
ASSOCIATION DES ANCIENS ÉLÈVES DE L'INSTITUT PASTEUR



Mars 2016
Vol. 58 • N° 226

BACTÉRIOPHAGES

Sommaire

BACTÉRIOPHAGES

• ÉDITORIAL :

LA PHAGOTHÉRAPIE

"Mon retour va bientôt dissiper vos alarmes"

Laurent DEBARBIEUX 3

• BACTÉRIOPHAGES ET MICROBIOTE INTESTINAL

Bacteriophages and intestinal microbiota

Marianne DE PAEPE et Marie-Agnès PETIT 4

• BACTÉRIOPHAGES ET DYSBIOSE INTESTINALE

Bacteriophages and intestinal dysbiosis

Jeffrey CORNUAULT, Marie-Agnès PETIT et Marianne DE PAEPE ... 7

• LA PHAGOTHÉRAPIE DANS LES INFECTIONS

PULMONAIRES

Phage therapy of lung infection

Nicolas DUFOUR et Jean-Damien RICARD 11

• LES BACTÉRIOPHAGES UTILISÉS COMME MÉDICAMENT : NOUVEAU CONCEPT THÉRAPEUTIQUE

Bacteriophage uses as medicine: new therapeutic concept

Alain DUBLANCHET 16

BIOGRAPHIE :

EDMOND NOCARD (1850-1903), VÉTÉRINAIRE, DISCIPLE DE LA PREMIÈRE HEURE DE LOUIS PASTEUR

Gérard ORTH 21

VIE DE L'ASSOCIATION

Assemblée générale 2016 26

1. Vie des Commissions

Visite du Musée Rodin

Paulette DUC-GOIRAN 26

2. Le carnet de l'AAEIP

Catherine GOUJON reçoit la Légion d'honneur

Pierre SALIOU 27

Edouard Raoul BRYGOO (1922-2016)

Roger BOUR, Alain DUBOIS et Annemarie OHLER 28

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

1. Enseignement et Formation 29

2. Recherche et Partenariats 29

3. Gouvernance 30

4. International 30

5. Distinctions 31

6. Publications 31

7. Divers 32

LIVRES : Parutions récentes 32

TRIBUNE LIBRE :

• L'ÉVOLUTION ANTHROPOMORPHIQUE DE LA CULTURE HUMAINE

Rafael Tobias BLANCO VILARIÑO 33

Annuaire 2016 34

CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRETARIAT 35

COTISATIONS ET ABBONNEMENTS 2016

Cotisation (33 €) et Abonnement (47 €) pour les membres titulaires de l'Association, en activité 80 €

Membres correspondants 50 €

Abonnement 49 €

Prix du numéro 15 €

*Les tarifs sont dégressifs : retraités (68 €), membres titulaires en activité (94 €) et à la retraite (78 €),
membres correspondants (50 €), étudiants non titulaires d'un emploi rémunéré (à partir de 14 €)*

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

Directeur de la Publication : **Professeur Pierre SALIOU**

ISSN 0183-8849 - Dépôt légal 1^{er} trimestre 2016

Conception-Édition : Service Image, Institut Pasteur

Impression : Service Reprographie, Institut Pasteur

25-28, rue du Docteur Roux - 75015 Paris

ÉDITORIAL

LA PHAGOTHÉRAPIE

*"Mon retour va bientôt dissiper vos alarmes"¹*Laurent DEBARBIEUX²

Institut Pasteur, Paris

La paternité de la phagothérapie revient de manière indiscutable à Félix d'Hérelle, qui dès 1917, alors qu'il travaillait à l'Institut Pasteur, proposa l'hypothèse que les bactériophages, virus infectant les bactéries, puissent intervenir dans la guérison de patients atteints de dysenterie bacillaire. S'en est suivie une expansion mondiale à une époque où aucun traitement s'attaquant spécifiquement aux bactéries n'était disponible. Mais, à l'aube de la seconde guerre mondiale, la découverte des antibiotiques a changé la donne. L'antibiothérapie a rapidement éclipsé la phagothérapie, sans toutefois la faire disparaître puisqu'elle s'est tout de même répandue dans toute l'Union Soviétique, et que de nos jours elle est encore régulièrement pratiquée, notamment en Géorgie et en Pologne.

Le succès des antibiotiques fut tel qu'aucun ne peut contester les avancées majeures qu'ils ont permises en terme de santé publique. Cependant, nul n'avait anticipé que les bactéries seraient capables d'accumuler des mécanismes de résistance aux antibiotiques donnant naissance à ces fameuses bactéries multi résistantes qui plongent les patients dans des impasses thérapeutiques.

Dans ce contexte, la recherche se penche à nouveau sur les bactériophages et la phagothérapie. Alors que l'application thérapeutique n'a fait l'objet d'études cliniques qu'en Union Soviétique dans les années 40 à 60, les bactériophages ont, quant à eux, été utilisés avec énormément de succès comme outils pour identifier certains des mécanismes moléculaires universels aux cellules. Cette recherche, qui a amené André

Lwoff, François Jacob et Jacques Monod à recevoir le prix Nobel de Médecine en 1965, s'est concentrée sur quelques bactériophages infectant des bactéries modèles telles que *Escherichia coli* et *Bacillus subtilis*.

À l'entrée du XXI^e siècle, nous avons réalisé que les bactériophages sont présents non seulement sur toute la surface de notre planète, mais aussi au sein même de tout organisme vivant. Vous découvrirez dans les pages qui suivent que les bactériophages abondamment présents dans le tube digestif des animaux sont en grande partie de nature inconnue et que leur rôle reste à élucider. La compréhension de l'utilisation thérapeutique des bactériophages au sein de telles communautés bactériennes complexes représente une aventure en soi. Vous lirez aussi que le traitement d'infections bactériennes pulmonaires par phagothérapie est d'une efficacité remarquable au laboratoire et n'attend que des investissements pour passer à l'étape clinique, étape qui a été récemment, non sans difficultés, franchie dans le cadre d'un essai clinique multicentrique européen pour l'évaluation de deux cocktails de bactériophages dans le traitement des infections cutanées chez les grands brûlés. Cet essai est en cours et vous apprendrez à quel point il est complexe de positionner les bactériophages dans le cadre réglementaire des agences nationales et européenne de Santé.

À travers ces lectures, je vous souhaite de passer un agréable moment en compagnie des mystérieux et prometteurs bactériophages.

¹ Jean Racine, Britannicus, Acte V, Scène 1.

² Groupe Interactions Bactériophages Bactéries chez l'Animal, Unité BMGE, 25 rue du Dr Roux, 75015 Paris.
laurent.debarbieux@pasteur.fr

BACTÉRIOPHAGES ET MICROBIOTE INTESTINAL

Marianne DE PAEPE¹, Marie-Agnès PETIT²

Institut Micalis, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas

Résumé

Les approches de métagénomique appliquée aux virus ont mis en évidence leur présence dans presque tous les écosystèmes microbiens, et en ce qui concerne les écosystèmes associés aux humains ou aux animaux, la fraction virale est dominée par les bactériophages. Cet article décrit en particulier les connaissances récemment acquises sur les bactériophages du microbiote intestinal.

Mots-Clés : Tractus digestif, écosystème microbien, prédation virale

BACTERIOPHAGES AND INTESTINAL MICROBIOTA

Abstract

Metagenomic approaches applied to viruses have shown their prevalence in almost all microbial ecosystems. For those associated to humans or animals, the viral part is dominated by bacteriophages. This article focuses in particular on new data recently published about bacteriophages associated to digestive tract microbiota.

Keywords: Digestive tract, microbial ecosystem, viral predation

Parallèlement au développement de la métagénomique des écosystèmes microbiens, des approches spécifiques permettant la description de la fraction virale de ces écosystèmes, appelés **viromes**, ont émergé ces dernières années. Ces observations ont mis en évidence la remarquable diversité des virus dans tous les écosystèmes microbiens étudiés, depuis ceux de la mer des Sargasses, à ceux peuplant des parties du corps humain, tels que l'appareil digestif, la salive, les voies respiratoires ou la peau [8, 10]. Dans la plupart des cas, la fraction virale est essentiellement composée de virus infectant les bactéries, dénommés bactériophages. L'influence des bactériophages sur les écosystèmes bactériens est multiple. Dans cet article nous présenterons les connaissances acquises sur les bactériophages en mettant l'accent sur l'écosystème de l'appareil digestif. Le microbiote intestinal humain est composé d'environ 1 000 espèces bactériennes. Chacun de nous en abrite environ 200, vivant en eubiose avec leur hôte. Les bactériophages participent au renouvellement et à l'évolution de ces populations bactériennes.

1. BACTÉRIOPHAGES VIRULENTS ET TEMPÉRÉS

Les bactériophages appartiennent essentiellement à deux catégories, virulents et tempérés.

- Les bactériophages **virulents** ont un seul cycle de vie qui consiste à infecter une bactérie, s'y répliquer puis la lyser pour libérer les nouveaux virions.
- Les bactériophages **tempérés** peuvent quant à eux opter pour un des deux cycles de vie suivants, suite à l'infection

d'une bactérie: soit ils la lysent, comme les bactériophages virulents, soit ils intègrent leur génome dans le génome bactérien et expriment seulement une faible partie de leurs gènes. La bactérie est alors dite «lysogène», et le bactériophage est appelé «prophage». La fraction des infections qui conduisent à la lysogénie varie en fonction de la physiologie de la bactérie, mais est généralement faible par rapport à la fraction conduisant au cycle lytique. Une fois sous forme prophage, le phage peut repasser vers le cycle lytique en réponse à de nombreux signaux naturels. Les signaux connus à ce jour semblent presque tous provoquer des dommages dans l'ADN, conduisant à la destruction de la protéine qui agit comme répresseur du cycle lytique, et déclenchant alors l'excision du prophage. En conséquence, certains antibiotiques tels que les quinolones, induisent des prophages, parce qu'ils provoquent des dommages à l'ADN dans les bactéries. Typique de la complexité de la régulation des éléments génétiques mobiles, les prophages sont également induits par la conjugaison bactérienne [4]. Enfin, en l'absence d'un signal apparent, les prophages sont induits à une faible fréquence. Par exemple dans des cultures de bactéries lysogènes en laboratoire on retrouve entre 10^4 et 10^8 particules de bactériophages par mL pour 10^9 bactéries.

Par ailleurs, les bactériophages tempérés introduisent parfois dans le génome bactérien de nouveaux gènes affectant radicalement des phénotypes bactériens. Une telle modification, connue comme la conversion lysogénique, est illustrée par des exemples célèbres tels que l'introduction des gènes de la toxine cholérique, de la leucocidine de Panton-Valentine, de la toxine

¹ Institut Micalis, UMR 1319, Bâtiment 442, 78352 Jouy-en-Josas cedex. marianne.depaepe@jouy.inra.fr

² marie-agnes.petit@jouy.inra.fr

diphthérique ou encore de la Shiga-toxine [1]. Combinée avec la capacité des bactériophages tempérés à se propager d'un hôte bactérien à l'autre, cette conversion conduit à l'émergence de nouvelles souches bactériennes pathogènes [4]. Si dans certains cas les toxines de prophages peuvent être produites par les bactéries au cours de la lysogénie, il existe au moins deux cas, la Shiga-toxine d'entérobactéries et la protéine de liaison de plaquettes (PBL pour *Platelet Binding Protein*) de *Streptococcus mitis*, pour lesquels ces facteurs de virulence sont produits seulement pendant la phase lytique suivant l'induction du prophage [9, 11]. Par ailleurs, l'intégration de certains prophages dans le génome bactérien peut modifier l'expression de gènes bactériens adjacents. Des souches poly-lysogéniques (possédant plusieurs prophages) peuvent donc présenter toute une gamme de phénotypes en fonction du prophage qui gouvernera l'expression de gènes ou qui sera excisé [6]. Ces notions générales sont importantes lorsque l'on considère l'impact global des bactériophages sur les écosystèmes et l'on comprend aisément que l'effet de bactériophages tempérés sur un microbiote donné sera profondément différent de celui de bactériophages virulents. Chez l'humain, plusieurs études indiquent que la majorité des bactériophages du microbiote intestinal sont tempérés.

2. DIVERSITÉ DES BACTERIOPHAGES

Les études de viromes permettent pour la première fois d'appréhender la diversité génomique des bactériophages [5]. Dans le microbiote fécal, le rapport de virotypes à phylotypes bactériens est proche de 1. Cependant, chaque individu possède son propre virome, stable dans le temps, et souvent dominé par quelques bactériophages [8, 10]. Étant donné la très grande diversité interindividuelle des bactériophages, leur diversité génomique totale est encore plus grande que la diversité génomique bactérienne. Avec une telle diversité, la plupart des protéines codées par les séquences des viromes sont «orphelines», c'est-à-dire qu'il n'y a aucune protéine dans les bases de données partageant une certaine homologie de séquence avec ces protéines, ce qui rend leur analyse fonctionnelle particulièrement difficile. Récemment une nouvelle approche bioinformatique d'assemblage des données de séquences a permis de reconstituer le génome complet d'un nouveau bactériophage, appelé "*crAssphage*"³, dont on ignore encore l'hôte bactérien, mettant au jour la prédominance de ce virus dans les échantillons fécaux humains [2]. Il est à noter que la diversité des bactériophages dans l'océan ou les sources chaudes est encore plus grande que dans l'intestin.

3. QUANTITÉS DE PARTICULES PSEUDO-VIRALES

L'estimation des densités de bactériophages et de bactéries dans un échantillon donné est cruciale pour l'appréhension des rôles que les bactériophages peuvent jouer dans un écosystème. La quantification des particules ressemblant à des virus, ou particules pseudo-virales, par microscopie à fluorescence a

été utilisée dans les milieux aquatiques. Leur nombre varie selon la saison et l'emplacement, mais ces particules sont 3 à 50 fois plus nombreuses que les bactéries. Dans l'intestin des mammifères, la densité bactérienne augmente le long du tube digestif, d'une situation presque stérile dans l'estomac, jusqu'à 10^{10} - 10^{11} bactéries par gramme dans le côlon ou les matières fécales. Les concentrations de particules pseudo-virales dans les fèces semblent être beaucoup plus faibles avec une estimation de 10^9 à 10^{10} par gramme de fèces aussi bien chez le nourrisson que chez l'adulte [3]. Cependant, ces chiffres pourraient être sous-estimés si la méthode de purification n'a pas permis de bien les détacher des particules alimentaires, des bactéries ou du mucus.

4. STRUCTURE DE L'ENVIRONNEMENT INTESTINAL ET REPLICATION DES BACTERIOPHAGES

Des études théoriques ont mis en évidence que la dynamique des bactériophages devrait être radicalement différente si l'environnement est structuré et hétérogène comme un biofilm, plutôt que non structuré et homogène, comme un environnement liquide et agité. Ces prédictions théoriques ont été validées par des expériences comparant le comportement de bactériophages en milieu liquide et en agar semi-solide. L'intestin est un environnement structuré avec différents compartiments longitudinaux et transversaux. Au sein de chaque segment longitudinal, on peut distinguer au moins trois compartiments: la couche de mucus, la lumière, et les particules alimentaires, sur lesquelles les bactéries se développent probablement en formant des biofilms. Il a récemment été montré chez la souris que certains bactériophages sont quatre fois plus nombreux dans la couche de mucus que dans le lumen. En plus de ces compartiments «physiques», la teneur en eau, le pH et la concentration en oxygène varient considérablement en fonction du segment de l'intestin. Ces paramètres peuvent aussi influencer la réplication des bactériophages et expliquer pourquoi certains présentent des efficacités différentes en fonction de leur localisation dans l'intestin [7].

CONCLUSION

Le microbiote digestif est probablement composé à parts égales de bactéries et de bactériophages, ces derniers n'ayant pas encore obtenu toute l'attention qu'ils méritent. Il semble que les bactériophages tempérés soient prédominants dans cet écosystème, par rapport aux bactériophages virulents, en tout cas chez les sujets sains. Comment ces bactériophages interagissent-ils avec les bactéries dans le tractus intestinal, sont-ils les pilotes, ou en tout cas des déterminants essentiels de cet écosystème, avec quel impact sur la santé humaine ? L'état actuel des connaissances, qui est encore assez réduit sur cet aspect, sera présenté dans l'article suivant sur la dysbiose. Nul doute que les recherches des prochaines années permettront d'éclairer le rôle encore largement obscur des bactériophages dans cet écosystème.

³ Ce nouveau virus a été appelé du nom du logiciel "*crAss*" (*cross assembly*) qui a permis sa découverte

Références

1. Brussow H, Canchaya C, Hardt WD. Phages and the evolution of bacterial pathogens: from genomic rearrangements to lysogenic conversion. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2004, **68**, 560-602.
2. Dutilh BE, Cassman N, McNair K *et al.* A highly abundant bacteriophage discovered in the unknown sequences of human faecal metagenomes. *Nat Commun.* 2014, **5**, 4498.
3. Hoyles L, McCartney AL, Neve H *et al.* Characterization of virus-like particles associated with the human faecal and caecal microbiota. *Res Microbiol.* 2014. **165**, 803-12.
4. Jacob F, Wollman E. Induction spontanée du développement du bactériophage λ au cours de la recombinaison génétique, chez *Escherichia coli* K12. *C R Hebd Séances Acad Sci.* 1954. **239**, 317-9.
5. Kristensen DM, Waller AS, Yamada T *et al.* Orthologous gene clusters and taxon signature genes for viruses of prokaryotes. *J Bacteriol.* 2013, **195**, 941-50.
6. Matos RC, Lapaque N, Rigottier-Gois L *et al.* *Enterococcus faecalis* prophage dynamics and contributions to pathogenic traits. *PLoS Genet.* 2013. **9**, e1003539.
7. Maura D, Galtier M, Le Bouguéne C *et al.* Virulent bacteriophages can target O104:H4 enteroaggregative *Escherichia coli* in the mouse intestine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012, **56**, 6235-42.
8. Minot S, Sinha R, Chen J *et al.* The human gut virome: inter-individual variation and dynamic response to diet. *Genome Res.* 2011, **21**, 1616-25.
9. Mitchell J, Siboo JR, Takamatsu D *et al.* Mechanism of cell surface expression of the *Streptococcus mitis* platelet binding proteins PblA and PblB. *Mol Microbiol.* 2007, **6**, 844-57.
10. Reyes A, Haynes M, Hanson N *et al.* Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature.* 2010, **466**, 334-8.
11. Tyler JS., Been K, Reynolds JL *et al.* Prophage induction is enhanced and required for renal disease and lethality in an EHEC mouse model. *PLoS Pathog.* 2013. **9**, e1003236.

MUSÉE PASTEUR

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

Ce musée propose des souvenirs pasteurien, des ouvrages,
des objets pratiques et des supports pédagogiques.
Ce sont des cadeaux très appréciés par vos collègues étrangers.
Pensez à vous en munir lors de vos déplacements.

