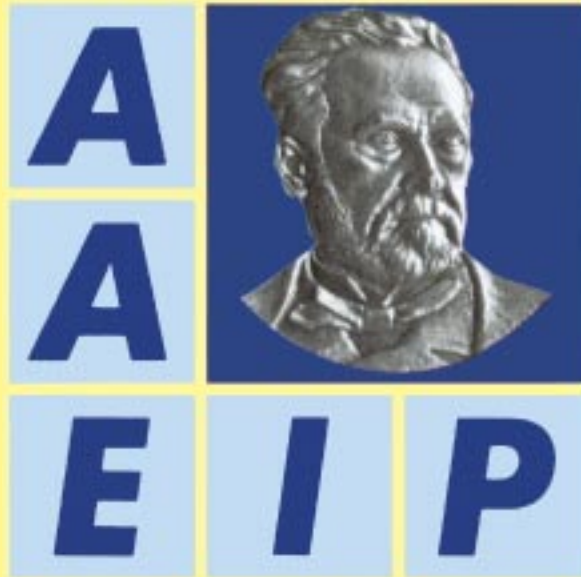

GENOMIQUE



**ASSOCIATION
DES ANCIENS ELEVES
DE L'INSTITUT PASTEUR**

PUBLICATION TRIMESTRIELLE - 2003 - 45^{ème} Année - 4^{ème} Trim. - n° 177

SOMMAIRE

LE MOT DU PRESIDENT	p. 185	● Programme du Regain 2003-2004	p. 221
GENOMIQUE*		NECROLOGIE	
● GENOMES BACTERIENS ET MALADIES INFECTIEUSES		● DOMINIQUE DORMONT	p. 224
<i>Philippe GLASER</i>	p. 186	<i>Michel DUBOS</i>	
● LES PUCES A ADN ET LEURS APPLICATIONS	p. 196	NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR	
<i>Thierry PEDRON, Béatrice REGNAULT</i>		● Enseignement	p. 226
ACTUALITES EN BIOLOGIE CELLULAIRE		● Recherche	p. 230
● CELLULES SOUCHES EN QUESTIONS	p. 203	● Santé publique	p. 231
<i>Hélène GILGENKRANTZ, Axel KAHN</i>		INFORMATIONS	
HISTOIRE		LIVRES	
● LES EPOUX CONOR	p. 208	● Nos lectures	p. 237
<i>Maurice HUET</i>		The Delphic boat, what genomes tell us by, <i>Antoine DANCHIN,</i> <i>Y. LE GARREC et Edith BAR-GUILLOUX</i>	
VIE DE L'ASSOCIATION		● Parutions récentes	p. 238
● Procès-verbal de l'Assemblée générale annuelle 2003	p. 210	CONSEIL D'ADMINISTRATION	
		BIENFAITEURS ET SECRETARIAT	p. 242

* voir également l'analyse du livre "The Delphic boat, what genomes tell us", by A. DANCHIN

COTISATION ET ABONNEMENT

Cotisation annuelle (2004)	26,00 euros
Abonnement (2004) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association*	39,00 euros
Abonnement d'un an : 2004 (4 numéros) pour les non membres	51,00 euros
Prix du numéro	13,00 euros

* tarifs dégressifs pour les couples adhérents, les retraités et les étudiants.

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

Directeur de la Publication : Docteur Michel DUBOS

La revue comprend ... pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 61684 - Dépôt légal 4^{ème} trimestre 2003

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

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

Editeur Conseil : J.P. **KALFON** - Impression en CEE.

LE MOT DU PRÉSIDENT

Nos destinées éparées et capricieuses sont, dans le monde actuel, largement imprévisibles. Mais dans les aléas et les vicissitudes de nos carrières, nous restons solidaires et unis par notre adhésion à la discipline d'esprit pastoriennne.

Cette joie de pouvoir se sentir membre de la communauté intellectuelle et affective qu'est la famille pastoriennne, nous la devons à un petit groupe d'amis et notamment à certains élèves de la promotion 1953-1954 du « Grand Cours » de l'Institut Pasteur, qui ont éprouvé le besoin de créer une organisation rassemblant dans une même adhésion et une même fidélité à leur culture, tous ceux qui ont reçu l'enseignement *direct*, théorique et pratique, des méthodes et des disciplines pastoriennees. A la fin de l'année 1954, sous l'impulsion de Pierre R. Brygoo, une assemblée ratifiait les statuts de « l'Association des anciens élèves et diplômés de l'Institut Pasteur ». Il nous paraît légitime de commémorer en **2004 le cinquantenaire de notre Association**.

En dépit de circonstances parfois difficiles, l'AAEIP s'est maintenue, s'est développée et a prospéré au point de devenir un lien solide et confirmé entre plus de 1.100 adhérents dispersés dans 53 pays sur les 5 continents mais demeurés fidèles à la Maison de PASTEUR. Les présidents et les conseillers successifs de l'Association ont travaillé à améliorer ce qui correspond le mieux à l'esprit de ses fondateurs : Entraide, Bourses, Bulletin de liaison et autres contacts entre les différents membres, entretien et amélioration des connaissances acquises sous forme de stages Regain...

L'AAEIP évolue dans un climat de constante réforme qui, de nos jours, fait loi. Le monde bouge vite et le monde de la recherche plus encore. Les nombreux changements structurels et fonctionnels survenus à l'Institut Pasteur ont nécessité et nécessitent encore que notre Association s'adapte. L'AAEIP poursuivra cette adaptation mais elle doit conserver son « caractère authentique et restrictif », voulu par ses fondateurs, sans pour autant sombrer dans un esprit de caste qui ne pourrait qu'entraîner notre disparition à court terme, ni dans l'erreur de traditions rituelles désuètes.

Le fait de répondre à un besoin et l'appui bienveillant et officiel de la Direction de l'Institut Pasteur sont la garantie du succès de notre action.

Pour commémorer ce cinquantième anniversaire, le Conseil d'administration a décidé que notre **Assemblée générale 2004 se tiendra à Dole**, ce coin de terre franc-comtoise où naquit Pasteur et, par lui, toute vocation pastoriennne. La date précise n'est pas encore fixée car elle dépend de la disponibilité de multiples personnes sollicitées pour apporter leur soutien à l'organisation de ce pèlerinage aux sources de la famille pastoriennne. Les dates du 11, du 18 et du 25 septembre 2004 sont d'ores et déjà à l'étude et nous veillerons à vous confirmer le choix dans les meilleurs délais¹ pour que vous soyez très nombreux à venir témoigner de votre attachement aux liens qui nous unissent et de la vitalité de notre Association.

Lorsque vous recevrez ce Bulletin, la limite traditionnelle pour présenter des vœux de nouvel an sera sans doute dépassée, mais soyez assurés qu'à l'heure où j'écris ce « mot », je souhaite que la nouvelle année vous soit à tous favorable. Bonne et heureuse année 2004.

Docteur Michel DUBOS

¹ Pour une plus grande efficacité de nos activités de liaison, il est à nouveau recommandé à tous ceux qui possèdent un intitulé de courrier électronique de bien vouloir le communiquer à notre secrétariat.

GENOMES BACTERIENS ET MALADIES INFECTIEUSES

Philippe GLASER¹
Institut Pasteur, Paris.

Philippe GLASER a contribué à l'émergence de la génomique en France en participant à l'analyse génomique de plusieurs bactéries pathogènes. Il nous décrit les grandes étapes du développement de cette discipline scientifique moderne, les technologies employées (stratégies de séquençage, logiciels informatiques,...) et nous laisse entrevoir les prodigieuses perspectives qu'elle apporte dans le domaine de la microbiologie fondamentale (spécificité des génomes des bactéries pathogènes, extrême diversité du monde bactérien, ...) et dans la lutte contre les maladies infectieuses (typage moléculaire, développement de vaccins ou d'antibiotiques)².

RÉSUMÉ

Des virus à l'homme, la disponibilité des séquences de génomes complets est devenue une évidence dans la recherche en biologie, pour des domaines aussi divers que la génétique, la physiologie, la biologie structurale ou l'écologie. Le premier génome bactérien séquencé en 1995 était celui d'*Haemophilus influenzae*, bactérie responsable, entre autres, de méningites chez l'enfant. Avec 73 séquences génomiques sur 143 séquences de génomes bactériens publiées, les bactéries pathogènes constituent le groupe le plus étudié. Nous disposons des séquences génomiques d'un ou plusieurs représentants de pratiquement toutes les espèces de bactéries pathogènes connues. Cette connaissance a été un formidable accélérateur de la recherche en microbiologie. Elle constitue une information unique pour comprendre l'interaction entre la bactérie et son hôte. Elle a aussi transformé notre vision de ces bactéries quant à leur diversité et leur évolution, en permettant de mieux comprendre les relations entre bactéries pathogènes et leurs proches cousins inoffensifs. La génomique et l'ensemble des stratégies de recherche globales qui lui sont associées apportent aujourd'hui une dynamique nouvelle pour l'amélioration du diagnostic, de la prévention et du traitement des maladies infectieuses.

