action anti inflammatoire) et pourrait permettre de diminuer les doses de corticothérapie. Certains auteurs ont préconisé aussi dans ce cas la *pentoxifyline* (Torental).

## 6.3. TRAITEMENT CHIRURGICAL

Il concerne les complications neurologiques de la lèpre : soit intervention au niveau du nerf lui-même, soit interventions sur les complications des névrites (paralysie, troubles trophiques).

**6.3.1. Intervention sur le nerf**, en cas d'absence d'amélioration au 4° ou 5° jour de corticothérapie dans les réactions reverses avec gros nerf inflammatoire, douloureux, déficitaire : décompression externe par ouverture des canaux ostéofibreux et incision longitudinale d'une gaine nerveuse épaissie (nerf cubital au coude, médian au canal carpien, sciatique poplité externe (SPE) au col du péroné, tibial postérieur en région rétromalléolaire).

**6.3.2. La chirurgie palliative** a pour but de restaurer l'essentiel des mouvements perturbés ou perdus. Au niveau des mains, c'est la correction des griffes par transferts tendineux, raccourcissements capsulaires, arthrodèses. Au niveau des membres inférieurs, la correction du *steppage*<sup>3</sup> se fait par transposition antérieure de muscles postérieurs (non concernés par la neuropathie lépreuse). Par ailleurs, des corrections chirurgicales des griffes des orteils peuvent également être indiquées. Au niveau du visage, la chirurgie plastique corrige les déformations ostéo-cartilagineuses et, en cas de lagophtalmie, la blépharorrhaphie partielle ou la réanimation palpébrale par transfert musculo-aponévrotique temporal seront proposées.

**6.3.3. La chirurgie de "régularisation" et de "propreté"** s'adresse aux séquelles de lèpre avec troubles neurotrophiques (maux perforants plantaires, ostéo-arthrite des extrémités, ostéolyse des phalanges) : amputations, drainage de suppurations, greffes, associés à des soins locaux quotidiens.

Ces traitements chirurgicaux vont de pair avec une éducation sanitaire des malades pour la prévention des récides des maux perforants plantaires en particulier (soins quotidiens de la peau, semelles et chaussures orthopédiques, etc.). Il existe un programme de prise en charge de prévention des invalidités et de réadaptation physique (PIRP).

## 7. PROPHYLAXIE

L'isolement est, bien sûr, absolument inutile, puisque les paucibacillaires ne sont pas contagieux et les multibacillaires ne le sont plus après une prise de 600 mg de rifampicine.

La chimioprophylaxie médicamenteuse chez les sujets vivant en pays d'endémie est formellement à proscrire (risques de développement de résistance de *M. leprae* à la rifampicine). La vaccination par le BCG a une certaine efficacité (de l'ordre de 50% en moyenne) pour se prémunir contre la lèpre.

## 8. LA LUTTE ANTI LÉPREUSE

Dans les pays d'endémie, les programmes nationaux appliquent les recommandations faites par l'OMS concernant la détection, la polychimiothérapie, le dépistage des réactions, la prévention et la prise en charge des infirmités.

<sup>3</sup> Steppage = paralysie des releveurs du pied



Après détection, faite au niveau périphérique, les infirmiers spécialistes de la lèpre confirment le diagnostic et classent les malades en deux catégories : *paucibacillaires* et *multibacillaires*.

Cette catégorisation «opérationnelle» préconisée par l'OMS est fondée sur l'examen bacilloscopique et tient compte du résultat de l'indice bactériologique (IB) : IB 0 = forme *paucibacillaire* ; IB de 1 à 6 + = forme *multibacillaire*.

L'intérêt est la facilité sur le terrain (si les examens bacilloscopiques sont réalisables). Cette distinction est importante puisqu'elle détermine le type de polychimiothérapie à appliquer (6 mois dans les *paucibacillaires* et 12 mois dans les *multibacillaires*), mais elle nécessite un laboratoire et les résultats ne sont souvent pas très fiables. L'OMS tenant compte de cette carence, a maintenant préconisé une nouvelle classification purement clinique et fondée sur le comptage des lésions cutanées de lèpre. Cette classification est la suivante : 1 à 4 lésions = *paucibacillaire* : 6 mois de polychimiothérapie ; 5 lésions et plus = *multibacillaire* : 12 mois de polychimiothérapie.

**MOTS-CLÉS :** maladie de Hansen, *Mycobacterium leprae*, mycobactériose, endémie, polychimiothérapie (PCT), neuropathie, maladie tropicale.

**KEYWORDS:** Hansen's disease, *Mycobacterium leprae*, mycobacteriosis, endemic disease, multi drug therapy, neuropathy, tropical disease

## CONCLUSION

La lèpre est une maladie infectieuse qui sévit toujours à l'état endémique dans de nombreux pays, particulièrement en Afrique, Asie et Amérique du Sud.

Quelques progrès ont été réalisés au cours de ces dernières années dans des domaines tels que le décryptage du génome de *M. leprae* et les prédispositions génétiques. Ils permettent de mieux connaître le bacille de la lèpre et les modalités de réponse de l'hôte. Cependant, les retombées pratiques de ces travaux sont encore très limitées.

Les problèmes les plus importants à résoudre sont d'ordre opérationnel : importance d'un diagnostic précoce pour une polychimiothérapie précoce, traitement adapté des épisodes réactionnels, prévention et prise en charge des infirmités et réinsertion sociale des malades porteurs d'invalidités liées à la lèpre.

Il faut aussi lutter contre la démobilitation générale concernant cette maladie, considérée à tort en voie de disparition, alors que dans de nombreux pays le taux de détection annuel de nouveaux cas reste constant depuis une vingtaine d'années.

## ABSTRACT

### LEPROSY IN 2009

Leprosy or Hansen's disease is an infectious disease caused by *Mycobacterium leprae*, chiefly affecting the skin and some peripheral nerves and is endemic in many countries, particularly in Africa, Asia and South America.

The clinical symptomatology is extremely polymorphic and, in most cases, conditioned by the different reactions of the immune system with cellular mediation.

The specific treatment associating several antibiotics gives rapid results, provided that it is prescribed soon enough. Immunological reactions may sometimes appear during or after treatment and may give rise to neurological complications which, if not treated, may cause paralysis and permanent disabilities.

## BIBLIOGRAPHIE

- ALCAIS A, ABEL L. Identification du gène de susceptibilité à la lèpre *per se*. *Bulletin de l'ALLF* ; 15 juillet 2004 ; 16-18.
- BOBIN P. Lèpre. *Encycl Med Chir* (Elsevier Paris) Maladies infectieuses 8-038-F-10, (2007), 17 p.
- BOBIN P. Les différentes formes de la lèpre. in : Sansarricq H, ed. *La Lèpre*. Paris : Ellipses ; 1995. p. 74-84.
- COLE S. Genome of *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993 ; 62:122- 125.
- FLAGEUL B, VIGNON-PENNAMEN MD, WALLACH D *et al*. Les réactions de réversion tardives au cours de la lèpre. *Acta Leprol* 1990 ; 7:109-117.
- GROSSET J. Traitement antibactérien de la lèpre. In : Sansarricq H, ed. *La Lèpre*. Paris : Ellipses ; 1995. p. 226-244.
- GROSSET JH, Ji BH, GUELPA-LAURAS CC *et al*. Clinical trial of pefloxacin and ofloxacin in the treatment of lepromatous leprosy. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1990 ; 58:281-295.
- HONORE N, PERRANI E, TELENTI A *et al*. A simple and rapid technique for the detection of rifampicin resistance in *Mycobacterium leprae*. *Int J Lepr Other Mycobact Dis* 1993 ; 61: 600-604.
- Ji B, PERANI EG, PETINOM C, GROSSET JH. Bactericidal activities of combinations of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother* 1996 ; 40 : 393-399.
- OMS. Série de rapports techniques n° 675, 1982.
- Rapport du Forum technique de l'Association internationale de la lèpre. Paris 25-28 février 2002. 14. *Bull de l'ALLF*, juil. 2002.
- WHO. Global leprosy situation. *Weekly Epidemiol Rec* 2009 ; 84, 33 (333-340)

## PEUT-ON ESPÉRER ÉLIMINER LA LÈPRE DANS LE MONDE ?

La bataille de la lèpre serait-elle sur le point d'être gagnée ? Quand on regarde les chiffres de détection annuelle de nouveaux cas de lèpre, on constate que la courbe de ce taux, jusqu'alors en plateau, a amorcé une descente depuis 3 ans. Le nombre de nouveaux cas annuels déclarés qui était encore de 700 000 en 2002 est devenu inférieur à 300 000 en 2006. On aurait donc, a priori, toutes les raisons d'être satisfait. Mais une question vient immédiatement à l'esprit : ces chiffres communiqués à l'OMS par les autorités sanitaires des pays d'endémie sont-ils fiables ? S'agit-il d'une baisse réelle de l'endémie lépreuse ou d'une diminution des chiffres due à une dégradation dans certains pays de la qualité du diagnostic, ou bien d'une modification « administrative » des critères de définition des cas de lèpre ?

Quoi qu'il en soit, il existe une réalité incontestable : c'est l'aggravation de la démobilisation générale constatée depuis une dizaine d'années, à tous les niveaux de la lutte contre la lèpre.

Alors, que peuvent faire les différents partenaires engagés dans cette lutte (OMS, Associations spécialisées dans l'appui à la lutte contre la lèpre, gouvernements des pays d'endémie ...), pour la redynamiser ?

Certes, un relatif consensus est noté dans le discours, mais existe-t-il, en fait, une réelle volonté politique à tous les niveaux ?

Comment pourra-t-on, en effet, éliminer la lèpre si - comme cela se passe dans de nombreux pays - les malades ne

sont pas détectés et traités suffisamment tôt, seul moyen de limiter le risque de contagion et d'éviter l'apparition des infirmités ? Il faut pour cela que les populations soient informées et incitées à consulter en cas de lésions cutanées, et que les personnels de santé soient aptes à faire un diagnostic précoce de lèpre et surveillent les malades en cours de traitement pour prévenir les infirmités et les prendre en charge si elles apparaissent.

Mais ces conditions sont loin d'être toujours remplies. Cela supposerait d'améliorer la formation et la supervision des personnels de santé, tant au niveau périphérique (savoir suspecter un cas de lèpre) que dans les centres de référence (savoir confirmer ou infirmer un cas de lèpre). Sans relâche, il faut convaincre l'ensemble des partenaires que la lèpre est loin d'avoir disparu et que tout relâchement dans la vigilance serait catastrophique, comme cela s'est produit, dans le passé, pour d'autres grandes endémies.

Il faut motiver les personnels de santé ; il faut que les chercheurs poursuivent leurs travaux de mise au point de tests de diagnostic précoce et de découverte de nouvelles molécules permettant un traitement plus court ; il faut sensibiliser les opinions publiques et persuader les généreux donateurs que, sans eux, les différents partenaires de la lutte contre la lèpre ne pourront plus poursuivre leur appui irremplaçable.

En ce début de 3<sup>e</sup> millénaire, tous les partenaires engagés dans cette lutte doivent être conscients de la responsabilité historique qui est la leur...

*P.B.*

## INFECTION À MYCOBACTERIUM ULCERANS

Hervé DARIE

Centre Médical Institut Pasteur, Paris

### RÉSUMÉ

*Mycobacterium ulcerans* est responsable d'une panniculite infectieuse nécrosante à l'origine de l'ulcère de Buruli. Cette maladie émergente invalidante touche majoritairement l'enfant dans les régions inter-tropicales humides. La contamination humaine est probablement directe transcutanée à partir d'un réservoir hydrotellurique, mais certains insectes pourraient avoir un rôle dans la transmission. Le tableau clinique évolue en trois phases : une phase pré-ulcéreuse, une phase ulcéreuse caractérisée par un ulcère à bords décollés, une phase de cicatrisation conduisant à des séquelles fonctionnelles variables. La stratégie thérapeutique repose sur le traitement antibactérien visant à stériliser le foyer infectieux associé au traitement chirurgical réparateur de la perte de substance, mais aussi sur le traitement des séquelles articulaires et sur la kinésithérapie précoce. Malgré les incertitudes quant à l'efficacité des antibiotiques *in vivo*, il paraît logique de mettre en route une bi-antibiothérapie type rifampicine-aminoside ou fluoroquinolone-aminoside. Le traitement chirurgical est conditionné par la surface de la perte de substance et par les moyens et compétences utilisables sur le terrain. L'excision large, suivie de greffe, est souvent préconisée, mais une exérèse limitée suivie de greffe en îlots peut donner de bons résultats.

### INTRODUCTION

*Mycobacterium ulcerans* est une mycobactérie environnementale responsable d'une panniculite infectieuse nécrosante à l'origine de l'**ulcère de Buruli**. L'épidémiologie de cette affection invalidante est étroitement liée à l'écosystème aquatique. Elle touche majoritairement l'enfant et constitue une menace émergente pour la santé publique dans de nombreuses régions rurales intertropicales humides.

### 1. DISTRIBUTION GÉOGRAPHIQUE

Historiquement, c'est en Australie que MAC CALLUM a rapporté les premières observations en 1948 [17]. Puis de nombreux cas furent identifiés en Ouganda dans la région de Buruli [2] près du lac Kyoga ainsi qu'au Zaïre [12]. Des foyers ont été signalés en Asie, en Océanie et en Amérique latine. Actuellement, l'endémie ne cesse de s'étendre et l'incidence augmente considérablement, en particulier en Afrique de l'Ouest [7, 13]. Les aménagements agricoles et hydrauliques pourraient avoir une part de responsabilité dans ce phénomène [11]. L'incidence de l'affection ne paraît pas influencée par l'épidémie de SIDA.

### 2. AGENT PATHOGÈNE

*Mycobacterium ulcerans* est un bacille acido-alcool-résistant (BAAR) appartenant au groupe III de la classification de Runyon des mycobactéries pathogènes. Sa culture, optimale à 30°C sur les milieux de Löwenstein-Jensen ou de Coletsos est lente et difficile (6 à 12 semaines, voire plus). Le système BACTEC<sup>1</sup> est plus performant. L'identification par technique de PCR<sup>2</sup> est désormais possible. Cette technique a permis à PORTAELS de caractériser 3 sous-groupes géographiques (Afrique-Australie-Amérique) de virulence différente. *Mycobacterium ulcerans* est génétiquement proche de *Mycobacterium marinum*, mais a la particularité de produire

une exotoxine lipidique grâce à l'acquisition d'un plasmide [8, 31]. Cette mycolactone [10] possède des propriétés cytotoxiques, coagulantes et immunosuppressives locales [15, 25].

### 3. RÉSERVOIR ET TRANSMISSION

On suppose que la contamination se fait à partir du milieu extérieur par effraction cutanée à la faveur de microtraumatismes [20]. La topographie prédominante des lésions au niveau des membres inférieurs plaide dans ce sens. L'affection sévissant dans des foyers à proximité des points d'eau stagnante (lacs naturels ou artificiels, marécages, rizières), des recherches orientées ont abouti à la mise en évidence du bacille dans cet environnement [26]. HAYMAN [11] avance l'hypothèse que le bacille est un micro-organisme environnemental présent dans la terre et vivant en symbiose avec les racines de certaines plantes ; la transmission pouvant être favorisée lorsque le terre est remuée ou inondée, disséminant ainsi le germe. En outre, *Mycobacterium ulcerans* a été mis en évidence chez des poissons du genre *Tilapia* [24] et, plus récemment, par PCR chez des punaises d'eau carnivores du genre *Naucoris* et *Diplonychus* [30]. Une étude de MARSOLLIER et CARBONELLE montre que ces mêmes *Naucoris* infectées expérimentalement avec *Mycobacterium ulcerans*, sont capables de transmettre l'infection à la souris [18]. Une infection naturelle a été mise en évidence chez le koala, l'opossum et l'alpaga en Australie [25]. La transmission interhumaine paraît exceptionnelle. Les enfants constituent une cible privilégiée de l'affection en raison de leur contact avec le sol et l'eau lors des jeux, et probablement en raison du développement encore faible de leur immunité acquise vis-à-vis des mycobactéries.

<sup>1</sup> NDLR : BACTEC : appareil automatique d'hémoculture avec détection rapide des levures, champignons et mycobactéries

<sup>2</sup> PCR : Polymerase Chain Reaction

#### 4. ASPECTS CLINIQUES [7]

● **Le tableau clinique** évolue sans fièvre et avec conservation de l'état général, en trois phases caractéristiques :

- 1) La phase pré-ulcéreuse se traduit par une tuméfaction sous-cutanée ferme, indolore le plus souvent. Cette tuméfaction peut se limiter à un nodule, ou s'étendre en une plaque ou un placard, voire diffuser à l'ensemble d'un membre (Photo I).



Photo I : Phase pré-ulcéreuse

Hors du contexte épidémiologique, cet aspect pourrait en imposer pour une cellulite bactérienne ou une basidiobolomycose. Au plan physiopathologique, cette phase correspond à la constitution de la nécrose hypodermique, conséquence de la diffusion de *Mycobacterium ulcerans* et de sa toxine le long des travées conjonctivo-vasculaires interlobulaires. Dans un délai très variable - de quelques jours à quelques mois -, on voit apparaître à la surface de cette infiltration une zone phlycténulaire, pustuleuse ou nécrotique plus ou moins étendue.