Ouverture au public :

de 14 h à 17 h, du lundi au vendredi (sauf en août et jours fériés)
Tél. 01 45 68 82 82

BACTÉRIOPHAGES ET DYSBIOSE INTESTINALE

Jeffrey CORNUAULT¹, Marie-Agnès PETIT² et Marianne DE PAEPE³
Institut Micalis, INRA, AgroParisTech, Université Paris-Saclay, Jouy-en-Josas

Résumé

Les virus sont présents dans presque tous les écosystèmes microbiens, et, dans ceux associés aux humains ou aux animaux, ils sont essentiellement constitués de bactériophages. Récemment, il a été montré que le nombre et la diversité des bactériophages présents dans le tractus digestif humain diffèrent entre individus sains et dysbiotiques. La dysbiose, une altération de l'équilibre symbiotique du microbiote favorisant le développement de maladies, serait-elle la cause ou la conséquence de ces variations? Cet article décrit les mécanismes par lesquels les bactériophages pourraient contribuer à la dysbiose, directement ou indirectement.

Mots-Clés : Tractus digestif, microbiote intestinal, écosystème microbien, dysbiose, lysogénie

BACTERIOPHAGES AND INTESTINAL MICROBIOTA

Abstract

Viruses are present in almost all microbial ecosystems and in those associated to humans or animals they are dominated by bacteriophages. Recently, it was reported that number and diversity of bacteriophages in human digestive tract was different in dysbiotic compared to healthy individuals. Would then dysbiosis, which is characterized by an alteration of the symbiotic equilibrium of the microbiota favoring diseases, be the cause or the consequence of these variations? This article explores different ways by which bacteriophages can contribute to dysbiosis directly or indirectly.

Keywords: Digestive tract, gut microbiota, microbial ecosystem, dysbiosis, lysogeny

L'influence des bactériophages sur les écosystèmes bactériens est multiple, et en ce qui concerne leur rôle dans le façonnement du microbiote intestinal des mammifères, les lecteurs peuvent se référer à une revue récente [8]. La majorité des bactéries du tube digestif possèdent un système CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat) de défense ciblant des bactériophages, suggérant que l'infection des bactéries par les bactériophages dans l'intestin pourrait être fréquente [14]. Cependant, très peu de données permettent d'appréhender leur rôle dans le fonctionnement du microbiote et plus particulièrement dans la dysbiose. Plusieurs études récentes indiquent que la dysbiose, définie comme des changements dans l'abondance relative des espèces bactériennes, est associée à plusieurs maladies humaines. Récemment, il a aussi été montré que la diversité des bactériophages dans l'intestin augmente lors d'une dysbiose, alors que celle des bactéries diminue [10]. Il est ainsi tentant de spéculer que les bactériophages contribuent à la mise en place d'une telle dysbiose, mais jusqu'à présent, très peu de données permettent d'étayer cette hypothèse. Ci-après, nous passons en revue les mécanismes par lesquels les bactériophages peuvent modifier un écosystème bactérien. Tout d'abord, les bactériophages peuvent tuer les bactéries sensibles, suite à l'infection d'une bactérie mais aussi suite à l'induction d'un prophage -un bactériophage dormant- dans

une bactérie lysogénique. Alternativement, les bactériophages tempérés, dans leur forme prophage, peuvent avoir un impact sur l'écosystème sans tuer les bactéries, mais en apportant des gènes modifiant leurs phénotypes, conduisant ainsi à l'émergence de nouvelles souches. S'il s'agit d'un phénotype de virulence, les conséquences peuvent évidemment être très importantes. Enfin, nous aborderons aussi comment les bactériophages peuvent influencer la réponse immunitaire de l'hôte *via* la modification de l'antigénicité des bactéries.

1. PRÉDATION PAR LES BACTÉRIOPHAGES DE BACTÉRIES SENSIBLES

La plupart des estimations de la proportion de bactéries tuées par les phages dans les écosystèmes proviennent d'études sur les océans ou en laboratoire. Les bactériophages ne pouvant pas se déplacer activement, ils dépendent entièrement pour se multiplier de la probabilité de rencontrer une bactérie sensible par collision aléatoire. Ainsi leur capacité à infecter et à se reproduire est déterminée par la densité des bactéries sensibles : pour qu'un bactériophage puisse se multiplier, il faut que la population bactérienne soit supérieure à une densité critique appelée "seuil de répllication". En dessous de cette densité, la probabilité d'infection est trop faible et le bactériophage ne peut pas s'amplifier. En conséquence, les bactériophages ne

¹ Institut Micalis, UMR 1319, Bâtiment 442, 78352 Jouy-en-Josas cedex. jeffrey.cornuault@jouy.inra.fr

² marie-agnes.petit@jouy.inra.fr

³ marianne.depaepe@jouy.inra.fr

pourraient infecter que les membres dominants d'un écosystème, un concept connu sous l'expression «tuer le vainqueur». Ce modèle est analogue à celui de Lotka-Volterra⁴, qui décrit la dynamique proies-prédateurs en écologie. Malgré la popularité de ce concept, peu de démonstrations de ce phénomène ont été rapportées. L'observation des populations totales de bactériophages et de bactéries dans des environnements aquatiques a montré qu'elles oscillaient dans certains cas de manière anti corrélée dans le temps. Par contre, des études globales à partir de matières fécales humaines n'ont pas permis une telle observation [12]. Néanmoins de telles dynamiques pourraient avoir lieu mais échapperaient à l'observation par des méthodes globales car elles ne concerneraient qu'un nombre limité d'espèces sous-dominantes de l'écosystème intestinal. En effet, une étude chez des souris ayant un microbiote intestinal simplifié a révélé que certaines espèces bactériennes sont soumises à de telles dynamiques proies-prédateur [13].

2. LES PROPHAGES COMME «ARME BIOLOGIQUE»

Même limitée, l'action prédatrice des bactériophages peut provoquer la libération partielle d'une niche et permettre à d'autres bactéries de s'y développer. Ainsi, des bactéries peuvent utiliser leurs prophages comme des armes biologiques contre leurs principaux concurrents, les bactéries apparentées qui utilisent la même niche écologique. En effet, l'induction spontanée de prophages dans une faible fraction de la population lysogénique peut déclencher une épidémie parmi les concurrents sensibles, qui deviennent alors des usines produisant des bactériophages. Comme le prophage fournit une immunité aux bactéries porteuses contre une nouvelle infection par ce même bactériophage, les bactéries lysogènes sont protégées. Ainsi, en tuant les bactéries concurrentes, les prophages permettent aux bactéries lysogènes d'envahir des populations mixtes dont certaines bactéries sont sensibles. Cependant, au cours de ce processus, certaines bactéries initialement sensibles deviennent lysogènes. Si bien que les conséquences de la multiplication d'un phage tempéré sont difficilement prévisibles, résultant d'un équilibre entre lyse et lysogénéisation [3]. Il a été observé que la lysogénie massive des cellules sensibles se produit précisément dans les conditions où l'amplification du virus est importante, ce qui entraîne un avantage très transitoire pour les bactéries lysogènes. En résumé, dans les communautés microbiennes complexes, où les bactéries sensibles sont rares et la lysogénéisation fréquente, l'effet «arme biologique» des prophages est probablement assez limité. Il pourrait néanmoins jouer un rôle important dans la protection de la flore contre l'invasion d'une bactérie pathogène sensible au bactériophage.

3. BACTÉRIOPHAGES ET BRASSAGE COMMUNAUTAIRE

D'un autre côté, au lieu d'être bénéfique à leur hôte bactérien, les prophages lui sont potentiellement préjudiciables

puisqu'ils peuvent induire la lyse de la bactérie les hébergeant. Même si l'induction spontanée d'un prophage est un événement généralement très rare, un ensemble de facteurs environnementaux peut augmenter prodigieusement le taux d'induction. Ainsi, les prophages ont été comparés à des bombes à retardement moléculaires qui peuvent être déclenchées par des changements de salinité ou la présence de divers polluants dans les océans [11]. Dans l'intestin, plusieurs agents inducteurs peuvent potentiellement déclencher l'induction de prophages. Par exemple, certains antibiotiques, tels que les quinolones ou les bêta-lactamines, déclenchent l'induction de prophages d'*Escherichia coli*, de *Clostridium difficile*, d'*Enterococcus faecalis* ou de *Staphylococcus aureus*. D'autre part, le stress oxydatif, provoqué par l'inflammation, est un autre inducteur potentiel des prophages dans l'intestin. L'analyse de biopsies par coloscopie a montré que la muqueuse intestinale de patients atteints de la maladie de Crohn était 30 fois plus riche en particules pseudo-virales que celle de témoins sains [6]. L'induction des prophages dans le microbiote intestinal peut avoir de grandes conséquences. S. Mills et ses collègues ont proposé un modèle de «brassage de communautés» qui suppose que, selon lequel, suite à un stress, les prophages sont plus fortement induits chez les bactéries intestinales mutualistes que chez les espèces pathogènes opportunistes, contribuant ainsi à une dysbiose intestinale par réduction du rapport entre symbiotes et pathobiontes [8].

4. ÉMERGENCE DE NOUVELLES SOUCHES BACTÉRIENNES DANS L'INTESTIN VIA LES PROPHAGES

Les trois comportements de bactériophages mentionnés ci-dessus reposent sur leur capacité à lyser des bactéries. Mais les bactériophages tempérés peuvent également se propager via la lysogénie. Dans des conditions de laboratoire, le bactériophage λ privilégie le cycle lytique lors de l'infection de cellules bactérienne en croissance exponentielle, alors que la lysogénie est favorisée lorsque les bactéries infectées sont en croissance lente, ou infectées par plusieurs bactériophages simultanément. Dans les écosystèmes naturels, les facteurs influençant la balance entre les deux cycles restent à déterminer.

La lysogénie est un facteur de transfert horizontal qui contribue considérablement à l'évolution des souches bactériennes. De nombreuses données ont montré que les prophages, de même que les prophages défectifs⁵, affectent d'importants phénotypes bactériens, souvent liés à une augmentation de la pathogénicité : production accrue de toxines, amélioration de la colonisation de l'hôte, augmentation de la résistance au stress oxydatif et aux sels biliaires, ou encore augmentation de la formation de biofilms. Les gènes de bactériophages responsables de ces phénotypes sont connus sous le nom de « morons » (ils apportent quelque chose de « plus » (more) à leur hôte). Ils possèdent des signaux de transcription autonomes leur permettant d'être

⁴NDLR : Les équations de Lotka-Volterra, proposées indépendamment par Alfred James Lotka en 1925 et Vito Volterra en 1926, sont couramment utilisées pour décrire la dynamique de systèmes biologiques dans lesquels un prédateur et sa proie interagissent.

⁵ Un prophage défectif présente une mutation qui rend impossible l'accomplissement complet du cycle lytique lors de son induction.

exprimés chez des bactéries lysogènes [5]. Fait intéressant, les études bioinformatiques suggèrent qu'il existerait de nombreux « morons » dans les génomes de bactériophages pour lesquels aucune fonction n'a pu être prédite.

Il est également bien connu que certains bactériophages peuvent parfois encapsider et transférer de larges segments d'ADN bactérien d'une souche à une autre, par un processus appelé transduction généralisée. Ce processus contribue notamment à la dissémination des gènes de résistance aux antibiotiques [9]. Enfin, un dernier aspect de la contribution des bactériophages à l'émergence de souches plus virulentes est lié à leur remarquable capacité d'évolution : ils mutent et se recombinent à des fréquences plus élevées que les bactéries [2]. Les bactériophages tempérés peuvent également échanger efficacement des séquences avec des éléments de bactériophages défectifs présents dans la bactérie dans laquelle ils se multiplient. De nouveaux bactériophages sont donc constamment créés, constitués de nouveaux assortiments de gènes. Le transfert horizontal réalisé par les bactériophages n'est donc pas le simple passage d'un contenu génétique donné d'un hôte à l'autre, mais il constitue un élément à part entière du processus d'évolution des bactéries.

5. IMPACT DES BACTÉRIOPHAGES SUR L'IMMUNITÉ

L'homme et son environnement microbien intestinal vivent dans une relation symbiotique. La tolérance de l'hôte à l'égard de ses bactéries intestinales est facilitée par la séparation physique des bactéries et des cellules hôtes par la couche de mucus. En outre, les bactéries s'adaptent à leur hôte en réduisant leur immunogénicité. Enfin, une modulation directe des réponses immunitaires de l'hôte se produit, entre autres mécanismes, par la libération de métabolites bactériens dont l'étude ne fait que commencer. Les *Toll Like Receptors* ou TLRs sont les principales molécules responsables de la reconnaissance des structures microbiennes et virales. Les TLRs reconnaissent des motifs moléculaires associés à des pathogènes (ou PAMPs pour *Pathogen Associated Molecular Patterns*) qui sont des composants externes, tels que les lipopolysaccharides ou LPS, ou des composants internes tels que les acides nucléiques.

Trois principaux mécanismes d'interaction entre les bactériophages et le système immunitaire ont été décrits ou suggérés.

- Le premier repose sur un changement du motif de reconnaissance bactérien par des prophages. En effet certains prophages possèdent des enzymes capables de modifier l'antigène O du LPS des bactéries. Ainsi les bactéries modifiées peuvent échapper au système immunitaire, avec des conséquences radicalement différentes selon qu'elles sont commensales ou pathogènes.
- Le deuxième mécanisme repose sur la phagocytose des particules virales, provoquant la libération d'acides nucléiques dans le cytoplasme, déclenchant alors une réponse directe du système immunitaire.
- Enfin, le troisième mécanisme se réfère à une notion élargie

de l'immunité, suggérant que les bactériophages eux-mêmes confèrent une forme d'immunité à leur hôte eucaryote [1]. Cette proposition résulte de la découverte que la protéine structurale Hoc du bactériophage T4 présente une affinité pour le mucus intestinal, médiée par un motif spécifique. Un tel motif a été détecté dans les viromes d'échantillons intestinaux humains et il est possible que l'interaction entre les bactériophages et le mucus soit assez courante. En se liant au mucus, les bactériophages augmenteraient son effet barrière vis-à-vis des bactéries.

L'impact direct des bactériophages chez la souris sur le système immunitaire est également étudié activement par des équipes étudiant la thérapie phagique. Même si les bactériophages utilisés, et les doses appliquées, diffèrent de façon significative des conditions rencontrées dans les écosystèmes naturels, les effets observés peuvent être informatifs. En général, aucune stimulation massive du système immunitaire n'a été rapportée suite à l'ingestion de préparations de phages. Cependant une réponse immunitaire antivirale [4, 7] avec production d'immunoglobulines contre les phages est observée lorsque ceux-ci sont pris quotidiennement dans l'eau de boisson ou injectés en voie intraveineuse. Une meilleure compréhension de l'impact des bactériophages sur l'immunité devrait contribuer au développement de nouveaux traitements, telle que la transplantation fécale. Les greffes fécales représentent une thérapie alternative pour restaurer l'eubiose, c'est-à-dire un écosystème microbien équilibré dans l'intestin humain. Cependant, parmi les limites qui restreignent son utilisation, on peut citer la présence de bactériophages et de virus également transférés au cours de la procédure. Alors que les échantillons peuvent être testés pour la présence de virus humains et animaux connus, la présence de bactériophages, leur quantité et les signaux immunomodulateurs potentiels qu'ils portent doivent encore être caractérisés.

CONCLUSION

Les bactériophages peuvent moduler les populations bactériennes de l'intestin par différents mécanismes. Qu'il s'agisse de bactériophages virulents ou tempérés, la diversité des bactériophages est telle, qu'il apparaît difficile d'inventorier toutes les combinaisons possibles. Quand, de plus, nous ajoutons un niveau supplémentaire de complexité en prenant en considération la réponse immunitaire, il devient évident qu'aujourd'hui nous n'avons qu'une compréhension très limitée des interactions dynamiques entre bactéries et bactériophages. La généralisation des approches globales couplée à l'amélioration des techniques d'analyse bioinformatique représente un réel espoir pour obtenir une meilleure description des populations bactériennes et virales intestinales, un prérequis à l'analyse des mécanismes moléculaires sous-jacents. Lorsqu'en 1917 Félix d'Herelle décrit l'isolement de bactériophages à partir de selles de patients, il ne se doutait certainement pas que 100 ans plus tard on en saurait finalement assez peu sur leurs rôles dans cet écosystème.

Références

1. Barr JJ, Auro R, Furlan M, *et al.*, Bacteriophage adhering to mucus provide a non-host-derived immunity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013, **110**, 10771-6.
2. De Paepe M, Hutinet G, Son O, *et al.*, Temperate phages acquire DNA from defective prophages by relaxed homologous recombination: the role of Rad52-like recombinases. *PLoS Genet*. 2014, **10**, e1004181.
3. Gama JA, Reis AM, Domingues I, *et al.*, Temperate bacterial viruses as double-edged swords in bacterial warfare. *PLoS One*. 2013, **8**, e59043.
4. Hodyra-Stefaniak K, Miernikiewicz P, Drapala J, *et al.*, Mammalian Host-Versus-Phage immune response determines phage fate *in vivo*. *Sci Rep*. 2015, **5**, 14802.
5. Juhala RJ, Ford ME, Duda RL, *et al.*, Genomic sequences of bacteriophages HK97 and HK022: pervasive genetic mosaicism in the lambdaoid bacteriophages. *J Mol Biol*. 2000, **299**, 27-51.
6. Lepage P, Colombet J, Marteau P, *et al.*, Dysbiosis in inflammatory bowel disease: a role for bacteriophages? *Gut*. 2008, **57**, 424-5.
7. Majewska J, Beta W, Lecion D, *et al.*, Oral application of T4 phage induces weak antibody production in the gut and in the blood. *Viruses*. 2015, **7**, 4783-99.
8. Mills S, Shanahan F, Stanton C *et al.*, Movers and shakers: influence of bacteriophages in shaping the mammalian gut microbiota. *Gut Microbes*. 2013, **4**, 4-16.
9. Muniesa M, Garcia A, Miro E, *et al.*, Bacteriophages and diffusion of beta-lactamase genes. *Emerg Infect Dis*. 2004, **10**, 1134-7.
10. Norman JM, Handley SA, Baldrige MT, *et al.* Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell*. 2015, **160**, 447-60.
11. Paul JH. Prophages in marine bacteria: dangerous molecular time bombs or the key to survival in the seas? *ISME J*. 2008, **2**, 579-89.
12. Reyes A, Haynes M, Hanson N, *et al.* Viruses in the faecal microbiota of monozygotic twins and their mothers. *Nature*. 2010, **466**, 334-8.
13. Reyes A, Wu M, McNulty NP, *et al.* Gnotobiotic mouse model of phage-bacterial host dynamics in the human gut. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013, **110**, 20236-41.
14. Stern A, Mick E, Tirosh I, *et al.* CRISPR targeting reveals a reservoir of common phages associated with the human gut microbiome. *Genome Res*. 2012, **10**, 1985-94.