I. HISTORIQUE

La structure en double hélice de l'ADN a été déterminée en 1953. L'élucidation du code génétique a été une œuvre de longue haleine, aboutie 13 années plus tard, et c'est en 1977 que la séquence des nucléotides des premiers gènes a été déterminée par une méthode enzymatique (SANGER, NICKLEN et COULSON) [17] et par une méthode chimique (MAXAM et GILBERT) [10]. L'importance de cette invention a été reconnue par l'attribution du prix Nobel en 1980 à Frederick SANGER et à Walter GILBERT. Dès 1977, l'équipe de Frederick SANGER à Cambridge publiait la séquence complète d'un génome, celui du **bactériophage phiX174**, longue de 5375 nucléotides. L'année suivante était publiée la séquence du virus de singe **SV40**. L'équipe de Cambridge a publié de très nombreux génomes complets, culminant en 1990 avec le séquençage du génome du **cytomégalo-virus**, long de 229 kilobases (kb). Parmi ces séquences, celle du **phage lambda** en 1982 a une importance toute particulière [16]. Elle permettait de confronter ce modèle essentiel des débuts de la biologie moléculaire à la connaissance de sa séquence complète. Cette séquence, longue de 48 kb, a été techniquement aussi une étape importante. C'est la première séquence génomique déterminée par la méthode aléatoire

« shotgun ». Cela a été rendu possible grâce à la conception par Roger STADEN du premier logiciel d'assemblage des séquences. Néanmoins, ces séquences ne concernaient pas encore des êtres vivants indépendants et ne permettaient pas de définir un ensemble de gènes nécessaires à la vie de manière autonome.

Parallèlement à ces développements technologiques, la dimension politique a joué un rôle important dans le développement de ce qui allait devenir la génomique, avec la mise en place du **projet de séquençage du génome humain**, qui aura un rôle important pour le séquençage des autres génomes. C'est, sans doute, dès 1984 qu'a été envisagée, de manière concrète, la détermination de cette séquence longue de plus de trois milliards de nucléotides par Robert SINSHEIMER de l'Université de Californie Santa-Cruz [18]. Ce programme, totalement irréaliste avec les techniques de l'époque, a été le point de départ d'une dynamique internationale pour la détermination des séquences génomiques. Le séquençage d'organismes modèles était considéré par certains comme une des étapes de ce programme. Cependant, le séquençage des génomes bactériens a pris, indépendamment du séquençage du génome humain, une importance qui n'avait jamais été envisagée et a contribué au dynamisme actuel de la microbiologie.

¹ Co-responsable, avec Franck KUNST, du **Laboratoire de Génomique des microorganismes pathogènes, Institut Pasteur – Paris**. pglaser@pasteur.fr; <http://www.pasteur.fr/recherche/unites/gmp/>

² Nous venons d'apprendre que Philippe GLASER vient de recevoir, conjointement avec Franck KUNST, le prix CNRS Hélène LEBRASSEUR et nous les félicitons vivement.

A la fin des années 80, des consortiums de laboratoires se sont mis en place en Europe pour séquencer des génomes d'organismes modèles : la levure *Saccharomyces cerevisiae* [6] et la bactérie à Gram positif *Bacillus subtilis* [8]. Ces consortiums ont eu un rôle essentiel en Europe pour promouvoir la génomique microbienne et, un peu plus tard, l'ensemble des approches de génomique fonctionnelle. A la même époque, le séquençage du génome de la bactérie la plus étudiée, *Escherichia coli*, était réalisé de manière indépendante par le laboratoire de Fred BLATTNER à l'Université de Madison (Etats-Unis) [2]. Pourtant, la première séquence d'un génome bactérien, *Haemophilus influenzae* [4], a été publiée en 1995 par TIGR (The Institute of Genomic Research, Rockville, Etats-Unis), un institut indépendant fondé par Craig VENTER qui s'était déjà illustré par le séquençage massif d'étiquettes d'ADN complémentaires (Expressed Sequence Tags ou ESTs). Cette séquence a été un événement majeur dans le développement de la génomique. Elle ne concernait pas une bactérie modèle, mais une bactérie pathogène pour laquelle les connaissances moléculaires étaient limitées. Il n'existait en effet ni carte génétique, ni carte physique de son génome. Le séquençage apparaissait comme une approche efficace, rapide et économiquement rentable pour comprendre la virulence d'une bactérie. La connaissance des génomes ne devait donc plus se limiter aux organismes modèles, mais constituer une étape essentielle dans l'étude de toute bactérie, en particulier des bactéries pathogènes pour l'homme. Finalement, la stratégie employée était une petite révolution, un « shotgun » complet, rendu possible par la petite taille relative de ce génome (1830 kb), constituant une alternative élégante aux grands projets de collaboration. Cette organisation permettait d'envisager une baisse du coût du séquençage et ouvrait la porte à une multiplication du nombre de génomes séquencés. Suite à cette publication, de très nombreux programmes de séquençage ont été initiés dans le monde, tout d'abord aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, ensuite en Chine et au Brésil.

II. LE SÉQUENÇAGE D'UN GÉNOME BACTÉRIEN

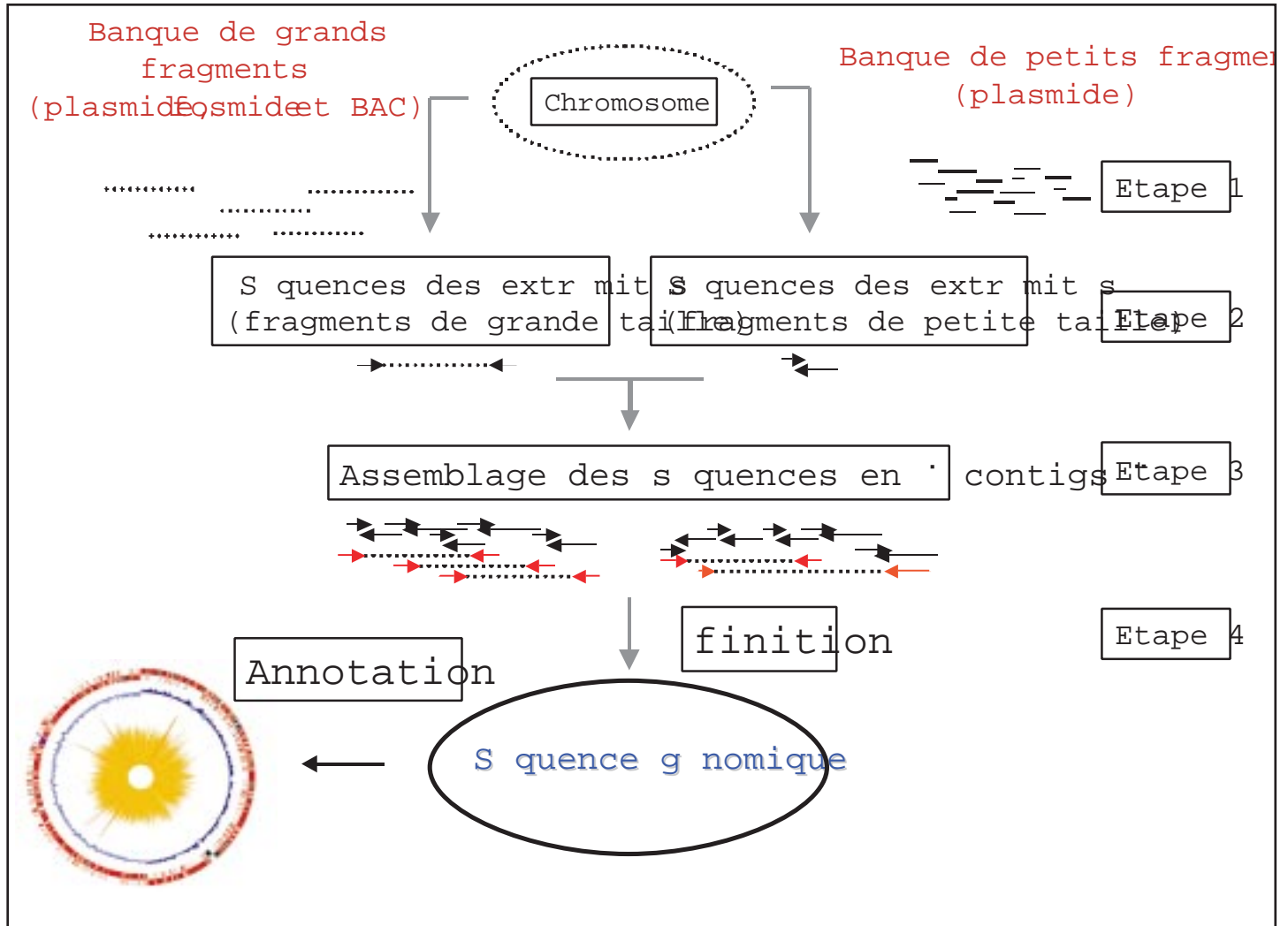
Deux approches permettent le séquençage des génomes, la méthode dirigée, nécessitant une carte physique et une collection de clones ordonnés le couvrant en totalité, et l'approche aléatoire, utilisant l'assemblage informatique de séquences individuelles déterminées au hasard. Dans la course pour le séquençage du génome humain, l'opposition consortium public – CELERA (une société privée créée par Craig VENTER avec la société Applied Biosystems, le principal fabricant de séquenceurs) a aussi été la confrontation de ces deux approches pour le séquençage des génomes. Le consortium international a uti-

lisé une approche dirigée permettant une répartition du travail entre de nombreux centres et CELERA une approche aléatoire complète en combinant différents types de banques et, il faut bien le préciser, en utilisant les données du consortium international qui étaient rendues publiques au fur et à mesure de leur obtention ([18]. CELERA a démontré la faisabilité de l'approche aléatoire. Depuis, tous les projets de séquençage, même de très grande ampleur, comme celui de la souris, sont réalisés par la méthode aléatoire qui ne nécessite pas l'ordonnement des clones d'une banque de chromosomes artificiels bactériens (BAC) et peut donc être réalisée plus rapidement.