- 2) La phase ulcéreuse est annoncée par l'élimination du sphacèle cutané qui laisse place à un ulcère profond atteignant l'aponévrose. La caractéristique de cet ulcère réside dans l'aspect décollé des bords. Ce décollement peut atteindre



Photo II : Phase ulcéreuse

plusieurs centimètres et faire communiquer des ulcères satellites. Du centre vers la périphérie, des débris nécrotiques jaunâtres et un suintement séropurulent s'éliminent lentement pour faire place à un tissu de granulation (Photo II).

En périphérie de l'ulcère, la peau est infiltrée, pigmentée, polychrome, parfois desquamative et faisant douter de sa vitalité.

- 3) La phase de cicatrisation fait suite à la détersion, l'épidermisation démarrant à partir des bords. La coexistence de lésions contiguës d'âges différents confère à ces lésions un aspect bigarré assez caractéristique. Les délais de cicatrisation spontanée peuvent atteindre plusieurs années pour les ulcères les plus vastes. L'impotence fonctionnelle, engendrée par les ulcères périarticulaires et la rétraction des cicatrices conduit à des séquelles à type d'ankylose et de blocage en position vicieuse (Photo III).



Photo III : Phase de cicatrisation

#### ● Formes cliniques :

- Les formes topographiques concernent, par fréquence décroissante : les membres inférieurs, les membres supérieurs, le tronc et, enfin, de façon exceptionnelle la tête. On peut trouver :
- des formes non ulcérées persistantes, puis régressives, sans ulcération ; elles sont possibles, notamment lorsque une prise en charge précoce est réalisée ;
- des formes polyfistulisées pouvant faire discuter le diagnostic de mycétome ;
- des formes multiples qui sont fréquentes et trouvent leur origine dans une atteinte par contiguïté, par inoculation multiple ou par diffusion lympho-hématogène ;
- des formes avec arthrite ou ostéomyélite, pouvant correspondre à une surinfection par exposition ostéo-articulaire ou à une atteinte spécifique par *Mycobacterium ulcerans* [16, 29]. Elles sont à l'origine de difficultés thérapeutiques et de formes récidivantes ;
- des formes mortelles exceptionnelles, parfois associées à une co-infection par le VIH ou à une surinfection (tétanos, septicémie).

## 5. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

La mise en évidence de BAAR à l'examen direct d'un prélèvement, effectué aussi loin que possible sous les berges de l'ulcère, est positif dans 1/3 à 2/3 des cas, selon les séries [14]. La ponction-aspiration à l'aiguille fine des lésions fermées constitue une technique efficace de prélèvement [9]. La culture se heurte aux exigences du bacille (pousse lente, 30°C) et à sa sensibilité aux méthodes de décontamination rendue nécessaire par le caractère septique du site de prélèvement [22]. Les techniques de PCR ne sont accessibles que dans les laboratoires dédiés.

## 6. TRAITEMENT

Les buts du traitement étant de stériliser le foyer microbien, d'assurer la réparation tissulaire dans les meilleurs délais et de limiter ou de corriger les complications fonctionnelles, la prise en charge de l'infection à *Mycobacterium ulcerans* devrait être médicale, chirurgicale et physiothérapeutique.

### 6.1. TRAITEMENT MÉDICAL

Le schéma antibiotique idéal reste à définir car, si *Mycobacterium ulcerans* est sensible *in vitro* à de nombreux antibiotiques [4], les résultats *in vivo* sont inconstants. Dans l'infection expérimentale de la souris, l'association *amikacine-rifampicine* est bactéricide [1]. En présence de cette infection mycobactérienne, une bi-antibiothérapie paraît être le minimum pour éviter l'émergence de résistances, et pour une durée qui ne semble pas devoir être inférieure à deux mois. L'association *aminoside-rifampicine* s'est révélée efficace sur le terrain en Afrique de l'Ouest. Certains succès sont rapportés avec la *streptomycine* [5]. Des cas en provenance de Guyane ont pu être guéris par l'association *aminoside - fluoroquinolone* [6]. Pour essayer de privilégier la voie orale, des essais associant *rifampicine* et *clarithromycine* sont en cours. La thermothérapie à 40°C a été proposée par certains [21].

### 6.2. TRAITEMENT CHIRURGICAL

L'excision large suivie de greffe semblait l'attitude la plus communément admise [3, 14]. Cependant, les marges de résection demeurent empiriques et ne mettent pas à l'abri d'échecs ou de récidives en l'absence d'antibiothérapie efficace. De plus, les excisions larges sacrifient des téguments encore viables et mettent à nu de vastes surfaces dont la réparation pose un problème technique difficile dans les pays où les moyens chirurgicaux et anesthésiques sont limités. C'est pourquoi la tendance est à la réduction des marges. Après la détersion et un parage limité, certains préconisent des greffes en îlots sous anesthésie locale [5]. Dans les formes nodulaires débutantes, l'excision chirurgicale peut néanmoins constituer un traitement radical. Dans les formes graves et les ostéomyélites, l'amputation est parfois nécessaire.

### 6.3. TRAITEMENT PHYSIOTHÉRAPIQUE

La kinésithérapie active et passive, visant à mobiliser les articulations concernées par le processus, doit être aussi précoce que possible pour éviter les complications invalidantes

nécessitant alors le recours à la chirurgie orthopédique correctrice (mobilisation sous anesthésie générale, résection de brides, ténolyse, ténotomie, désinsertion musculo-tendineuse).

### 6.4. RECOMMANDATIONS THÉRAPEUTIQUES ÉMISES PAR L'OMS EN 2005

- Antibiothérapie avant la chirurgie éventuelle
- Bilan initial : clinique, bactériologique, créatininémie, audiométrie
- Mise sous bi-antibiothérapie :
  - *streptomycine* ou *amikacine* 15 mg/kg + *rifampicine* 10 mg/kg associée aux soins locaux
- S2<sup>3</sup> : même bilan, poursuite du traitement, ± chirurgie (collection)
- S4 : même bilan, poursuite du traitement ± chirurgie réparatrice ou arrêté à cicatrisation
- S8 : même bilan ; poursuite du traitement jusqu'à maximum S12

## 7. PRÉVENTION

- La limitation de l'extension de l'endémie passe par une réflexion sur les conséquences des aménagements hydrauliques.
- L'éducation sanitaire doit mettre en garde les populations rurales du risque de contamination par le milieu hydro-tellurique lors de la fréquentation des points d'eau. Une enquête menée en Côte d'Ivoire suggère que le port de pantalons longs pourrait limiter la contamination [19].
- Enfin, la prévention des infirmités repose sur une sensibilisation des acteurs de santé au diagnostic et à la prise en charge précoces des formes débutantes.

Devant le problème de santé publique que représente cette maladie émergente, l'OMS a créé en 1998 un groupe d'experts pour coordonner les recherches et les mesures de contrôle (*Global Buruli Ulcer Initiative*).

**MOTS-CLÉS :** ulcère Buruli, *Mycobacterium ulcerans*

**KEYWORDS:** Buruli ulcer, *Mycobacterium ulcerans*

### ABSTRACT

#### MYCOBACTERIUM ULCERANS INFECTION

*Mycobacterium ulcerans* which causes Buruli ulcer is an environmental mycobacteria responsible for an infectious necrotizing panniculitis. The epidemiology of this disabling disease is strongly linked to the aquatic ecosystem. Occurring mainly in children, it is a Public health emergent threat in many humid rural tropical areas. Human contamination probably follows a direct percutaneous route from humid environment, but some insects can play a role in transmission. The clinical features develop in three phases: pre-ulcer, ulcer with unstuck margins, healing leading to functional sequela. Treatment relies on antibiotics for the purpose of sterilizing the infectious focus, together with the surgical repair of lost skin and joint deformities, as well as early physiotherapy. Despite uncertainties of *in vivo* efficacy of antibiotics, it seems logical to administer chemotherapy with both *rifampicin* and aminoglycosid or fluoroquinolone and aminoglycosid. Surgical treatment depends on the size of the ulcer, as well as available techniques and skills on the field. Wide excisions and grafting are often recommended; however limited excisions followed by small islet grafting can be successful.

<sup>3</sup> « S » : pour semaine

**BIBLIOGRAPHIE<sup>4</sup>**

1. BENTOUCHA A, ROBERT J, DEGA H *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 2001; **45**:3109-12
2. CLANCEY JK, DODGE R, LUNN HF *et al.* *Lancet* 1961; **II**:951-2
3. CORNET L, RICHARD-KADIO M, N'GUESSAN H *et al.* *Bull Soc Path Ex* 1992; **85**:355-8
4. DARIE H, BERLIAT G, DJAKEAUX S *et al.* *Médecine Tropicale* 1996; **56**:410
5. DARIE H, DJAKEAUX S, CAUTOCLAUD A. *Bull Soc Pathol Exot* 1994; **87**:19-21
6. DARIE H, GUIGUEN Y, JOSSE R. *Ann Dermatol Venereol* 2001; **128**:3S176
7. DARIE H, LE GUYADEC T, TOUZE JE. *Bull Soc Path Ex* 1993; **86**:272-6
8. DEMANGEL C, STINEAR TP, COLE ST. *Nat Rev Microbiol* 2009 Janv; **7**(1):50-60
9. EDDYANI M, FRAGA AG, SCHMITT F *et al.* *J Clin Microbiol* 2009 Jun; **47**(6):1700-4
10. GEORGE KM, CHATTERJEE D, GUNAWARDANA G *et al.* *Science* 1999; **283**:854-7
11. HAYMAN J. *Int J Epidemiol* 1991; **20**:1093-8
12. JANSSENS PG, QUERTIMONT MJ, SIENAWSKI J *et al.* *Trop Geogr Med* 1959; **II**:293-312
13. JOSSE R, ANDRES L, ZINSOU C. *Cahiers santé* 1992; **2**:23-7
14. JOSSE R, GUEDENON A, DARIE H *et al.* *Médecine Tropicale* 1995; **55**:363-73
15. KRIEG RE, HOCKMEYER WT, CONNOR DH. *Arch Dermatol* 1974; **110**:783-8
16. LAGARRIGUE V, PORTAELS F, MEYERS WM *et al.* *Médecine Tropicale* 2000; **60**:262-6
17. MAC CALLUM P, TOLLHURST JC, BUCKLE G *et al.* *J Path Bact* 1948; **60**:93-101
18. MARSOLLIER L, ROBERT R, AUBRY J *et al.* *Appl Environ Microbiol* 2002; **68**(9):4623-8
19. MARSTON BJ, DIALLO MO, HORSBURGH CG JR *et al.* *Am J Trop Med Hyg* 1995; **52**:219-24
20. MEYERS WM, SHELLY WM, CONNOR DH *et al.* *Am J Trop Med Hyg* 1974; **23**:919-23
21. MEYERS WM, SHELLY WM, CONNOR DH. *Am J Trop Med Hyg* 1974; **23**:924-9
22. PALOMINO JC, PORTAELS F. *J Clin Microbiol* 1998; **36**:402-8
23. PIMSLER M, SPONSLER TA, MEYERS WM. *J Infect Dis* 1988; **157**:577-80
24. PORTAELS F. *Ann Soc Belge Med Trop* 1989; **69**:91-103
25. PORTAELS F, CHEMLAL K, ELSSEN P *et al.* *Rev Sci Tech* 2001 ; **20** :252-64
26. PORTAELS F, MEYERS WM, ABLORDEY A *et al.* *PloS Negl Trop Dis* 2008 Mar 26; **2**(3):e178
27. PORTAELS F, ELSSEN P, GUIMARAES-PERES A *et al.* *Lancet* 1999; **353**:986
28. PORTAELS F, TRAORE H, DE RIDDER K *et al.* *Antimicrob Agents Chemother* 1998; **42**:2070-3
29. PORTAELS F, SILVA MT, WAYNE M *et al.* Buruli ulcer. *Clin Dermatol* 2009 May-Jun ; **27**(3):291-30530.
30. ROSS BC, JOHNSON PD, OPPEDISANO *et al.* *Appl Environ Microbiol* 1997; **63**:4135-8
31. STINEAR TP, MVE-OBIANG A, SMALL PL *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004 Feb 3; **101**(5):1116-7

<sup>4</sup> La bibliographie complète de cet article peut être demandée au secrétariat de l'AAEIP

## RENCONTRE AVEC LE DOCTEUR ALBERT SCHWEITZER (Juillet 1945)

Docteur Gaëtan SALEUN†

### Avant-propos

Plusieurs extraits des carnets de route du Docteur Gaëtan Saleun rédigés au cours de sa première tournée d'inspection en Afrique Equatoriale française (AEF), du 2 avril au 12 juin 1945, ont été publiés dans les numéros 196, 197 et 199<sup>1</sup>.

Il effectua une 2<sup>ème</sup> tournée du 3 au 27 juillet 1945, dont nous ne présenterons que trois faits marquants, la relation de ce voyage étant assez semblable à celle de la première tournée (conditions matérielles, état général des populations, pathologies<sup>2</sup>, situation des dispensaires...).

Vous trouverez, dans ce numéro du Bulletin, la relation de la rencontre du Docteur Gaëtan Saleun avec le Docteur Albert Schweitzer, ainsi que la visite de son hôpital.

L'AAEIP remercie bien vivement le Docteur Jean-Paul Saleun de lui avoir confié ces précieuses archives familiales et rend hommage au Docteur Gaëtan Saleun pour l'importance des informations recueillies au cours de ces deux tournées, effectuées à une période et dans des conditions matérielles bien difficiles.

Carte géographique du Gabon (Larousse 1996)



Parti de Brazzaville le 3 juillet 1945, le Dr. Gaëtan Saleun parcourt 225 km jusqu'à Lambaréné par une route pittoresque et accidentée, entrecoupée de bacs et pontons en passant par Boko, Mouinzi, Madingou, Sibiti, Mossendjo, Kibangou, Mouila... Il poursuit sa 2<sup>ème</sup> tournée d'inspection jusqu'à Libreville et revient à Lambaréné en empruntant un chaland pour descendre le cours du fleuve Ogooué, la route n'étant praticable qu'en pleine saison sèche.

Nous accostons à la berge de Lambaréné, chef-lieu de subdivision du département de l'Ogooué-Maritime (52.700 habitants). Là, une nouvelle vedette nous fait traverser un bras du fleuve pour rejoindre l'hôpital Schweitzer.

Le docteur Schweitzer, alsacien de naissance y réside depuis 32 ans. Il a monté de toutes pièces un hôpital avec les dons recueillis dans le monde entier, en faisant de la «propagande» pour son oeuvre et en donnant des concerts (ou en envoyant ses adeptes et élèves), dans plusieurs parties du monde (principalement en Belgique, Hollande, Suède, Allemagne, Angleterre et en Amérique). Cet homme est un érudit et un philosophe. Il s'est entièrement donné à son oeuvre philanthropique et a fort bien réussi à une époque où le modernisme ne s'imposait pas. De fait, son succès a été réel et important, puisqu'il a réussi à drainer la grande majorité des malades, non seulement de la région, mais même à l'intérieur d'un vaste périmètre. Les indigènes venaient de fort loin demander des soins à cette formation sanitaire qui était largement outillée et possédait un personnel, tant médecins qu'infirmiers, impressionnant puisque, avant la guerre et au début de celle-ci, il n'y avait pas moins de trois médecins européens, une doctoresse et 22 infirmières, pour la plupart venues de Suisse.

Peu à peu, ce personnel s'est amenuisé ; il faut avouer qu'ils ne trouvaient là qu'un confort et un bien-être tout relatifs. Actuellement, il ne reste qu'une doctoresse roumaine et trois auxiliaires féminines, ce qui est peu en comparaison des effectifs antérieurs. Le docteur G.<sup>3</sup> a appartenu à cette formation

<sup>1</sup> Première tournée d'inspection :

- 1<sup>ère</sup> partie : le Nord du Moyen Congo, du 2 au 16 avril 1945 (n° 196, p. 130-6),  
- 2<sup>ème</sup> partie : Ouest de l'Oubangui-Chari, du 17 au 22 avril 1945 (n° 197, p. 170-3),  
- 3<sup>ème</sup> partie : Sud du Tchad et Oubangui Chari, du 24 avril au 12 juin 1945 (n° 199, p. 74-79).

<sup>2</sup> Trypanosomiase (surtout à Mindouli), lèpre, syphilis, pian, ankylostomiase et tuberculose

<sup>3</sup> Qui a accueilli le Dr Gaëtan Saleun lors de son premier passage à Lambaréné, avec son épouse, ancienne infirmière suisse de l'hôpital Schweitzer

durant dix années. Depuis l'an dernier, il a demandé à entrer dans le cadre de santé de l'AEF et a été agréé ; il tient donc le poste médical administratif, tout en continuant à aider, principalement sur le plan chirurgical, au fonctionnement de cette «antique» formation.