60^{èmes} Journées Internationales de Biologie
45^{ème} Colloque National des Biologistes
22 - 24 juin 2016
Paris Expo Porte de Versailles - hall 4

Programmes et inscriptions sur : www.jib-sdbio.fr et www.acnbh.fr

LA PHAGOTHÉRAPIE DANS LES INFECTIONS PULMONAIRES

Nicolas DUFOUR¹, Jean-Damien RICARD²¹Institut Pasteur, ²Université Paris Diderot^{1,2}INSERM, AP-HP Hôpital Louis Mourier, Colombes

Résumé

Année après année, la progression de la résistance bactérienne aux antibiotiques pose un problème mondial de santé publique en pathologie infectieuse. Associée à une augmentation de morbi-mortalité, cette problématique est particulièrement présente dans le contexte des infections nosocomiales et chez les patients exposés fréquemment aux antibiotiques. Devant la pénurie d'antibiotiques susceptibles d'inverser un rapport de force de plus en plus inégal, la phagothérapie représente une alternative prometteuse, notamment au niveau pulmonaire chez les patients de réanimation sous assistance ventilatoire ou dans le cadre de la mucoviscidose. Ces différents points sont abordés dans cette brève revue.

Mots-Clés : Phagothérapie, infection pulmonaire, résistance aux antibiotiques, bactériophages, aérosols

PHAGE THERAPY OF LUNG INFECTIONS

Abstract

Antibiotic resistance of bacteria is increasing worldwide. It is associated with a growing morbidity and mortality, particularly in the healthcare-associated settings and in patients frequently exposed to antibiotics. Alternatives to antibiotic treatment have to be actively sought. Among these alternatives, phage therapy is promising in the field of lung infection, especially in mechanically ventilated patients in the intensive care unit or in cystic fibrosis patients. This short review highlights recent advances in this field.

Keywords: phage therapy, lung infection, antimicrobial resistance, bacteriophages, aerosol therapy

Selon qu'il s'agit d'une infection intéressant les bronches ou le parenchyme pulmonaire lui-même, les infections pulmonaires sont séparées en bronchites et pneumopathies. Outre des présentations cliniques bien distinctes, cette séparation se justifie du fait de prises en charge et de pronostics bien différents. Chez le sujet sans anomalie respiratoire sous-jacente, la bronchite, qu'elle soit virale ou bactérienne, est une affection bénigne, d'évolution spontanément résolutive et ne requérant pas d'antibiothérapie. En revanche, les pneumopathies infectieuses, définies par le développement d'une infection touchant les espaces alvéolaires participant aux échanges gazeux, peut rapidement compromettre la fonction respiratoire du poumon et ainsi menacer le pronostic vital. A ce titre, la pneumopathie infectieuse représente la première cause de décès dans les pays en voie de développement et en est une des six premières dans les pays à revenus intermédiaires et élevés (OMS, données 2012).

La plupart des cas de pneumopathie infectieuse ne pose aucun problème d'antibiothérapie car, indépendamment de leur virulence, les germes en cause ne présentent pas de problème d'antibiorésistance (*Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae* par exemple). En revanche, un nombre important de patients est pris en charge pour des infections pulmonaires sur des terrains particuliers. Il

s'agit notamment des patients touchés par la mucoviscidose (où *Pseudomonas aeruginosa* occupe une place centrale) ou ceux développant des pneumonies nosocomiales (dans le cadre de la ventilation mécanique dans les services de réanimation notamment) où *P. aeruginosa* et les entérobactéries occupent une place prépondérante. Dans cette population particulière largement exposées aux antibiotiques et aux bactéries multi-résistantes, le problème croissant de l'antibiorésistance est au premier plan, exposant ces patients au risque d'échec thérapeutique et de décès.

C'est donc logiquement que les bactériophages ont été évalués *in vivo* contre certaines de ces bactéries problématiques. Un bref état des lieux de ces travaux est proposé, ainsi que leurs limites. Nous exposerons également brièvement les avantages d'une thérapie localisée et les perspectives de cette approche.

1. LA PHAGOTHÉRAPIE PULMONAIRE : UN SUJET LARGEMENT ABORDÉ DANS LA LITTÉRATURE

Une vingtaine de publications originales sur les 12 dernières années sont consacrées à la phagothérapie d'infections pulmonaires expérimentales. Les principales d'entre elles sont rapportées dans le tableau I [1-5, 7, 10, 11, 13, 15-21]. Les modèles sont essentiellement murins ou aviaires (poulet). Les

¹ Département de Microbiologie, Interaction Bactéries-Bactériophages chez l'Animal, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris cedex 15; INSERM U1137, Faculté de Médecine Paris 7, 75890 Paris cedex 18. nicolas.dufour@pasteur.fr

Tableau I. Principaux travaux ayant évalué l'intérêt d'un traitement par bactériophages dans différents modèles d'infection pulmonaire chez l'animal.

Bactérie	Animal	Infection / Traitement	Principaux résultats	Référence
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Souris	IN / IN	Réduction de la charge bactérienne (évaluée par bioluminescence)	[1]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Souris	IN / IN	Réduction de la charge bactérienne (évaluée par bioluminescence et compte), augmentation de la survie, moindre inflammation	[5]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Souris	IN / IN	Réduction de la charge bactérienne (compte), augmentation de survie. Efficacité curative et préventive	[15]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Souris	IN / IN	Étude de la corrélation entre activité <i>in vitro/in vivo</i> . Réduction de la charge bactérienne, augmentation de la survie	[10]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Souris	IN / IP	Réduction de la charge bactérienne. Diminution de l'inflammation. Effet d'une formulation liposomale sur l'approche préventive	[17]
<i>Escherichia coli</i>	Souris	IN / IN	Réduction de la charge bactérienne (évaluée par bioluminescence et compte), augmentation de la survie, moindre inflammation	[2]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Vison	IN / Aér. ou IN	Réduction de charge bactérienne (compte), augmentation de la survie, absence de toxicité par doses répétées	[4]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Souris	IN / IN	Réduction de la charge bactérienne, diminution de l'inflammation	[19]
<i>Staphylococcus aureus</i>	Souris	IN/ IP	Souris neutropéniques. Réduction de la charge bactérienne (compte), augmentation de la survie, moindre inflammation	[20]
<i>Escherichia coli</i> (APEC)	Poulet	IT / IT, eau, IO	Pas d'effet sur la mortalité, pas d'effet sur les lésions histologiques macroscopiques	[3]
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Souris	IT / IN ou IP	Réduction de la charge bactérienne (compte), moindre inflammation	[18]
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	Souris	Aér. / Aér. ou IP	Souris neutropéniques. Réduction de la charge bactérienne. Effet nul par voie IP	[7]
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Souris	IN / IP	Réduction de la charge bactérienne (compte)	[21]
<i>Escherichia coli</i> (APEC)	Poulet	IPulm / IM	Réduction de la mortalité, réduction de lésions macroscopiques	[11]
<i>Escherichia coli</i> (APEC)	Poulet	Infection spontanée / eau et Aér.	Réduction de mortalité dans un essai grandeur nature en élevage (batterie de 5000-10000 poulets)	[16]
<i>Escherichia coli</i> (APEC)	Poulet	IT / IT	Réduction de mortalité, réduction de la charge bactérienne, réduction de morbidité (perte de poids)	[13]

Abréviations. Aér. : aérosol ; APEC (avian pathogenic *E. coli*) : souches responsables de colibacillose aviaire ; IM : intramusculaire ; IN : intranasal ; IP : intrapéritonéal ; IPulm : intrapulmonaire ; IO : intraoesophagien ; IT : intratrachéal.

pathogènes étudiés sont ceux rencontrés en pathologie humaine (essentiellement *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* puis *Klebsiella pneumoniae* et *Burkholderia cenocepacia*). La quasi-totalité de ces travaux s'accorde sur un socle commun de résultats où une réduction de morbidité, de mortalité, de la charge bactérienne et de l'inflammation est observée lorsque les animaux reçoivent un traitement par bactériophages.

L'effet préventif d'une administration de bactériophages, préalablement à l'infection par une souche pathogène (de plusieurs jours à plusieurs heures), a également été étudié et s'est révélé présent.

Dans l'ensemble des publications, le traitement était administré soit par voie locale (intranasale, intratrachéale ou par aérosol), soit par voie systémique (intrapéritonéale ou intramusculaire). Le poumon étant un organe hautement vascularisé (il reçoit l'intégralité du débit cardiaque), on comprend l'efficacité des traitements administrés par voie systémique, quand bien même les doses à administrer par cette voie doivent être majorées par rapport à celles utilisées par voie locale.

Une étude a comparé sur un plan cinétique l'effet d'un traitement par un antibiotique de référence à forte dose à celui d'un traitement par bactériophages sur la rapidité de déclin de la charge bactérienne pulmonaire : aucune différence n'était constatée entre ces deux modalités thérapeutiques dans les 48 premières heures post-infection [7].

2. UNE INNOCUITÉ PULMONAIRE VRAISEMBLABLE

Du fait de sa surface très importante (80 à 140 m²), de son exposition au milieu extérieur et de la finesse de barrière alvéolo-capillaire ($\leq 1 \mu\text{m}$), l'appareil pulmonaire est relativement vulnérable vis-à-vis du risque infectieux. Corollaire nécessaire, le poumon est extrêmement riche en cellules phagocytaires, postées en permanence au niveau alvéolaire (les macrophages alvéolaires représentent plus de 90% des cellules nucléées résidentes du poumon).

En ce sens, l'administration d'un traitement au niveau pulmonaire se doit d'être d'une neutralité totale sur le plan de son immunogénicité, essentiellement concernant la mise en jeu de l'immunité innée, ceci compte tenu de la surface alvéolaire hautement « immuno-réactive » et de son rapport anatomique étroit avec la circulation sanguine. Certains travaux ayant évalué cet aspect, bien qu'imparfaitement, n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables lors de l'administration des bactériophages par voie intra-nasale ou intra-péritonéale, dès lors que ceux-ci étaient suffisamment purifiés [3, 15]. De plus, l'administration pulmonaire de différents bactériophages purifiés ne s'accompagne pas d'une augmentation *in situ* de la concentration d'un large panel de cytokines pro-inflammatoires (données issues de notre laboratoire, en cours de publication).

3. VERS UNE ADMINISTRATION LOCALE CHEZ L'HOMME

L'avantage de recourir à une voie d'administration locale n'est plus à démontrer en thérapeutique : elle permet l'obtention de concentrations importantes *in situ*, tout en limitant la diffusion systémique et les potentiels effets indésirables associés (toxicité rénale ou accumulation par exemple).

Sur le plan pulmonaire, l'administration des bactériophages par aérosolisation est une voie prometteuse. Alors que cette modalité d'administration a révolutionné, il y a une vingtaine d'années, la prise en charge de l'asthme grâce au développement des systèmes aérosols-doseurs et des inhalateurs à poudre, elle reste cependant centrée sur l'administration et la déposition bronchique de molécules thérapeutiques. En revanche, le traitement d'une pneumopathie nécessite l'obtention de particules de très petit diamètre (en pratique de 1 à 3 μm), caractéristique permettant d'atteindre l'espace alvéolaire et de limiter la déposition bronchique par impaction. Même si la technique d'aérosolisation dans ce cas est différente et relativement nouvelle (aérosols ultrasoniques ou à plaques vibrantes), elle est utilisée de plus en plus communément, à l'hôpital comme au domicile. Comme l'attestent les succès rencontrés dans les études réalisées chez le porcelet sain et chez l'homme dans la prise en charge des pneumopathies acquises sous ventilation en réanimation, une approche exclusive par aérosolthérapie est envisageable lorsqu'il s'agit d'administrer des antibiotiques [8, 14].

L'administration de bactériophages selon cette modalité est ainsi tout à fait envisageable, que ce soit avec un objectif de déposition bronchique ou alvéolaire, sous réserve d'une stabilité du virus au cours du processus physique d'aérosolisation. Certaines équipes ont ainsi déjà validé les processus de vectorisation optimale permettant l'administration de bactériophages sous forme de poudre, à la manière des sprays utilisés dans l'asthme, ciblant ici une déposition bronchique, typiquement pour les patients porteurs d'une pathologie bronchique chronique (mucoviscidose en tête de liste) [9].

4. PERSPECTIVES CHEZ L'HOMME

L'approche préventive est paradoxalement la moins étudiée, faute de disposer de modèles animaux adéquats. En revanche elle semble extrêmement prometteuse en pathologie humaine. Différents essais cliniques chez l'homme devraient émerger dans les cinq années à venir.

- En premier lieu, il s'agirait d'utiliser des bactériophages à visée prophylactique afin de diminuer l'inoculum bactérien et réduire la probabilité de développement d'une pneumopathie. Cette prophylaxie peut s'envisager dans le cadre des patients présentant des infections respiratoires à germes multirésistants et qui sont surveillés sur le plan

microbiologique, typiquement dans le cadre des pneumonies nosocomiales acquises sous ventilation mécanique en réanimation. La colonisation des voies aériennes proximales chez ces patients, qui constitue la première étape avant le développement d'une véritable pneumopathie, peut en effet rester latente, et il n'est pas recommandé de débiter un traitement antibiotique à ce stade. Ainsi, la stratégie pourrait être d'évaluer l'effet d'un cocktail de bactériophages comparé à l'absence de traitement (prise en charge actuelle) sur l'évolution de cette colonisation au cours du temps, ainsi que sur le taux de pneumopathie. Sur ce thème, on notera le lancement du projet PneumoPhage ciblant *P. aeruginosa*, mettant en œuvre différents acteurs (société DTF², Pherecydes Pharma³, INSERM, Université de Tours, Direction Générale de l'Armement).

- Dans la mucoviscidose, l'apport de la phagothérapie par aérosol est également à évaluer. Chez ces patients où la colonisation chronique par différents germes participe grandement à la morbi-mortalité de cette affection, l'administration régulière de bactériophages (dont la composition devra être régulièrement adaptée aux souches isolées) pourrait constituer un moyen de réduire la charge bactérienne bronchique et, *in fine*, le nombre d'exacerbations respiratoires. Une action thérapeutique immédiate, lors des pneumopathies bactériennes aiguës, a également sa place en association avec une antibiothérapie dont on connaît malheureusement les limites chez ces patients (multi-résistance et problème de diffusion au sein du mucus bronchique).

5. LES LIMITES ACTUELLES DE LA PHAGOTHÉRAPIE PULMONAIRE

Loin d'être un traitement universel permettant de balayer d'un revers de main l'antibiothérapie, l'utilisation des bactériophages ne se conçoit pas comme une alternative à des traitements antérieurement validés et toujours efficaces, mais comme une approche complémentaire (seule ou en association avec les antibiotiques) dans les cas complexes où l'antibiorésistance est fréquente et banale.

Outre les limites communément admises (étroitesse de spectre, émergence de souches résistantes aux bactériophages principalement), la réglementation existante en la matière est inadaptée et constitue la principale limite en termes de

flexibilité. Elle interdit en effet toute possibilité de réponse thérapeutique rapide face à une souche nouvellement isolée d'un patient pour laquelle on ne dispose pas de bactériophages actifs. L'immense diversité de spectre d'hôte de ces virus présents dans l'environnement ne peut donc être mise à profit pour isoler *de novo* un bactériophage et l'utiliser quelques jours plus tard en thérapeutique puisque actuellement un processus complet de validation (prenant plusieurs années) doit être préalablement effectué avant utilisation. Les différentes autorités impliquées travaillent néanmoins sur ce sujet pour améliorer ce point et légiférer de façon adaptée sur ces agents thérapeutiques particuliers [6].

Même si aucun signal défavorable n'émerge des différents travaux (sur les pneumopathies et sur d'autres localisations infectieuses) quant à une stimulation de l'immunité innée par les bactériophages et la potentielle réaction inflammatoire aiguë associée (au contraire, on observe une diminution de l'inflammation liée au contrôle de l'infection), nous manquons de données dans la situation du poumon ventilé mécaniquement, dont on connaît la particulière « immuno-réactivité » [12].

Enfin, gardons à l'esprit que les modèles animaux utilisés jusqu'alors sont exclusivement des modèles d'infection pulmonaire aiguë ou subaiguë, totalement incapables de reproduire le poumon pathologique tel que présent chez les patients atteints de mucoviscidose. En effet, dans ce cas, il est le siège d'une colonisation bactérienne permanente avec inflammation chronique à bas bruit et est soumis à des épisodes d'exacerbation.

CONCLUSION

La phagothérapie pulmonaire, notamment administrée par aérosol, est une approche thérapeutique présentant de nombreux avantages, notamment pour les patients souffrant d'infections à germes multirésistants dont la prise en charge thérapeutique par les antibiotiques pose, année après année, des difficultés croissantes. La phagothérapie a été validée expérimentalement chez l'animal avec certaines limites et les premiers essais thérapeutiques chez l'homme sont attendus prochainement. Une adaptation du cadre réglementaire reste nécessaire pour pouvoir tirer parti de la grande diversité des bactériophages et permettre leur validation rapide pour une utilisation personnalisée.

² La société Diffusion Technique Française, DTF médical est à l'origine des premiers générateurs et nébuliseurs d'aérosols français, qu'elle a créés à la demande des médecins du Corps de Mines stéphanois confrontés à la silicose.

³ Pherecydes Pharma élabore des cocktails de phages thérapeutiques contre les agents pathogènes. La société travaille à optimiser leur formulation, leur spectre et leur stabilité au cours du temps.