L'organisation du séquençage par « shotgun » d'un génome bactérien est résumée dans la figure 1. **La première étape**, conditionnant le succès du projet, est la construction des banques. Deux types de banques sont construites : une banque de petits fragments de 1 à 3 kb dans un vecteur à nombre élevé de copies et une ou plusieurs banques de fragments plus grands dans un vecteur à bas nombre de copies. En fonction du vecteur utilisé, plasmide, fosmide ou BAC, les inserts de ces banques auront une taille comprise entre 5 et 100 kb. Les qualités principales d'une banque sont sa représentativité du génome et son absence de biais de clonage. Malgré le soin apporté à leur fabrication, pour la majorité des génomes bactériens, ces banques sont incomplètes, certaines régions ne pouvant être clonées chez *E. coli*. **Dans une seconde étape**, des clones de chaque banque sont séquencés à partir de leurs deux extrémités. Le nombre de séquences déterminées varie en fonction de la longueur de chaque séquence. L'objectif est d'avoir une longueur cumulée représentant au moins 7 fois la séquence complète du génome. **Dans une troisième étape**, ces séquences sont assemblées en contigs³ par leur comparaison une à une. Dans l'assemblage final, les séquences proviendront majoritairement de la banque de petits fragments. Les séquences des inserts des banques de grands fragments seront utilisées pour ordonner les contigs, et pour vérifier l'exactitude de l'assemblage obtenu de manière informatique. Malgré la redondance élevée du séquençage, le nombre de contigs est toujours supérieur aux prédictions statistiques, du fait de l'existence de régions non clonables et de la présence de séquences répétées. **La quatrième étape**, dite de finition, consistera à ordonner les contigs et à déterminer les séquences manquantes, le plus souvent après amplification par PCR. La complexité de cette dernière étape dépend essentiellement du nombre de répétitions exactes au sein d'un génome, en particulier de séquences d'insertion (IS) et d'opérons codant pour les ARN ribosomiques. L'amélioration de l'appareillage, des réactifs et des logiciels d'assemblage et d'assistance pour le séquençage par « shotgun » facilite considérablement le séquençage d'un génome et permet d'obtenir une séquence de très haute qualité avec un taux d'erreurs le plus souvent inférieur à une pour 50.000 bases. Ces projets ne sont plus l'apanage des grands centres de séquençage et un

³ Ensemble de séquences chevauchantes représentant une partie du génome.

Figure 1 : Les différentes étapes du séquençage d'un génome bactérien par la méthode aléatoire.



laboratoire de petite taille peut avec un seul séquenceur réaliser la phase aléatoire pour un génome de 4 Mb en moins de trois mois.

Cette séquence n'est alors qu'un long texte constitué de A, C, G et T qui doit être annoté et analysé. L'annotation réside dans l'identification des gènes, du début et de la fin des phases codantes, de signaux de régulation de l'expression génétique et de la prédiction de la fonction des produits des gènes. De nombreux logiciels d'annotation semi-automatique existent ; néanmoins, une inspection manuelle est nécessaire et la qualité finale de l'annotation dépend de l'expertise des annotateurs. Cette étape reste très empirique ; le début d'un nombre important de protéines est prédit, par exemple, de manière erronée. La composante la plus délicate de l'annotation concerne la prédiction de la fonction d'un gène. Elle est basée essentiellement sur l'identification de ressemblances avec des protéines de fonction connue en utilisant des logiciels comme BLAST et la recherche de motifs caractéristiques de certaines fonctions en utilisant des logiciels comme Pfam ou SMART. D'autres informations peu-

vent être utiles, comme la prédiction de domaines transmembranaires, ou d'un peptide signal indiquant que la protéine est sécrétée. Pour la majorité des génomes bactériens, il est possible de prédire une fonction pour 60 % des gènes seulement. Parmi les 40 % restants, la fraction de gènes uniques, ne présentant aucun homologue, est variable et dépend de la disponibilité de séquences de génomes proches d'un point de vue phylogénétique.

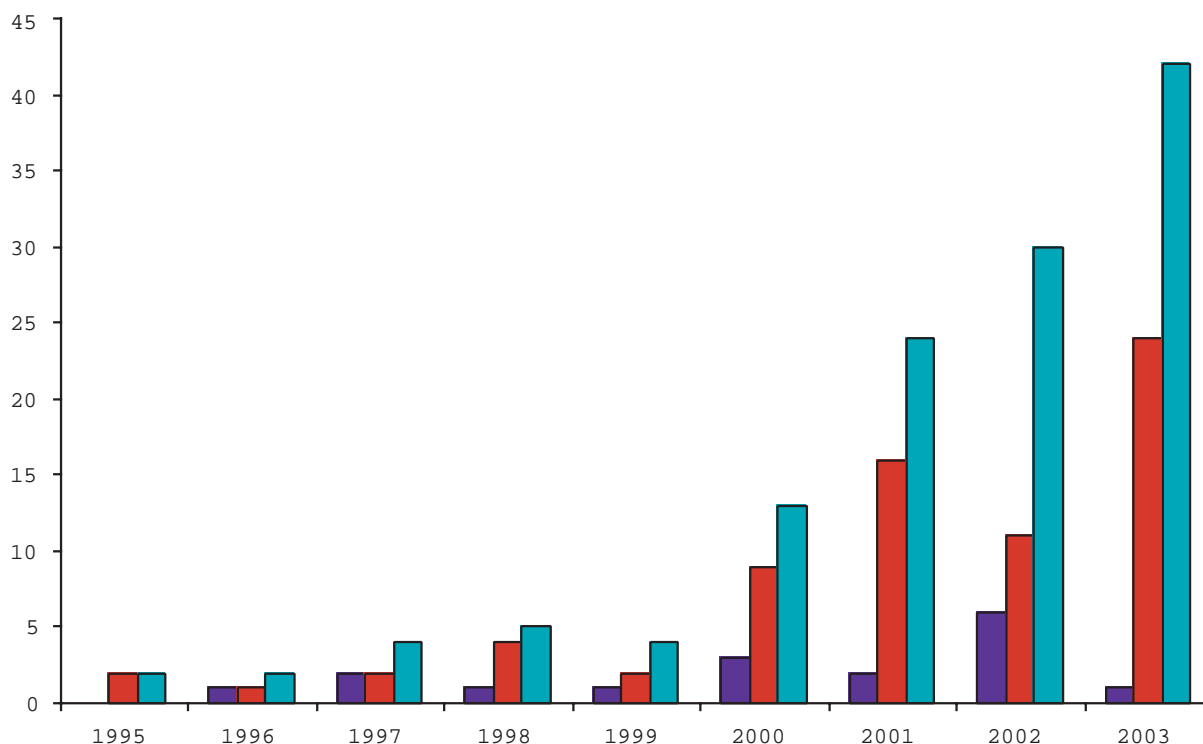
Les séquences complètes, annotées, sont finalement déposées dans des banques généralistes, EMBL ou Genbank, qui constituent des archives extrêmement utiles, mais malheureusement très peu commodes pour la réalisation de requêtes et d'analyses. Ainsi, une nouvelle organisation de ces données génomiques sous forme de bases de données, comme GenoList, développée par Ivan MOSZER à l'Institut Pasteur, est indispensable pour tirer au mieux parti de cet ensemble d'informations [12].