L'influence du docteur Schweitzer s'exerçait aussi sur tous les européens résidant dans cette vaste contrée assez déshéritée du Gabon. Eux aussi venaient recevoir les soins que nécessitait leur état de santé et y ont toujours reçu un accueil très chaleureux. Ils ont matérialisé leur reconnaissance à maintes reprises par des dons ou des collectes qui ont permis d'apporter des améliorations à l'hôpital. Actuellement encore, c'est ce dernier qui draine les malades aux dépens des formations sanitaires gouvernementales.

Cet hôpital est une «antique formation», car le maître de cette œuvre a conservé des conceptions toutes particulières sur la façon dont les malades sont hospitalisés, façon efficace et pratique il y a 15 ou 20 ans, mais maintenant surannée.

Les bâtiments sont entièrement en bois sur une assise de cailloux, avec une couverture en tôle ; certains pavillons ont des cloisons extérieures recouvertes de tôles dont les ondulations ont été aplaties. Les malades sont installés sur des lits en bois qui ont, certes, chacun une moustiquaire, mais bien sale. La plupart du temps, il y a deux lits superposés pour gagner de la place. Une particularité réside dans l'emploi exagéré du treillage métallique moustiquaire ; en effet, il y en a non seulement sur les ouvertures mais c'est ce treillage qui forme le plafond des locaux d'hospitalisation, pour permettre une circulation d'air tout en assurant une protection. Enfin, dans les cases à étage, les chambres possèdent ce grillage sur presque toute la hauteur de la cloison, de façon à ce que les malades puissent voir ce qui se passe à l'extérieur.

Le bâtiment réservé aux européens est correct, toujours conçu sur le même principe que précédemment, avec une disposition particulière : au dessous de chaque chambre, il y a un local pour le boy ; ainsi en frappant au plancher on signale au boy que sa présence est nécessaire. Les chambres sont petites, 4 mètres sur 2 mètres 90, c'est un peu juste. Leur aménagement est très convenable. Enfin, il y a un bâtiment pour les familles désireuses de venir simplement se reposer.

L'aspect de l'ensemble est peu engageant et l'hygiène très limitée, bien que l'on s'efforce de séparer les diverses catégories de malades. Tout est noirci par la

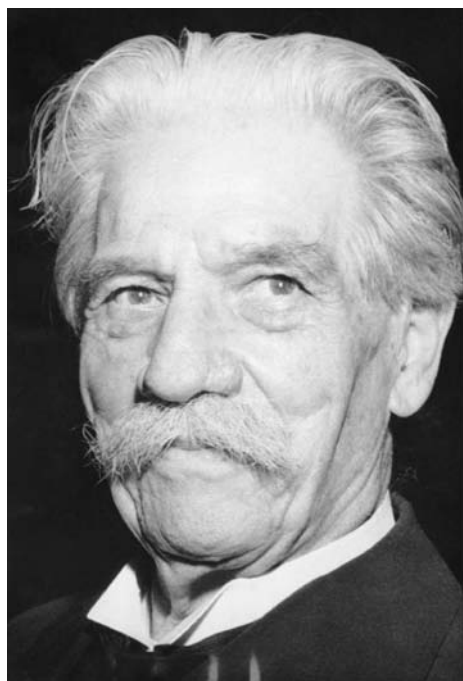
fumée produite par les africains qui vivent là comme au village. La concession n'est pas entretenue, les herbes y poussent très largement, et c'est bien dommage, car elle possède un verger très étendu, noyé dans la végétation.

L'accueil que m'a réservé le docteur Schweitzer a été très agréable. C'est un esprit extrêmement cultivé, d'une conversation toujours placée sur un plan très élevé. Il est docteur en médecine, en droit et en philosophie, c'est assez dire l'intelligence de cet homme qui, de plus, est musicien, organiste de renom. Il a poursuivi un but charitable, qui a porté ses fruits. Cependant, il apparaît que cette œuvre estimable se trouve actuellement sur son déclin et ne survivra pas à l'homme qui atteint sa soixante et onzième année et pressent qu'après lui, tout est appelé à disparaître.

L'hôpital a été bâti à l'emplacement même où Trade Horn<sup>4</sup> avait débarqué et avait construit les premières habitations, dans une région qu'il avait appelée Côte d'Ivoire, créant par là même une confusion avec la colonie du même nom. Je tiens cela du docteur Schweitzer, mais je n'ai pas osé déclarer mon ignorance, si bien que je ne sais pas qui est Trade Horn, dont je dois certainement écorcher le nom.

Avant de quitter les lieux, je fus invité à déguster un rafraîchissement au domicile de cet apôtre et fis connaissance de sa compagne, personne menue, paraissant très âgée, aux cheveux totalement blancs, d'une distinction consommée et image de la douceur même ; elle fait opposition avec son mari qui, malgré son âge et ses longues années de séjour ici, est grand, fort et d'aspect encore jeune. Le docteur Schweitzer est de ces personnes qui vivent avec leur cerveau, philosophant pour tout, au-dessus de certaines contingences terrestres, mal placé en somme dans une époque devenue matérialiste à l'excès. Il faut s'incliner devant de pareilles natures et reconnaître en toute objectivité la somme de bien qui s'est accumulée dans une œuvre qui malgré tout sera périssable.

Je le quitte sur le rivage de sable qui s'étale devant la concession hospitalière ; je me sens modeste en lui adressant mes compliments qui sont intensément sincères. Il a semblé heureux de ma visite, et j'ai pu lire dans son regard une petite lueur de désespoir ; il a courbé les épaules de lassitude lorsque je suis monté dans l'embarcation. Est-ce le signe de la fatigue physique ou plutôt l'expression de l'être écrasé par le poids de son labeur et qui se doute que bientôt la tâche écrasante accomplie aura une fin ? Pourtant, lorsque la petite barque s'éloigne dans le jour déclinant, il se redresse avec effort, pour m'adresser un salut chaleureux de reconnaissance. Et je le vois rejoindre son domaine, plié en avant, foulant pesamment le sable où ses pieds s'enfoncent. Déjà, il est replongé dans son rêve...



*Le Docteur Albert Schweitzer (Kaysersberg, Alsace-Lorraine, Empire Allemand, 1875 – Lambaréné, Gabon, 1965). Coll. Wikipedia – Site web : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Albert-Schweitzer>*

<sup>4</sup> «Trader Horn» : film documentaire (1931) qui raconte la «réelle» vie sauvage en Afrique d'un aventurier, Alfred Aloysius «Trader» Horn. Ce film a été retenu comme le meilleur film Award.



## VIE DE L'ASSOCIATION

### I. ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2010

L'Assemblée générale 2010 de l'AAEIP sera consacrée à un hommage à **Eugène JAMOT** et à ses travaux sur la maladie du sommeil.

La réunion se tiendra à **Saint Sulpice-les-Champs (Creuse) le vendredi 23 et le samedi 24 avril 2010**. La convocation et le programme vous seront envoyés dans les meilleurs délais.

*Né en 1879 dans un village du sud de la Creuse, Saint Sulpice-les-Champs, le Docteur Eugène JAMOT a suivi l'enseignement de l'Institut Pasteur à Paris (1913-1914) avant de travailler dans le laboratoire de Protozoologie de Félix Mesnil. Il fut affecté en 1914 à l'Institut Pasteur de Brazzaville, créé tout particulièrement pour lutter contre la maladie du sommeil ; il en fut directeur par intérim pendant quelques mois en 1917.*

*Il consacra sa vie à ce fléau qui causait des ravages dans les populations d'Afrique centrale et créa, au sein de la «Mission permanente de prophylaxie contre la maladie du sommeil», le concept original de médecine mobile, avec des équipes itinérantes de dépistage et de traitement de cette maladie. Ces équipes, formées à l'école d'Ayos, qu'il avait installée au sud-est de Yaoundé, sauvèrent des centaines de milliers de malades.*

*Son caractère énergique, peu accessible aux concessions, son franc-parler parfois un peu brutal lui firent, dans l'Administration, beaucoup d'ennemis qui finirent par obtenir sa disgrâce. Rentré en France, où il reprit son métier de médecin de campagne dans la Creuse, il mourut en 1937.*

*Chaque année, une cérémonie est organisée le dernier dimanche d'avril dans son village natal pour lui rendre hommage et nous avons souhaité nous y associer en 2010.*

A.C.

### 2. VIE DES COMMISSIONS

#### 2.1. ENTRAIDE

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

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

L'Association Biologie sans Frontières (BSF) aide de manière bénévole des biologistes et des techniciens de laboratoire de plusieurs pays économiquement défavorisés à remplir leur rôle dans la chaîne de soins.

BSF recherche des matériels correspondant à des équipements de base : centrifugeuses, étuves, microscopes, photomètres, bains marie, appareil à VS, ... de même que petite verrerie de laboratoire, cellules à numération... BSF se charge de récupérer sur place les dons qui lui sont signalés.

Contacts : Christian COLLOMBEL 06 24 32 27 11

[christian.collombel@wanadoo.fr](mailto:christian.collombel@wanadoo.fr)

Roger LATER 06 82 75 73 81 [r.later@wanadoo.fr](mailto:r.later@wanadoo.fr)

Site internet : [www.bsf.asso.fr](http://www.bsf.asso.fr)

#### 2.2. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 21 septembre 2009, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association :

- M. BOUZID Samir, docteur en médecine de nationalité tunisienne, cours «Epidémiologie des maladies transmissibles» (1994),
- Mlle HECKEL Emilie, scientifique, cours «Microbiologie générale» (2008),
- M. MBENSA KUEDIASALA Guy Olivier, docteur en médecine de nationalité congolaise, cours «Sécurité transfusionnelle infectieuse» (2008),
- Mlle SERRA FRAGUAS Mariane, scientifique de nationalité brésilienne, cours «Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque» (2009).

### 2.3. ADRESSES ÉLECTRONIQUES

Dans le contexte économique actuel et dans un souci d'efficacité de plusieurs de nos Commissions, l'AAEIP a intérêt à disposer du carnet d'adresses électronique de ses membres le plus exhaustif possible.

Nous remercions ceux qui possèdent une telle adresse de bien vouloir s'assurer que nous la connaissons.

En cas de doute ou de changement récent, n'hésitez pas à renouveler l'envoi à : vchoisy@pasteur.fr

## 3. LE CARNET DE L'AAEIP

### 1. ILS NOUS ONT QUITTÉS

● Madame **Jone ROSSI**, de nationalité italienne, décédée en août 2009,

● Monsieur **Saydil Moukhtar TOURE**, Docteur vétérinaire de nationalité sénégalaise (cours IP 1963), décédé en 2008.

#### ● Hommage à Michel PLOMMET

Michel Plommet<sup>1</sup>, vétérinaire de formation (Alfort 1950), co-fondateur du centre INRA de Tours-Nouzilly (1964) dont il a été un temps administrateur, et Directeur de la Station de Pathologie de la Reproduction jusqu'en 1986, est décédé le 02 Septembre 2009. Son apport scientifique a été important dans les deux domaines principaux de recherches qu'il a abordés au cours de sa carrière, les mammites et la brucellose.

Ainsi, il a établi et publié les méthodes de diagnostic bactériologique des mammites, mis au point et/ou perfectionné les milieux sélectifs permettant l'isolement de *Staphylococcus aureus* et de *Streptococcus agalactiae* (TGC et TKT) à partir des laits de mélange. Il est en outre le co-découvreur de la toxine gamma de *S. aureus*.

C'est sous sa direction que, pour la première fois au monde, a été démontrée la transmission congénitale de la brucellose dans les installations expérimentales confinées de la Station. Il est également «l'inventeur» du vaccin Rev 1 par voie conjonctivale, actuellement utilisé pour les petits ruminants. L'OMS a fait appel à plusieurs reprises à son expérience et à son expertise, plus particulièrement pour établir des plans de prophylaxie de la brucellose.

Par ailleurs, il a initié et orienté les recherches qui ont conduit à la mise au point des vaccins vivants atténués contre la Salmonellose et la Chlamydie, respectivement pour les ovins et les caprins.

Il avait la capacité d'anticiper sur les questions et les approches scientifiques à venir. Ainsi, animateur du groupe des Microbiologistes de l'INRA pendant 15 ans, il a, le premier, dans les années 1980, attiré l'attention de la Direction et des filières sur la nécessité de se préoccuper de la qualité sanitaire des produits en relation avec la santé animale. C'est sous son impulsion qu'a été développée à la Station une nouvelle thématique, «génétique et immunité».

Cette brève allocution souligne l'intérêt que Michel Plommet portait aux retombées pratiques de ses recherches pour les vétérinaires et les éleveurs. C'est d'ailleurs dans cet esprit qu'il a créé la Commission Scientifique des Groupements de Défense Sanitaire.

Bien que reconnu sur le plan international, il a toujours fait preuve d'une grande modestie et d'une grande discrétion ; sous une apparente froideur se cachait en fait sa timidité. Pour autant, il n'hésitait pas à se montrer intransigeant vis-à-vis de ceux dont les propos et les écrits manquaient, à ses yeux, de rigueur scientifique, ce qui lui a valu quelques solides inimitiés. Ses plus proches collaborateurs connaissaient ses qualités humaines et savaient pouvoir compter sur lui s'il en était besoin, tant sur le plan professionnel que personnel. Il reste un exemple pour ceux qui ont travaillé avec lui.

**Bernard POUTREL<sup>2</sup>**

*Ancien Directeur de recherches INRA-Nouzilly*

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

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

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

Transmettez-lui votre future adresse.

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

<sup>1</sup> Cours Microbiologie et Sérologie 1954

<sup>2</sup> Cours Immunologie générale et Immunologie médicale 1972 ; l'AAEIP remercie Bernard Poutrel de l'avoir autorisée à reproduire cet hommage, publié dans la *Semaine vétérinaire*

## STATUTS DE L'ASSOCIATION DES ANCIENS ÉLÈVES DE L'INSTITUT PASTEUR

APPROUVÉS LORS DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE EXTRAORDINAIRE DU 15 MAI 2009

### I. OBJET, COMPOSITION ET RESSOURCES DE L'ASSOCIATION

#### Article 1

Il est fondé entre les adhérents aux présents statuts une Association régie par la loi du 1er juillet 1901 et le décret du 16 août 1901, ayant pour titre : «Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur».

#### Article 2

Cette Association, d'une durée illimitée, a pour but d'assurer :

- a. une liaison entre les anciens élèves de l'Institut Pasteur ;
- b. la diffusion parmi ses membres d'une publication ;
- c. l'échange entre ses membres d'informations scientifiques ;
- d. la défense, par tous les moyens légaux et réglementaires, du titre d'Ancien Elève de l'Institut Pasteur, en particulier dans le cas d'usurpation ou d'utilisation abusive de ce titre ;
- e. l'organisation de services d'entraide entre ses membres et au profit d'élèves en situation difficile ;
- f. une participation au maintien et au développement des enseignements dispensés par l'Institut Pasteur ;
- g. une contribution au rayonnement de la mission de l'Institut Pasteur et toute autre activité que l'Institut Pasteur désirerait lui confier.

#### Article 3

L'Association est placée sous le haut patronage de la Direction générale de l'Institut Pasteur qui en a autorisé la création et lui a octroyé le privilège de fixer son siège à l'Institut Pasteur, 25, rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15.

#### Article 4

L'Association se compose de membres titulaires, de membres d'honneur, de membres correspondants et de membres bienfaiteurs.

● Les membres titulaires ne peuvent être que des personnes physiques répondant aux critères suivants :

- soit posséder la qualité d'ancien Elève de l'Institut Pasteur, c'est-à-dire avoir satisfait à un enseignement donnant lieu à la délivrance d'un diplôme de l'Institut Pasteur ou avoir effectué un stage dans une ou plusieurs structures de recherche de l'Institut Pasteur pendant une durée et dans des conditions jugées satisfaisantes par le Conseil d'Administration ;
- soit avoir figuré parmi les Cadres scientifiques de l'Institut Pasteur ou assimilés.

● Les membres d'honneur sont choisis parmi :

- des Elèves ou des Cadres scientifiques de l'Institut Pasteur ;
- ou des personnes qui rendent ou ont rendu des services signalés à l'Association.

● Les membres correspondants sont des personnes physiques ou morales manifestant leur intérêt pour les objectifs de l'Association.

● Les membres bienfaiteurs peuvent être aussi bien des personnes morales que physiques.

Les membres correspondants et les membres bienfaiteurs ne sont éligibles à aucune fonction dans l'Association.

Tous les membres de l'Association sont nommés par le Conseil d'Administration sur proposition du Bureau.

Les membres d'honneur ne sont nommés par le Conseil d'Administration qu'après avis de la Direction générale de l'Institut Pasteur.

#### Article 5

La qualité de membre se perd par :

- la démission ;
- la radiation prononcée par le Conseil d'Administration pour non-paiement de cotisations ou pour motif grave, l'intéressé ayant été préalablement invité à fournir des explications.