Références

1. Alemayehu D, Casey PG, McAuliffe O *et al.* Bacteriophages ϕ MR299-2 and ϕ NH-4 can eliminate *Pseudomonas aeruginosa* in the murine lung and on cystic fibrosis lung airway cells. *mBio*. 2012, **3**, e00029-12.
2. Cao Z, Zhang J, Niu YD *et al.* Isolation and characterization of a "phiKMV-like" bacteriophage and its therapeutic effect on mink hemorrhagic pneumonia. *PLoS One*. 2015, **10**, e0116571.
3. Carmody LA, Gill JJ, Summer EJ *et al.* Efficacy of bacteriophage therapy in a model of *Burkholderia cenocepacia* pulmonary infection. *J Infect Dis*. 2010, **201**, 264-71.
4. Chhibber S, Kaur S, Kumari S. Therapeutic potential of bacteriophage in treating *Klebsiella pneumoniae* B5055-mediated lobar pneumonia in mice. *J Med Microbiol*. 2008, **57**, 1508-13.
5. Debarbieux L, Leduc D, Maura D *et al.* Bacteriophages can treat and prevent *Pseudomonas aeruginosa* lung infections. *J Infect Dis*. 2010, **201**, 1096-104.
6. Debarbieux L, Pirnay JP, Verbeke G *et al.*, A bacteriophage journey at the European Medicines Agency. *FEMS Microbiol Lett*. 2016. **363** (sous presse).
7. Dufour N, Debarbieux L, Fromentin M *et al.* Treatment of highly virulent extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* pneumonia with bacteriophages. *Crit Care Med*. 2015, **43**, e190-8.
8. Goldstein I, Wallet F, Robert J *et al.* Lung tissue concentrations of nebulized amikacin during mechanical ventilation in piglets with healthy lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002, **165**, 171-5.
9. Golshahi L, Lynch KH, Dennis JJ *et al.* In vitro lung delivery of bacteriophages KS4-M and Φ KZ using dry powder inhalers for treatment of *Burkholderia cepacia* complex and *Pseudomonas aeruginosa* infections in cystic fibrosis. *J Appl Microbiol*. 2011, **110**, 106-17.
10. Henry M, Lavigne R, Debarbieux L. Predicting in vivo efficacy of therapeutic bacteriophages used to treat pulmonary infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013, **57**, 5961-8.
11. Huff WE, Huff GR, Rath NC *et al.* Therapeutic efficacy of bacteriophage and Baytril (enrofloxacin) individually and in combination to treat colibacillosis in broilers. *Poult Sci*. 2004, **83**, 1944-7.
12. Kuipers MT, van der Poll T, Schultz MJ *et al.* Bench-to-bedside review: Damage-associated molecular patterns in the onset of ventilator-induced lung injury. *Crit Care*. 2011, **15**, 235.
13. Lau GL, Sieo CC, Tan WS *et al.* Efficacy of a bacteriophage isolated from chickens as a therapeutic agent for colibacillosis in broiler chickens. *Poult Sci*. 2010, **89**, 2589-96.
14. Lu Q, Yang J, Liu Z *et al.* Nebulized ceftazidime and amikacin in ventilator-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, **184**, 106-15.
15. Morello E, Sausseureau E, Maura D *et al.* Pulmonary bacteriophage therapy on *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis strains: first steps towards treatment and prevention. *PLoS One*. 2011, **6**, e16963.
16. Oliveira A, Sereno R, Azeredo J. *In vivo* efficiency evaluation of a phage cocktail in controlling severe colibacillosis in confined conditions and experimental poultry houses. *Vet Microbiol*. 2010, **146**, 303-8.
17. Pabary R, Singh C, Morales S *et al.* Anti-pseudomonal bacteriophage reduces infective burden and inflammatory response in murine lung. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015, **60**, 744-51.
18. Semler DD, Goudie AD, Finlay WH *et al.* Aerosol phage therapy efficacy in *Burkholderia cepacia* complex respiratory infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014, **58**, 4005-13.
19. Singla S, Harjai K, Katare OP *et al.* Bacteriophage-loaded nanostructured lipid carrier: improved pharmacokinetics mediates effective resolution of *Klebsiella pneumoniae*-induced lobar pneumonia. *J Infect Dis*. 2015, **212**, 325-34.
20. Takemura-Uchiyama I, Uchiyama J, Osanai M *et al.* Experimental phage therapy against lethal lung-derived septicemia caused by *Staphylococcus aureus* in mice. *Microbes Infect*. 2014, **16**, 512-7.
21. Tsonos J, Oosterik LH, Tuntufye HN *et al.*, A cocktail of *in vitro* efficient phages is not a guarantee for *in vivo* therapeutic results against avian colibacillosis. *Vet Microbiol*. 2014, **171**, 470-9.

LES BACTÉRIOPHAGES UTILISÉS COMME MÉDICAMENT : NOUVEAU CONCEPT THÉRAPEUTIQUE

Alain DUBLANCHET¹

Résumé

Avec l'extension des résistances bactériennes aux antibiotiques, la recherche de solutions nouvelles devient une nécessité. La phagothérapie, emploi des bactériophages pour traiter les infections, a été utilisée avec de nombreux succès en Russie, Pologne et Géorgie depuis bientôt 100 ans sans interruption. Dans les pays occidentaux face à l'antibiothérapie, elle a été définitivement abandonnée avant la fin du XX^{ème} siècle. Sa réintroduction ne peut se faire que dans le respect de la réglementation actuelle qui régit la production de tout produit thérapeutique. Or si les contraintes de production des médicaments actuels sont bien adaptées à la réglementation pour les produits chimiques, elles doivent être aménagées pour les produits biologiques. Les bactériophages thérapeutiques, après une réévaluation expérimentale, pourront alors être utilisés. Pour ne pas répéter les erreurs commises avec les antibiotiques, il serait souhaitable qu'une organisation médicale spécifique soit envisagée.

Mots-Clés : Phagothérapie, changement de paradigme, utilisation clinique, biomédicament, thérapie innovante

BACTERIOPHAGES AND INTESTINAL MICROBIOTA

Abstract

With the extension of bacterial resistance to antibiotics, the search for new solutions becomes a necessity. Phage therapy, using bacteriophages to treat infections, has been used successfully in Russia, Poland and Georgia for almost 100 years without interruption. In Western countries it was definitively abandoned before the end of the 20th century to the profit of antibiotics. Its reintroduction requires compliance with current regulations applied to therapeutic product production. However, while production constraints of current drugs are well established for chemical products, they must be adapted to biological products. Therapeutic bacteriophages, following experimental reassessment, may therefore be applied. To not repeat history with mistakes on antibiotics use, it is highly desirable to setup a specific medical organization.

Keywords: Phage therapy, paradigm change, biological medicinal product, advanced therapy medicine

Depuis leur découverte, les antibiotiques ont permis de faire reculer la mortalité due aux maladies infectieuses. Mais leur utilisation excessive dans toutes les activités humaines a provoqué l'émergence et l'extension de très nombreuses résistances bactériennes. L'apparition de bactéries parfois résistantes à tous les antibiotiques disponibles est une menace prise au sérieux qui, outre de voir reculer les progrès de la médecine, provoque des coûts humains et économiques considérables. La phagothérapie – utilisation des bactériophages pour traiter certaines infections bactériennes – utilisée pendant des décennies pourrait être une solution dite « alternative » [10]. Cependant la nature particulière d'un tel principe médicamenteux, des virus antibactériens présents dans tous les environnements, est inédite. Son introduction dans notre arsenal thérapeutique moderne impose d'envisager un nouveau concept à tous les niveaux depuis sa production jusqu'à son application en passant par sa réévaluation.

1. RÉGLEMENTATION

1.1. QUEL STATUT POUR LES BACTÉRIOPHAGES THÉRAPEUTIQUES ?

Jusqu'à une période récente, la réintroduction de la phagothérapie s'est heurtée à des obstacles « psychologiques » qui comportaient un certain nombre de préjugés comme son inefficacité voire sa dangerosité. Maintenant, si son intérêt semble assez largement accepté, le principal obstacle tient à sa nature virale que la réglementation n'avait pas envisagée [3]. Une petite visite du code de la Santé Publique² s'impose.

1.2. MÉDICAMENT BIOLOGIQUE

Ce code qualifie de **médicament** tout produit utilisé à des fins thérapeutiques (cinquième partie – livre 1er – titre 1er – chapitre 1er) : ... *présenté comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou*

¹ 46 rue Céline Robert, 94300 Vincennes. adublanchet@sfr.fr

² <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665>

animales ... (article L5111-1). Parmi les définitions, on retient qu'une **spécialité pharmaceutique** correspond à *tout médicament préparé à l'avance, présenté sous un conditionnement particulier et caractérisé par une dénomination spéciale* (article L5111-2).

Le code précise qu'un **médicament biologique** est *un médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle...* (article L5121-1- alinéa 14).

1.3. BONNES PRATIQUES DE FABRICATION

Une **spécialité pharmaceutique**, celle qui se trouve sur les étagères d'une pharmacie, sera donc issue de l'industrie pharmaceutique et sa production doit être conforme à un cadre. Celui-ci impose une chaîne de production dont les règles sont définies dans le guide des **Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain (BPF)**³ issu de la réglementation européenne (GMP pour *Good Manufacturing Practice*) [6].

1.4. MÉDICAMENT EN AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

L'**autorisation temporaire d'utilisation (ATU)**⁴ est une procédure spécifique française (créée en 1996) qui permet exceptionnellement, et pour certaines catégories de malades, d'utiliser des médicaments faisant l'objet d'un essai clinique mais n'ayant pas encore obtenu une **Autorisation de Mise sur le Marché**. Une ATU, qui peut être de cohorte ou nominative, est délivrée par l'**Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM)** selon des règles précises.

Dès lors qu'une spécialité médicamenteuse a été reconnue conforme GMP et qu'elle est engagée dans une étude expérimentale humaine pour l'obtention d'une AMM, l'ANSM peut être saisie par un médecin pour un traitement hors protocole après une procédure d'ATU pour un malade pour lequel aucune autre ressource n'est disponible.

1.5. RECOMMANDATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Signalons encore la **Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU)** qui est un dispositif d'encadrement transitoire. Ce dispositif permet, en France, l'utilisation de certains médicaments en dehors des indications stipulées dans leur Autorisation de Mise

sur le Marché si un besoin thérapeutique est non couvert et que le rapport bénéfice/risque est présumé favorable.

1.6. MÉDICAMENT DE THÉRAPIE INNOVANTE (MTI)

Récemment, sous l'impulsion des règlements européens et introduit dans le code de la Santé Publique française, est apparue cette nouvelle notion [10].

Un **Médicament de Thérapie Innovante (MTI)**⁵ et plus particulièrement un **MTI-préparé ponctuellement (MTI-PP)** est une exemption hospitalière, en accord avec les *règlements (CE) n° 1394/2007 et (CE) n° 726/2004, fabriqué en France selon des normes de qualité spécifiques et utilisé dans un hôpital en France, sous la responsabilité d'un médecin, pour exécuter une prescription médicale déterminée pour un produit spécialement conçu à l'intention d'un malade déterminé...* (article L5121-1- alinéa 17). La préparation d'un MTI-PP est autorisée, modifiée, ou retirée par l'ANSM. L'organisation pour produire des MTI est encadrée par des **Comités Scientifiques Spécialisés Temporaires (CSST)** formés d'experts externes et constitués expressément pour répondre à une problématique donnée. Leur création et la nomination de leurs membres seront l'objet d'une décision du directeur général de la Santé.

Précisons toutefois qu'aujourd'hui, le statut de MTI-PP n'est applicable qu'à quatre types de MTI définis dans le règlement européen. Ce sont les MTI-PP de "thérapie génique", de "thérapie cellulaire somatique", ceux "issus de l'ingénierie cellulaire ou tissulaire" et les "combinés de thérapie innovante".

1.7. FILIÈRES ENVISAGEABLES POUR LA PHAGOTHÉRAPIE

Selon qu'on lui applique telle ou telle définition, un médicament contenant des bactériophages sera soumis à des contraintes spécifiques.

1.7.1. Phagothérapie avec une spécialité pharmaceutique

Une spécialité pharmaceutique est un médicament qui correspond à une formulation figée tant que le fabricant ne l'aura pas modifiée. Son adaptation, si nécessaire ne peut se faire, au mieux, qu'en quelques mois. Elle peut être mise en parallèle avec certains vaccins vivants comme ceux de la rougeole ou de la varicelle par exemple.

L'étude **Phagoburn**⁶ est engagée dans cette voie réglementaire avec deux formulations de plusieurs phages (cocktails) naturels, labellisées BPF et protégées par des brevets⁷. Ces cocktails

³ <http://ansm.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-de-fabrication-de-medicaments-a-usage-humain/%28offset%29/2>

⁴ <http://ansm.sante.fr/Activites/Autorisations-temporaires-d-utilisation-ATU/Qu-est-ce-qu-une-autorisation-temporaire-d-utilisation/%28offset%29/0>

⁵ <http://ansm.sante.fr/L-ANSM2/Medicaments-de-therapie-innovante-et-preparations-cellulaires-a-finalite-therapeutique/Les-medicaments-de-therapie-innovante-MTI-ATMP/%28offset%29/4>

⁶ <http://www.phagoburn.eu/> Projet financé par la Commission européenne : *Evaluation of phage therapy to treat Escherichia coli and Pseudomonas aeruginosa skin infections in burn patient*

⁷ Précisons qu'un phage ne peut être « breveté » contrairement à une formulation de plusieurs phages différents (souvent appelé cocktail)

ont une spécificité d'espèce : *Escherichia coli* pour l'un et *Pseudomonas aeruginosa* pour l'autre.

Pourra-t-on envisager l'utilisation de la phagothérapie à la suite de la décision qui a été prise par l'ANSM le 13/01/2016 de créer un CSST « Phagothérapie »⁸ ? Selon cette décision, ce CSST sera chargé de donner un avis sur l'obtention d'ATU de préparations de phages ayant le label BPF (GMP) et déjà utilisées dans le cadre de protocoles de recherche clinique. Espérons que ce sera le cas si une phagothérapie semble envisageable.

Si un besoin thérapeutique se présente, à condition qu'une spécialité ait obtenu une AMM, elle pourrait se voir accorder une RTU sous condition que le rapport bénéfice/risque soit présumé favorable. Cette condition n'est pas remplie pour les deux premiers produits de l'essai PhagoBurn. Mais ultérieurement les innombrables traitements déjà réalisés et décrits par le passé seront-ils un argument favorable pour une telle obtention ?

1.7.2. Phagothérapie avec un médicament de thérapie innovante

Les Instituts Pasteur de Paris et de Lyon, jusque dans les années 90 [12], préparaient des phages thérapeutiques à la demande, selon une procédure « sur mesure » [8]. Cette ancienne pratique ressemble à celle d'un MTI-PP qui est élaboré par la pharmacie d'un centre hospitalier agréé qui possède les qualifications techniques et structurelles requises.

La préparation de phages comme **MTI-PP** présenterait l'avantage d'une adaptation souple, personnalisée à des situations épidémiologiques particulières [7]. Les infections occasionnelles à bactéries opportunistes inhabituelles ou responsables d'épidémies locales ou régionales, insensibles aux spécialités pharmaceutiques « prêtes à l'emploi » pourraient bénéficier de ce cadre. Toutefois il faut remarquer que seuls les médicaments de thérapie génique et cellulaire sont actuellement autorisés. Si l'on se réfère aux transplantations du microbiote fécal, qui ont été initiées après avis d'un CSST (octobre 2013) cela sera peut-être envisageable pour la phagothérapie.

Les deux filières précédentes conduisent à deux types de médicaments [1], spécialité pharmaceutique (figée) ou MIT-PP (adaptable). Ces filières, qui ont été appelées par ailleurs « prêt à porter » ou « sur mesure » [8], peuvent-elles ou doivent-elles être développées conjointement ? Probablement, mais cela reste à évaluer en fonction du nombre d'indications, qui doit être suffisant pour être rentable pour une spécialité pharmaceutique. Les gammes d'hôtes des phages étant relativement étroites, il est probable que l'industrie ne s'intéressera qu'aux infections les plus fréquentes (à staphylocoque par exemple). D'un autre côté, malgré l'utilité des préparations adaptées à des situations individuelles ou géographiques particulières, leur usage sera restreint en nombre et probablement dans le temps.

1.7.3. Phagothérapie dans une procédure compassionnelle

Devant l'augmentation des impasses thérapeutiques et les souffrances qu'elles impliquent, certains avancent qu'il y a « urgence morale » de pouvoir disposer de la phagothérapie [11]. A défaut d'autre possibilité, pourrait-on recourir à un **traitement compassionnel** ?

Selon la déclaration d'Helsinki de l'Association Médicale Mondiale⁹ faite en 2013 au Brésil, un tel traitement peut être appliqué. Dans son alinéa 3, la déclaration de Genève faite par la même instance engage les médecins en ces termes : « *La santé de mon patient prévaut sur toutes les autres considérations* » tandis que le Code International d'Éthique Médicale déclare qu'un « *médecin doit agir dans le meilleur intérêt du patient lorsqu'il le soigne* ». Dans la déclaration d'Helsinki (alinéa 37) il est aussi question d'**interventions non avérées dans la pratique clinique** : « *Dans le cadre du traitement d'un patient, faute d'interventions avérées ou faute d'efficacité de ces interventions, le médecin, après avoir sollicité les conseils d'experts et avec le consentement éclairé du patient ou de son représentant légal, peut recourir à une intervention non avérée si, selon son appréciation professionnelle, elle offre une chance de sauver la vie, rétablir la santé ou alléger les souffrances du patient. Cette intervention devrait par la suite faire l'objet d'une recherche pour en évaluer la sécurité et l'efficacité. Dans tous les cas, les nouvelles informations doivent être enregistrées et, le cas échéant, rendues publiques* ».

Pour recourir à un traitement compassionnel, encore faudrait-il disposer d'un médicament convenablement préparé. Certains existeront dans notre pays quand ils seront agréés BPF ou dans le cadre des MIT ou MTI-PP, s'il est mis en place pour ce type de préparations. La phagothérapie, avec des produits médicamenteux qui existent dans certains pays d'Europe de l'Est (Pologne, Russie, Géorgie), a été pratiquée ponctuellement, à titre compassionnel, en France et en Belgique. Toutefois, il faut savoir que des produits importés doivent faire l'objet d'une demande préalable auprès du Ministère de la Santé, et que le traitement reste sous la responsabilité du médecin, en accord avec son patient.

1.7.4. Tourisme médical

Aujourd'hui en France et dans le monde, en l'absence de produits disponibles ou d'une prise en charge organisée, un nombre croissant de patients se rendent, par leurs propres moyens s'ils le peuvent, en Géorgie au centre de la phagothérapie (*Phage Therapy Center*) de Tbilissi. Pour répondre à la demande qui s'amplifie, des organisations se sont mises en place. Elles proposent de prendre en charge, les déplacements, le logement, les contacts médicaux sur place, voire d'organiser un programme culturel pour un « séjour thérapeutique », etc.¹⁰. Il n'est toutefois pas raisonnable d'encourager et de laisser se prolonger ce que l'on peut qualifier de **tourisme médical**.

⁸ <http://ansm.sante.fr/Decisions/Commissions-Groupes-de-travail-Comites-Creation-et-nomination-des-comites/Decision-DG-n-2016-11-du-13-01-2016-Creation-CSST-Phagothérapie>

Constitué de dix experts, ce CSST s'est réuni pour la première fois le 24 mars 2016.

⁹ <http://www.wma.net/fr/30publications/10politiques/b3/>

¹⁰ « **Se soigner en Géorgie** » est une agence géorgienne francophone agréée par le Ministère du Tourisme Géorgien et par l'Institut Eliava.

Actuellement la marge est donc très étroite, voire inexistante, pour utiliser la phagothérapie tant en France qu'en Europe. Pour autant il n'est pas interdit d'anticiper la façon de la mettre en pratique.

2. ORGANISATION

2.1. PARTICULARITÉS

Étant donné sa nature singulière, un médicament contenant un bactériophage ou plusieurs bactériophages (cocktail) est un **biomédicament**. Ses modalités d'utilisation clinique ne peuvent correspondre à celle d'un médicament chimiquement défini. Il faudra notamment prendre en compte qu'une fois administré à un patient le bactériophage spécifique se multipliera *in situ*. Il sera amplifié *in vivo* puis retournera dans l'environnement quand il aura éliminé sa bactérie cible. Ce n'est pas en soit directement dangereux, mais on ne sait pas s'il sera capable d'induire des phénomènes de résistances qui, à l'instar de ceux rencontrés avec l'utilisation des antibiotiques, pourrait rendre inefficace ce même biomédicament dans un délai difficile à prévoir. De plus, la multiplication locale en cours de traitement rend caduque les méthodes d'études habituellement utilisées pour surveiller et optimiser un traitement « classique ». Les MIT-PP seront toujours prescrits dans des cas spécifiques pour lesquels il faudra bien connaître la physiologie du couple bactériophage-bactérie qui conditionnera la posologie d'un traitement (voie d'administration, dose, rythme, durée, etc.). Par conséquent, il est nécessaire d'envisager une organisation nouvelle pour mettre en œuvre, développer et organiser la phagothérapie.