III. LES GÉNOMES DE BACTÉRIES PATHOGÈNES

A ce jour, 143 génomes bactériens dont 17 d'Archaea (pour archéobactéries) ont été publiés⁴. Parmi les génomes publiés, 73, soit plus de la moitié, concernent des bactéries pathogènes pour l'homme ou pour les mammifères. L'évolution du nombre de génomes publiés ces huit dernières années et la proportion de génomes de bactéries pathogènes sont montrées dans la figure 2. La croissance du nombre de génomes séquencés est impressionnante, avec un doublement approximativement tous les 20 mois, et le nombre de séquences complètes qui ne sont pas encore disponibles ou de séquences en voie d'achèvement est probablement bien supérieur au nombre de séquences publiées. L'étape limitante n'est plus la détermination de la séquence, mais son annotation, son analyse et surtout la rédaction de la publication décrivant ce génome. Si le séquençage des génomes de bactéries pathogènes a été prépondérant jusqu'à présent et a représenté, par exemple, cinq des six premiers génomes publiés, la génomique ne se restreint pas à ce domaine de la microbiologie. De très nombreux projets concernent des bactéries de l'environnement (des cyanobactéries), des bactéries pouvant présenter des applications en biotechnologie, comme la production de molécules (*Clostridium acetobutylicum*) ou la bio-rémediation⁵ (*Deinococcus radiodurans*), des

bactéries pathogènes de plantes (*Ralstonia solanacearum*) et, finalement, des bactéries commensales de l'homme (*E. coli* K12 ou *Bifidobacterium longum*). Les bactéries pathogènes, même si elle ne sont pas toutes identifiées, ne représentent qu'une infime partie du monde bactérien. Il est très probable que, dans l'avenir, la part revenant à ces bactéries diminuera. Des séquences de génomes de pratiquement toutes les espèces pathogènes ont été publiées. Quelques exceptions notables sont *Neisseria gonorrhoeae* dont la séquence est terminée depuis plus de trois ans par l'Université d'Oklahoma, disponible, mais n'a toujours pas été publiée, *Klebsiella pneumoniae*, *Corynebacterium diphtheriae* ou *Legionella pneumophila*, qui sont en phase de finition. Le plus remarquable est la disponibilité pour certaines espèces de plusieurs génomes (Tab. I). Il y a, par exemple, quatre génomes publiés pour *Streptococcus pyogenes* et il est possible de faire des recherches par BLAST sur sept génomes de *Staphylococcus aureus* et deux génomes de *Staphylococcus epidermidis*. Une des clefs de l'analyse des génomes est leur comparaison. Ces comparaisons peuvent concerner des génomes éloignés d'un point de vue évolutif. Par exemple, la comparaison des génomes d'organismes procaryotes, eucaryotes et d'archéobactéries permet d'appréhender les événements très anciens de l'évolution. Les comparaisons de génomes proches ont, quant à elles, été les plus utiles pour l'émergence de nouveaux concepts sur la pathogénicité.

Figure 2 : Le séquençage des génomes bactériens et son évolution depuis 1995. n : génomes bactériens séquencés par année ; n archéobactéries; n bactéries pathogènes de l'homme ou des mammifères.



⁴ <http://wit.integratedgenomics.com/GOLD/>

⁵ Décontamination des sols et des milieux aquatiques pollués par des métaux.

Tableau I. : Bactéries pathogènes dont le génome est séquencé (par ordre phylogénétique)

Genre	Espèce	taille kb	Nombre de génomes séquencés	Puces à ADN
<i>Brucella</i>	<i>melitensis</i>	3294	2	
<i>Rickettsia</i>	<i>conorii</i>	1268		
	<i>prowazekii</i>	1111		
	<i>sibirica</i>	1250		
<i>Bordetella</i>	<i>bronchiseptica</i>	5338		
	<i>parapertussis</i>	4773		
	<i>pertussis</i>	4086		
<i>Neisseria</i>	<i>meningitidis</i>	2184-2272	2	
<i>Porphyrromonas</i>	<i>gingivalis</i>	2343		
<i>Chlamydia</i>	<i>pneumoniae</i>	1225 - 1230	4	
	<i>trachomatis</i>	1042 -1269	2	
	<i>caviae</i>	1173		
<i>Campylobacter</i>	<i>jejuni</i>	1641		Oui
<i>Helicobacter</i>	<i>pylori</i>	1643 – 1667	2	Oui
	<i>hepaticus</i>	1799		
<i>Coxiella</i>	<i>burnetii</i>	2100		
<i>Escherichia</i>	<i>coli</i>	5231 - 5594	3	Oui
<i>Pasteurella</i>	<i>multocida</i>	2250		Oui
<i>Pseudomonas</i>	<i>aeruginosa</i>	6264		Oui
<i>Salmonella</i>	<i>enterica Typhi</i>	4791 - 4809	2	Oui
<i>Salmonella</i>	<i>typhimurium</i>	4857		Oui
<i>Shigella</i>	<i>flexneri</i>	4599 - 4607	2	Oui
<i>Vibrio</i>	<i>cholerae</i>	4000		Oui
	<i>parahaemolyticus</i>	5165		
<i>Yersinia</i>	<i>pestis</i>	4600 - 4653	2	Oui
<i>Haemophilus</i>	<i>influenzae</i>	1830		
	<i>ducreyi</i>	1698		
<i>Bacillus</i>	<i>anthracis</i>	5227		
	<i>cereus</i>	5411		
<i>Clostridium</i>	<i>perfringens</i>	3031		
	<i>tetani</i>	2799		
<i>Enterococcus</i>	<i>faecalis</i>	3209		
<i>Listeria</i>	<i>monocytogenes</i>	2944		Oui
<i>Mycobacterium</i>	<i>bovis</i>	4345		Oui
	<i>leprae</i>	3268		
	<i>tuberculosis</i>	4403 - 4403	2	Oui
<i>Mycoplasma</i>	<i>genitalium</i>	580		
	<i>penetrans</i>	1358		
	<i>pneumoniae</i>	816		
	<i>pulmonis</i>	963		
<i>Staphylococcus</i>	<i>aureus</i>	2878 - 2878	3	Oui
	<i>epidermidis</i>	2499		
<i>Streptococcus</i>	<i>agalactiae</i>	2160 - 2211	2	Oui
	<i>mutans</i>	2030		
	<i>pneumoniae</i>	2038 - 2160	2	Oui
	<i>pyogenes</i>	1852 - 1900	4	Oui
<i>Tropheryma</i>	<i>whipplei</i>	925 - 927	2	
<i>Ureaplasma</i>	<i>urealyticum</i>	751		
<i>Borrelia</i>	<i>burgdorferi</i>	1230		
<i>Leptospira</i>	<i>interrogans</i>	4691		
<i>Treponema</i>	<i>pallidum</i>	1138		

IV. L'ANALYSE DES GÉNOMES LES SPÉCIFICITÉS DES GÉNOMES DE BACTÉRIES PATHOGÈNES

A - LA TAILLE DES GÉNOMES BACTÉRIENS

Une première observation concerne la taille des génomes de bactéries pathogènes et le nombre de gènes pour lesquels ils codent (Tab. I). Cette valeur varie d'un facteur supérieur à 10. *Mycoplasma genitalium* possède le génome le plus petit, long de 580 kb et pouvant coder pour 468 protéines. *Pseudomonas aeruginosa* possède, pour le moment, le plus grand, long de 6264 kb et pouvant coder pour 5570 protéines. La virulence d'une bactérie n'est pas liée à la taille de son génome, mais il a été observé que les parasites obligatoires ont, le plus souvent, des génomes de petite taille : *Rickettsia prowazekii* a un génome de 1111 kb, *Chlamydia trachomatis* de 1040 kb. Un cas particulier est le génome de *Mycobacterium leprae* dont la taille est de 3268 kb, mais qui ne code que pour 1604 protéines, la densité de codage de ce génome étant très faible avec un grand nombre de gènes inactivés par de nombreuses mutations (pseudogènes). Par contre, les bactéries pathogènes présentes aussi dans l'environnement ont le plus souvent des génomes de taille plus importante, codant pour un grand nombre de fonctions métaboliques et un grand nombre de régulateurs leur permettant de s'adapter à des environnements variés. Une taille intermédiaire est observée pour les bactéries commensales pathogènes opportunistes comme *Neisseria meningitidis* (2184 kb) ou les streptocoques (1824 à 2220 kb).

B - LES TRANSFERTS GÉNÉTIQUES HORIZONTAUX

La comparaison des séquences des génomes montre que les transferts génétiques ont joué un rôle important dans la constitution des génomes que nous analysons aujourd'hui. Il semble que les flux génétiques entre les trois domaines du vivant, Procaryotes, Archaea et Eucaryotes, aient été beaucoup plus importants que nous ne l'ayons imaginé. Néanmoins, la démonstration de ces transferts horizontaux anciens reste difficile et, souvent, de nouvelles informations génomiques ont infirmé l'hypothèse du transfert horizontal. Pour les bactéries pathogènes, l'étude de leur évolution récente, basée principalement sur la comparaison de génomes de bactéries proches d'un point de vue phylogénétique, est riche en enseignements. Les transferts au sein d'une espèce ou entre des espèces proches étaient déjà connus avant l'analyse des génomes. L'absence de congruence de l'arbre phylogénétique d'un gène avec celui de l'ARN 16S, ou l'identification de gènes mosaïques, sont de bons marqueurs de ces transferts. Ils peuvent être très fréquents, comme pour *N. meningitidis* ou *Helicobacter pylori*, moyennement fréquents, comme pour *E. coli*, ou très rares pour les parasites intracellulaires comme les *Chlamydiae*. Dans le cas de transferts génétiques récents, les régions chromosomiques correspondantes conservent une empreinte statistique de leur origi-

ne exogène. Typiquement, ces régions pourront avoir un pourcentage en G+C différent de la valeur moyenne du chromosome, ou un usage du code particulier. Déjà en 1991, une étude pionnière de l'usage du code génétique réalisée par Claudine MÉDIGUE et Antoine DANCHIN révélait l'importance des transferts horizontaux à partir de données partielles du génome d'*E. coli* [11].