#### Article 6

Les ressources de l'Association se composent des cotisations de ses membres, éventuellement des subventions des communes, des départements et de l'État et, d'une façon générale, de toutes recettes autorisées par la loi. Les membres d'honneur sont dispensés de cotisations. Le montant de la cotisation est fixé par décision de l'Assemblée générale annuelle.

### II. ADMINISTRATION ET FONCTIONNEMENT

#### Article 7

L'Association est administrée par un Conseil d'Administration composé d'un conseiller par fraction de trente membres titulaires. Les anciens présidents font, de droit, partie du Conseil d'Administration. Le Conseil d'Administration peut limiter le nombre des conseillers à élire si ce chiffre venait à dépasser trente-neuf. Ceux-ci sont élus à l'occasion des Assemblées générales parmi les membres titulaires à la majorité simple des suffrages exprimés. Ils sont élus pour trois ans et leur renouvellement a lieu chaque année, par tiers. Les conseillers sortants sont rééligibles. Le Conseil d'Administration comporte deux représentants de la Direction générale ou des cadres de l'Institut Pasteur, désignés par le Directeur général de l'Institut Pasteur. Ils sont renouvelables à sa discrétion.

Dès sa première réunion, présidée par le doyen d'âge, le Conseil d'Administration élit parmi ses membres un Bureau composé d'un président, de deux vice-présidents, d'un secrétaire, d'un trésorier et d'un archiviste. En outre, à la demande du président, le Conseil d'Administration peut élire parmi ses membres des personnes chargées de suppléer le trésorier ou le secrétaire, dans leurs tâches respectives, ou de remplir telle mission qu'il jugerait nécessaire. Les membres du Bureau sont élus pour trois ans renouvelables.

*Article 8*

Le Conseil d'Administration se réunit au moins trois fois par an sur convocation du président ou sur la demande du quart de ses membres. Les décisions sont prises à la majorité des voix des Conseillers présents. En cas de partage, la voix du président est prépondérante. Tout membre du Conseil d'Administration qui, sans excuse, n'aura pas assisté à trois réunions consécutives, pourra être considéré comme démissionnaire.

*Article 9*

L'Assemblée générale ordinaire se réunit chaque année en principe dans les six mois de la clôture de l'exercice et comprend les membres d'honneur et les membres titulaires de l'Association. Les membres correspondants peuvent assister à l'Assemblée générale, en ayant voix consultative. Quinze jours au moins avant la date fixée, les membres de l'Association sont convoqués par les soins du président. L'ordre du jour est indiqué sur la convocation. Le Bureau de l'Assemblée générale est celui du Conseil d'Administration. Le Conseil d'Administration soumet à l'approbation de l'Assemblée générale les rapports sur la situation morale et financière de l'Association. L'Assemblée générale est appelée à donner quitus au trésorier de son rapport. Il est procédé, après épuisement de l'ordre du jour, au remplacement, au scrutin secret, des membres sortants du Conseil d'Administration. Le vote par correspondance n'est possible que pour les élections. Seules, les questions à l'ordre du jour seront traitées au cours de l'Assemblée.

Le compte rendu comportant le texte intégral des rapports doit figurer dans la publication de l'Association.

*Article 10*

Les dépenses sont ordonnancées par le président. L'Association est représentée dans tous les actes de la vie civile

par le président. Il peut donner délégation dans les conditions qui sont fixées par le règlement intérieur. En cas de représentation en justice, le président peut être remplacé par un mandataire agissant en vertu d'une procuration spéciale.

*Article 11*

A son initiative ou sur demande de la moitié plus un des membres d'honneur et des membres titulaires, le président convoque une Assemblée générale extraordinaire.

*Article 12*

Un règlement intérieur est établi par le Conseil d'Administration qui le fait ratifier par l'Assemblée générale.

*Article 13*

Des sections régionales, ou nationales si hors de France, sans personnalité morale, peuvent être créées à l'initiative des membres d'honneur et des membres titulaires et après délibération du Conseil d'Administration.

**III. MODIFICATIONS DES STATUTS, DISSOLUTION**

*Article 14*

Les statuts peuvent être modifiés sur proposition du Conseil d'Administration ou du tiers des membres dont se compose l'Assemblée générale. Toute modification des statuts est portée à la connaissance de la Direction générale de l'Institut Pasteur au moins cinq mois avant la séance et soumise au Conseil d'Administration au moins deux mois avant ladite séance. L'Assemblée générale extraordinaire, convoquée à cet effet, modifie les statuts à la majorité des deux tiers des membres présents ou représentés.



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

ÉTABLI EN APPLICATION DE L'ARTICLE 12 DES STATUTS

**I. ADMISSION**

*Article 1*

Toute personne désirant faire partie de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur doit adresser au secrétariat une demande d'adhésion dûment complétée et dont le modèle est établi par le Conseil d'Administration. Les candidatures devront être présentées par le Bureau au Conseil d'Administration, qui sera appelé à ratifier les admissions. Toute demande d'admission implique l'adhésion sans réserve aux statuts de l'Association, à son règlement intérieur, ainsi qu'aux modifications qui peuvent leur être régulièrement apportées.

cotisation pour l'année en cours et en verser le montant dès leur admission. Une exonération partielle pourra être consentie après accord du Conseil d'Administration aux adhérents admis au cours du deuxième semestre, aux étudiants, retraités et couples. Le paiement des cotisations établies au nom de l'Association est adressé au trésorier.

*Article 3*

Lors de son admission, il est remis à chaque membre une carte attestant sa qualité ainsi que le paiement de sa cotisation, constaté par une vignette millésimée. Cette carte sera signée par le président en exercice.

*Article 4*

Lorsqu'un membre sera en retard du règlement de sa cotisation de l'exercice écoulé, il sera envoyé une lettre de rappel lui fixant un délai pour le paiement de l'arriéré. En cas de non-paiement dans le délai imparti, sa radiation pourra être

prononcée par le Conseil d'Administration, après qu'il ait été admis à fournir des explications.

*Article 5*

Les sommes versées, à quelque titre que ce soit, par les membres démissionnaires, rayés ou exclus, seront définitivement acquises par l'Association.

### III. ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

*Article 6*

Les membres d'honneur et les membres titulaires de l'Association, ainsi que ses membres correspondants, se réunissent en Assemblée générale ordinaire annuelle. Les convocations devront mentionner les questions à l'ordre du jour. Pourront, seuls, participer aux Assemblées générales les membres à jour de leur cotisation au 31 décembre de l'année précédente. Ils doivent signer la feuille de présence.

L'Assemblée est présidée, comme le Conseil d'Administration et le Bureau, par le président ou, à défaut, par l'un des vice-présidents.

*Article 7*

Les membres empêchés d'assister à l'Assemblée générale pourront se faire représenter par un autre membre. Chaque participant pourra détenir neuf pouvoirs au maximum. A l'entrée de la salle des séances, le membre délégué devra présenter et faire contrôler ses pouvoirs.

*Article 8*

Le président veille à ce que la discussion ne s'écarte pas de l'ordre du jour.

*Article 9*

Les questions portées à l'ordre du jour qui n'auraient pu être discutées au cours d'une Assemblée générale seront reportées d'office en tête de l'ordre du jour de l'Assemblée générale suivante. Les membres ne peuvent prendre la parole sur des questions qui ne figurent pas à l'ordre du jour sans autorisation préalable du président. Pour toute question non portée à l'ordre du jour, qui serait soulevée au cours de la séance, la décision de sa discussion en sera remise à l'Assemblée générale suivante à moins qu'un vote n'en déclarât l'urgence.

*Article 10*

Les décisions de l'Assemblée générale doivent être prises à la majorité absolue des suffrages exprimés. Si un second tour de scrutin s'avère nécessaire, la majorité relative suffit.

*Article 11*

Les votes peuvent avoir lieu par appel nominal ou à main levée sauf en ce qui concerne les élections des membres du Conseil d'Administration, qui doivent s'effectuer à bulletin secret. Le dépouillement a lieu immédiatement après le vote et le résultat est proclamé par le président. Le vote a lieu au scrutin secret, quand la demande en est faite par le Conseil d'Administration ou le quart au moins des membres présents.

*Article 12*

Les procès-verbaux des séances sont signés par le président et le secrétaire, dactylographiés sans blanc ni rature, publiés dans le Bulletin de l'Association et conservés aux archives de l'Association.

### IV. ÉLECTIONS AU CONSEIL D'ADMINISTRATION

*Article 13*

Les candidatures aux fonctions de membre du Conseil d'Administration doivent être adressées, par écrit, au président avant le 1<sup>er</sup> janvier précédant l'Assemblée générale. Les membres sortants sont rééligibles dans les conditions prévues à l'article 7 des statuts, mais doivent solliciter le renouvellement de leur mandat.

*Article 14*

L'élection des membres du Conseil d'Administration a lieu à l'occasion de l'Assemblée générale ordinaire, au scrutin secret, à la majorité simple des suffrages exprimés. Le vote par correspondance est complété en début d'Assemblée générale par le vote, également à bulletin secret, des membres présents qui n'ont pas encore voté.

*Article 15*

La liste des candidats est adressée à chaque membre de l'Association avec la convocation à l'Assemblée générale. Le nombre des membres à élire doit y être indiqué. Les membres votant par correspondance doivent faire parvenir leur bulletin de vote au siège de l'Association au plus tard la veille de l'Assemblée générale. Il ne peut être tenu compte des bulletins qui parviennent au bureau de vote après l'ouverture de la session.

*Article 16*

Pour toutes les élections faites par correspondance, il sera fait usage de deux enveloppes. L'enveloppe contenant le bulletin de vote ne portera aucune indication ; cette enveloppe sera placée dans une deuxième, qui sera revêtue de la signature du votant ainsi que de ses nom et prénom. Tout bulletin placé sous enveloppe extérieure non identifiable ou dont l'enveloppe intérieure portera un signe quelconque, sera nul de plein droit. L'Association mettra à la disposition des membres les enveloppes nécessaires aux votes.

*Article 17*

Dès l'ouverture de l'Assemblée générale, le président de séance fait nommer parmi les membres de l'Assemblée générale, les scrutateurs qui constituent le bureau de vote. Les résultats sont transmis au président de séance sous forme d'un procès-verbal de dépouillement signé par les scrutateurs. Les résultats définitifs des élections sont proclamés en séance par le président de l'Assemblée générale. Les élus prennent leurs fonctions au Conseil d'Administration aussitôt après l'Assemblée générale.

### V. CONSEIL D'ADMINISTRATION

*Article 18*

Les réunions ordinaires du Conseil d'administration ont lieu, au minimum, trois fois par an et, en pratique, aussi souvent

que le président le convoquera. Le Conseil d'Administration arrête ses décisions au scrutin secret. Le dépouillement a lieu immédiatement après le vote. Néanmoins, sur proposition du président, et avec l'accord unanime des présents, le vote peut avoir lieu à main levée. Sauf dérogation précisée sur la convocation, le vote par correspondance ou par procuration n'est pas accepté en Conseil d'Administration. Les résultats des scrutins sont proclamés sur le champ par le président et figurent au procès-verbal de la séance.

#### Article 19

Les membres du Conseil d'Administration sont tenus d'assister à toutes les réunions du Conseil d'Administration ainsi qu'à toutes les Assemblées générales. Tout membre qui aura manqué à trois réunions successives sans excuse valable, pourra être mis en demeure de donner sa démission de membre du Conseil. Après avertissement écrit resté sans effet, il sera considéré comme démissionnaire de ses fonctions par décision du Conseil d'Administration prise à la majorité relative des voix.

#### Article 20

Dès la première réunion suivant l'Assemblée générale ordinaire, le Conseil d'Administration élit en son sein un Bureau, conformément à l'article 7 des statuts. L'élection du Bureau a lieu, au scrutin secret, à la majorité absolue des présents. S'il est nécessaire de faire procéder à un second tour, le vote a lieu à la majorité relative.

#### Article 21

Le président a pour mission de veiller à l'application des statuts et du règlement intérieur et d'assurer le développement de l'Association. Dans cet esprit, il prend les décisions courantes. Il réunit le Bureau et le Conseil d'Administration aussi souvent qu'il est nécessaire. Il préside les réunions du Bureau et du Conseil d'Administration et assure l'exécution des mesures adoptées par le Conseil. Il signe tous les actes ou délibérations. Il représente l'Association en justice et dans tous les actes de la vie civile, conformément à l'article 10 des statuts. Il a, seul, qualité pour ordonnancer les dépenses autorisées par le Conseil d'Administration et par les Assemblées générales.

#### Article 22

Après consensus ou par décision du Conseil d'Administration, l'un des vice-présidents remplace le président en cas d'indisponibilité. Les mêmes pouvoirs lui sont alors conférés.

Si l'indisponibilité du président dure plus de 3 mois, le Conseil d'Administration doit être réuni afin :

- soit de fixer la durée et les modalités de l'intérim,
- soit de déclarer la vacance du poste et procéder à l'élection d'un nouveau président. Dans ce cas, le nouveau président termine le mandat en cours de celui qu'il remplace.

#### Article 23

Par délégation permanente du président, le Secrétaire est chargé :

- de l'exécution des directives du président concernant le développement de l'Association,

- de la convocation de l'Assemblée générale et du Conseil d'Administration, conformément aux statuts et au règlement intérieur,
- de la rédaction des procès-verbaux de l'Assemblée générale et du Conseil d'Administration,
- de la tenue à jour des divers registres.

#### Article 24

Le président donne délégation au trésorier et éventuellement à son adjoint pour effectuer les encaissements et les paiements nécessaires au bon fonctionnement de l'Association. Le trésorier tient toutes les écritures relatives à la comptabilité et assure le recouvrement des cotisations. Il rend compte au Conseil d'Administration de la situation financière de l'Association. Il présente à l'Assemblée générale annuelle un rapport exposant la situation financière de l'Association.

#### Article 25

Le Conseil nomme les membres des commissions nécessaires au fonctionnement de l'Association. Chaque commission désigne son responsable. Les commissions peuvent, si elles le jugent utile, faire appel à des membres de l'Association n'appartenant pas au Conseil de l'Association. A l'initiative du président, les responsables de commissions pourront assister aux réunions du Bureau.

## VI. EMPLOI DES FONDS

#### Article 26

Le Bureau, en relation avec les représentants désignés de la Direction générale de l'Institut Pasteur, garantit la vocation de l'Association à servir le patrimoine culturel de l'Institut Pasteur ; il doit, par ailleurs, s'assurer de la conservation des archives de l'Association.

#### Article 27

Les registres et comptes sont présentés chaque année au Conseil d'Administration dans la séance qui précède l'Assemblée générale. Les conclusions du Conseil sont soumises à l'Assemblée générale annuelle. Pour assurer le contrôle des comptes, l'Assemblée générale peut désigner un ou plusieurs commissaires aux comptes, sur proposition du Conseil ; dans cette éventualité, les commissaires aux comptes examinent les comptes de l'exercice clos et les pièces comptables ; ils présentent leur rapport à l'Assemblée générale.

#### Article 28

L'exercice comptable commence le premier janvier. Les ressources annuelles sont affectées, selon les dispositions budgétaires arrêtées par l'Assemblée générale, sur rapport du trésorier, approuvé, au préalable, par le Conseil.

#### Article 29

Le Conseil d'Administration est juge pour toute question qui n'aurait pas été prévue par le présent règlement, dont il peut demander la modification à l'Assemblée générale.

## NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

### I. ENSEIGNEMENT

#### 1.1. LES ÉLÈVES

#### ■ Institut Pasteur School of Infectiology (Vaccinology course)

- MARCH 2 - APRIL 3 2009 -

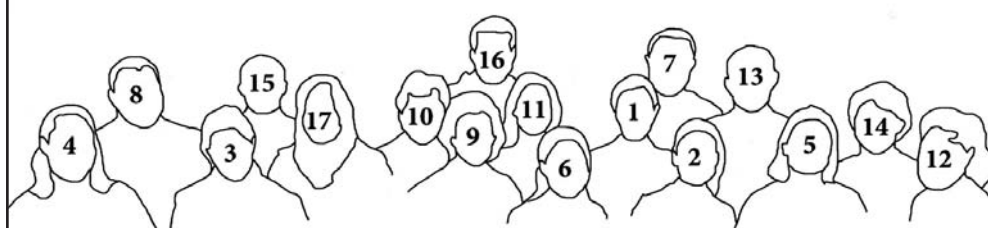


1. Mrs CHIMEDDORJ Battogtokh (Mongolia)
2. Mr KRAEHENBUHL Jean-Pierre\*
3. Mrs PHALIPON Armelle\*\*
4. Mr TANGY Frédéric\*\*
5. Mr POKHAREL Daya Ram (Nepal)
6. Mrs AMIN Nevis (Cuba)
7. Mrs COURMARCEL Fabienne\*\*\*
8. Mrs ADALID-PERALTA Laura (Mexico)
9. Mr ADAM Olivier (France)
10. Mr TRABELSI Khaled (Tunisia)
11. Mr BUI Doi Tan (VietNam)
12. Mr FINGERMANN Matias (Argentina)
13. Mr FINOL Esteban (Venezuela)
14. Mr MBENGUE Babacar (Senegal)
15. Mrs TABORA Charissa (Philippines)
16. Mr SIMONETTA Federico (Italy)
17. Mrs RUIZ Paulina (Chile)
18. Mrs DELRIEU Isabelle (France)
19. Mr VUTA Vlad (Romania)
20. Mrs CASTAGNINI Marta (Italy)
21. Mr RASHID Harunor (Bangladesh)
22. Mrs SICARD Alexia (France)
23. Mrs CHALLOUB Yasmine (Guinea/Lebanon)
24. Mrs NIJSSEN Evelien (The Netherlands)
25. Mr SHEIK ABDUL KADER Zainoodin (Malaysia)
26. Mr TORHEIM Eirik (Norway)

\* Lecturer \*\* Co-director of the course \*\*\* Secretary to Institut Pasteur School of Infectiology

#### ■ Cours « Outils moléculaires et épidémiologie de la tuberculose » (pôle Biologie des microorganismes)

- 15 - 29 AVRIL 2009 -



1. BEN KAHLA Imen
2. DE LA IGLESIA Augustina
3. DJOUAHRA Amal Meriem
4. FILLIOL-TOUTAIN Ingrid \*
5. GUTIERREZ PEREZ Maria Cristina\*\*
6. HENG Seiha
7. KORO KORO Francioli
8. KOUENIGNAN RERAMBIATH Léonard
9. LAHLOU Ouafane
10. LINGOPOU MINIME Fanny
11. LUPI DA ROSA SANTOS Otilia
12. NUGUES Viviane (IP)
13. OUASSA Timothée
14. ROCANCOURT Murielle (IP)
15. SANOU Adama
16. SLAVCHEV Georgi
17. TAHAR DJEBBAR BOUSSEDER Khadidja

\* Chef de travaux  
\*\* Directeur du cours

■ Cours «Sécurité transfusionnelle infectieuse» (pôle EPI<sup>1</sup>)

- 4 - 15 MAI 2009 -



1. DIALLO Thierno Abdoulaye (*Sénégal*)
2. COURMARCEL Fabienne \*
3. KOURIBA Bouréma (*Mali*)
4. FETEKE Lochina (*Togo*)
5. MAMPASI Paul (*Congo*)
6. MAYUKU Gustave (*Congo*)
7. KAPINGA Suzy (*Congo*)
8. LEFRERE Jean-Jacques \*\*
9. SHIBOSKI Caroline \*\*\*
10. MURPHY Edward L. \*\*
11. KIENEGA Youssoupe (*Burkina Faso*)
12. ACHY Armand Brou (*Côte d'Ivoire*)
13. AHAMADA Saïd (*Comores*)
14. DIALLO Yssouf (*Mali*)

Absente de la photographie :  
CHALLOUB Mme Yasmine (*Guinée/Liban*)

\* Secrétaire du pôle EPI  
\*\* Co-directeurs du cours  
\*\*\* Chef de travaux

■ Cours «Génétique humaine et maladies infectieuses» (pôle EPI<sup>1</sup>)

- 25 - 29 MAI 2009 -



1. MELKI Isabelle
2. AZAR Hiba
3. COURMARCEL Fabienne \*
4. TOUMI Nawel
5. GALIMAND Julie
6. PEREZ DEL VILLAR MORO Luis
7. DUBOIS Nicolas
8. MOHSEN Amira
9. COHEN Jérémie
10. ABEL Laurent \*\*
11. QUINTANA-MURCI Lluis \*\*
12. RASOLOFO Voahangy
13. LEPELLEY Alice
14. HIE Miguel
15. CHEESEMAN Kevin
16. GALLAUD Julien
17. YAHIA Nora
18. MERGEY Tiphaine
19. GARRET Gauthier
20. LOKOSSOU Adjimon
21. TOUZOT Maxime
22. BENET Thomas
23. MICHOT Jean-Marie

Mmes Danlei FEI et Fiona ACHCAR sont absentes de la photographie.

\* Secrétaire du pôle EPI  
\*\* Co-directeurs du cours



■ Cours «Recherche sur la personne et éthique appliquée» (pôle EPI)

- 15 – 26 JUIN 2009 -



1. SAUZET Jean-Pierre
2. LEMAHIEU-MONRIBOT Valérie  
(absente de la photographie)
3. COURMARCEL Fabienne \*
4. DELVAL Cécile \*\*
5. BERGER Franck
6. CASSAR Olivier
7. RENAUDAT Charlotte
8. MARTINS Bernadette
9. TEGNA Leopold
10. PELTEKIAN Cécile
11. BORDAS Eric
12. ARTAUD Cécile
13. LEBLOND Annie
14. GERBAUD Sylvie
15. CALLIES Ingrid \*\*
16. MICHEL Remy
17. REY-CUILLE Marie-Anne
18. SONNIER Laure

\* Secrétaire du pôle EPI  
\*\* Co-directeurs du cours

■ Cours «Développement et Plasticité du système nerveux»  
(pôle Mécanismes du vivant)

- 14 SEPTEMBRE – 16 OCTOBRE 2009 -

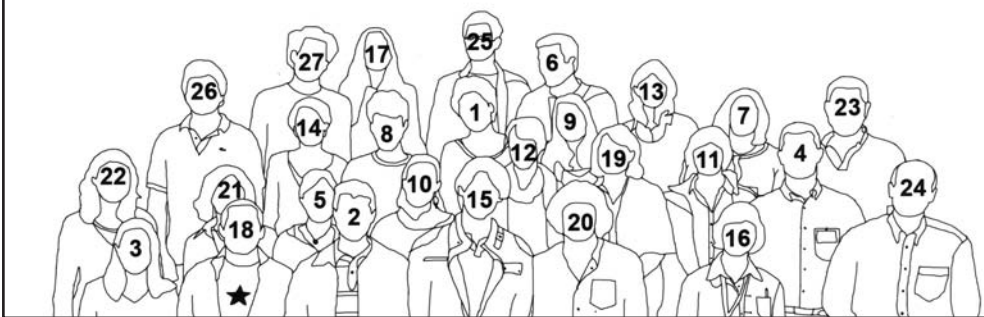


1. AWAN Sarah
2. BABAYAN Bénédicte
3. BACHET Valentin
4. BOURDET Isabelle
5. BOURGOIS-ROCHA Fany
6. CLAVAIROLY Adrien
7. CHARAFI Nordin
8. DAVENNE Marc (*enseignant*)
9. ERB Julia
10. FAYOLLE Corinne (*IP*)
11. GOVINDIN Mariannick (*IP*)
12. GUILLERMIN Oriane
- HARROCH Sheila (*IP*) *absente\**
13. HAY Audrey
14. KARMOUCH Jennifer
15. KLINGLER Esther
16. LAMBERT Lisa
17. LIU Xinhé
18. LLEDO Pierre-Marie \*\*
19. LORNET Guillaume
20. MOREL Carole
21. OLDFIELD Claire
22. PARPALEIX Alexandre
23. RIOU Morgane
24. SOUVANNAVONG Loan
25. THION Morgane
26. TREMBLEAU Alain \*\*

\* Chef de travaux  
\*\* Co-directeurs du cours

**■ Cours "Virologie fondamentale"  
(pôle Biologie des microorganismes)**

- 1<sup>ER</sup> SEPTEMBRE – 13 NOVEMBRE 2009 -



1. BABIN Divya
2. BARBIER Vincent
3. BEEHARRY Yasnee
4. BIACCHESI Stéphane (*enseignant*)
5. BOUKADIDA Célia
6. CARISSIMO Guillaume
7. CLAIRET Brigitte (*IP*)
8. CORNELIS Guillaume
9. DECAMPS Laure
10. DUPONCHEL Sarah
11. ERMONVAL Myriam
12. GERMAIN Adeline
13. KHAN Erin
14. KOSTRZAK Anna (*IP*)
15. NIKOLIC Jovan
16. OZDEN Simona (*IP*)\*
17. PERE Hélène
18. RINGEARD Mathieu
19. ROCANCOURT Murielle (*IP*)
20. ROESCH Ferdinand
21. ROSSI ép. LARROUS Florence
22. RUA Réjane
23. RUIGROK Rob (*Enseignant*)
24. TORDO Noël (*IP*)\*
25. TURPIN Jocelyn
26. VARTANIAN Jean-Pierre (*IP*)\*\*
27. VEYER David

\* Co-directeurs du cours

\*\* Chef de travaux

**■ Cours «Microbiologie générale»  
(pôle Biologie des microorganismes)**

- 1<sup>ER</sup> SEPTEMBRE – 16 NOVEMBRE 2009 -



1. BARBIER Paul
2. BIOT Fabrice
3. BRIAN-JAISSON Florence
4. BRIOLANT Sébastien
5. CAMPOS Manuel (*IP*)
6. CLAVEL Sandrine (*IP*)
7. CONNAN Chloé
8. COUTURIER Mohea
9. DANNE Camille
10. DANOT Olivier
11. DUSSURGET Olivier (*IP*) \*
12. FRANCETIC Olivera (*IP*)
13. GOUIN Edith (*IP*)
14. GRANGE Laura
15. GUGGER Muriel (*IP*)
16. GUILVOUT Ingrid (*IP*)
17. HERVE Vincent (*IP*)
18. HUMBERT Jean-François (*IP*)
19. KIREDJIAN Martine (*IP*)
20. LAUBIER Aurélie
21. LE BOUGUENNEC Chantal (*IP*)\*\*
22. LEQUEUTRE Isabelle (*IP*)
23. LETRIBOT Clotilde
24. MICHOUX Grégoire
25. MOUNIER Joëlle (*IP*)
26. NGO-CAMUS Maud
27. NUGUES Viviane
28. PREVEL Renaud
29. RICHEL Evelyne (*IP*)
30. SAKAMOTO Chizuko
31. SAUJET Laure
32. SIX Anne
33. du SOUCH du MERLE Laurence
34. TELLIER Michaël
35. THIBERGE Jean-Michel (*IP*)
- VILLENEUVE Aurélie (*IP*) (*absente*)
36. VROMMAN François
37. WAXIN Hervé (*IP*)

\* Chef de travaux \*\* Directeur du cours

**1.2. THESES PRÉPARÉES ET SOUTENUES À L'INSTITUT PASTEUR**

- du 10 septembre au 4 décembre 2009 -

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité, laboratoire ou groupe dans lequel la thèse a été soutenue	Département
BASTIANELLI Giacomo	Computational design of protein-based serine protease inhibitors : tools and applications (4/12/2009)	Bio-informatique structurale	Biologie structurale et Chimie
BEUNEU Hélène	Dynamique cellulaire des lymphocytes T CD8 et des cellules <i>Natural Killer</i> lors de leur activation par les cellules dendritique dans le ganglion lymphatique (25/09/2009)	Dynamique de réponses immunes	Immunologie
BLANCHET Charlène	Identification de facteurs génétiques contrôlant la résistance de lignées de souris consanguines à une infection expérimentale par <i>Yersinia pestis</i> , l'agent de la peste (20/11/2009)	Génétique fonctionnelle de la souris	Biologie du développement
CERVANTES GONGALEZ Minerva	Elaboration d'une stratégie vaccinale innovante : administration orale de plantes transgéniques exprimant des antigènes du VHB et du VIH-1 (26/11/2009)	Rétrovirologie moléculaire	Virologie
CORTE-REAL FILIPE Josina	<i>OPTN/NRP, a new component of TBK1-mediated anti viral response</i> (24/09/2009)	Signalisation moléculaire et activation cellulaire	Biologie cellulaire et infection
HEUSS Sara	Etude fonctionnelle des ligands de la voie de signalisation Notch dans la cellule émettrice du signal (25/09/2009)	Signalisation moléculaire et activation cellulaire	Biologie cellulaire et infection
JEGOUIC Sophie	Recombinaison génétique et émergence virale chez <i>Human Enterovirus species C</i> (24/09/2009)	Biologie des virus entériques	Virologie
LEPELLETIER Léa	Le développement de l'épithélium sensoriel auditif : mouvements cellulaires et détermination de la forme de la région apicale des cellules ciliées (17/09/2009)	Génétique et physiologie de l'audition	Neurosciences
LE QUÉRÉ Benjamin	Biosynthèse de cellulose et formation de biofilm chez <i>Escherichia coli</i> (25/09/2009)	Génétique des biofilms	Microbiologie
MOURIES Juliette	Induction de réponses T cytotoxiques dirigées contre des antigènes exogènes par les cellules dendritiques plasmacytoïdes (21/09/2009)	Régulation immunitaire et vaccinologie	Infection et Epidémiologie
PILLET Anne Hélène	Etude de l'expression des mécanismes de signalisation des récepteurs de l'IL-2,7 et 15 à la surface des lymphocytes humains (10/09/2009)	Immunogénétique cellulaire	Infection et Epidémiologie
TALBI Chiraz	Evolution et dynamique de la rage canine en Afrique (29/09/2009)	Dynamique des Lyssavirus et adaptation à l'hôte	Infection et Epidémiologie
ZARAGOZA Bruno	Rôle du lymphocyte T CD4+ dans l'homéostasie des lymphocytes T CD8+ (23/09/2009)	Biologie des populations lymphocytaires	Immunologie

## 2. RECHERCHE\*!\*

### 2.1. COQUELUCHE : LA COUVERTURE VACCINALE AUGMENTE, LA VIRULENCE DE LA BACTÉRIE DIMINUE

Grâce à la surveillance de la coqueluche menée en France, des chercheurs de l'Institut Pasteur (IP) et du CNRS ont identifié pour la première fois, parmi les souches circulantes de *Bordetella pertussis*, des bactéries n'exprimant pas certains facteurs de virulence, comme la toxine bactérienne, contre lesquels le vaccin est dirigé. Ces observations confirment le succès des campagnes de vaccination menées en France depuis les années 1960. **Site web** : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003g-05q/> (BIP 04/09/2009).

### 2.2. PROTÉINES ET SUCRES S'ALLIENT CONTRE LE VIH

Des chercheurs de cinq organismes (CEA/CNRS/IP/ Université Joseph Fourier/Université Paris-Sud 11)<sup>2</sup> ont développé une nouvelle molécule appelée CD4-HS capable de bloquer l'entrée du VIH dans les cellules. Cette alliance tout à fait originale entre un sucre et un peptide représente une nouvelle stratégie thérapeutique prometteuse visant à agir bien

avant l'entrée du virus dans la cellule, contrairement aux traitements actuellement disponibles, qui visent à bloquer la réplication du virus. Les modalités de synthèse et le mécanisme d'action de cette molécule sont publiés *online* par la revue *Nature Chemical Biology*. **Site web** : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003h-020/> (BIP 11/09/2009).

### 2.3. UN ESPOIR DE TRAITEMENT PRÉVENTIF ET CURATIF CONTRE LE CHIKUNGUNYA

Des chercheurs de l'IP et de l'INSERM en partenariat avec le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (LFB) sont parvenus à traiter et à prévenir chez l'animal l'infection due au virus du Chikungunya. Ils ont pour cela purifié des anticorps dirigés contre le virus, à partir du plasma de patients guéris de la maladie et donc immunisés contre ce virus. En apportant la preuve de l'efficacité d'un tel procédé, ces travaux, publiés dans *Journal of Infectious Diseases*, ouvrent la voie à la mise au point rapide d'un premier traitement spécifique contre l'infection. **Site web** : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003i-00s/> (BIP 02/10/2009).

## 3. INTERNATIONAL

### 3.1. L'IP DE DAKAR DEVIENT UNE FONDATION DE DROIT SÉNÉGALAIS

L'IP de Dakar devient une fondation de droit sénégalais. La cérémonie de signature de ce nouveau statut a eu lieu le 29 septembre en présence du ministre d'Etat, ministre de l'Economie et des Finances, du ministre de la Santé, de la Prévention et de l'Hygiène publique, du ministre de la Recherche Scientifique, de l'Ambassadeur de France, et d'Alice Dautry. Le nouveau statut de l'IP de Dakar lui assurera non seulement une plus grande visibilité mais également une capacité à obtenir de nouvelles sources de financement et de nouveaux partenariats. Parmi les projets ambitieux de l'IP de Dakar, figure notamment la construction d'une nouvelle unité de production de vaccin contre la fièvre jaune afin de répondre

aux attentes de l'OMS en quadruplant sa capacité de production pour atteindre 40 millions de doses (BIP 02/10/2009).

### 3.2. COLLOQUE SCIENTIFIQUE FRANCO-BRÉSILIEN, RIO DE JANEIRO

Dans le cadre de l'année de la France au Brésil, un colloque scientifique franco-brésilien «Défis de la science biomédicale au début du XXI<sup>e</sup> siècle» a été organisé du 20 au 22 octobre 2009 par la Fiocruz et l'IP à Rio de Janeiro. Ce colloque a obtenu le label «Année de la France au Brésil». Il associait des scientifiques français et brésiliens de différents organismes de recherche des deux pays. À l'occasion de ce colloque s'est tenu le Conseil des directeurs des Instituts du RIIP réunissant les directeurs des IP du Réseau et la direction générale (BIP 09/10/2009).