2.2. ÉTUDE DES PARAMÈTRES

La méthodologie particulière pour des études de type pharmacologique spécifiques reste à définir. En virologie, la valeur de la « multiplicité d'infection » (MOI pour *Multiplicity Of Infection*), rapport du nombre bactériophages/bactéries, conditionne le niveau d'efficacité de l'infection virale. C'est le paramètre le mieux connu qui est facilement maîtrisable *in vitro*, mais pour une efficacité optimale il sera difficile, sinon impossible, de l'appréhender précisément *in vivo*. La « *burst size* » c'est-à-dire le rendement d'un cycle infectieux (nombre de virions produits) dépend de nombreux paramètres [4]. La pharmacocinétique est difficile à appréhender car, si les bactériophages ne pénètrent pas dans les cellules humaines, on sait depuis très longtemps qu'ils se multiplient en présence de la bactérie cible, qu'ils sont capables de translocations intestinales et qu'ils peuvent diffuser dans les tissus. Compte tenu de tous ces paramètres, des essais cliniques seront nécessaires pour préciser et définir les modalités de prescription (doses, rythme) et de surveillance [6]. Sans doute faudra-t-il faire preuve d'imagination ou agir avec un minimum d'empirisme.

2.3 PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Plus encore que dans la mise en œuvre d'une antibiothérapie, il sera nécessaire de faire appel à une équipe pluridisciplinaire

(médecins infectiologues, biologistes, spécialistes d'organe) pour envisager un traitement par des bactériophages strictement adaptés au cas envisagé. Le prélèvement destiné à identifier l'espèce bactérienne responsable de l'infection plus que jamais doit être rigoureux, car la spécificité étroite des bactériophages demande que l'étiologie et le diagnostic bactériologique soient indiscutables. De plus, le ou les bactériophages devront être testés sur les souches identifiées pour être certain de l'activité lytique souhaitée, et éventuellement l'exalter par des passages successifs sur la ou les bactéries réputées pathogènes. Dans les conditions optimales d'efficacité il s'agira de mettre en œuvre une **médecine personnalisée ou individualisée** [2, 7] comme le recommandent les praticiens rompus à la phagothérapie opérationnelle.

2.4. STRUCTURES SPÉCIALISÉES

Les conditions de prise en charge demandent que l'organisation des soins soit exécutée par des acteurs entraînés, ayant acquis des connaissances et un savoir-faire en matière de phagothérapie. Cela commencera avec les microbiologistes qui assureront les prélèvements de qualité, les tests de lyse préalables et éventuellement la recherche d'une synergie phagothérapie-antibiothérapie. Les microbiologistes pourraient aussi éventuellement sélectionner les phages pourvus d'une activité anti-biofilm. Des centres dédiés spécialisés permettraient d'éviter, au moins dans sa période initiale, une utilisation non contrôlée.

2.5. SURVEILLANCE

Il a été déjà souligné qu'une surveillance étroite de l'impact de l'utilisation des bactériophages doit être envisagée tant sur le microbiote de l'individu traité que sur les écosystèmes microbiens environnementaux. Une coopération avec des spécialistes en coévolution est souhaitable pour l'étude de ces microsystèmes.

Enfin une phagothérapie organisée et maîtrisée devra être faite en concertation avec des structures médicales centralisées et élargies à des disciplines non strictement médicales (industrie agroalimentaire, élevage, agriculture, etc.). Plus encore, la stratégie « une seule santé » (ou *One Health*)¹¹, qui définit une approche intégrée, prône le renforcement de collaborations entre la santé humaine, la santé animale et la gestion de l'environnement.

CONCLUSION

Devant le constat d'une progression continue des résistances bactériennes aux antibiotiques et la raréfaction des nouvelles molécules, la phagothérapie apparaît comme une solution envisageable qui pourrait bouleverser notre façon de traiter les maladies infectieuses. Les considérations que nous venons de développer brièvement engagent à définir un nouveau paradigme [8] adapté à ce traitement. En premier lieu, de tels agents thérapeutiques nécessitent que soient développés

¹¹ http://www.diplomatie.gouv.fr/fr/IMG/pdf/Rapport_One_Health.pdf

des critères particuliers de production et d'utilisation. Dans la perspective d'un développement durable il serait judicieux d'appliquer la phagothérapie avec précaution dans une coopération multidisciplinaire réunissant des microbiologistes, écologistes, évolutionnistes, infectiologues, chirurgiens, etc.

S'il est improbable que la phagothérapie puisse se substituer à l'antibiothérapie, elle pourrait être une alternative voire un complément à celle-ci, utile dans la lutte contre les infections. Quoiqu'il en soit, les appels pressants pour sa réintroduction se font de plus en plus fréquents [5].

GLOSSAIRE DES ABRÉVIATIONS UTILISÉES

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
 ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation
 BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication de médicaments à usage humain
 CAS : Centre d'Analyse Stratégique
 CSST : Comités Scientifiques Spécialisés Temporaires
 FDA : *Food and Drug Administration*

GMP : *Good Manufacturing Practice*
 GRAS : *Generally Recognized as Safe*
 MOI : *Multiplicity Of Infection*
 MTI : Médicament de Thérapie Innovante
 MTI-PP : Médicament de Thérapie Innovante Préparé Ponctuellement
 RTU : Recommandation temporaire d'utilisation

Références

- De Vos D, Verbeke G, Ceulemans C, *et al.* Reintroducing phage therapy in modern medicine: the regulatory and intellectual property hurdles, [12]. In 'Phage Therapy: Current Research and Applications', Nova Science Ed, Norfolk (England) 2014, 289-309.
- Friman VP, Soanes-Brown D, Sierocinski P, *et al.* Pre-adapting parasitic phages to a pathogen leads to increased pathogen clearance and lowered resistance evolution with *Pseudomonas aeruginosa* cystic fibrosis bacterial isolates. *J Evol Biol.* 2016, **29**, 188-98.
- Henein A. What are the limitations on the wider therapeutic use of phage? *Bacteriophage.* 2013, **3**, e24872.
- Hyman P, Abedon ST. Practical methods for determining phage growth parameters. *Methods Mol Biol.* 2009, **501**, 175-202.
- Kutter E, Kuhl SJ, Abedon ST. Re-establishing a place for phage therapy in western medicine. *Future Microbiology.* 2015, **10**, 685-8.
- Parracho HM, Burrowes BH, Enright MC, *et al.* The role of regulated clinical trials in the development of bacteriophage therapeutics. *J Mol Genet Med.* 2012, **6**, 279-86.
- Pirnay JP, Blasdel BG, Bretaudeau L, *et al.* Quality and safety requirements for sustainable phage therapy products. *Pharm Res.* 2015, **32**, 2173-9.
- Pirnay JP, De Vos D, Verbeke G, *et al.* The phage therapy paradigm: « Prêt à Porter » or « Sur-mesure »? *Pharm Res.* 2011, **28**, 934-7.
- Sarhan WA, Azzazy HM. Phage approved in food, why not as a therapeutic? *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2015, **13**, 91-101.
- Teillant A, Reynaudi M. Les bactéries résistantes aux antibiotiques. <http://archives.strategie.gouv.fr/cas/content/bacteries-resistantes-antibiotiques-na299.html>
- Verbeke G, Huys I, Ceulemans C, *et al.* Bacteriophage therapy: Fast-forward to the past lessons identified from the advanced therapy regulation. *Burns.* 2016, **42**, 11-2.
- Verbeke G, Huys I, Pirnay JP, *et al.* Taking bacteriophage therapy seriously: a moral argument. *Biomed Res Int.* 2014, **2014**, 621316.
- Vieu J-F, Guillermet F, Minck R, *et al.* Données actuelles sur les applications thérapeutiques des bactériophages. *Bull Acad Natl Med.* 1979, **1**, 61-6.

BIOGRAPHIE

EDMOND NOCARD (1850-1903)
VÉTÉRINAIRE, DISCIPLE DE LA PREMIÈRE HEURE DE LOUIS PASTEUR

Gérard ORTH¹
Institut Pasteur, Paris
Académie des sciences

Résumé

Edmond Nocard (1850-1903) a fait de brillantes études à l'École vétérinaire d'Alfort, où sa carrière d'expérimentateur, de clinicien et d'enseignant s'est déroulée. Il a été formé aux méthodes de la microbiologie naissante dans le laboratoire de Louis Pasteur. Il a apporté à Pasteur ses connaissances en médecine vétérinaire et a été l'un de ses disciples les plus brillants et respectés. Nocard a fondé la microbiologie vétérinaire. Ses travaux sur les agents de diverses maladies contagieuses animales sont de très belles illustrations de la méthode pasteurienne. Ses recherches appliquées à la prophylaxie de deux maladies transmissibles à l'homme, la tuberculose et la morve, ont eu des conséquences importantes. Il a contribué au succès des travaux de Roux sur la sérothérapie de la diphtérie. Les nombreux hommages rendus à Edmond Nocard lors de sa mort, à l'âge de 53 ans, attestent de la grande portée de son œuvre et de sa notoriété.

Mots-Clés : École vétérinaire d'Alfort, Louis Pasteur, maladies animales contagieuses, *Nocardia*, mycoplasmes, prophylaxie, tuberculose, morve

EDMOND NOCARD (1850-1903):
A VETERINARIAN, EARLY DISCIPLE OF LOUIS PASTEUR

Abstract

After graduating from the veterinary school of Alfort, Edmond Nocard (1850-1903) had a brilliant career at Alfort as an experimenter, a clinician, and a teacher. Nocard was trained as a microbiologist at the Laboratory of Louis Pasteur. He brought to Pasteur his knowledge in veterinary medicine. He has been one of the most successful and respected disciples of Pasteur. Nocard founded the veterinary microbiology. His work on contagious animal diseases is a beautiful illustration of Pasteur's methods. His research applied to the prophylaxis of two diseases transmittable to humans, tuberculosis and glanders, as well as to hygiene, had important consequences. He was involved in the successful work of Roux on the serotherapy of diptheria. The numerous tributes paid to Edmond Nocard upon his death, at the age of 53 years, attest to the scope of his achievements and to his great fame.

Keywords: Veterinary school of Alfort, Louis Pasteur, animal contagious diseases, *Nocardia*, mycoplasmas, prophylaxis, tuberculosis, glanders

Edmond Nocard (1850-1903) (Fig. 1) est le disciple de Pasteur dont l'œuvre est le plus injustement méconnue de nos jours. Et pourtant ce vétérinaire, au départ clinicien et chirurgien, a été un pionnier de l'étude des maladies microbiennes animales, dont certaines transmissibles à l'homme. Il a fondé la microbiologie vétérinaire. Cet article est étayé par des articles et des ouvrages publiés par Nocard [15-27] et des témoignages de ses amis pasteurien Emile Roux [32, 33], Elie Metchnikoff [12], Louis Martin [11], de ses élèves Emmanuel Leclainche [10], Emile Nicolas [14], Camille Guérin [9], des éminents vétérinaires Jean-Baptiste Chauveau [6, 7], Gustave Barrier [3], Gaston Ramon [31], et du médecin Léon Binet [4]. Il a pour objet de rappeler les principales contributions de Nocard aux progrès de la

microbiologie et à l'application de cette science naissante à la prévention et à l'hygiène.

1. UN VÉTÉRINAIRE DISCIPLE DE LOUIS PASTEUR

Edmond Nocard est né le 29 janvier 1850 à Provins (Seine-et-Marne). Bachelier ès lettres à 17 ans, il a fait de brillantes études à l'École vétérinaire d'Alfort, où toute sa carrière s'est déroulée : chef du Service de clinique (1873), professeur de pathologie et de clinique chirurgicales (1878), professeur de pathologie des maladies contagieuses, police sanitaire et jurisprudence (1887), directeur de l'École de 1887 à 1891 [5, 10, 14]. Ses élèves ont témoigné de son don et de sa passion pour l'enseignement [10, 14]. Nocard a publié de nombreuses observations, décrit des

¹Département de Virologie, 25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15. gorth@pasteur.fr

protocoles opératoires, et manifesté très tôt un intérêt pour les maladies infectieuses et l'hygiène [10, 14, 16]. Un événement important a été sa rencontre avec Roux en 1876 : « *Les idées pastoriennes commençaient alors à agiter la médecine, et dans cette première entrevue nous parlâmes des maladies contagieuses des animaux* » [33]. Nocard et Roux, son cadet de trois ans, deviendront des amis très proches.

C'est grâce à Roux et à la recommandation de son maître alfortien Henri Bouley que Nocard a été admis dans le laboratoire de Louis Pasteur, rue d'Ulm, en 1881. « *J'étais entré, en 1878, au laboratoire de Pasteur ; j'y introduisis Nocard... Nocard y trouvait une méthode, une direction scientifique et des moyens de travail ; en retour, il apportait ses connaissances vétérinaires, son esprit prompt à comprendre, son activité et cet admirable sens critique qui fit bientôt de lui le conseiller indispensable* » [33]. Nocard a assisté aux expériences de vaccination anti-charbonneuse de Pouilly-le-Fort en 1881 [33]. Il a participé, avec Roux, Straus et Thuillier, à la mission chargée par Pasteur, en 1883, d'étudier en Egypte une épidémie de choléra, dont Thuillier fut la victime [31]. Il a installé une véritable annexe du laboratoire de Pasteur à Alfort, dans la cour des Forges, puis dans le Bâtiment des maladies contagieuses. Après avoir démissionné de ses fonctions de Directeur en 1891, il n'a pas accepté l'invitation de Roux à rejoindre l'Institut Pasteur [33]. Cependant, Nocard a été toute sa vie très proche de cet Institut. Il a fait partie du premier comité de rédaction des Annales de l'Institut Pasteur et a été membre de l'Assemblée de l'Institut Pasteur. Il a participé à la mise au point de la sérothérapie diphtérique par Roux [9, 11, 31]. Il figure avec Roux aux côtés de Pasteur dans la célèbre photo des pasteuriens prise en 1894 (Fig. 2). Un bâtiment de l'Institut Pasteur porte son nom. Il en est de même de l'ancien Bâtiment des maladies contagieuses d'Alfort, malheureusement à l'abandon aujourd'hui.

2. UN PIONNIER DE LA BACTÉRIOLOGIE

Nocard a abordé de nombreux aspects de la bactériologie et des maladies animales contagieuses [29]. La substance de ses travaux est contenue dans un ouvrage magistral, « *Les maladies microbiennes des animaux* », publié avec E. Leclainche en 1896, puis réédité en 1898 et 1903 [25]. Ses découvertes ont été publiées dans le Bulletin de la société centrale de médecine vétérinaire, le Recueil de médecine vétérinaire, les Comptes-Rendus de la Société de biologie et les Annales de l'Institut Pasteur. Un mémoire de Nocard et Roux sur la culture du bacille de la tuberculose paraît à côté d'une lettre de Monsieur Pasteur sur la rage dans le premier tome des Annales publié en 1887 [17]. Il précède des notes de Nocard sur la mammite contagieuse des vaches laitières (avec H. Mollereau) [18], la



Figure 1 : Portrait d'Edmond Nocard.
« *Un grand et solide garçon plein de naturel et d'aisance, dont la physionomie révélait le caractère* » (Émile Roux) [33].
(Crédit : photothèque de l'Institut Pasteur).

mammite gangréneuse des brebis laitières, et la récupération et l'augmentation de la virulence de la bactérie du charbon symptomatique (avec Roux). Suivront des mémoires de Nocard et Roux sur la vaccination des ruminants contre la rage par injections intraveineuses de virus rabique et sur le microbe de la péripneumonie bovine [26], ainsi que des notes de Nocard sur le farcin du boeuf [19] (Fig. 3), sur la lymphangite ulcéreuse du cheval [24], sur les relations existant entre les tuberculoses humaine et aviaire, et sur la piroplasmose canine.

Nocard, convaincu « *qu'un agent infectieux peut seul expliquer les épizooties de tétanos* », avait tenté, sans succès, de démontrer le caractère inoculable de la maladie, avant que Nicolaïer (1884) et Kitasato (1889) ne caractérisent son agent. Ses travaux ultérieurs ont établi l'efficacité d'une sérothérapie préventive chez le cheval [9, 22]. La contribution de Nocard et Roux à la culture du bacille de Koch représente un progrès substantiel. Le sérum solidifié par chauffage ne permettait qu'un isolement irrégulier et une croissance très lente du bacille tuberculeux. L'addition de peptone, de chlorure de sodium et de sucre a permis à Nocard de cultiver le bacille de la tuberculose aviaire [15]. L'adjonction de glycérine – un agent hygroscopique qui s'est révélé être un facteur de croissance – a rendu ce milieu très propice à la culture du bacille de Koch. « *Vers le dixième jour, la culture du bacille était plus marquée que celle qui se forme en un mois sur le sérum peptonisé* » [17]. Les travaux sur les bactéries responsables des mammites des vaches [18], du farcin du boeuf [19] (Fig. 3), de la lymphangite ulcéreuse du cheval [24] et de la péripneumonie bovine [26,



Figure 2 : Louis Pasteur entouré d'Emile Roux et d'Edmond Nocard en 1894.

Partie d'une photographie de Pasteur et de ses collaborateurs prise à l'Institut Pasteur. (Crédit : photothèque de l'Institut Pasteur).

27] constituent de très belles illustrations de la méthode pastorianne : observation du germe dans un prélèvement, culture du microbe à l'état pur, reproduction de la maladie par injection d'une culture à l'hôte naturel, déduction de mesures préventives ou curatives. L'agent du farcin du boeuf, dénommé *Nocardia farcinica* par Trevisan en 1889 est le prototype du genre *Nocardia* incluant les agents d'infections graves (nocardiose) chez des sujets immunodéprimés [19] (Fig. 3). D'autres bactéries ont porté le nom de Nocard : *Streptococcus agalactiae*, agent de la mammite enzootique bovine (streptocoque de Nocard et Mollereau) [18] et *Corynebacterium pseudotuberculosis*, agent de la lymphangite ulcéreuse du cheval (bacille de Preisz-Nocard) [24].

Le microbe de la péripneumonie bovine, une maladie alors très meurtrière, mérite une mention particulière. L'observation et la culture de son agent avaient échoué jusqu'alors [30]. Nocard et Roux ont montré que la culture de sérosité pulmonaire dans un bouillon contenu dans un sac de collodion inséré dans le péritoine d'un lapin permettait d'observer « une infinité de petits points réfringents et mobiles, d'une si grande ténuité qu'il est difficile, même après coloration, d'en déterminer exactement la forme », que des passages en série pouvaient être réalisés, que ce microbe formait « des colonies transparentes, d'une extrême petitesse » après culture sur un bouillon Martin gélosé additionné de serum animal, qu'il traversait des filtres qui retiennent les bactéries, et que la maladie était induite après injection de cultures à des bovins [26, 27]. Et de conclure : « La découverte de l'agent de la virulence péripneumonique... donne l'espoir de réussir également dans l'étude de tels autres virus dont le microbe est resté jusqu'à présent inconnu » [26]. Il s'agissait, en fait, de la culture du premier représentant des mycoplasmes (d'abord dénommés *pleuropneumonia-like organisms*), des petites bactéries dépourvues de paroi, dont l'agent de la péripneumonie bovine, *Mycoplasma mycoides*, est le prototype.