Le transfert implique l'entrée de l'ADN dans la cellule et son incorporation au matériel génétique par recombinaison ou par intégration. Différents mécanismes de transfert peuvent avoir lieu dans les bactéries : la transformation, la transduction par des bactériophages et la conjugaison par les plasmides. Pour des bactéries naturellement compétentes comme *Neisseria*, *Streptococcus pneumoniae* ou *H. pylori*, la transformation joue un rôle important. Néanmoins, des gènes de compétence ont été identifiés dans de nombreuses bactéries qui ne sont pas connues pour être compétentes. Dans le genre *Listeria* où ces gènes ont été trouvés, la comparaison des génomes montre que la transformation est le mécanisme qui explique le mieux les échanges génétiques entre les souches. Certains phages jouent un rôle dans l'acquisition de facteurs de virulence comme la toxine shiga d'*E. coli* O157:H7 ou la toxine cholérique de *Vibrio cholerae*. L'analyse de 4 génomes de *S. pyogenes* a révélé l'importance des bactériophages dans l'acquisition de facteurs de virulence de type super antigène et facteur mitogène. Dans ces souches, les recombinaisons entre les différents prophages d'une souche contribuent à la diversité de ces facteurs.

Les gènes transférés horizontalement peuvent aussi être regroupés dans des régions longues de quelques kb à plus de 200 kb. Ces régions ont souvent un pourcentage en G+C différent du reste du chromosome, contiennent des gènes codant pour des intégrases de type phagique et peuvent être insérées au niveau de gènes d'ARN de transfert (ARNt). Ces régions portent fréquemment des gènes codant pour des facteurs de virulence comme des toxines, des adhésines, des invasines ou des systèmes de sécrétion de ces protéines de type III ou IV et ont été appelées îlots de pathogénicité. Le séquençage systématique a permis de découvrir de nouveaux îlots de pathogénicité pour de nombreuses bactéries ; par exemple, 15 îlots intégrés au niveau de gènes d'ARNt ont été identifiés dans le génome de *Salmonella enterica*. Leur rôle dans la virulence doit maintenant être étudié.

C - LA COMPARAISON DES GÉNOMES D'ISOLATS D'UNE MÊME ESPÈCE

La génomique nous renseigne sur l'extrême diversité du monde bactérien. Les bactéries cultivables représentent, sans doute, moins de 1 % des espèces bactériennes et, au sein même d'une espèce, la diversité est beaucoup plus importante que classiquement reconnu. L'analyse des génomes séquencés pour une même espèce a permis à LAN et REEVES de proposer la notion d'un génome d'espèce, associant une partie conservée entre tous les isolats (le génome core), et l'ensemble des gènes

spécifiques d'un ou de plusieurs isolats (la partie variable) [9]. Les puces à ADN sont maintenant utilisées pour passer de l'étude par séquençage de quelques génomes à l'analyse d'un grand nombre d'isolats. L'hybridation d'ADN génomique sur une puce à ADN, dessinée à partir des séquences génomiques d'un ou plusieurs isolats de référence, permet d'identifier pour chaque gène sa présence ou son absence pour une souche. Ces expériences ont été réalisées à grande échelle pour différentes espèces de bactéries pathogènes, comme *H. pylori*, *M. tuberculosis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* ou *L. monocytogenes*. Elles ont permis de définir le « génome core » et la diversité entre les souches (Tab. 1).

La partie flexible du génome d'un isolat correspond à des spécificités phénotypiques. De manière un peu schématique, l'analyse de cette fraction du génome nous permet de mieux caractériser cette spécificité. La disponibilité de plusieurs séquences d'une même espèce peut résulter de la compétition internationale et de projets de recherche menés en parallèle sans concertation. Cela a, par exemple, été le cas pour *H. pylori* dont les deux isolats étaient responsables de pathologies voisines ou encore de *Streptococcus agalactiae*. Dans d'autres cas, les différents isolats ont été choisis pour être représentatifs de l'espèce ou pour représenter des profils épidémiologiques différents. Deux cas de figure sont particulièrement intéressants :

- Le premier est la comparaison des génomes d'une bactérie pathogène et d'une bactérie non pathogène voisine. C'est le cas, par exemple, de la comparaison de *L. monocytogenes* et de *Listeria innocua* [5], ou d'*E. coli* K12 et de représentants de différents pathovars comme les souches entérohémorragiques *E. coli* O157:H7 [14] ou la souche uropathogène *E. coli* CFT073.

- Le second cas concerne des bactéries provoquant des maladies totalement différentes comme *Bacillus anthracis*, l'agent de la maladie du charbon qui peut être utilisé comme arme bactériologique, et *Bacillus cereus*, bactérie très commune du sol qui peut être responsable de pathologies entériques. Sur le tableau I, sont indiquées les espèces pour lesquelles la séquence génomique de plusieurs isolats est disponible, ainsi que l'existence d'études de la biodiversité basées sur les puces à ADN.

La diversité des génomes de différents isolats d'une espèce est, en fait, extrêmement variable, 30 % du génome de la souche d'*E. coli* O157:H7 sont absents de la souche commensale K12, environ 10% dans le cas de *L. monocytogenes* et 6 % pour *H. pylori*. Pour les bactéries parasites obligatoires comme *Chlamydia trachomatis* ou *Treponema pallidum*, qui n'ont pas de contact avec d'autres bactéries, cette diversité est très limitée. Outre la compréhension de l'évolution au sein de ces espèces, ces analyses ont permis l'identification de facteurs de virulence. Ainsi, la comparaison des deux espèces de *Listeria* a permis de montrer que la très grande majorité des gènes de virulence connus de *L. monocytogenes* étaient absents du génome de *L. innocua* [5]. Elle a aussi permis d'identifier de nouveaux

gènes de virulence absents dans la souche non pathogène, comme le gène *bsh* codant pour une hydrolase des sels biliaires ou des gènes codant pour des protéines de surface.

D - LES FAMILLES DE PROTÉINES ET LA DIVERSITÉ ANTIGÉNIQUE

L'analyse des gènes portés par un génome montre l'existence de familles multigéniques codant pour des protéines homologues. Ces familles de gènes paralogues peuvent correspondre à une spécificité d'un microorganisme. Les familles codant pour des protéines de surface sont particulièrement intéressantes, comme une des composantes-clés de l'interaction d'une bactérie avec l'environnement et avec son hôte pour les bactéries pathogènes. Déjà, pour le génome minimum de *M. genitalium*, 4,7 % du génome correspondent à 10 opérons dont un code pour l'adhésine MgPa, les 9 autres étant des paralogues altérés pouvant intervenir dans des phénomènes de variation antigénique. Dans le génome de *Mycoplasma gallisepticum*, pathogène du poulet, 10,4 % du génome, long de 996 kb, codent pour 43 lipoprotéines de la famille VIhA.

Pour *H. pylori*, deux familles de protéines ont été identifiées. La première comprend des protéines de la membrane externe qui peuvent intervenir dans la diversité des interactions entre la bactérie et le seul environnement qu'elle rencontre : l'estomac humain. La seconde, représentée par plus de 50 gènes de système de restriction – modification, révèle une facette originale de la biologie d'*H. pylori* : la flexibilité de son génome, qui doit aussi contribuer à sa capacité de coloniser une proportion importante de la population humaine.

Ces familles peuvent aussi correspondre à une spécificité métabolique. Dans le cas de *L. monocytogenes*, deux familles de gènes sont particulièrement représentées : les protéines de surface ancrées à la paroi bactérienne et des systèmes de transport de sucre de la famille des PTS (phospho transférase system). Parmi les protéines de surface, certaines, en particulier les internalines, interviennent dans les différentes étapes de l'infection. Par ailleurs, sa capacité à importer, et donc probablement à métaboliser une grande diversité de sucres, doit contribuer à la présence de *Listeria* dans des milieux extrêmement divers et dans des aliments. Pour *Mycobacterium tuberculosis*, l'analyse du génome a montré une expansion considérable du métabolisme des lipides, à la fois pour leur utilisation : les lipides sont une importante source de carbone et d'énergie pour cette bactérie, mais aussi pour leur synthèse. En effet, les mycobactéries possèdent une paroi complexe et riche en lipides qui contribue à leur faible susceptibilité aux antibiotiques. L'analyse du génome de *M. tuberculosis* a aussi révélé une famille de protéines riches en résidus proline qui pourraient contribuer à la variation antigénique de l'agent de la tuberculose [3].

E - LA VARIATION DE PHASE

La capacité des bactéries à exprimer ou non certaines pro-

téines est une caractéristique importante de leur adaptation à l'hôte, qui leur permet notamment d'échapper à ses défenses [7]. La variation de phase participe au mécanisme de variation antigénique. Elle fait intervenir essentiellement deux types de phénomènes :

- Tout d'abord la recombinaison, qui place une copie de la famille multigénique en aval d'un promoteur actif. Une seule copie est donc exprimée. Ce mécanisme est retrouvé chez les mycoplasmes. L'analyse génomique a permis d'identifier la totalité du répertoire des gènes au sein d'un isolat et sa diversité entre les isolats.