## 4. VIE SCIENTIFIQUE

### 4.1. PROGRAMME DOCTORAL INTERNATIONAL PASTEUR-PARIS UNIVERSITÉ<sup>3</sup>

Le programme doctoral international Pasteur-Paris Université 2009 a débuté le 1<sup>er</sup> septembre et accueille actuelle-

ment les 5 étudiants sélectionnés. L'appel d'offre pour l'année académique 2010 est maintenant ouvert. Informations, programme et formalités de candidature se trouvent sur le site web : <http://www.pasteur.fr/doctoralpositions>. (BIP 18/09/2009).

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

<sup>2</sup> IP Paris, unité de Chimie des Biomolécules, URA CNRS 2128, et laboratoire de pathogénie virale, INSERM U819 ; Institut de Chimie Moléculaire et des Matériaux d'Orsay, UMR CNRS-UPS 8182, Faculté des sciences d'Orsay, Université Paris-Sud 11 ; Institut de Biologie Structurale, UMR CNRS-CEA-UJF 5075, Grenoble.

<sup>3</sup> THE PASTEUR-PARIS UNIVERSITY INTERNATIONAL DOCTORAL PROGRAM

- The Pasteur-Paris University International Doctoral Program has started on September 1<sup>st</sup> and welcomes its first students. The application period for the next academic year (2010) is now open. Information on the program and the application procedures can be found on the intranet : <http://www.pasteur.fr/doctoralpositions>.

#### 4.2. CHARTE EUROPÉENNE DES CHERCHEURS

Mme Alice Dautry et le Commissaire européen à la Recherche Janez Potocnik ont signé l'adhésion de l'IP aux recommandations de la Charte Européenne des Chercheurs et au Code de conduite pour le recrutement des chercheurs. L'IP rejoint un réseau pan européen de signataires de la Charte. La liste des signataires de la Charte est disponible sur le site EURAXESS : [http://ec.europa.eu/euraxess/index\\_en.cfm?l1=0&l2=3](http://ec.europa.eu/euraxess/index_en.cfm?l1=0&l2=3) (BIP 02/10/2009).

#### 4.3. EURAXESS PORTAIL DÉDIÉ AUX ASPECTS DE LA MOBILITÉ DES CHERCHEURS

Euraxess est un portail européen d'information sur la mobilité des chercheurs, qui peuvent y trouver des informations sur :

- les postes scientifiques à pourvoir en Europe (EURAXESS Jobs),
- l'aide aux chercheurs mobiles et leurs familles (EURAXESS Services),
- les droits des chercheurs et de leurs employeurs (EURAXESS Rights),
- la Charte européenne du chercheur et le Code de conduite pour le recrutement des chercheurs, notamment signés par l'IP (voir BIP du 2 octobre 2009) :
- le réseau et les carrières des chercheurs européens travaillant en dehors de l'Europe (EURAXESS Links). Site EURAXESS : [http://ec.europa.eu/euraxess/index\\_en.cfm?CFID=323982&CFTOKEN=f6af76a250f78f06-298F019C-C6CE-6C20-AE31DF93C33B298D&jsessionid=b202c5d2ac998f92efc5615116933533b545TR](http://ec.europa.eu/euraxess/index_en.cfm?CFID=323982&CFTOKEN=f6af76a250f78f06-298F019C-C6CE-6C20-AE31DF93C33B298D&jsessionid=b202c5d2ac998f92efc5615116933533b545TR) (BIP 16/10/2009)

#### 4.4. MATINÉE DE LA RECHERCHE PARTENARIALE DANS LE SECTEUR BIOMÉDICAL PAR L'INSTITUT CARNOT PASTEUR MI (première édition)

Le 3 novembre, l'Institut Carnot Pasteur Maladies Infectieuses (Pasteur MI) a organisé la première édition de la Matinée de la recherche partenariale dans le secteur biomédical. Pasteur MI regroupe un ensemble constitué de cinq départements thématiques de l'IP (virologie, microbiologie, parasitologie et mycologie, infection et épidémiologie, biologie cellulaire et infection). Les présentations de chercheurs et d'acteurs industriels illustrent les enjeux et les réponses de la recherche, en amont et en partenariat avec des PME et des grandes entreprises, face aux enjeux socio-économiques dans le secteur de la santé et des sciences du vivant. – Site web Instituts Carnot : <http://www.instituts-carnot.eu/fr/instituts-carnot> Site web Pasteur MI : <http://www.instituts-carnot.eu/fr/node/55> (BIP 23/10/2009).

#### 4.5. ACCORD CADRE ENTRE L'ASSISTANCE PUBLIQUE-HÔPITAUX DE PARIS ET L'IP

L'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP) et l'IP ont conclu cet été un accord cadre pour une durée de quatre ans. Cet accord cadre a un double objet :

- \* Renforcer la collaboration dans les domaines du soin et de la recherche fondamentale, clinique et épidémiologique au travers, notamment, de Programmes Communs de recherche.
- \* Fixer le cadre juridique des Programmes Communs menés entre les parties.

L'AP-HP et l'IP sont des partenaires privilégiés comme en témoigne la signature préalable en 2005 de deux conventions de partenariat pour la mise en place du Centre d'Investigation Clinique en Vaccinologie Cochin-Pasteur et du Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur (BIP 04/09/2009).

## 5. NOMINATIONS - DÉCISIONS - CRÉATIONS

### 5.1. NOMINATION

**Direction des Affaires Internationales** : Suite au départ d'Yves Charpak, la responsabilité par intérim de la Direction des Affaires Internationales est confiée, à compter du 1<sup>er</sup> septembre 2009, à Marc Jouan, Secrétaire Général du Réseau International.

### 5.2. DÉCISIONS

#### 5.2.1. Désignation du bureau du Conseil scientifique :

Lors de la séance du 6 octobre 2009, le Conseil scientifique a désigné son nouveau bureau :

- \* Président : Olivier Schwartz, responsable de l'unité Virus et immunité,
- \* Vice-président : Pierre-Marie Lledo, responsable de l'unité Perception et mémoire,
- \* Secrétaire : Frédéric Tangy, responsable du laboratoire de Génomique virale et Vaccination.

#### 5.2.2. Ouverture du Pôle d'épidémiologie et de santé publique qui remplace l'EPI

Les enseignements de l'IP sont désormais regroupés en trois pôles thématiques : «Mécanismes du Vivant», «Biologie des Microorganismes» et «Épidémiologie et Santé Publique». L'École pasteurienne d'infectiologie (EPI) est supprimée à partir du 1<sup>er</sup> octobre 2009 et remplacée par le pôle «Épidémiologie et santé publique» dirigé par Arnaud Fontanet, co-directeur de l'école Pasteur Cnam de santé publique (BIP 04/09/2009).

### 5.3. CRÉATION

#### Création du Groupe à 5 ans Biologie structurale de la sécrétion bactérienne

Après avis favorable du Conseil Scientifique de juin 2009, le groupe à 5 ans Biologie structurale de la sécrétion bactérienne a été créé à compter du 1<sup>er</sup> octobre 2009. Ce groupe à 5 ans, rattaché au département de Biologie Structurale est dirigé par Rémi Fronzes, chargé de Recherche au CNRS (BIP 02/10/2009).

## 6. DISTINCTIONS ET PRIX

### 6.1. BERNARD DUJON REÇOIT LE PRIX RENÉ ET ANDRÉE DUQUESNE 2009

Mme Andrée Duquesne a institué pour ses légataires universels conjoints l'IP et le Comité de Paris de la Ligue contre le Cancer. Le prix Duquesne est remis chaque année à deux chercheurs choisis par ses deux légataires. Pour sa seconde édition, le prix Duquesne a été remis à **Bernard Dujon**, responsable de l'unité de Génétique moléculaire des levures, pour ses travaux sur l'étude du matériel génétique, son organisation, sa dynamique, son évolution et son fonctionnement. Les levures ont été ses modèles d'études, parmi lesquelles on trouve principalement la levure de boulangerie, *Saccharomyces cerevisiae*, et d'autres qui sont pathogènes pour l'homme comme *Candida glabrata* (BIP 02/10/2009).

### 6.2. DOUZIÈME PRIX L'ORÉAL-UNESCO POUR LES FEMMES ET LA SCIENCE - ANNE DEJEAN DISTINGUÉE POUR L'EUROPE -

Le jury du Prix l'Oréal-UNESCO pour les femmes et la science présente le palmarès des lauréates du prix

2010. Chaque année, cinq femmes scientifiques émérites, une par continent, sont mises à l'honneur. Cette année, une chercheuse française, le Pr Anne Dejean-Assémat, responsable de l'unité de recherche Organisation nucléaire et oncogénèse à l'IP est distinguée pour l'Europe pour ses travaux sur la leucémie et le cancer du foie. Site web : <http://www.loreal.fr/fr/fr/index.aspx?direct1=00006&direct2=00006/00002> (BIP 23/10/2009).

### 6.3. LLUIS QUINTANA-MURCI LAURÉAT DU PRIX GEORGES, JACQUES ET ELIAS CANETTI 2009

Lluis Quintana-Murci, chef de l'unité de Génétique évolutive humaine de l'IP a reçu le 28 octobre à l'IP le Prix Georges, Jacques et Elias Canetti 2009. Créé en hommage à Georges Canetti, chercheur de l'IP qui consacra ses travaux à l'étude de la tuberculose, ce prix récompense chaque année depuis 2006 une équipe de l'IP étudiant cette maladie. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-00003j-01u/> (BIP 23/10/2009).

## 7. PUBLICATIONS DE L'INSTITUT PASTEUR

### PARUTION

#### *La Lettre de l'Institut Pasteur (LIP) n°66 est parue*

Ce trimestre, le journal des donateurs de l'IP consacre son dossier aux nouveaux défis de la vaccinologie face aux pan-

démies d'aujourd'hui. Ce numéro comprend également un encart obligatoire sur l'information financière destinée aux donateurs. Contact : Évelyne Aubin ([eaubin@pasteur.fr](mailto:eaubin@pasteur.fr)) (BIP 04/09/2009).

## TRIBUNE LIBRE

### ENVENIMATION ET NUOC MAM

- Suite au numéro 199 « Venins et envenimations » -

Michel BARME

Deux grands crus de nuoc mam sont produits au Viêt Nam : ceux de Phu Quôc et de Phan Thiêt. Le dernier est particulièrement apprécié, préparé dans cette ville du Sud traversée par un fleuve dont les eaux, considérablement gonflées à la saison des pluies (entre juin et septembre), chargées de débris organiques, sont entraînées par les courants marins le long d'une immense plage située au-delà de la rive gauche du fleuve. Les pêcheurs de cinq villages en bord de mer utilisent d'immenses filets du type senne munis en leur centre d'une grande poche pour récolter, à la bonne saison, d'énormes quantités de poissons, allant jusqu'à de l'ordre de la tonne par coup de filet. La quasi-totalité de ces poissons appartiennent à une espèce donnant au nuoc mam sa saveur appréciée et sont fournis aux saumuriers.

Mais si la mer devenue très trouble attire les poissons, ces derniers attirent eux-mêmes des serpents de mer qui s'en nourrissent. De sorte que les filets des pêcheurs capturent aussi un grand nombre de serpents, avec lesquels les contacts sont inévitables.

Ces reptiles sont des Colubridés protéroglyphes (ils ont des crochets situés à l'avant du maxillaire supérieur) appartenant à la famille des *Hydrophiidae*. Nos captures ont atteint 2.279 serpents qui se répartissent en une dizaine d'espèces, toutes étant comprises dans la sous-famille des *Hydrophiinae* (vie aquatique exclusive, queue aplatie dans un plan vertical, narines operculées, dépendance à l'oxygène de l'air) :

<i>Lapemis hardwickii</i> .....	1.579 (69,3 %)
<i>Hydrophis cyanocinctus</i> .....	209 (9,2 %)
<i>Microcephalophis gracilis</i> .....	164 (7,2 %)
<i>Thalassophina viperina</i> .....	132 (5,8 %)
<i>Enhydrina schistose</i> .....	108 (4,7 %)
<i>Kolpophis annandalei</i> .....	44 (1,9%)
<i>Kerilia jerdoni</i> .....	13 (0,6 %)
<i>Pelamis platura</i> .....	13 (0,6%)
<i>Aipysurus eydouxii</i> .....	12 (0,5%)
<i>Hydrophis fasciatus</i> .....	5 (0,2 %).

Tous possèdent un venin d'une grande puissance, dont la DL50 pour la souris de 20 g inoculée par voie veineuse se situe entre 2,5 et 8 µg. Comme chez tous les reptiles, ces venins sont des mélanges complexes de substances à actions diverses, mais le facteur neurotoxique prédomine largement, provoquant par un mécanisme proche de celui du curare, la mort par paralysie respiratoire.

Les pêcheurs vietnamiens sont exposés à un grand risque de morsure venimeuse, mais les cas mortels ne peuvent être connus en raison de superstitions qui leur interdisent de les déclarer. C'est l'une des raisons pour lesquelles l'existence dans la mer de serpents venimeux est largement méconnue, même chez les Européens résidant au Viêt Nam. Et pourtant, en 1948, la mort d'un jeune officier de la Marine Nationale française deux heures après avoir été mordu par un serpent marin, dans la baie de Ha Long, avait fait grand bruit. Mais c'était la guerre et aucune enquête sur le terrain n'était possible.

En cas d'un tel accident, les pêcheurs ont recours à des procédés traditionnels dont l'efficacité est des plus douteuses.

À l'Institut Pasteur de Nhatrang, un sérum a été préparé contre le venin de l'espèce dominante, le *Lapemis*, atteignant, au bout de quatre mois, un pouvoir neutralisant de 400 µg par ml. L'immunisation d'un premier cheval a ainsi consommé 1,52 g de venin en poids sec, alors qu'un serpent en fournit, en moyenne, environ 6 mg. C'est dire qu'il a fallu aller souvent sur la plage de Phan Thiêt pour récolter des serpents. J'ai fini par nouer des relations des plus cordiales avec les pêcheurs qui m'ont surnommé «ông bat den» (ce qui se traduit littéralement par «Monsieur attrape serpents de mer»). L'emploi de ce sérum chez des victimes présentant déjà des paralysies a permis d'observer des guérisons rapides.

Je crois savoir qu'actuellement tout travail dans ce domaine a été abandonné dans les Instituts Pasteur du Viêt Nam...

Chaque fois que je trempe un nem dans une coupelle de nuoc mam, j'ai une pensée pour mes amis les pêcheurs de Phan Thiêt.

<sup>1</sup> Archives de la Défense, Section Marine Nationale, Château de Vincennes.

Voir aussi «Les serpents de la mer de Chine», DVD, Cerimes, 01.41.23.08.80 et info@cerimes.fr

## INFORMATIONS

### I. LE POINT SUR LA GRIPPE PANDÉMIQUE A(H1N1) 2009, EN NOVEMBRE 2009 (SUITE)

Dans ma première rubrique écrite à la fin du mois de septembre et parue dans le précédent Bulletin, j'annonçais que la situation allait évoluer rapidement. J'avais peu de chance de me tromper...

Tout d'abord, comme il fallait s'y attendre, la vague pandémique a continué sa progression en France (le réseau des GROGs évalue à près de 2 millions le nombre de sujets ayant déjà été infectés) comme dans les autres pays. Certes, la vie sociale est actuellement peu perturbée, à part les fermetures d'écoles de plus en plus nombreuses. Cependant, le nombre de sujets décédés augmente, heureusement lentement, dont certains, rares, n'avaient pas de facteurs de risque.

Par ailleurs, la campagne de vaccination dans des centres dédiés a débuté... sans enthousiasme, c'est le moins que l'on puisse dire, selon les priorités établies par le Ministère de la santé. À côté des vaccins adjuvés, elle bénéficie actuellement du vaccin non adjuvé développé par Sanofi Pasteur (Panzema) qui a obtenu son AMM et est disponible depuis quelques jours pour vacciner les jeunes enfants de 6 mois à 23 mois et les femmes

enceintes. Ces centres ont été mis en place essentiellement pour des problèmes de logistique, en particulier pour la gestion des flacons de 10 doses, seules présentations des vaccins.

Diverses raisons que nous ne développerons pas, peuvent expliquer cette crise de confiance dans la vaccination. Dommage, car scientifiquement, rien ne permet de mettre en doute la qualité des vaccins qui, comme les vaccins saisonniers, ne présentent aucune autre contre-indication que l'allergie vraie à l'albumine de l'oeuf et dont l'utilisation à large échelle dans le monde n'a pas entraîné jusqu'à présent d'effets indésirables graves.

Il serait souhaitable que tous les volontaires puissent rapidement avoir accès à la vaccination pour augmenter la couverture vaccinale et faire barrage au virus. Nous serions certainement nombreux à donner l'exemple et à entraîner les plus réticents!

Il y a gros à parier qu'une évolution péjorative de la pandémie précipiterait, mais un peu tard, beaucoup de monde vers les centres de vaccination... A suivre !