3. UN APÔTRE DE LA PROPHYLAXIE ET DE L'HYGIÈNE

Les règles de prophylaxie et d'hygiène que Nocard a déduites de ses travaux sur deux maladies transmissibles à l'homme, la tuberculose et la morve, ont eu des conséquences importantes en France [7, 10, 14, 25, 29]. À la fin du XIX^{ème} siècle, la tuberculose bovine était l'un des principaux fléaux de l'élevage et la tuberculose humaine causait 23% des décès à Paris. Après la démonstration de la transmissibilité de la tuberculose humaine à l'animal par Villemin, les travaux de Nocard sur les relations entre la tuberculose humaine et les tuberculoses animales l'ont amené à conclure que leurs agents n'étaient que des variants d'une même espèce, et à affirmer, avec Chauveau, l'identité de ces maladies [23]. La tuberculose bovine a ainsi été ajoutée à la liste des maladies contagieuses (décret du 28 juillet 1888). Pour Camille Guérin, son élève, ces découvertes ont inspiré les tentatives ultérieures de vaccination antituberculeuse [9]. Guérin recevra de Nocard la souche bovine de bacille tuberculeux à l'origine du BCG.

C'est en 1890 que Koch rapporte la présence de substances solubles dans les milieux de culture glycélinés du bacille

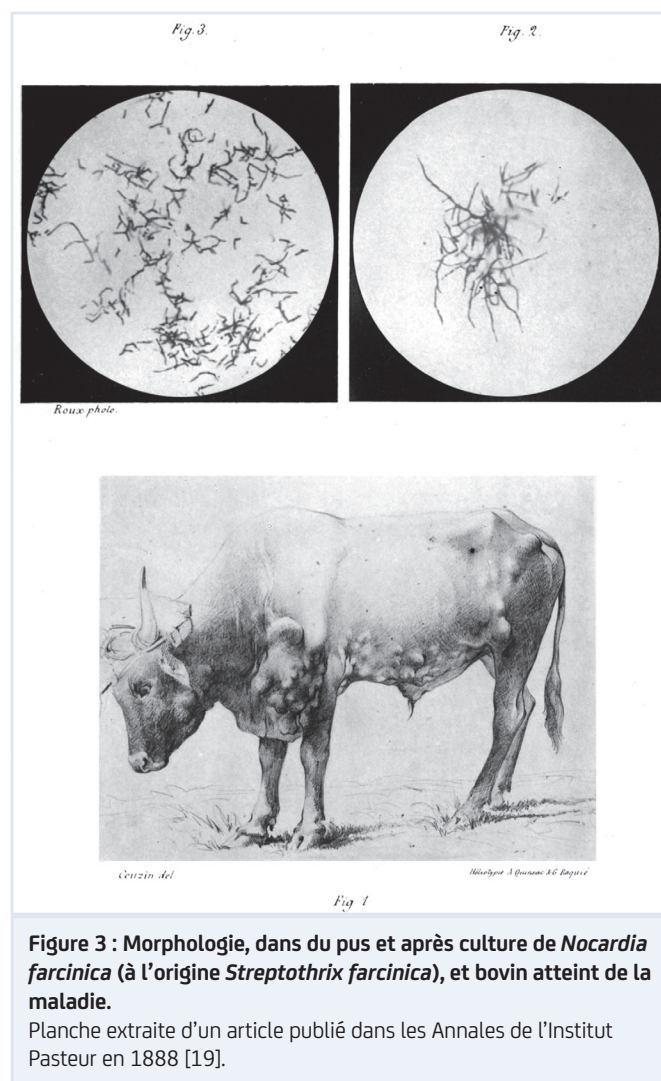


Figure 3 : Morphologie, dans du pus et après culture de *Nocardia farcinica* (à l'origine *Streptothrix farcinica*), et bovin atteint de la maladie.

Planche extraite d'un article publié dans les Annales de l'Institut Pasteur en 1888 [19].

tuberculeux (lymphe de Koch ou tuberculine), capables de prévenir et de guérir la tuberculose - deux propriétés qui se sont rapidement révélées illusoire - mais aussi de dénoncer la présence de la maladie. Après l'observation d'une réaction similaire chez les bovins tuberculeux (Guttman et Kölning, 1890), puis celle d'une réaction des chevaux morveux à un extrait de cultures du bacille de la morve, la malléine (Hellmann, 1891), Nocard a étudié les propriétés de préparations de tuberculine et de malléine produites par Roux. Il a conclu, dès 1891, que « la constatation d'une réaction nette à la tuberculine est univoque, l'animal est tuberculeux » [20]. Puis que « Les milliers d'observations recueillies en France chez les chevaux morveux prouvent que la constatation d'une réaction complète à la malléine est univoque, l'animal qui réagit est morveux » [21].

Les travaux de Nocard ont eu un impact sur la police sanitaire et l'hygiène grâce son action au sein de divers Comités et Conseils et à l'Académie de médecine, aux missions qu'il a effectuées, et à ses interventions dans des congrès internationaux. Son livre « *Les tuberculoses animales. Leurs rapports avec la tuberculose humaine* » résume ses travaux et ses combats [23]. Nocard a prôné inlassablement l'introduction de l'usage de la tuberculine dans la législation sanitaire : « *L'emploi raisonné de*

la tuberculine, en dénonçant tous les animaux malades, dès le début de l'infection, permettra de les isoler et de maintenir les animaux sains à l'abri de tout danger de contamination » [23]. Cet usage sera malheureusement limité aux seuls bovins venant de l'étranger, à l'exclusion des animaux de boucherie (décret du 14 mars 1896). Dès 1885, ses travaux sur la virulence de produits provenant d'animaux tuberculeux ont amené Nocard à recommander de faire bouillir ou de pasteuriser le lait. Et il a « réussi à faire afficher dans tous les omnibus et les tramways de Paris cette courte phrase : « il est interdit de cracher sur le parquet » [23].

De même, les règles édictées par Nocard ont conduit à supprimer ou isoler les animaux morveux. Et de conclure en 1898 : « Non seulement nombre de foyers ont été découverts et éteints, mais la morve a été définitivement chassée d'exploitations importantes dans lesquelles elle sévissait en permanence, en dépit de tous les efforts » (Les maladies microbiennes des animaux, deuxième édition).

4. HOMMAGES À NOCARD, APRÈS SA MORT PRÉMATURÉE

Nocard est décédé le 2 août 1903, à l'âge de 53 ans, « à la fleur de son talent » [1], « terrassé d'un coup, à la veille de produire des travaux plus importants encore que ceux qu'il avait déjà faits » [32], après une vie toute consacrée au travail [10]. Depuis 1901, il dirigeait à Alfort, avec Roux, un laboratoire nouvellement construit qui permettait l'isolement des animaux et l'étude de la fièvre aphteuse et des maladies épizootiques. Il ne pourra mener à bien des travaux que son élève Henri Vallée poursuivra [10].

Les obsèques de Nocard ont eu lieu en présence d'une multitude de personnes, dont Behring et Ehrlich [2]. De nombreux hommages nationaux et internationaux lui ont été rendus. Citons ceux de l'éditeur du Journal of Hygiene : « La mort prématurée

du Professeur Nocard (l'un des plus éminents disciples de Louis Pasteur) est un coup sévère porté à la science médicale du monde entier » [13], du directeur de l'École d'Alfort, Barrier : « Depuis de nombreuses années, en France et à l'étranger, le professeur Nocard personnifiait l'École d'Alfort » [3], et de ses amis pasteurien, Roux : « Nocard était un pastorien de la première heure [32] ». « Il tenait (à l'Institut Pasteur) une place à part à cause de l'admiration que nous avions pour ses travaux, de la reconnaissance que nous inspiraient ses services » [33], et Metchnikoff : « La France perd, en Nocard, l'un de ses fils les plus méritants, la science l'un de ses piliers, la vérité un apôtre, et ceux qui l'ont connu un ami inoubliable » [12].

CONCLUSIONS

Edmond Nocard a été l'un des lieutenants les plus respectés de Pasteur et ses travaux lui ont valu, de son vivant, une grande reconnaissance internationale [13, 28]. Son œuvre a résisté à l'épreuve du temps, témoignant d'une intelligence vive, d'un talent d'expérimentateur hors du commun, d'un labeur infatigable, d'un sens critique aigu, et d'un impérieux désir de convaincre [9, 10, 33]. Nocard a été un pionnier de la microbiologie et a fondé la microbiologie vétérinaire. Il a été animé d'un souci constant de mettre les progrès de la science au service de la santé publique, l'agriculture, la médecine et l'hygiène. L'œuvre de Nocard témoigne des vertus de la pathologie comparée et de l'unicité de la médecine [4], une évidence redécouverte sous le nom de « One health » au cours des dernières années. Devant le danger que représentent aujourd'hui les zoonoses pour l'homme, comment ne pas citer l'hommage (vraisemblablement dû à Émile Duclaux) rendu dans les Annales de l'Institut Pasteur, après le décès d'Edmond Nocard : « Pour ceux qui connaissent l'homme et l'ont vu à l'œuvre... combien de fois n'auront-ils pas à se dire : Ah! Si Nocard était encore là ? » [1].

Références

1. Anonyme. Edmond Nocard. *Ann Inst Pasteur*. 1903, **17**, 521-22.
2. Anonyme. Le Professeur Nocard. *Rec Méd Vét*. 1903, **10**, 497-502.
3. Barrier G. In : 'Le Professeur Nocard. Discours prononcés à l'occasion de ses obsèques'. *Rec Méd Vét*. 1903, **10**, 510-14.
4. Binet L. Discours prononcé à l'occasion de l'inauguration d'une plaque commémorative sur la maison natale de Nocard à Provins. *Bulletin de l'Association des anciens élèves et amis d'Alfort*. 1935, **2**, 18-20.
5. Blancou J. Esquisse biographique d'Edmond Nocard (1850-1903). *Bull Soc fr Hist Méd Sci vét*. 2003, **2**, 91-99.
6. Chauveau JB. In : 'Le Professeur Nocard. Discours prononcés à l'occasion de ses obsèques'. *Rec Méd Vét*. 1903, **10**, 502-05.
7. Chauveau JB. In : 'Edmond Nocard 1850-1903. Discours prononcés à la cérémonie d'inauguration du monument élevé à sa mémoire'. Masson Ed Paris, 1906, pp 5-10.
8. Bové JM. The one-hundredth anniversary of the first culture of a mollicute, the contagious bovine peripneumonia microbe, by Nocard and Roux, with the collaboration of Borrel, Salimbeni, and Dujardin-Baumetz. *Res Microbiol*. 1999, **150**, 239-45.
9. Guérin C. Edmond Nocard, quel nom, quelle gloire ! Discours manuscrit déposé aux archives de l'Institut Pasteur.
10. Leclainche E. In : 'Edmond Nocard 1850-1903. Discours prononcés à la cérémonie d'inauguration du monument élevé à sa mémoire'. Masson Ed Paris, 1906, pp 19-40.
11. Martin L. Discours prononcé à l'occasion de l'inauguration d'une plaque commémorative sur la maison natale de Nocard à Provins. *Bulletin de l'Association des anciens élèves et amis d'Alfort*. 1935, **2**, 20-24.
12. Metchnikoff E. Edmund Nocard. Ein Nekrolog. *Dtsch Med Wochenschr*. 1903, **39**, 712.
13. Nahall GHF. In memoriam. Edmond Nocard. *J Hyg*. 1903, **3**, 517-22.
14. Nicolas E. Discours prononcé à l'occasion de l'inauguration d'une plaque commémorative sur la maison natale de Nocard à Provins. *Bulletin de l'Association des anciens élèves et amis d'Alfort*. 1935, **2**, 25-41.
15. Nocard E. Recherches expérimentales sur la tuberculose des oiseaux ; culture du bacille. *C R Soc Biol*. 1885, **37**, 601-04.
16. Nocard, EIE. Exposé des titres et travaux scientifiques. Parent et Davy Ed, Paris 1886, 26 pages.
17. Nocard E, Roux E. Sur la culture du bacille de la tuberculose. *Ann Inst Pasteur*. 1887, **1**, 19-29.
18. Nocard E, Mollereau H. Sur une mammite contagieuse des vaches laitières. *Ann Inst Pasteur*. 1887, **1**, 109-26.
19. Nocard E. Note sur la maladie des boeufs de la Guadeloupe connue sous le nom de farcin. *Ann Inst Pasteur*. 1888, **2**, 293-304.
20. Nocard E. La tuberculine. Nouveaux faits prouvant sa haute valeur diagnostique. Applications à la prophylaxie de la tuberculose bovine. *Bull Soc Cent Méd Vét*. 1892, **46**, 329-46.
21. Nocard E. Application de la malléine au diagnostic de la morve latente. *Bull Soc Cent Méd Vét*. 1892, **46**, 209-17.
22. Nocard E. Sur la sérothérapie du tétanos en vétérinaire. *Bull Soc Cent Méd Vét*. 1894, **48**, 723-29.
23. Nocard E. Les tuberculoses animales. Leurs rapports avec la tuberculose humaine. Masson Ed, Paris 1895, 208 pages.
24. Nocard E. Sur une lymphangite ulcéreuse simulant le farcin morveux chez le cheval. *Ann Inst Pasteur*. 1896, **10**, 609-29.
25. Nocard E, Leclainche E. Les maladies microbiennes des animaux. Masson Ed, Paris 1896, 956 pages.
26. Nocard E, Roux E, avec la collaboration de MM. Borrel, Salimbeni et Dujardin-Baumetz. Le microbe de la péripneumonie. *Ann Inst Pasteur*. 1898, **12**, 240-62.
27. Nocard E, Roux E, Dujardin-Baumetz. Études sur la péripneumonie. *Bull Soc Cent Méd Vét*. 1899, **52**, 430-46.
28. Nolen RS. Legends in Veterinary Medicine. Pasteur's veterinary disciple pioneered the field of bacteriology. *JAVMA*, 2011, **238**, 268.
29. Orth G, Guénet JL. L'œuvre scientifique d'Edmond Nocard (1850-1903). *Bull Soc fr Hist Méd Sci vét*. 2003, **2**, 100-10.
30. Pasteur L. Note sur la péripneumonie des bêtes à cornes. *Rec Med Vet*. 1882, **52**, 1215-23.
31. Ramon G. Nocard vétérinaire et pastorien de la première heure. *Cahiers Méd Vét*. 1960, **29**, 65-93.
32. Roux E. In : 'Le Professeur Nocard. Discours prononcés à l'occasion de ses obsèques'. *Rec Méd Vét*. 1903, **10**, 531-32.
33. Roux E. In : 'Edmond Nocard 1850-1903. Discours prononcés à la cérémonie d'inauguration du monument élevé à sa mémoire'. Masson Ed Paris, 1906, pp 41-49.

VIE DE L'ASSOCIATION

Assemblée générale 2016

- Notre Assemblée générale annuelle se tiendra le **vendredi 27 mai 2016 après-midi** à l'Institut Pasteur, à l'issue de laquelle deux conférences nous seront proposées :
- « **Le ver de Guinée : une éradication laborieuse mais imminente** »
par le **Docteur Jean-Philippe CHIPPAUX**,
représentant de l'Institut de Recherche et Développement (IRD) au Bénin, Ghana et Togo
 - « **Soigner l'humain** » : **Modalités et paradoxes de la prise en charge de personnes vulnérables**
par le **Docteur Denis MECHALI**,
Infectiologue au Centre Hospitalier de Saint-Denis.

Comme chaque année, l'Assemblée générale sera suivie d'un dîner. En préambule à la journée du 27 mai, les responsables de la Commission des Activités culturelles nous invitent à participer, le **jeudi 26 mai 2016 (matin)**, à la **visite de la très belle exposition « Jardins d'Orient, de l'Alhambra au Taj Mahal »**, à l'Institut du Monde Arabe.

Inscription obligatoire au Secrétariat de l'AAEIP.
Programme complémentaire sur le site web : www.aaeip.fr

1. VIE DES COMMISSIONS

1.1. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 14 janvier 2016, nous avons le plaisir d'accueillir, comme membres titulaires :

- Mme **Sarah BONNET**, Docteur ès Sciences, Directeur de Recherche à l'INRA, cours « Entomologie médicale » (1996), stages - DEA, Doctorat et post-doctorat - (1994-2004), dans le département de Parasitologie de l'Institut Pasteur
- Mme **Diane Claudine GERVAIS**, Docteur en Médecine, Professeur de Physiologie sanguine à la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de l'Université de Port-au-Prince (Haïti) et Médecin interniste à l'Hôpital Bernard Mevs de Port-au-Prince, cours IP : « Sécurité transfusionnelle infectieuse et maîtrise du risque » (2014)
- Mme **Géraldine SCHLECHT-LOUF**, Docteur ès Sciences, Maître de Conférence à l'Université Paris-Sud, stage - DEA + Doctorat - (2000-2004) dans le Département d'Immunologie de l'Institut Pasteur.

1.2. ACTIVITÉS CULTURELLES

1.2.1. Programme

- La visite de l'exposition 'L'art et l'enfant', est prévue le jeudi 12 mai (matin), au musée Marmottan-Monet. « Humble dans les tableaux des frères Le Nain, espiègle chez Chardin, héroïque en Gavroche, la figure de l'enfant écrit une autre histoire de l'art présentée dans cette exposition ». Inscription obligatoire au Secrétariat : vchoisy@pasteur.fr ou au 01 45 68 81 65.
- De décembre 2015 à avril 2016, nous avons visité : la Sorbonne, les musées Pasteur, Rodin, Nissim de Camondo, le musée gourmand du Chocolat et les expositions « *Valadon, Utrillo, Utter* » (musée de Montmartre), « Normandie, l'atelier

des peintres » (musée Jacquemart-André) et « *Chefs-d'œuvre des musées de Budapest*. Dürer, Raphaël, Greco, Kokoschka » (musée du Luxembourg).

- Ont été aussi proposées :
 - la visite des 'Réserves du Musée des Arts et Métiers' (Saint-Denis), une 'Balade en petit train pour un circuit bohème' à travers le Quartier Latin,
 - et des représentations, au Théâtre Saint Georges : '*L'envers du décor*', et au Théâtre de Paris : '*Les Faux British*', puis '*Maris et Femmes*' (d'après Woody Allen).

1.2.2. Voyage en Sicile (du 12 au 21 septembre 2015)

Le compte-rendu (par *Michel Bernadac*) de ce voyage remarquable est disponible sur le site www.aaeip.fr.