- Le second mécanisme dépend de la capacité de l'ADN polymérase de glisser lors de la réplication d'homopolymères, et d'ajouter ou d'enlever de manière aléatoire un nucléotide. Ces erreurs de réplication entraîneront un polymorphisme de longueur de ces régions microsatellites. Lorsqu'elles sont situées dans une phase codante, un tiers seulement des gènes seront fonctionnels. Dans ce second cas, différents isolats exprimeront différentes combinaisons de gènes soumis à la variation de phase. L'identification des homopolymères au sein des phases codantes est une première approche pour identifier des gènes qui peuvent être soumis à un phénomène de variation de phase. Ce type de variation de phase est particulièrement important chez *N. meningitidis* et *H. pylori*, mais il joue vraisemblablement un rôle pour d'autres bactéries pathogènes. La comparaison des deux génomes séquencés de *N. meningitidis* et de celui de *Neisseria gonorrhoeae* a permis d'identifier plus de cent gènes soumis à une variation de phase. Le phénomène de variation de phase peut ensuite être démontré par le séquençage des régions correspondantes dans un grand nombre d'isolats d'origines diverses.

F - L'ÉVOLUTION RÉDUCTIVE

La notion d'évolution réductive est un concept nouveau qui prend tout son sens dans l'analyse des génomes de bactéries pathogènes. Il a été discuté de manière élégante par Siv ADERSSON de l'université d'Uppsala au cours de l'analyse du génome de l'agent du typhus *Rickettsia prowazekii* [1]. Le génome de ce parasite intracellulaire a une taille de 1111 kb seulement, mais, à la différence de la majorité des génomes bactériens, il présente une densité en gènes relativement faible, avec 25 % de régions non codantes. Ce génome contient un grand nombre de gènes inactivés par une ou plusieurs mutations. Ces inactivations de gènes se distinguent de la variation de phase par leur irréversibilité qui, à terme, doit aboutir à la perte complète du gène. La comparaison des génomes de *R. prowazekii* et *Rickettsia conorii*, l'agent de la fièvre boutonneuse méditerranéenne, montre qu'à la différence d'autres bactéries parasites obligatoires comme les *chlamydiae*, le processus de réduction génomique ne semble pas avoir atteint son terme pour les *rickettsiae*. Le stade ultime de cette réduction sera la mitochondrie dont l'ancêtre est une alpha protéobactérie proche des rickettsies. Une situation similaire a été retrouvée pour *M. leprae*

sans doute dans une phase plus précoce de réduction du génome et une densité de codage encore plus faible.

Classiquement, l'acquisition de la virulence par une bactérie dépend de l'acquisition de facteurs de virulence, qu'ils soient des toxines, des adhésines ou d'autres facteurs. L'analyse des génomes nous montre que la perte de gène joue un rôle sans doute aussi important dans l'acquisition de la virulence. L'analyse des génomes des bactéries provoquant les pathologies les plus aiguës met en évidence un grand nombre de gènes inactivés, soit par des mutations ponctuelles, soit par l'insertion de séquences de type IS. C'est le cas de *Yersinia pestis*, l'agent de la peste, en comparaison de *Y. pseudotuberculosis* qui est responsable de pathologies digestives beaucoup moins graves. C'est également le cas de *Salmonella typhi*, l'agent de la fièvre typhoïde, par comparaison à *Salmonella typhimurium* responsable de troubles entériques, ou de *Bordetella pertussis*, l'agent de la coqueluche, en comparaison de *Bordetella bronchiseptica*. Outre leur virulence plus importante, ces bactéries ont en commun une plus grande spécificité d'hôte, en général restreinte à l'homme, et la perte de la capacité à survivre dans l'environnement. Ces bactéries pathogènes sont considérées d'origine récente, directement liée à la modification de la population humaine et à l'augmentation de la densité des peuplements qui ont permis la transmission de ces pathogènes obligatoires. A cette origine récente est associée une évolution extrêmement rapide faisant intervenir des remaniements génomiques et des inactivations de gènes. La publication récente de la comparaison de trois espèces de *Bordetella pertussis*, *parapertussis* et *bronchiseptica* est particulièrement intéressante [13]. Les deux espèces les plus pathogènes pour l'homme, *B. pertussis* et *B. parapertussis*, dérivent de manière indépendante de *B. bronchiseptica* selon un processus similaire d'inactivation de gènes. Néanmoins, ce processus est moins poussé pour *B. bronchiseptica* (220 pseudogènes et 165 IS) qui provoque une pathologie moins sévère que *B. pertussis* (358 pseudogènes et 261 IS). En dehors de ces phénomènes récents de bouleversement génomique, il semble que, pour des bactéries proches, les pathologies les plus graves soient provoquées, le plus souvent, par les bactéries ayant le génome le plus petit. C'est le cas, par exemple, entre *C. trachomatis* (1069 kb) et *C. pneumoniae* (1229) ou entre *R. prowazekii* (1111 kb) et *R. conorii* (1268 kb).

V. LES APPLICATIONS DE LA GÉNOMIQUE DANS LA LUTTE CONTRE LES MALADIES INFECTIEUSES :

- La génomique est aujourd'hui une composante importante de la recherche pour la prévention et la lutte contre les maladies infectieuses. L'accès aux séquences complètes des génomes permet le dessin rationnel de sondes pour le **diagnostic et le typage moléculaire des isolats bactériens**.

L'identification de gènes spécifiques d'espèces, de sous-espèces ou de groupes de souches permet de développer des tests par PCR plus performants que ceux définis à partir de connaissances plus limitées. La connaissance sur la diversité génomique permet aussi de mettre en place de nouvelles méthodes de typage génomique basées sur des puces à ADN. Ces nouveaux outils peuvent être automatisés et constituent une alternative aux méthodes utilisées actuellement, comme la migration d'ADN chromosomique en gel par électrophorèse en champ pulsé. Les puces à ADN sont un outil d'épidémiologie moléculaire à l'échelle du génome qui fournit également des informations fonctionnelles sur la présence de gènes de virulence ou de gènes de résistance aux antibiotiques.

- Une démonstration de l'apport direct de la génomique dans le développement des **vaccins antibactériens** a été réalisée pour le méningocoque par la société Chiron en collaboration avec TIGR [15]. L'analyse du génome de *N. meningitidis* a permis de prédire l'ensemble des protéines localisées à la surface de la cellule. Ces protéines constituent des cibles privilégiées comme constituants de vaccins. Une analyse de génomique comparative a permis d'identifier parmi ces gènes ceux qui sont conservés entre différents isolats. Les 350 gènes sélectionnés ont été clonés pour surexprimer les protéines correspondantes chez *E. coli*. Ces protéines ont été injectées à des souris. Les anticorps produits ont été utilisés pour démontrer que le gène est exprimé et que la protéine est bien localisée à la surface de la cellule. Par ailleurs, cette étude chez la souris a permis d'identifier les antigènes qui induisent une réponse humorale bactéricide. Ces expériences ont permis l'identification de protéines candidates pour un vaccin contre le méningocoque, et leur valeur protectrice chez l'homme est en cours de détermination.

- Finalement, la génomique est aussi une étape clef dans la découverte et la validation de cibles thérapeutiques pour le **développement de nouveaux antibiotiques**. La génomique comparative permet d'identifier des gènes conservés chez les différentes bactéries qui sont ciblées par cette recherche. La

présence d'un gène paralogue peut entraîner la résistance à un antibiotique, si le produit de ce gène complémente fonctionnellement la protéine ciblée par l'antibiotique, sans être elle-même sensible. La recherche systématique de gènes paralogues, ou de voies métaboliques alternatives dans toutes les espèces ciblées, est donc essentielle pour la validation d'une cible. L'analyse des génomes est, en fait, une première étape dans le processus compliqué de l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques.

VI. CONCLUSION

La connaissance des génomes des bactéries pathogènes et de leurs hôtes mammifères est la première étape d'une étude globale des maladies infectieuses. La possibilité d'analyser l'expression de l'ensemble des gènes des deux protagonistes ou de réaliser des études de protéomique à grande échelle ouvre de nouvelles perspectives pour étudier les différentes composantes du processus infectieux et pour le combattre. Ces expériences à haut débit représentent aussi un défi : celui de l'analyse de cette quantité d'information. Nous assistons à une modification de la recherche en microbiologie correspondant à une synthèse entre les approches classiques et ces nouvelles technologies où la bioinformatique a un rôle central. Dans le cadre de la génomique, la publication de nouvelles séquences va, dans les années à venir, se poursuivre au rythme actuel. La baisse du coût du séquençage justifie le séquençage du génome comme première approche dans l'étude d'une souche aux propriétés intéressantes, par exemple une pathogénicité élevée. La multiplication du nombre de séquences soulève le problème de leur organisation sous forme de bases de données multi-génomes et, surtout, de leur analyse. L'analyse des génomes a déjà contribué à l'émergence de nouveaux concepts en biologie, mais nous avons encore beaucoup à apprendre.

SUMMARY

From viruses to human, access to complete genome sequences is becoming essential for many areas of research in biology, such as in genetics, physiology, structural biology or ecology. The first bacterial genome completely sequenced was in 1995 that of *Haemophilus influenzae*, a pathogen responsible for meningitis in children: with 73 published genomes out of 143 sequenced bacterial genomes, bacterial pathogens are the most extensively studied group of bacteria. Today, genome sequences have been published from one or several isolates of almost all known pathogenic species. This knowledge plays an important role in the recent revival of microbiology and is a unique source of information to understand the interaction of the bacteria with its host. It has also profoundly modified our view of the biodiversity and the evolution of these species. It allowed a better understanding of the acquisition of virulence and of the relation of pathogens with their closely related non-pathogenic species. Genomics together with genome based approaches like proteomics and transcriptomics offer also new opportunities to improve diagnostics, prevention and treatment of infectious diseases.