Pierre SALIOU

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

#### Février 2010

- ☐ 26 février à Hertfordshire (Grande-Bretagne)  
**The Bacteriophage in biology, Biotechnology and Medicine**  
→ Site web : [www.regonline.co.uk/bacteriophage10](http://www.regonline.co.uk/bacteriophage10) (Bull. Soc. Fr. Microbiol., 24, 3, 2009)

#### Mars 2010

- ☐ 29 mars à Noordwijkerhout (Pays-Bas)  
**10<sup>th</sup> European Conference on Fungal Genetics (ECFG10)**  
→ Site web : [www.ecfg10.info](http://www.ecfg10.info) (Bull. Soc. Fr. Microbiol., 24, 3, 2009)

#### Avril 2010

- ☐ 7 – 11 avril à Cernobio (Italie)  
**4<sup>th</sup> European Congress of Virology**  
→ Info [eurovirology2010.org](http://eurovirology2010.org) (Bull. Soc. Fr. Microbiol., 24, 3, 2009)
- ☐ 10 – 13 avril à Vienne (Autriche)  
**European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases**  
→ Site web : <http://www.escmid.org/eccmid2010> ; Tél. + 41 61 686 77 11 ; téléc. +41 61 686 77 88 ; courriel : [eccmid@escmid.org](mailto:eccmid@escmid.org) (Bull. Soc. Fr. Microbiol., 24, 3, 2009)
- ☐ 22 avril à Pecs (Hongrie)  
**Pathogenomics from Basic Research to Practical Applications**  
→ Tél. : +3672 324 122 ; courriel : [levente.emody@aok.pte.hu](mailto:levente.emody@aok.pte.hu) (Bull. Soc. Fr. Microbiol., 24, 3, 2009)

#### Mai 2010

- ☐ 5 – 8 mai à Porto (Portugal)  
**ISOPOL XVII : International Symposium on problems of Listeriosis**  
→ Site web : <http://isopol.esb.ucp.pt/home.php> (Bull. Soc. Fr. Microbiol., 24, 3, 2009)
- ☐ 6 – 9 mai à Varna (Bulgarie)  
**Ist SEEC Southeast European Conference of Chemotherapy and Infection**  
→ Site web : [http://www.oic.it/fesci/Varna\\_1st\\_SEE.pdf](http://www.oic.it/fesci/Varna_1st_SEE.pdf).  
Tél. +39 055 5035304 ; téléc. +39 055 5001912 ; courriel : [d.saccomani@oic.it](mailto:d.saccomani@oic.it) (Bull. Soc. Fr. Microbiol., 24, 3, 2009)
- ☐ 16 – 21 mai aux Diablerets (Suisse)  
**Gordon Research Conference: Immunochemistry and Immunobiology**  
→ Site web : <http://www.grc.org> (Bull. Soc. Fr. Microbiol., 24, 3, 2009)

#### Juin 2010

- ☐ 2, 3 et 4 juin à Marseille  
**VIII<sup>ème</sup> congrès national de la SFM**  
→ SFM, 191 rue de Vaugirard, 75015 Paris. Tél. : 01 45 68 77 46 / 79 44, téléc. 01 45 67 46 98 ; courriel : [secretariat.sfm4@orange.fr](mailto:secretariat.sfm4@orange.fr) ; site web : <http://www.sfm.asso.fr> (Bull. Soc. Fr. Microbiol., 24, 2, 2009)

<sup>1</sup> Les congrès et colloques ne sont mentionnés qu'une fois.



☐ 6 – 8 juin à Toulouse

**Colloque du Réseau de Génétique moléculaire des Oomycètes**

→ Tél. 05 62 19 35 24 ; courriel : [albouy@scsv.ups.tlse.fr](mailto:albouy@scsv.ups.tlse.fr)  
(*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 3, 2009)

☐ 23 – 25 juin à Aberdeen (Grande-Bretagne)

**7<sup>th</sup> Joint Rowett / INRA Symposium Gut Microbiology :  
New Insights Into Gut Microbial Ecosystems**

→ Site web : [www.fems-microbiology.org](http://www.fems-microbiology.org) (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 3, 2009)

☐ 28 – 30 juin à Saint-Malo

**13<sup>th</sup> : International Symposium Salmonella and Salmonellosis**

→ Site web : [www.zoopole.com/ispaia/i3s2010](http://www.zoopole.com/ispaia/i3s2010) (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 2, 2009)

————— **Juillet 2010** —————

☐ 5 juillet à Szeged (Hongrie)

**2<sup>d</sup> Central European Summer Course on Mycology:  
Biology of Pathogenic Fungi**

→ Tél. +36 625 44 822 ; courriel : [csaba@bio.u-szeged.hu](mailto:csaba@bio.u-szeged.hu)  
(*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 3, 2009)

☐ 11 juillet à Chanciano Terme (Italie)

**18<sup>th</sup> Congress of the International Organization for Mycoplasmaology**

→ Tél. +39 051 2096 723 ; courriel : [bertaccini-a@biblio.cib.unibo.it](mailto:bertaccini-a@biblio.cib.unibo.it) (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 3, 2009)

☐ 17 – 21 juillet à Bozeman (Etats-Unis)

**The American Society for Virology 29<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting**

→ Site web : [www.asv.org](http://www.asv.org) ; courriel : [asv@asv.org](mailto:asv@asv.org) (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 3, 2009)

————— **Septembre 2010** —————

☐ 2 – 7 septembre à Hong Kong (Chine)

**Options for the Control of Influenza VII**

→ Tél. +1 404 591 3284 ; courriel : [lynne.pryor@meetin-progress.com](mailto:lynne.pryor@meetin-progress.com) (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 3, 2009)

☐ 15 – 19 septembre à Rimini (Italie)

**The 14<sup>th</sup> International Biotechnology Symposium and Exhibition**

→ Site web : [www.ibs2010.org](http://www.ibs2010.org) (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 3, 2009)

### 3. FORMATION

● **INSTITUT PASTEUR DE LILLE**

→ 1, rue du Professeur Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex.  
Tél. 03 20 43 86 72 / 89 21, téléc. 03 20 43 89 26 ;  
courriel : [formation.scientifique@pasteur-lille.fr](mailto:formation.scientifique@pasteur-lille.fr) (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 3, 2009)

- **Hygiène et sécurité sanitaire** -

☐ 17 – 19 mars

Incertitude de mesure. Influence de la matrice en microbiologie alimentaire

☐ 22 – 26 mars

Techniques de base en microbiologie

☐ 16 – 17 juin

Le point sur les principaux microorganismes pathogènes

☐ 22 – 24 juin

Microbes, aliments et sécurité alimentaire

☐ 28 – 30 septembre

La méthode HACCP

☐ 11 – 15 octobre

Techniques d'identification bactérienne

☐ 22 – 26 novembre

Le point sur les méthodes normalisées et validées en microbiologie des aliments

- **Eaux et environnement** -

☐ 30 – 31 mars ; 8 – 9 juin – 19-20 octobre ; 7 – 8 décembre  
Incertitude de mesure en microbiologie de l'environnement

☐ 15 juin – 18 novembre

Gestion du risque *Legionella*

☐ 15 – 17 novembre

*Legionella*

● **UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR, STRASBOURG**

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

- **Microbiologie, Biologie et Biotechnologies** -

☐ 25 – 29 janvier

Virologie générale et moléculaire

☐ 10 – 12 mai

Nouveaux virus et maladies émergentes

☐ 26 – 28 mai

Microbiologie des produits de santé et de l'environnement de production

☐ 7 – 9 juin

Identification des levures et des moisissures

☐ 14 – 18 juin

Initiation à la culture cellulaire

☐ 21 – 23 juin

L'essentiel en microbiologie

☐ Année universitaire 2009-2010

Diplôme d'université de biotechnologie moléculaire

**- Techniques d'analyse -**

☐ 6 – 8 janvier

Utilisation des méthodes de fluorescence dans le criblage à haut débit

☐ 20 – 22 janvier

La technique du Western Blot

☐ 17 – 19 mai

Microscopie confocale

☐ 17 – 21 mai

Initiation aux techniques de microscopie optique et électronique appliquées au matériel biologique

☐ 18 – 21 mai

Principes et applications des techniques de fluorescence

☐ 25 – 27 mai

Microscopie multimodale

☐ 25 – 28 mai

Cytométrie en flux (niveau 2)

☐ 14 – 16 juin

Cytométrie en flux (1<sup>ère</sup> approche et développements récents)

☐ 13 – 16 septembre

Applications de la RMN en biologie

☐ Année universitaire 2009 – 2010

Master Chimie-Biologie : aspects analytiques (applications à l'environnement et aux biotechnologies)

● **ÉCOLE PRATIQUE DES HAUTES ÉTUDES / CNRS UMR 5525**

→ Xavier Ronot, Laboratoire de Dynamique cellulaire, EPHE/CNRS MUR 5522 38706 La Tronche Cedex. Tél. 04 56 52 00 48, téléc. 04 56 52 00 22 (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 2, 2009)

☐ Année universitaire 2009-2010

DIU de Cytométrie en recherche et en clinique

● **CNRS FORMATION**

→ CNRS, Bâtiment, 31 avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex. Tél. 01 69 82 44 55, téléc. 01 69 82 44 89 ; site web : <http://cnrsformation.cnrs-gif.fr> (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 2, 2009)

☐ Février à Pessac

Les nanomatériaux, un enjeu pour la santé : applications et risques

☐ Mars ou septembre à Vendôme

Techniques de manipulations sur rongeurs et lagomorphes

☐ Mars ou Octobre à Lyon et à Strasbourg

☐ Mai à Clermont Ferrand

Formation PCR Module théorique « Industrie Recherche »

☐ Mars ou Novembre à Lyon et à Strasbourg

☐ Mai à Clermont-Ferrand

Formation PCR Module pratique sources non scellées, secteur «Industrie Recherche»

☐ Mars ou Novembre à Lyon et à Strasbourg

☐ Juin à Clermont-Ferrand

Formation PCR Module pratique sources scellées, secteur Industrie Recherche

☐ Mai à Lyon

☐ Juin ou Novembre 2010 à Strasbourg

Formation PCR de renouvellement sources non scellées, secteur «Industrie Recherche»

● **ATELIERS DE FORMATION DE L'INSERM**

→ Ateliers de formation Inserm, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13. Tél. 01 44 23 62 04, téléc. 01 44 23 62 93 ; courriel : [ateliers@tolbiac.inserm.fr](mailto:ateliers@tolbiac.inserm.fr) (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 24, 2, 2009)

☐ 3 – 5 mars à Saint Raphaël

Les vecteurs lentiviraux : outils pour la recherche fondamentale et thérapeutique

☐ 23 – 25 mars à Saint-Raphaël

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

#### 4. BOURSES - STAGES

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

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

## LIVRES

## I. NOS LECTURES

## ■ L'HISTOIRE DES VACCINATIONS

Hervé BAZIN - Editions John Libbey Eurotext, 2008 - 472 pages - Préface de Stanley PLOTKIN

L'ouvrage comprend douze chapitres répartis en quatre parties qui s'achèvent par une conclusion et une ouverture sur les perspectives d'avenir de quatre pages.

I – **La pré-histoire**, pages 15-134, consacrée essentiellement à la variolisation, à la vaccination jennérienne et aux tentatives d'appliquer le principe de la variolisation à d'autres maladies infectieuses.

II – **Pasteur et les vaccins**, pages 135-282 ; cette partie est elle-même subdivisée en 4 chapitres : i) Le vaccin du choléra des poules, 1879-1880 ; ii) Le vaccin contre le charbon des ruminants et ses avatars, 1880-1881 ; iii) Le vaccin du rouget des porcs, 1883 ; iv) Le vaccin contre la rage ou de l'hydrophobie.

III – **La maturité des vaccins**, pages 283-344. Cette partie ne comprend qu'un seul chapitre intitulé : « la montée en force des vaccins classiques, ils changent le monde ».

IV – **L'époque moderne**, pages 345-390. Elle commence un peu avant la seconde guerre mondiale. Le livre est complété par :

● Un **survol de quelques protagonistes de cette histoire**, de la fin du 18<sup>ème</sup> siècle à la première moitié du 20<sup>ème</sup> : il comprend 54 notices biographiques, dont seulement une vingtaine concerne des étrangers<sup>1</sup> ; l'auteur a prudemment évité d'y inclure ceux qui sont impliqués dans les vaccins modernes : il y en aurait eu trop et comment justifier une discrimination ? En effet, H. Bazin pose lui-même le problème : « *L'invention d'un vaccin (...) débute-t-elle avec l'idée de sa conception, ou avec sa réalisation première<sup>2</sup> (...) ou encore avec son adaptation plus ou moins industrielle ?* » (p.156).

● Un **glossaire**, qui explique l'évolution de concepts médicaux dans le temps, avec 27 entrées.

● Une **bibliographie** de 865 références, assez complète ; chaque référence est en moyenne appelée deux fois dans le texte : la bibliographie est précédée d'une introduction justificative dans laquelle l'auteur précise qu'il « *serait vivement intéressé de recevoir des données nouvelles, qu'il n'a pas trouvées, ou même des avis divergents sur son texte dans la mesure où ils sont documentés* ». Ceci constitue, en quelque sorte, pour les esprits méticuleux, un encouragement à lire attentivement tout l'ouvrage afin de pouvoir répondre à cet appel.

● Un **index** de 813 entrées.

● L'ouvrage est richement documenté et illustré (120 figures et deux tableaux).

● Dans sa préface, Stanley Plotkin analyse l'ouvrage avec beaucoup de finesse et montre sa très grande connaissance de la culture française qui dépasse largement les données scientifiques : il rappelle d'entrée, en citant Auguste Comte, l'importance de l'histoire pour bien connaître une science et évoque la pensée d'Emile Roux, citée par Hervé Bazin : « *La science nous apparaît calme et triomphante quand elle est faite et tourment, espoir et déception* ». Il cite aussi Raymond Queneau (« *la grande histoire véritable est celle des inventions* ») et rapproche encore la variolisation de la mithridatisation. Toutes ces remarques nous incitent à oublier le lapsus

qui lui fait attribuer *Les lettres persanes* à Voltaire, lapsus qui, par contre, n'aurait pas dû échapper aux correcteurs.

● Dans sa conclusion, l'auteur souligne avec pertinence la difficulté, déjà évoquée page 196 à propos du vaccin du charbon symptomatique, de distinguer précurseurs et inventeurs.

Un des grands mérites de ce travail est d'avoir envisagé les vaccins vétérinaires et humains sans chercher à les différencier, car beaucoup d'éléments les rapprochent dans leur conception et leur réalisation, tout en privilégiant quelque peu les vaccins destinés aux animaux ; sans doute voulait-il ainsi corriger un certain déséquilibre (d'ailleurs injuste) constaté dans la littérature et rétablir la globalité « *vaccin et son application à l'hôte-cible* ». C'est d'ailleurs le reproche qu'il fait à l'excellent ouvrage écrit sous la direction d'Anne-Marie Moulin, *L'Aventure de la vaccination* ; en effet, les problèmes infectieux des hommes sont souvent liés à ceux des animaux et les exemples en abondent ; ce sont au contraire les exceptions comme fièvre aphteuse ou rougeole qui sont plutôt difficiles à trouver.

Hervé Bazin réagit en authentique historien : il ne se contente pas d'écrire, avec une grande compétence et d'une langue alerte, l'histoire de chaque vaccination, il aborde chaque fois un aspect épistémologique ; nous regretterons toutefois qu'il emploie le terme de vaccinologie sans citer ses auteurs (Jonas Salk et Charles Mérieux) et sans préciser toute l'acception du concept<sup>3</sup> tel qu'il a été défini à l'origine : tout ce qui concerne un vaccin, dans tous ses aspects scientifiques, technologiques et logistiques, depuis sa conception et sa réalisation, sa production industrielle et son application à l'hôte cible, incluant les aspects, économiques, sociaux, politiques, voire éventuellement pathologiques.

Nous retiendrons aussi, entre autres, deux remarques très judicieuses, montrant son honnêteté intellectuelle et sa lucidité, qui terminent sa conclusion (page 394) :

- « *La vaccinologie ira en s'améliorant, mais souvent à la suite d'accidents ! Le prix à payer reste élevé...* »

- « *La maturité d'une société s'apprécie plus au niveau de la prévention des maladies qu'elle offre à ses citoyens qu'à celui des soins qu'elle est susceptible de leur fournir...* »

Bien d'autres réflexions mériteraient d'être citées mais nous préférons en laisser la découverte au lecteur.

En définitive, l'ouvrage d'Hervé Bazin, bien que volumineux et fondé sur une très riche bibliographie, se lit très facilement ; il mérite de figurer dans toutes les bibliothèques scientifiques et d'enseignement des médecines humaine et vétérinaire et nous recommandons sa lecture attentive à tous ceux qui s'intéressent aux vaccins et à la compréhension de l'histoire des vaccinations au sens large car, écrit sans concession et avec une grande hauteur de vue, il apporte des faits parfois peu connus et, surtout, une vue générale intégrée sur le développement des vaccins.