1.2.3. Visite du Musée Rodin (21 janvier 2016)

Odile Jullien, notre conférencière, nous accueille dans le jardin ensoleillé de l'Hôtel Biron. Cet ancien hôtel particulier, achevé en 1732, est un joyau de l'architecture rocaille parisienne. Rodin en fit sa demeure à partir de 1908 et le choisit lui-même pour présenter ses œuvres. Actuellement, sont exposées sur deux étages, de nombreuses sculptures d'Auguste Rodin, de Camille Claudel, mais également des peintures, sculptures, et des œuvres d'art antiques issues des collections personnelles du sculpteur.

- Dès franchi le seuil de ce magnifique bâtiment, nous sommes immergés dans le monde de la sculpture. **Au rez-de-chaussée**, une salle reconstitue l'hôtel Biron du temps de Rodin. **À l'étage**, le parcours devient thématique. La première salle évoque la présence de Rodin à l'hôtel Biron. Le paravent au décor végétal renvoie aux séances de pose des modèles
- Nous entrons ensuite dans la **dimension (a) esthétique ou (b) historique** de son œuvre :

(a) Dans la salle symboliste, **La Main de Dieu** (ou La Création) est aussi celle du sculpteur malaxant la glaise pour en faire naître ses personnages. Dans **La Cathédrale**, Rodin réunit deux mains droites, qu'il isole, à l'instar des fragments de sa collection d'antiques, pour leur donner une forme autonome (Fig. 1). Suivent les salles sur l'assemblage, la fragmentation, l'agrandissement. Nous sommes ainsi amenés à découvrir le processus créatif de l'artiste. Dans ce but, de nombreuses pièces en plâtre, qui illustrent la genèse de son œuvre, ont été restaurées et sorties des réserves¹. Rodin est un saisisseur d'âmes. « Toute son œuvre est l'histoire de l'âme désespérée, crispée pour s'évader du corps et choisissant, pour s'en évader la seule route que le corps lui offre : l'amour physique »².

(b) La suite de la visite évoque la première exposition de Rodin en France, dans un pavillon spécialement construit à cet effet place de l'Alma, en 1900, en marge de l'Exposition universelle. Ce pavillon de l'Alma sera démonté puis reconstruit à Meudon sur le terrain de la Villa des Brillants. Il devient un atelier et un lieu où Rodin montre ses œuvres à ses invités³.

- Une des salles du musée est consacrée à **Camille Claudel**, avec quatre œuvres majeures **Vertumne et Pomone**, les deux versions de **L'Âge mûr et Clotho**, offertes au musée par Paul Claudel⁴. Dans un des salons ovales (Rodin et l'Antique), plus de cent fragments antiques sont accrochés au mur, reflétant sa passion pour les œuvres antiques, et entourent **l'Homme qui marche** (Fig. 2).
- **Dans le jardin à la française**, on peut admirer de nombreuses sculptures et deux ensembles monumentaux prestigieux :
 - a) Dans **Les bourgeois de Calais**, Rodin saisit l'instant du départ. « Il vit comment ces hommes se mirent en route... Chacun d'entre eux vivait cette dernière heure à sa manière, la souffrait avec son corps, qui tenait à la vie »⁵.
 - b) **La Porte de l'Enfer** est un groupe de sculptures (6,35 m x 4 m), qui constitua le plus important travail de sa vie et d'où furent extraites pendant plus de 30 ans ses remarquables statues individuelles, dont le célèbre **Penseur**.

Paulette DUC-GOIRAN

2. LE CARNET DE L'AAEIP

2.1. CATHERINE GOUJON REÇOIT LA LÉGION D'HONNEUR

Le 2 décembre 2015, dans la prestigieuse salle des Actes de l'Institut Pasteur, notre collègue, le Docteur Catherine GOUJON, fidèle membre de notre Association (cours d'Immuno-Hématologie et Immunopathologie médicale 1980, et Épidémiologie des Maladies transmissibles 1981), a été promue au grade de Chevalier dans l'Ordre de la Légion d'honneur.



Figure 1 : La cathédrale (1908).
Sculpture en pierre.
(<http://www.musee-rodin.fr/fr/collections/sculptures>)



Figure 2 : L'Homme qui marche (1907).
Grand modèle, plâtre patiné.
Paris, musée Rodin. © Musée Rodin (photo Adam Rzepka)

L'insigne lui a été remis par le directeur général, Christian Bréchet, devant une nombreuse assemblée.

Cette récompense couronne une carrière exemplaire entièrement consacrée à la vaccinologie. Médecin vaccinateur agréée par la ville de Paris en 1978, elle intègre l'Institut Pasteur dès 1979 où elle devient rapidement chef du Service des vaccinations et conseils aux voyageurs, à l'Hôpital, puis au Centre médical. Nommée expert référent sur ces sujets depuis 2003, elle est également chargée de la coordination de la communication médicale à l'Institut Pasteur.

À ces activités, il faut ajouter son implication, toujours très appréciée, dans plusieurs sociétés savantes et associations. En particulier, elle est présidente du Comité d'Informations Médicales du Ministère des Affaires étrangères ou CIMED, vice-présidente de la Société de Médecine des Voyages et trésorière de la Société de pathologie exotique.

Je me fais le porte-parole de tous les membres de notre Association pour adresser à Catherine, avec notre amitié, nos plus chaleureuses félicitations.

Pierre SALIOU

¹ <http://www.musee-rodin.fr/fr/le-musee-rodin/2015-le-nouveau-musee/le-nouveau-parcours#sthash.3WqDHxOn.dpuf>

² L'œuvre de Rodin, de Camille Mauclair, 1900.

³ <http://www.musee-rodin.fr/fr/ressources/chronologie-dauguste-rodin/un-tournant-decisif#sthash.rles2ILZ.dpuf>

⁴ <http://www.musee-rodin.fr/fr/le-musee-rodin/2015-le-nouveau-musee/le-nouveau-parcours#sthash.cFrXG4HU.dpuf>

⁵ Auguste Rodin, de Rainer Marie Rilke, 1903.

2.2. ILS NOUS ONT QUITTÉS

- Monsieur le Docteur **Marc MEYRUEY**, décédé le 21 janvier 2016 (cours Microbiologie, Immunologie générale et Sérologie 1964),
- Madame **Cécile VACHER**, décédée le 3 décembre 2015 (cours Mycologie 1953). Madame Vacher était veuve de l'ancien Président de l'AAEIP, Bernard Vacher.
- Monsieur le Professeur **Michel VERON**, décédé le 29 janvier 2016, avait été l'adjoint du Professeur Michel Piéchaud pour l'enseignement du cours de Microbiologie de l'Institut Pasteur, de 1956 à 1968.
- Monsieur le Médecin Général **Edouard R. BRYGOO**.

Le Professeur Edouard Raoul Brygoo nous a quittés le 8 février 2016, à l'âge de 95 ans.

Fidèle adhérent de notre Association depuis sa création et lecteur assidu du Bulletin, il avait suivi le Grand Cours (Microbiologie et Sérologie) en 1953-1954.

Sa très riche carrière est rappelée ci-dessous par ses collègues du Muséum national d'Histoire naturelle où il travailla de 1977 à pratiquement la fin de sa vie.

Edouard Brygoo, né le 22 avril 1922 à Lille, mort le 8 février 2016 à Paris. Médecin militaire, biologiste, naturaliste.

Edouard Brygoo eut une enfance nomade puisqu'il suivit les affectations de son 'militaire de père', en France et à l'étranger (Brésil, Liban). Il passa son baccalauréat en 1937 et le certificat PCM (Physique-Chimie-Biologie) en 1938. Il suivit alors des études de médecine à Rochefort, Bordeaux et Montpellier, études interrompues pendant la seconde guerre mondiale, où il fut mobilisé de 1943 à 1945 dans la campagne autrichienne pour remplir les fonctions de médecin, et où il fut l'un des premiers à pénétrer dans le camp de Mauthausen à sa libération. Il passa finalement son doctorat en médecine en 1945, avec une thèse sur les Insectes comestibles. Il suivit alors une carrière de médecin militaire. Il travailla d'abord au Cameroun, de 1946 à 1948. En 1949, il entra à l'Institut Pasteur de Paris, puis en 1950 au centre de recherches de l'Institut Pasteur à Saïgon. Lors de son séjour au Vietnam, il fut affecté au « front de la peste ». En 1953, il revint à l'Institut Pasteur de Paris, puis il fut nommé chef de laboratoire de pathologie exotique à la Faculté de Médecine de Montpellier. En 1954, il fut affecté comme sous-directeur à l'Institut Pasteur de Tananarive, dont il fut ensuite directeur de 1964 à 1972. En 1972, il obtint le grade de médecin-général, et travailla comme médecin-chef à l'hôpital Girard et Robic de Tananarive. E. Brygoo revint en France en 1975, adjoint au

directeur du département de recherches outre-mer de l'Institut Pasteur. À sa retraite de médecin-général, il fut sollicité par ses pairs zoologistes du Muséum national d'Histoire naturelle et, en 1977, il fut nommé dans cette institution professeur titulaire de zoologie, au laboratoire de zoologie, Reptiles et Amphibiens (séparé du Laboratoire d'Ichtyologie depuis 1975), qu'il dirigea jusqu'en 1989.

Les travaux de recherche d'E. Brygoo ont porté, à partir des années 1950, sur l'épidémiologie des maladies tropicales et la parasitologie, notamment l'étude des nématodes. Par le biais des parasites des Caméléons, il en vint à s'intéresser à la systématique de ce groupe. En 1965, peu après sa nomination comme directeur, il fonda à l'Institut Pasteur de Madagascar un laboratoire de Zoologie, qui attira des herpétologistes comme Charles Blanc, Simone Vuillemin, Georges Pasteur et surtout Charles Domergue, avec lequel s'établit une longue collaboration. Tous travaillaient sur le terrain et collectaient des spécimens. Leurs publications augmentèrent considérablement notre connaissance de la faune herpétologique malgache, notamment à travers la description de dizaines de nouvelles espèces et sous-espèces. Dès sa nomination au Muséum, E. Brygoo reprit ses études sur les Caméléons, puis il élargit ses recherches à d'autres groupes de Sauriens, réalisant pour chaque famille des catalogues des types présents dans les collections du Muséum. En même temps, il se consacra aux tâches administratives, en tant qu'assesseur (de 1980 à 1985) du Directeur du Muséum, Jean Dorst. Edouard Brygoo retourna une seule fois à Madagascar, en 1984, pour établir un protocole de protection des tortues marines. Enfin retraité, il n'arrêta pas ses activités de recherche. Il se consacra alors à la rédaction de milliers de notices biographiques et bibliographiques sur les nombreuses personnes ayant œuvré peu ou prou pour le Muséum, depuis la création de son ancêtre, le Jardin du Roi⁶. Ce travail a donné lieu à la publication d'un riche ouvrage⁷, et ensuite à la rédaction de notices inédites, déposées dans les archives de la Bibliothèque centrale du Muséum où elles constituent une source d'information très utile pour les historiens des sciences. Ne pouvant plus s'y rendre par ses propres moyens, il faisait encore récemment remettre ses dernières fiches à cette bibliothèque.

Roger BOUR⁸, Alain DUBOIS⁹ et Annemarie OHLER¹⁰

11 février 2016

Nous adressons à leurs familles l'expression de notre sympathie et de nos sincères condoléances, ainsi que l'assurance de toujours trouver, auprès de l'AAEIP, un accueil très chaleureux.

⁶ NDLR : Jardin des Plantes médicinales du Roi, créé en 1635 par le médecin de Louis XIII.

⁷ NDLR : Du Jardin au Muséum en 516 biographies, par Philippe Jausaud et Edouard Raoul Brygoo. Ed. Muséum d'Histoire Naturelle (2004). Cf. analyse par Jacques Detrait, *Bull. AAEIP* 2005, **184**, 47, p. 145.

⁸ Roger Bour a été Maître de conférences, puis Attaché honoraire du Muséum national d'Histoire naturelle.

⁹ Alain Dubois est Professeur du Muséum, où il a succédé au Professeur Brygoo à la direction du laboratoire d'Herpétologie.

¹⁰ Annemarie Ohler est professeur à l'Institut de Systématique, Évolution, Biodiversité au Muséum national d'Histoire naturelle.

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

1. ENSEIGNEMENT ET FORMATION

- **Atelier : Introduction aux relations entre science et société.** Ce cours a pour vocation d'éclairer les évolutions récentes des relations entre science et société. ([Programme préliminaire du cours 2016](#) : BIP 18/12/2015)
- **Education Newsletter 4 : l'Institut Pasteur (IP), leader de l'enseignement et de la formation à l'échelle internationale.** S'ouvrir au monde... Présent dans 26 pays sur les cinq continents, l'IP est un acteur incontournable de la recherche, mais également de l'enseignement, au niveau mondial. Le récent symposium qu'a tenu le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) a démontré l'importance de l'enseignement au sein du réseau (BIP 18/12/2015).
- **Déploiement de la solution de visioconférence Vidyo.** Dans le cadre du projet Communications Unifiées, la solution de visioconférence Vidyo est en cours de déploiement sur le campus (BIP 18/12/2015).

2. RECHERCHE ET PARTENARIAT

- **Découverte de la cause génétique et du mécanisme de surdités liées au bruit.** Des chercheurs de l'IP, de l'Inserm, du Collège de France, de l'université Pierre et Marie Curie et de l'Université d'Auvergne ont découvert la fonction de la **pejvakine**, une molécule essentielle au système auditif. Son absence serait responsable des surdités liées au bruit, une des causes les plus fréquentes de surdité (*Revue Cell*) (BIP 06/11/2015).
- **Dengue : les sujets asymptomatiques transmettent le virus aux moustiques.** Des chercheurs de l'IP du Cambodge, de l'IP-Paris et du CNRS apportent la preuve que les personnes infectées par le virus de la dengue, mais ne présentant aucun signe clinique, peuvent infecter les moustiques qui les piquent. Ces résultats remettent en cause un dogme de l'épidémiologie de la dengue. [En savoir plus](#).
- **La flore intestinale en renfort de l'immunothérapie en cancérologie.** Le rôle capital de la flore intestinale dans le succès d'une immunothérapie vient d'être dévoilé dans une étude parue dans la revue *Science*. ([En savoir plus](#) : BIP 13/11/2015).
- **Sepsis : une thérapie cellulaire pour réparer les séquelles musculaires.** Des chercheurs de l'IP, de l'université Paris-Descartes, du Centre hospitalier Sainte-Anne et du CNRS publient dans *Nature Communications* une étude dévoilant les atteintes musculaires sévères provoquées par le sepsis. Ils proposent une approche thérapeutique fondée sur la greffe de cellules souches mésenchymateuses. [En savoir plus](#).
- **Le mécanisme d'un candidat vaccin anti-sida filmé *in vivo*.** Grâce à une technologie innovante, des chercheurs de l'IP et de l'Inserm ont filmé *in vivo* le déclenchement de la réponse immunitaire par un candidat vaccin anti-sida développé par l'Institut de Recherche Vaccinale et l'ANRS, *Nature Medicine*, déc 2015 (BIP 08/01/2016).
- **Tuberculose : découverte d'une étape critique de l'évolution du bacille vers la pathogénicité.** C'est la disparition d'un glycolipide de la paroi bactérienne qui aurait augmenté la virulence des bacilles de la tuberculose chez l'Homme. Des chercheurs du CNRS, de l'IP et de l'université Toulouse III - Paul Sabatier ont montré que cette disparition a entraîné une modification des propriétés de surface de *Mycobacterium tuberculosis*, favorisant son agrégation en « corde », et augmentant sa pathogénicité ([En savoir plus](#) : BIP 29/01/2016).
- **Listeria : des souches hypervirulentes à tropisme cérébral et placentaire.** Des chercheurs de l'IP, de l'Inserm, du CNRS et de l'université Paris Descartes - Sorbonne ont publié dans *Nature Genetics* une étude menée sur près de 7000 souches de *Listeria monocytogenes*. Ce travail a permis de découvrir par une analyse génomique comparative de nouveaux facteurs de virulence dont l'implication dans les formes cérébrales et fœto-placentaires de listériose a été démontrée expérimentalement (BIP 05/01/2016).
- **Comment la bactérie responsable de la légionellose détourne-t-elle la machinerie cellulaire à son avantage ?** Lors de l'analyse de son génome, l'équipe de Carmen Buchrieser, responsable de l'unité de Biologie des bactéries intracellulaires (IP / CNRS), a identifié des gènes codant des protéines pouvant participer à l'infection de cellules humaines (BIP 05/01/2016).
- **Les gènes néandertaliens à l'origine de la stimulation immunitaire et des allergies des Hommes modernes.** Lorsque les Hommes modernes et les Hommes de Néandertal se sont rencontrés et croisés, leur mélange a introduit des variations génétiques qui ont renforcé leur capacité de défense anti-infectieuse et peut-être prédisposé certains sujets aux allergies ([En savoir plus](#) : BIP 22/01/2016).
- **L'habitat et le mode de vie influencent notre épigénome.** Grâce à l'étude génomique des populations de chasseurs-cueilleurs Pygmées et d'agriculteurs Bantous d'Afrique centrale, des chercheurs de l'IP et du CNRS ont montré que notre habitat et notre mode de vie peuvent influencer notre épigénome ([En savoir plus](#) : BIP 04/12/2015)
- **Le Centre hospitalier Sainte-Anne devient «affiliated hospital» de l'IP.** Celui-ci est destiné à renforcer les interactions entre les deux institutions dans les domaines de la recherche, de la formation, de l'enseignement et de l'animation scientifique ([En savoir plus](#) : BIP 27/11/2015).

3. GOUVERNANCE

- **L'unité Bioinformatique évolutive**, créée en 2014 au sein du Centre Bioinformatique, Biostatistiques, Biologie Intégrative, est rattachée au département Génomes et génétique et est dirigée par **Olivier Gascuel**, directeur de recherche au CNRS (BIP 06/11/2015).
- **Création du Groupe à 5 ans Chromatine et Infection** à compter du 1er janvier 2016, rattaché au département Biologie Cellulaire et Infection et dirigé par **Mélanie Hamon**, chargée de recherche à l'IP (BIP 18/12/2015).
- **Nominations à la catégorie professeur** au 1er janvier 2016 :
 - **Arnaud Fontanet**, chef de l'unité de recherche et d'expertise Epidémiologie des maladies émergentes
 - **Ana Simoes de Bivar Cumano**, chef de l'unité Lymphopoièse
 - **Chiara Zurzolo**, chef de l'unité Trafic membranaire et pathogénèse (BIP 22/01/2016).
- **Création du Groupe à 5 ans Biologie moléculaire des Trypanosomes** à compter du 1er mars 2016, il est rattaché au département Parasites et insectes vecteurs et dirigé par **Lucy Glover**, chargée de recherche à l'IP.
- **Nomination comme directrice adjointe des Ressources humaines**, à compter du 1er février 2016, d'**Isabelle Pelletier-Doucement**, sous la responsabilité d'Olivier Gramail.
- **Nomination de la directrice adjointe des carrières scientifiques**, à compter du 1er février 2016, d'**Anne-Marie Laffaye**, sous la responsabilité de Patrick Trieu-Cuot.