Mots-clefs : Bactéries pathogènes, génomes, virulence, bio-diversité, évolution.

BIBLIOGRAPHIE

1. ANDERSSON SG, ZOMORODIPOUR A, ANDERSSON JO, SICHERITZ-PONTEN T *et al.* (6 authors). The genome sequence of *Rickettsia prowazekii* and the origin of mitochondria. *Nature*, 1998, **396**, 133-140.
2. BLATTNER FR, PLUNKETT G, BLOCH 3rd CA, PERNA NT *et al.* (13 authors). The complete genome sequence of *Escherichia coli* K-12. *Science*, 1997, **277**, 1453-1474.
3. COLE ST, BROSCHE R, PARKHILL J, GARNIER T *et al.* (> 21 authors). Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence. *Nature*, 1998, **393**, 537-544.
4. FLEISCHMANN RD, ADAMS MD, WHITE O, CLAYTON RA *et al.* (> 6 authors). Whole-genome random sequencing and assembly of *Haemophilus influenzae* Rd. *Science* 1995, **269**, 496-512.
5. GLASER P, FRANGEUL L, BUCHRIESER C, RUSNIOK R *et al.* (50 authors). Comparative genomics of *Listeria* species. *Science*, 2001, **294**, 849-852.
6. GOFFEAU A, BARRELL BG, BUSSEY H, DAVIS RW *et al.* (12 authors). Life with 6000 genes. *Science*, 1996, **274**, 546, 563-567.
7. HALLET B. Playing Dr Jekyll and Mr Hyde: combined mechanisms of phase variation in bacteria. *Curr Opin Microbiol*, 2001, **4**, 570-581.
8. KUNST F, OGASAWARA O, MOSZER I, ALBERTINI AM, *et al.* (> 21 authors). The complete genome sequence of the gram-positive bacterium *Bacillus subtilis*. *Nature*, 1997, **390**, 249-256.
9. LAN R and REEVES PR. Intraspecies variation in bacterial genomes: the need for a species genome concept. *Trends Microbiol*, 2000, **8**, 396-401.
10. MAXAM AM and GILBERT W. A new method for sequencing DNA. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1977, **74**, 560-564.
11. MEDIGUE C, ROUXEL T, VIGIER P, HENAUT A and DANCHIN A. Evidence for horizontal gene transfer in *Escherichia coli* speciation. *J Mol Biol*, 1991, **222**, 851-856.
12. MOSZER I, JONES LM, MOREIRA S, FABRY C and DANCHINA. SubtiList: the reference database for the *Bacillus subtilis* genome. *Nucleic Acids Res*, 2002, **30**, 62-65.
13. PARKHILL J, SEBAIHIA M, PRESTON A, MURPHY LD *et al.* (49 authors). Comparative analysis of the genome sequences of *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis* and *Bordetella bronchiseptica*. *Nat Genet*, 2003, **35**, 32-40.
14. PERNA NT, PLUNKETT G 3rd, BURLAND V, MAU B *et al.* (24 authors). Genome sequence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Nature*, 2001, **409**, 529-533.
15. PIZZA M, SCARLATO V, MASIGNANI V, GIULIANI MM *et al.* (32 authors). Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science*, 2000, **28**, 1816-1820.
16. SANGER F, COULSON AR, HONG GF, HILL DF and PETERSEN GB. Nucleotide sequence of bacteriophage lambda DNA. *J Mol Biol*, 1982, **162**, 729-773.
17. SANGER F, NICKLEN S and COULSON AR. DNA sequencing with chain-terminating inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1977, **74**, 5463-5467.
18. WATSON JD. The human genome revealed. *Genome Res*, 2001, **11**, 1803-1804.

LES PUCES A ADN ET LEURS APPLICATION

Thierry PÉDRON¹, Béatrice REGNAULT²
Institut Pasteur, Paris

L'évolution spectaculaire des techniques d'analyse des ADN a permis l'étude des génomes tant procaryotes qu'eucaryotes. La miniaturisation de ces techniques a donné naissance aux puces à ADN. Les auteurs nous présentent de façon très claire ces nouvelles technologies, sources d'espoir pour la médecine et l'industrie pharmaceutique. Conscient de leur importance, l'Institut Pasteur a créé, au sein de sa génopole, une plate-forme qui permet le développement des puces à ADN pour l'étude des microorganismes et de la réponse de l'hôte à l'infection.

RÉSUMÉ

Les puces à ADN permettent la détection simultanée de l'expression de plusieurs milliers de gènes en une seule expérience d'hybridation. Elles sont utilisées en recherche fondamentale et également en recherche appliquée pour étudier la réponse de l'hôte à l'infection, la recherche de nouvelles cibles médicamenteuses, mais également en cancérologie pour établir une classification des types de cancer. Le traitement de milliers de données nécessite l'utilisation de programmes bio-informatiques.

I. INTRODUCTION

Les différents projets de séquençage à grande échelle, tant des microorganismes procaryotes que des organismes supérieurs eucaryotes, ont été rendus possibles par la création de nouvelles technologies d'analyse de l'ADN et la génération de banques de données informatisées. Il est maintenant possible d'étudier les génomes et leur évolution (variations génomiques entre diverses souches d'un microorganisme ou variation consécutive à un stimulus extérieur). Les puces à ADN (DNA-Chips) [8] résultent de la miniaturisation de techniques utilisées depuis de nombreuses années en biologie moléculaire (détection d'acides nucléiques par les techniques de Northern et Southern Blots). L'évolution de l'utilisation des puces à ADN est montrée par la progression spectaculaire des articles utilisant cette technologie (Fig. 1).

II. LES DIFFÉRENTES PUCES À ADN

La technologie des puces à ADN est basée sur le principe de l'hybridation moléculaire entre les ADN à tester (les cibles) et des milliers d'oligonucléotides ou d'ADN complémentaires (les sondes) fixés sur des supports solides. La mesure des signaux des cibles hybridées fournit le niveau d'expression du transcrit (ARN messager) correspondant. Deux grandes technologies sont utilisées pour l'élaboration des puces à ADN, soit le dépôt sur des supports solides (membranes de nylon chargées positivement ou lames de verre) d'ADNc (obtenus par une amplification génique (PCR) ou à

partir de banques de clones) ou d'oligonucléotides de longueur variable (entre 40 et 70 pb), soit par synthèse *in situ* d'oligonucléotides réalisée directement sur les lames de verres.

DÉPÔT D'ADNc OU D'OLIGONUCLÉOTIDES.

Afin de pouvoir miniaturiser la classique méthodologie du dot-blot, des robots ont été conçus pour réaliser des dépôts par capillarité de milliers d'ADNc différents (de 500 à 20.000) sur des surfaces de plus en plus réduites, de l'ordre de 10 cm² pour les membranes de nylon à 1 cm² pour les lames de verre. Les

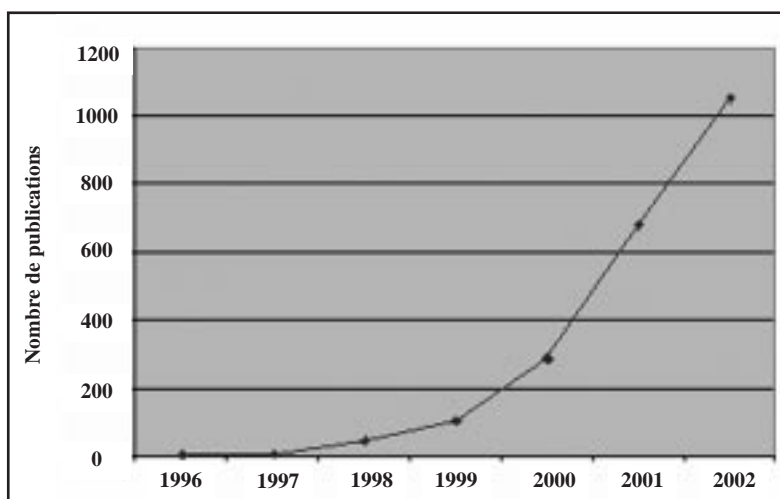


Figure 1. : Evolution des publications concernant les puces à ADN depuis 1996

¹ Unité de Pathogénie Microbienne Moléculaire, INSERM U389, Institut Pasteur, 28 rue du docteur Roux, 75724 Paris cedex 15. Tél : (33) 1.40.61.37.71. Télécopie : (33) 1.45.68.89.53. - Correspondance : Thierry PÉDRON, tpedron@pasteur.fr

² Plate-Forme Pucés à ADN, Institut Pasteur, 28 rue du docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15 - regnault@pasteur.fr

Tableau I. : Exemples de sociétés commercialisant des puces ADN

Société	Support	Sondes	Site Web
Affymetrix	Verre	Oligonucléotides 25 mer	Affymetric.com
Agilent	Verre	Oligonucléotides	Chem. agilent.com
Clontech	Nylon, verre	ADNc	Clontech.com
Eurogentec	Nylon, verre	Oligonucléotides 60 mer	Eurogentec.com
MWG	verre	Oligonucléotides	Mwg-biotech.com
Research Genetics	Nylon, verre	ADNc	Resgen.com
Super Array	Nylon	ADNc	Superarray.com

lames de verre (les classiques lames de microscope) nécessitent un traitement chimique pour entraîner une fixation par liaison ionique ou covalente avec les sondes.