A. CHIPPAUX

<sup>1</sup> Mais plusieurs, tels Metchnikoff ou Haffkine, ont surtout travaillé à l'Institut Pasteur

<sup>2</sup> ce que les industriels appellent communément un « *pilote* »

<sup>3</sup> même si, en réalité, c'est ainsi qu'il le conçoit

## 2. PARUTIONS RÉCENTES

- ❑ **LEÇONS INAUGURALES DU COLLÈGE DE FRANCE. DES MICROBES ET DES HOMMES** – Guerre et paix aux surfaces muqueuses.  
Philippe SANSONETTI. Ed. Collège de France / Fayard. ISBN 978-2-213-64295-6. 10 €
- ❑ **LOUIS PASTEUR** – Cinq années dans les Cévennes au pays de l'arbre d'or (1865-1869)  
Par Jimmy DRULHON. Hermann, Paris édit. 2009. 265 p., 21,50 €
- ❑ **LA DÉCOUVERTE DU VIRUS DU SIDA - LA VÉRITÉ SUR «L'AFFAIRE GALLO/MONTAGNIER»**  
par Maxime SCHWARTZ et Jean CASTEX. Ed. Odile Jacob, mai 2009. ISBN 978-2-7381-2288-9. 21,90 €
- ❑ **DES VIRUS POUR COMBATTRE LES INFECTIONS** – La phagothérapie : renouveau d'un traitement au secours des antibiotiques  
Alain DUBLANCHET\*. Ed. Favre, 2009, ISBN : 978-2-8289-1046-4
- ❑ **A LA CONQUÊTE DES VIRUS.**  
Jean-François SALUZZO, Belin-Pour la Science Ed., ISBN 978-2-7011-4952-3 19,50 €
- ❑ **ALEXANDRE YERSIN – UN PASSE-MURAILLE (1863-1943).** Vainqueur de la peste et de la diphtérie, explorateur des hauts plateaux d'Indochine. Suivi du récit d'exploration *Sept mois chez les Moïs*, par Alexandre YERSIN  
Pierre LE ROUX, éditions Connaissances et Savoirs, 12 €
- ❑ **LES COMBATS DE LA VIE. MIEUX QUE GUÉRIR, PRÉVENIR**  
Luc MONTAGNIER, éditions JC Lattès, 2008, ISBN 978-2-7096-2739-9. 335 pages, 19 €
- ❑ **L'ANGLICANISME : SES ORIGINES, SES CONFLITS – DU SCHISME D'HENRI VIII À LA BATAILLE DE LA BOYNE**  
Par Jean-Paul MOREAU\*. Ed. L'Harmattan, 2006, ISBN : 2-296-01652-9, 257 pages, 22 €
- ❑ **LES AVATARS DU PROTESTANTISME AUX ETATS-UNIS DE 1607 À 2007**  
Par Jean-Paul MOREAU\*. Ed. L'Harmattan, 2008, ISBN : 978-2-296-05890-3, 250 pages, 23 €
- ❑ **HEREDITAS DIVERSITAS ET VARIATIO** – Aproximacion a la historia de la genética humana en Colombia  
Alberto GOMEZ GUTIERREZ\*, PhD, Ignacio BRICENO BALCAZAR, MD, PhD, Jaime Eduardo BERNAL VELLAGAS, MD, PhD. Pontificia Universidad Javeriana, Bogota. ISBN 978-958-683-943-3.
- ❑ **DES MARCHES DE LA MORT AUX SCIENCES DE LA VIE**  
Charles CHANY. Ed. François-Xavier de Guibert, 2004, 26 €
- ❑ **BALTA – Aventurier de la Peste – Professeur Marcel BALTAZARD (1908-1971)**  
Jean MAINBOURG. Préface de Jean-Michel ALONSO et Henri-Hubert MOLLARET†. Ed. L'Harmattan, 2007, 254 p., 21,50 euros. ISBN : 978-2-296-02716-9.
- ❑ **DES MICROBES OU DES HOMMES – Qui va l'emporter ?**  
Maxime SCHWARTZ et François RODHAIN\*. Ed. Odile Jacob, 2007. Code ISBN 978-2-7381-2048-9. 26 €
- ❑ **BACTÉRIOLOGISTE DES HÔPITAUX MILITAIRES – De la formation à l'Algérie en guerre**  
André THABAUT\*. Ed. L'Harmattan, ISBN 978-2-296-04266-7. 12 €
- ❑ **The Comprehensive Sourcebook of BACTERIAL PROTEIN TOXINS**  
3<sup>rd</sup> edition. Ed. by Joseph E. ALOUF & Michel R. POPOFF. Academic Press/Elsevier. ISBN-13:978-0-12-088445-2 – ISBN-10:0-12-088445-3. 2006, 11046 pages.
- ❑ **VIRUS ÉMERGENTS – Vers de nouvelles pandémies ?**  
Claude CHASTEL\*. Préface du Professeur François DENIS\* de l'Académie de médecine. Ed. Vuibert-ADAPT-SNES, 2006. 316 pages
- ❑ **LA GRIPPE EN FACE**  
Pr. Yves BUISSON\*, Dr Elisabeth NICAND et Pr. Pierre SALIOU\*, avec la participation de 19 autres. Préface du Pr. Didier HOUSSIN, Délégué interministériel à la lutte contre la grippe aviaire. Directeur général de la Santé. Ed. Xavier Montauban Edition scientifique et technique (2007). Code ISBN 2-914990-03-0. Prix TTC 49 € (CD-ROM offert). Ouvrage disponible en librairie
- ❑ **GLOBAL MAPPING OF INFECTIOUS DISEASES. METHODS, EXAMPLES AND EMERGING APPLICATIONS**  
Edited by S.I. HAY, A.J. GRAHAM, D.J. ROGERS. Un DVD accompagne le livre
- ❑ **DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE EN MYCOLOGIE MÉDICALE.**  
Professeurs G. SEGRETAIN†, E. DROUHET† et F. MARIAT†. 5<sup>ème</sup> édition, Ed. Maloine. Disponible au secrétariat de l'AAEIP, 1987

\* Membre de notre Association

## LES JOURNÉES INTERNATIONALES DE BIOLOGIE 2009 - Une manifestation plébiscitée par la profession -

En 2009, les JIB ont accueilli 10.025 visiteurs contre 9.773 en 2008 (augmentation de 2,6%) et 175 exposants : un salon connu et reconnu de tous. L'événement accentue sa dimension internationale, tant par ses visiteurs (+ 27,17 %) que par ses exposants (soit 20 fabricants venant de Belgique, Autriche, Suisse, Espagne, Italie, Portugal et Islande). Le Maroc en était l'invité d'honneur.

«Dans un contexte de crise économique et dans un climat d'incertitude ... dû à la réorganisation de la profession, les biologistes français et étrangers se sont donné rendez-vous aux JIB, attirés par les nouveautés... proposées et la dynamique des exposants» indique Jean Benoit, Président du Syndicat des Biologistes.

Si l'objectif naturel des JIB continue d'affirmer son attachement à l'événement (laboratoires privés : +2,76% et laboratoires hospitaliers : +18,97%), les laboratoires spécialisés et les laboratoires de recherche manifestent un intérêt croissant pour ce rassemblement médical notamment grâce à la richesse et à la qualité du contenu du congrès. Celui-ci continue d'attirer la profession avec 1.830 congressistes. Le Congrès des JIB est le lieu où s'exprime l'actualité de la biologie et du biologiste, le lieu où la science pose les bases de la biologie telle qu'elle sera pratiquée demain<sup>1</sup>.

### La biologie des cancers en pleine évolution : un thème porteur



Conjointement à l'annonce du Plan Cancer II, le programme scientifique des JIB coordonné par le Pr Gilles Favre et le comité scientifique a présenté les dernières avancées et les espoirs attendus d'une **biologie des cancers** pour un meilleur diagnostic, suivi et traitement de cette maladie avec

des sessions médicales et scientifiques – cellules tumorales, marqueurs moléculaires dans les différents types de cancers, sein, prostate et cancer digestif... ainsi que des sessions liées à l'exercice de la profession et aux nouvelles techniques et technologies.

- **Nouveauté en 2009** : Pour la première fois sur les JIB, une session de formation active a été mise en place avec les **Cas Pratiques** et un système de vote électronique qui permet aux participants d'interagir de manière ludique avec le modérateur.
- **Avec plus de 230 posters** reçus, l'appel à posters a connu une participation massive : 147 ont été sélectionnés et présentés dans le cadre de l'exposition posters parmi lesquels 3 ont reçu un prix « Meilleur Poster des JIB 2009 ».

**L'avenir de la biologie en France.** En 2009, la profession a connu des avancées essentielles notamment sur le sujet de la non libéralisation du capital des laboratoires français ; bien que «... un certain nombre de mesures restent à prendre pour assurer au biologiste son indépendance d'exercice,...» (comme l'a déclaré Jean Benoit).

**Le Maroc à l'honneur : une belle réussite avec 658 visiteurs marocains.** Le 5 novembre, la visite officielle de SEM El Mostafa SAHEL, Ambassadeur du Maroc, la présentation du plan de lutte contre le cancer par l'Association Lalla Salma et la signature d'un accord entre les deux pays ont permis de mieux faire connaître la biologie médicale marocaine aux professionnels présents aux JIB.

**BioMi : un pôle phare au sein des JIB** (6 novembre). Complètement intégrée au cœur des JIB, la biologie moléculaire offre toujours plus d'innovations technologiques, aussi bien sur le salon que sur le congrès lors de la session BioMI, avec des ateliers spécifiques des sociétés Roche, BioMérieux – Mérieux Alliance et Qiagen.

**Prochain Rendez-vous des JIB  
les 2, 3, 4 et 5 novembre 2010**

Service de presse :

Capital Image / Stéphanie Chevrel

45, rue de Courcelles – 75008 Paris - Tél. : 01 45 63 19 00 - Fax : 01 45 63 19 20

[www.capitalimage.net](http://www.capitalimage.net) - [www.santepress.com](http://www.santepress.com)

<sup>1</sup> Le programme scientifique a non seulement reçu le soutien de l'EFCC (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) et de l'IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) mais a également été parrainé par l'INCa (Institut National du Cancer)... Un soutien symbolisé par la présence du Président de l'INCa, le Professeur Dominique Maraninchi, qui est intervenu le 4 novembre sur «Quels biomarqueurs pour étudier le risque, établir le diagnostic, poser l'indication et assurer le suivi thérapeutique ?».



PRÉSIDENT FONDATEUR : **Pierre BRYGOO**, Docteur en Médecine †

PRÉSIDENTE D'HONNEUR : Professeur **Alice DAUTRY**, Directrice générale de l'Institut Pasteur

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

### ----- CONSEILLERS ÉLUS ET CONSEILLERS À VIE\* -----

#### A) MEMBRES DU BUREAU

- Président : **Michel DUBOS**, Docteur en médecine
- Vice-présidents : **Jean-Luc GUESDON**, Docteur ès sciences  
Pr. **Pierre SALIOU**, Docteur en médecine
- Trésoriers : **Jean-Paul PENON**, Docteur en pharmacie  
**Catherine DE SAINT-SARGET**, Scientifique
- Secrétaires généraux :  
**Alain CHIPPAUX**, Docteur en médecine  
**Jean-Claude KRZYWKOWSKI**, Pharmacien
- Archivistes : **Alain CHIPPAUX**  
**Jean-Claude KRZYWKOWSKI**

#### B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

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

- Bulletin : **Paulette DUC-GOIRAN**, Docteur en médecine  
Pr. **Edith BAR-GUILLOUX**, Docteur ès sciences
- Stagiaires et Relations internationales :  
**François POTY**, Docteur en médecine
- Annuaire : **Alain CHIPPAUX**

#### C) AUTRES CONSEILLERS

- Pr. **Henri Michel ANTOINE**, Docteur en médecine\*
- Pr. **Michel BARME**, Docteur en médecine
- Paul T. BREY**, Docteur ès sciences
- Valérie GUEZ-ZIMMER**, Docteur ès sciences
- Mireille HONTEBEYRIE**, Pharmacien, Docteur ès sciences
- Paul-Emile LAGNEAU**, Scientifique
- Yvonne LE GARREC**, Docteur en pharmacie\*
- Olivier PATEY**, Docteur en médecine
- Pr. **Alain PHILIPPON**, Docteur vétérinaire
- Jean-Yves RIOU**, Docteur en médecine
- Daniel VIDEAU**, Docteur vétérinaire\*
- Georges YAZIGI**, Docteur en médecine

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

**Marie-Hélène MARCHAND**, Secrétaire général honoraire  
de l'Institut Pasteur

**Isabelle SAINT GIRONS**, Directeur de l'Enseignement

### ----- CONSEILLERS HONORAIRES -----

**Marie-Claire CARRÉ**, Docteur en médecine  
Pr. **Bernard DAVID**, Docteur en médecine  
Pr. **Jean-Claude TORLOTIN**, Docteur en pharmacie

Pr. **Pierre VERGEZ**, Docteur en médecine  
**Pierre VILLEMEN**, Docteur vétérinaire

## BIENFAITEURS

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

## ADRESSE ET SECRÉTARIAT

**AAEIP**, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15

Tél. et télécopie : 01.45.68.81.65. Site Web : [www.pasteur.fr/formation/AAEIP](http://www.pasteur.fr/formation/AAEIP)

La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

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

## Ateliers de formation 2010

**201**

### Les vecteurs lentiviraux : outils pour la recherche fondamentale et thérapeutique

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

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

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

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

Date limite d'inscription : 8 janvier 2010

**202**

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

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

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

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

• Phase II • Maîtrise technique : Novembre 2010 • Paris

Date limite d'inscription : 25 janvier 2010

**203**

### Interactomique : à la croisée des chemins entre biologie et bioinformatique

• Phase I • Le point sur... 30 mars - 1<sup>er</sup> avril 2010

Saint-Raphaël

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

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

• Phase II • Maîtrise technique : Mai 2010

Date limite d'inscription : 29 janvier 2010

**204**

### Cellules pluripotentes induites, reprogrammation et différenciation

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

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

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

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

Date limite d'inscription : 19 février 2010

**205**

### Modèles de mélange pour données longitudinales

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

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

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

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

Date limite d'inscription : 2 avril 2010

**206**

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

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

Saint-Raphaël

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

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

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

Date limite d'inscription : 15 juillet 2010

**207**

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

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

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

Conférenciers pressentis : I. Anegon (Nantes, France), D. Carroll (Salt Lake City, USA), T. Cathomen (Berlin, Germany), M. Cvazzana-Calvo (Paris, France), J-P. Concordet (Paris, France), M. Jasin (New-York, USA), B. Lopez (Fontenay-aux-Roses, France), C. Giovannangeli (Paris, France), G. Montoya (Madrid, Spain), F. Pâques (Romainville, France), S. Wolfe (Worcester, USA).

Date limite d'inscription : 6 août 2010

**208**

### Avancées dans l'imagerie par microscopie à fluorescence quantitative de l'infection des cellules hôte par les pathogènes

• Phase I • Le point sur... 25-27 octobre 2010 • Saint-Raphaël

Organisateurs : Jean-Christophe Olivo-Marin (CNRS, URA 2582, Paris), Guy Tran Van Nhieu (Inserm U971, Paris).

Conférenciers pressentis : Maité Coppey (Paris, France), Pascale Cossart (Paris, France), Agneta Dahlfors (Stockholm, Sweden), Gaudenz Danuser (Boston, USA), Guillaume Dumenil (Paris, France), Gad Frankel (London, UK), David Holcman (Paris, France), Ralph Isberg (Boston, USA), Mark Jepson (Bristol, UK), Frank Lafont (Lille, France), Jean-Christophe Olivo-Marin (Paris, France), Mark J. Miller (St. Louis, USA), Amy Palmer (Boulder, USA), Klemens Rottner (Braunschweig, Germany), Craig Roy (New Haven, USA), Philippe Sansonetti (Paris, France), Ernst Stelzer (Heidelberg, Germany), Guy Tran Van Nhieu (Paris, France), Jeff S. Urbach (Washington, USA), Raphaël Valdivia (Durham, USA).

Date limite d'inscription : 20 août 2010

Ateliers de formation Inserm

101 rue de Tolbiac - 75654 Paris Cedex 13 - France

Tel. : 33 (0)1 44 23 62 04 - Fax : 33 (0)1 44 23 62 93

ateliers@inserm.fr - www.rh.inserm.fr

**Dirty Samples?**



**Tiny (or Huge)  
Samples?**



**Tough Samples?**



**No Problem with FastPrep.**



**fastprep**  
Automated Lysis

part of an MP BIO  
integrated  
laboratory solution  
**Sample Prep**

**just better preps.**

**Higher yields. Consistent quality. Super fast.**

FastPrep lets you get the most usable DNA, RNA and proteins from even your most difficult samples, fast and easy, every time.

**40 second lysing • Fully automated • Higher yields**

**Get your  
iTunes gift card  
and learn more.  
[www.mpSamplePrep.com](http://www.mpSamplePrep.com)**