4. INTERNATIONAL

- **L'IP de la Guyane a célébré ses 75 ans de recherche et de découvertes scientifiques** (BIP 11/12/2015).
- **Lors de la survenue des premiers cas d'infection par le virus Zika observés au Surinam, l'IP de la Guyane a confirmé son identification** (BIP 20/11/2015).
- **Ce sont aussi nos collègues de l'IP de la Guyane qui publient dans *The Lancet* la première séquence génétique complète du virus Zika circulant en Amérique.** L'analyse de cette séquence montre une homologie quasi complète avec les souches de l'épidémie qui a sévi en 2013-14 dans le Pacifique (BIP 15/01/2016).
- **Création d'une nouvelle Unité de production de vaccins contre la fièvre jaune à l'Institut Pasteur de Dakar** (BIP 22/01/2016).
- **Amadou Alpha Sall, directeur scientifique de l'IP de Dakar, distingué par le Prix international UNESCO pour la recherche en sciences de la vie 2015**, notamment pour sa contribution au développement d'outils de diagnostic et de contrôle pour des maladies virales comme Ebola, le chikungunya, la dengue et d'autres maladies vectorielles ([En savoir plus](#) : BIP 08/01/2016).
- **L'effort collectif dans la lutte face à Ebola, message de Christian Bréchet.** L'OMS déclarait, le 29 décembre 2015, la fin de la transmission de la maladie à virus Ebola en République de Guinée. À cette occasion, Christian Bréchet a transmis un message de remerciements à tous ceux qui se sont fortement impliqués lors de cette épidémie.
- **La traque du virus Nipah à l'IP du Cambodge**, par l'étude des chauves-souris, hôtes du virus Nipah, agent infectieux émergent, responsable de l'infection (BIP 06/11/2015).
- **L'IP de Bangui confirme des cas d'infection au virus monkeypox à Bangassou, en République centrafricaine.** (BIP 08/01/2016).
- **L'IP et l'Institut de médecine moléculaire Chan Soon-Shiong collaborent pour la création du Pasteur Global Health Genomics Center (PGHGC)**, un centre international de génomique en santé humaine.
- **Le symposium scientifique du RIIP 2015** a réuni sur le campus parisien, du 14 au 16 octobre, 710 participants sur la thématique « Global Health and One Health » (BIP 13/11/2015).
- **Signature d'une convention de partenariat entre l'AUF et l'IP** : Création d'une convention de partenariat pour lancer un appel à candidatures international pour des futurs responsables de Groupe à 4 ans (G4) au sein du RIIP (BIP 18/12/2015).
- **Le Projet MediLabSecure**, visant à consolider un réseau de laboratoires travaillant sur les virus émergents pathogènes pour l'homme et/ou les animaux, est présenté au **centre François Jacob**, à l'occasion de **l'exposition « Vectors and diseases »** (BIP 11/12/2015).

5. DISTINCTIONS

- **Nolwenn Jouvenet et Romain Koszul** reçoivent le **prix Young Investigators de l'European Molecular Biology Organization** ([En savoir plus](#) : BIP 06/11/2015).
- **Le Conseil européen de la recherche (ERC) récompense les jeunes chercheurs de l'IP :**
 - **David Bikard**, responsable du groupe à 5 ans Biologie de synthèse
 - **Sven van Teeffelen**, responsable du groupe à 5 ans Morphogénèse et croissance microbiennes
 - **Germano Cerere**, responsable du Groupe à 5 ans Mécanismes de l'hérédité épigénétique
 - **Nelson Rebola**, Unité d'imagerie dynamique du neurone (BIP 27/11/2015)
- ainsi que les chercheurs de l'IP ayant répondu à l'appel **Consolidator Grant 2015 :**
 - **Marc Lecuit**, responsable de l'unité Biologie des infections
 - **Jost Enninga**, responsable de l'unité Dynamique des interactions hôte-pathogène.
- **Jean-Pierre Changeux** distingué par le **prix international pour la recherche de la Fondation Olav Thon** pour ses recherches sur le cerveau. [En savoir plus](#).
- **Prix médicaux 2015 de la Fondation de France** remis, le 20 janvier 2016 à :
 - **Christophe Zimmer**, responsable de l'unité Imagerie et modélisation, et **Spencer Shorte**, responsable du pôle Imagerie dynamique au sein du Citech, distingués par le **prix Thérèse Lebrasseur**,
 - **Richard Delorme** distingué par le **prix Jean Valade**,
 - **Petya Krasteva**, de l'unité de Biologie structurale de la sécrétion bactérienne, distinguée par le **prix Jacques Monod**,
 - **Xavier Montagutelli**, de l'unité de Génétique fonctionnelle de la souris, et responsable de l'animalerie centrale, distingué par le **prix Georges Zermati**. [En savoir plus](#).
- **Jean-Christophe Olivo-Marin** élu **Fellow de la société savante internationale d'optique et photonique (SPIE)**.
- **Trois Pasteuriens distingués par les Prix 2015 de l'Académie Nationale de Médecine : Philippe Bousso**, responsable de l'unité Dynamiques des réponses immunes, **Didier Ménard**, responsable de l'unité Epidémiologie moléculaire du paludisme à l'IP du Cambodge, et **Mélanie Hamon**, chargée de recherche à l'IP.
- **Le projet « Morphogénèse et croissance microbienne » lauréat de l'appel à projets «Émergence(s)»**. Il est porté par **Sven Van Teeffelen**.
- **Elisa Gomez Perdiguero**, responsable du groupe à 5 ans Macrophages et cellules endothéliales, lauréate du **prix Claude Paoletti 2015**.
- **Un chercheur de l'IP de Tunis (Le Dr Hanene Chelbi) obtient le 3e prix du meilleur chercheur africain délivré par l'UNESCO MARS** (BIP 18/12/2015).

6. PUBLICATIONS

- **Le n° 91 de la Lettre de l'IP**, dédiée aux donateurs de l'IP, propose un dossier sur une infection saisonnière, loin d'être bénigne, la grippe. Contact : [Evelyne Aubin](#). (BIP 06/11/2015).
- **Journaux scientifiques de l'IP :**
 - **Research in Microbiology**
 1. Special issue on microbial diversity, adaptation and evolution, by Philippe Bertin.
 2. Special issue on deep sea Microbiology, by Mohamed Jebbar.
 3. Special issue on Insights into toxigenic *Clostridia* through genomics, by Michel R. Popoff.
 - **Microbes and Infection**
 1. Special issue on intracellular bacteria. Edited by G. Greub, C.P. Bleeker-Rovers, J. Carlyon, P.E. Fournier, D. Ojcius and M. Puolakkainen. [Pour le consulter](#).
 2. Special issue Oral pathogens and microbiome in health and disease by Özlem Yilmaz. [Pour le consulter](#).
 3. Special issue on Emerging viral infectious diseases, by Shibo Jiang and Peter J. Hotez. [Pour le consulter](#) : BIP 11/12/2015.
- **Le 3e numéro de la newsletter du Citech** est consacré à Tech Lab. Cette édition revient sur le succès de l'inauguration du Tech Lab ainsi que sur le lancement de l'appel à projets ouvert portant sur les technologies émergentes. La nouvelle newsletter détaille également les activités hébergées au Tech Lab. Ce numéro présente par ailleurs une biographie et les visages des nouveaux membres de l'équipe du Citech.

7. DIVERS

- **Visite à l'IP de José Mujica**, 40e Président de la République de l'Uruguay (2010-2015), actuellement sénateur, accompagné de **Mme Lucie Topolansky**, sénatrice, et de **Ricardo Ehrlich**, Président du Conseil d'Administration de l'IP de Montevideo.
- L'IP offre plusieurs **Postes d'accueil pour praticiens hospitaliers**. Durée : 1 an à mi-temps, modulable, reconductible un an sous réserve d'une audition annuelle.
- **Rejoignez et développez la communauté Alumni de l'IP**. L'IP s'est toujours appuyé sur ses collaborateurs pour faire vivre la recherche pasteurienne au meilleur niveau. Pour consolider le socle des valeurs de l'institution et contribuer au rayonnement de l'Institut, la direction générale a aujourd'hui l'ambition de créer la communauté IP Alumni (IPA). Cette communauté a pour vocation de rassembler les pasteuriens présents et passés de tous les Instituts Pasteur, de tous métiers, de toutes fonctions, de tout statut (OREX, élèves, stagiaires, etc.), actifs ou retraités, présents en France ou ailleurs dans le monde.

Les enjeux d'une telle communauté sont multiples et visent, notamment, à garder le lien et la fierté d'appartenance à la « famille pasteurienne », à promouvoir une dynamique de conseils, d'échanges de savoirs, de ressources et de rencontres entre les différentes générations d'Alumni mais aussi à contribuer au développement, à la notoriété et au rayonnement de l'IP. Afin d'exister, la communauté nécessite

un réseau qui sera animé par des échanges, des informations et aussi des événements permettant de nous retrouver en fonction des centres d'intérêts. [Un groupe LinkedIn existe déjà que vous pouvez rejoindre dès maintenant](#) (BIP 27/11/2015).

- **Changement climatique et santé** : Christian Bréchet plaide pour plus de recherche. Christian Bréchet, directeur général de l'IP a signé, dans l'édition spéciale COP21 de la revue internationale Presidency Key Brief, un article appelant à plus de recherche pour mieux prédire l'impact du changement climatique sur la santé.
[Retrouver l'intégralité de la revue en ligne en français et anglais](#) (BIP 04/12/2015).
- **Remise du Prix 2015 Prince Albert II de Monaco - IP**. Son Altesse Sérénissime le Prince Albert II de Monaco a remis le prix Prince Albert II de Monaco - IP au Pr Samuel Myers, le 23 novembre 2015, en présence de Christian Bréchet, directeur général de l'IP et de Patrick Rampal, président du centre scientifique de Monaco.
- **Soutenance des mémoires du Mastère spécialisé en santé publique de l'École Pasteur-Cnam**. Ces soutenances ont eu lieu le 8 décembre 2015 au Conservatoire National des Arts et Métiers, et le 9 décembre 2015 à l'IP.

LIVRES

- **LE GÉNIE DE PASTEUR AU SECOURS DES POILUS**.
Annick PERROT et Maxime SCHWARTZ. Préface d'Erik ORSENNA. Ed. Odile Jacob, 2016.
ISBN : 978-2-7381-3385-4. 282 p. (24,90 €)
- **LE PARASITE, LE MOUSTIQUE, L'HOMME... ET LES AUTRES. Essai sur l'éco-épidémiologie des maladies à vecteurs**.
François RODHAIN* Ed. DOCIS, Paris 2015.
ISBN : 978-2-85525-993-2. 448 p. et 33 annexes (39 €).
- **L'IMMORTALITÉ - un sujet d'avenir -**
Sous la direction de Jean-Daniel TISSOT, Olivier GARRAUD*, Jean-Jacques LEFRERE et Philippe SCHNEIDER. Editorial de Jean-Daniel TISSOT. Préface du Professeur Elizabeth H. BLACKBURN, Prix Nobel de médecine 2009, biologiste moléculaire, Université de Californie, San Francisco. Ed. Favre 2014.
ISBN : 978-2-8289-1444-8. 440 p. (29 €).
- **LA VIE, LA MORT, LA VIE – Louis Pasteur 1822-1895**.
Erik ORSENNA. Ed. Fayard, 2015.
ISBN : 978-2-213-68260-0. 194 p. (18 €).
- **UNE HISTOIRE DE L'INSTITUT PASTEUR, au cœur de la santé publique mondiale**.
Marie-Hélène MARCHAND*. Ed. Privat, 2015.
ISBN : 978-2-7089-1780-4. 221 p. (18 €).
- **LA FONCTION VENIMEUSE**.
Sous la direction de Christine ROLLARD, Jean-Philippe CHIPPAUX* et Max GOYFFON*. Ed. Lavoisier – Tec & Doc.
ISBN : 978-2-7430-1576-3. Format : 15,5 x 24 – 472 p. (75 €).
- **LE JEU DU HASARD ET DE LA COMPLEXITÉ - LA NOUVELLE SCIENCE DE L'IMMUNOLOGIE**.
Philippe KOURILSKY. Ed. Odile Jacob, 2014.
ISBN : 2738131549. 336 p. (23,90 €).

* Membre de notre Association

L'ÉVOLUTION ANTHROPOMORPHIQUE DE LA CULTURE HUMAINE

Rafael Tobias BLANCO VILARIÑO

Traduction de Pierre BOUVET

"There are no more than two rules for writing: having something to say, and saying it"

"Il n'y a que deux règles d'écriture : avoir quelque chose à dire et le dire."

Oscar Wilde

J'ai toujours enseigné à mes élèves que l'être humain est la symbiose psychosomatique la plus équilibrée et la plus parfaite de l'évolution. C'est ce qui lui a permis de se démarquer substantiellement des autres espèces.

Ainsi, depuis l'apparition chez nos ancêtres primates d'un nouveau cerveau ou « néocortex » au milieu du Paléolithique, il nous a été permis d'évoluer physiquement et culturellement et de devenir les hommes qui peuplent aujourd'hui notre merveilleuse planète bleue. Grâce à ce cerveau, les premiers humains, ou *Homo sapiens sapiens*, ont développé une culture primitive dans laquelle ils représentent leur propre effigie, comme on peut l'observer dans les pétroglyphes et les peintures rupestres de la Grotte d'Altamira en Espagne, que le jeu des couleurs, les peintures d'animaux dans diverses positions et d'humains ont contribué à désigner comme la Chapelle Sixtine de la préhistoire.

Le processus évolutif culturel, que l'on peut observer dans l'art, se retrouve également dans le rapprochement des humains en sociétés et en cultures. Le meilleur exemple de ce processus est sans doute la Grande Culture Egyptienne ; la représentation des pharaons en êtres littéralement pétrifiés, statiques et dénués d'intention de mouvement, mais aussi de profondeur, nous empêche de voir leur réalité somatique.

Cette réalité artistique va changer soudainement dans la culture grecque, grâce aux œuvres du célèbre sculpteur Polyclète, qui vécut entre 480 et 440 avant J.-C. Doté d'un grand don artistique, Polyclète rédige un traité intitulé "Le Canon", dans lequel il établit de manière précise des proportions idéales du corps humain. Selon ses calculs, la tête doit mesurer un septième du corps. Il met en pratique ces théories dans ses sculptures dont la magnifique Doryphore (ou « Porte-lance »), où il représente à merveille la structure corporelle d'un jeune guerrier grec (Fig. 1). Si l'original en bronze a malheureusement disparu, le Musée de Naples en conserve une copie romaine. Cette œuvre est si belle qu'elle a indubitablement inspiré le David de Michel-Ange (1475-1564) (Fig. 2).

Dans la lignée des virtuoses qui marchèrent dans les pas de Polyclète et contribuèrent au perfectionnisme sculptural du corps humain, on compte Myron, auteur du célèbre Discobole, et Phidias, dont les œuvres ornant le frontispice du Parthénon se caractérisent par des robes aux plis transparents laissant apercevoir les formes des sujets (Fig. 3).



Figure 1 : Le Doryphore de Polyclète, marbre provenant de Pompéi.



Figure 2 : David de Michel-Ange.



Figure 3 : Reliefs du Parthénon, Phidias.

Technique popularisée sous le nom de « drapé mouillé », on la retrouve dans les plis de la robe de la Vierge de la Pietà de Michel-Ange (Fig. 4). Mais le sculpteur qui respecte le plus la beauté du corps féminin est sans doute le grec Praxitèle, comme en témoigne sa monumentale Aphrodite, déesse de l'amour (Fig. 5).

Malheureusement, ces œuvres resteront muettes à jamais, et rien ne pourra les faire parler ; même le grand Michel-Ange ne parvint à arracher un mot à son monumental Moïse quand, après l'avoir terminé, il lui donna un coup de marteau dans le genou en lui criant : « Vas-tu parler, Moïse ? » (Fig. 6).



Figure 4 : La Pietà de Michel-Ange.

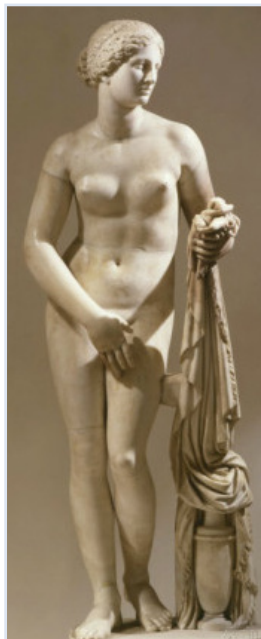


Figure 5 : Aphrodite de Praxitèle.



Figure 6 : Moïse de Michel-Ange.

Annuaire 2016

Le Conseil d'Administration de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur (AAEIP) a décidé, cette année 2016, d'actualiser l'annuaire de ses adhérents, membres d'honneur et correspondants.

N'oubliez pas de nous renvoyer, **avant le 30 avril 2016**, le formulaire de mise à jour, afin de nous permettre d'actualiser les informations qui vous concernent.

Le formulaire est téléchargeable sur le site web de l'Association www.aaeip.fr ou disponible sur demande au Secrétariat de l'AAEIP (Tél.: 01 45 68 81 65) ; mël : vchoisy@pasteur.fr

Merci d'avance,

Pierre Lebon et Pierre Saliou

Président Fondateur : Pierre BRYGOO, Docteur en Médecine †
Président d'Honneur : Professeur Christian BRÉCHOT, Directeur général de l'Institut Pasteur

CONSEIL D'ADMINISTRATION

CONSEILLERS ÉLUS ET CONSEILLERS À VIE*

A) MEMBRES DU BUREAU

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

B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

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

C) AUTRES CONSEILLERS

Paul T. BREY, Docteur ès Sciences
Alain CHIPPAUX, Docteur en médecine
Pr. Philippe CRUAUD, Docteur en pharmacie
Valérie GUEZ-ZIMMER, Docteur ès sciences
Mireille HONTEBEYRIE, Pharmacien, Docteur ès sciences
Paul-Émile LAGNEAU, Scientifique
Yvonne LE GARREC, Docteur en pharmacie*
Pr. Jean-Marc PERSON, Docteur vétérinaire
Daniel VIDEAU, Docteur vétérinaire*
Georges YAZIGI, Docteur en médecine

CONSEILLERS DÉSIGNÉS PAR LA DIRECTION DE L'INSTITUT PASTEUR

François ROUGEON,
Professeur émérite à l'Institut Pasteur

Monica SALA,
Docteur ès sciences, Directrice Déléguée à l'Enseignement

CONSEILLERS HONORAIRES

Pr. Bernard DAVID, Docteur en médecine
Pr. Jean-Claude TORLOTIN, Docteur en pharmacie

Pr. Pierre VERGEZ, Docteur en médecine
Pierre VILLEMIN, Docteur vétérinaire

BIENFAITEURS

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

ADRESSE ET SECRÉTARIAT

AAEIP • 28 rue du Docteur Roux • 75724 Paris Cedex 15

Téléphone et télécopie : 01 45 68 81 65

www.aaeip.fr

La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

Secrétariat : Véronique CHOISY - Mél : vchoisy@pasteur.fr