SYNTHÈSE IN SITU D'OLIGONUCLÉOTIDES

Deux procédés de synthèse existent : le premier, mis au point par la société Affymetrix dès 1993, consiste à utiliser un procédé photolithographique, par l'emploi de différents masques qui protègent le groupement réactif intervenant dans la liaison des nucléotides. Une deuxième méthode utilise un procédé dérivé de la technologie des imprimantes à jet d'encre.

III. LA PRÉPARATION DES CIBLES ET LEUR HYBRIDATION AVEC LES SONDÉS.

Afin d'étudier l'hybridation des cibles, l'ARN extrait (ARNm ou ARN total) subit une transcription inverse en ADNc dans laquelle des nucléotides soit radioactifs (d-CTP radiomarké au ³²P ou au ³³P) sont incorporés, soit marqués par fixation de fluorochromes dérivés des cyanines (Cy3 ou Cy5). Il faut noter ici que la qualité de l'ARN extrait est un facteur déterminant pour toute la suite de l'expérience.

Dans le cas des *membranes de nylon*, les cibles radioactives sont ensuite hybridées, l'excès est éliminé par des lavages stringents, puis les membranes sont mises en contact avec un écran d'Europium durant 1 à 6 jours, avant d'être lues à l'aide d'un scanner de type PhosphorImager équipé d'un laser. Une seule cible peut être hybridée avec une membrane. Ces membranes ont l'avantage de pouvoir être déshybridées et réutilisées 4 à 5 fois.

Dans le cas des *lames de verre*, il est possible d'hybrider sur la même lame deux échantillons cibles : l'échantillon de référence couplé au fluorochrome Cy3 (fluorescence verte) et l'échantillon expérimental au Cy5 (fluorescence rouge), par

exemple. Après hybridation et lavages, la lame est lue par un scanner équipé de deux lasers (532 et 635 nm) et l'intensité des signaux permet de comparer les quantités des ARN présents dans les deux échantillons : une sur-expression d'un gène dans une des conditions donnera un signal soit rouge, soit vert, une expression identique d'un ARN dans les deux échantillons donnera un signal jaune. Cette technique permet donc une comparaison directe de l'expression transcriptionnelle entre l'échantillon contrôle et le point expérimental. C'est donc un avantage important par rapport à la révélation radioactive dans laquelle les signaux résultant de l'hybridation d'une membrane avec l'échantillon contrôle sont comparés à ceux d'une membrane hybridée avec la cible du point expérimental. La fabrication des puces à ADN et l'hybridation des ADNc cibles est résumée dans la figure 2.

IV. LA TECHNOLOGIE AFFYMETRIX

Lza particularité de ces puces à ADN vient de la conception des oligonucléotides qui sont synthétisés *in situ* sur lame de verre par un procédé photolithographique générant des molécules courtes (25 mer³). 22 oligonucléotides sont synthétisés pour chaque séquence d'un gène : 11 oligonucléotides correspondent à une séquence parfaite du gène (sonde spécifique) et 11 autres à cette même séquence, excepté une variation du nucléotide en position centrale (sonde témoin) qui sert à évaluer la spécificité. L'expression d'un ARN dans la cible résulte de la différence entre les moyennes des hybridations entre sonde spécifique et sonde témoin. Ceci signifie que sur la puce humaine U133A qui représente plus de 22 000 transcrits humains, près de 500.000 oligonucléotides différents ont été synthétisés (Fig. 3). Le marquage des ARN cibles diffère également des procédés utilisés précédemment. Une étape d'amplification est utilisée. Après synthèse de l'ADNc par transcription inverse, une deuxième étape génère l'ADN double brin qui sert de matrice à la synthèse

³ NDLR : 25 mer ou 25 bases

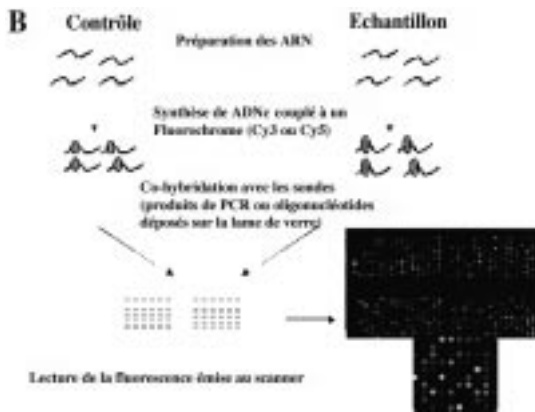
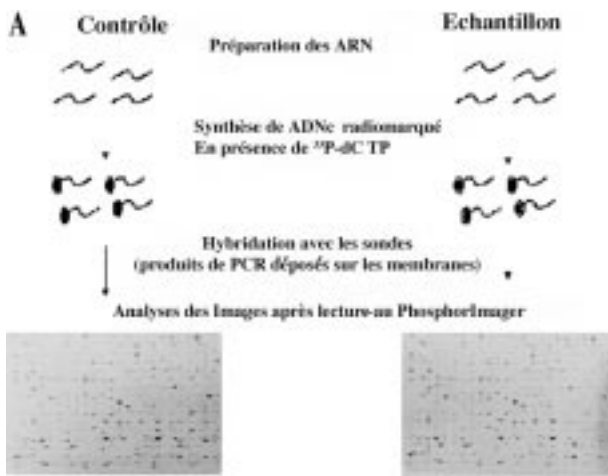


Figure 2. : Représentation schématique des hybridations avec les puces à ADN.

A. Hybridation sur les membranes de nylon. Les sondes, ADNc, sont déposées à l'aide d'un robot sur les membranes chargées positivement. Les cibles, ARN rétro-transcrits en ADNc en présence d'un nucléotide radiomarqué, sont hybridées sur les sondes. Après lavages, les membranes sont mises en contact avec un écran qui est ensuite scanné au PhosphorImager. L'intensité des spots est analysée par le logiciel Arrayvision. Les signaux résultant d'une hybridation du contrôle et d'une hybridation du point expérimental sont comparés.

B. Hybridation sur les lames de verre. Les sondes, des oligonucléotides, sont déposées sur des lames de verre traitées chimiquement. Les cibles, ARN rétro-transcrits en ADNc en présence des fluorochromes Cy3-vert ou Cy5-rouge sont hybridées en même temps avec les sondes fixées. Après lavages, les lames de verre sont scannées afin de mesurer les intensités de fluorescence émises. Alors qu'une fluorescence jaune indique une expression des ARN équivalente entre les deux échantillons, une fluorescence soit verte, soit rouge indique une expression différente entre les deux échantillons (par exemple entre le contrôle et le point expérimental).

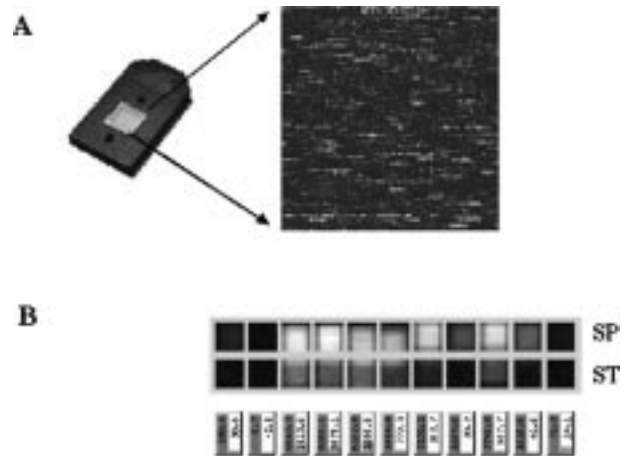


Figure 3. Technologie Affymetrix.

A: Sur une surface de verre de 1,64 cm², 500 000 oligonucléotides sont synthétisés par photolithographie. Après amplification de l'ARN par synthèse d'ADN et incorporation de nucléotides couplés à la biotine puis hybridation avec les sondes, les puces sont lavées et marquées (voir le protocole détaillé dans le texte) puis scannées.

B: La différence entre l'hybridation sur les sondes parfaites (SP) et les sondes témoins (ST) donne le signal spécifique qui est en corrélation directe avec le niveau d'expression de l'ARN.

de l'ARNc durant laquelle des nucléotides biotinylés sont incorporés. Cet ARNc est ensuite fragmenté pour obtenir des molécules d'environ 200 à 300 nucléotides avant d'être hybridé dans la chambre d'incubation de la puce. La révélation utilise le système biotine-streptavidine, cette dernière étant couplée à un fluorochrome, la phycoérythrine. Les intensités des signaux sont capturées par un scanner équipé d'un laser Argon.

Contrairement à l'utilisation des ADNc marqués par les cyanines, un seul échantillon est hybridé sur une puce. La comparaison du contrôle avec le point expérimental se fait donc, comme dans le cas des membranes, de puce à puce. Le fait d'avoir pour un même gène plusieurs oligonucléotides et la comparaison sonde parfaite (SP) - sonde témoin (ST) rend cette technologie très sensible pour suivre l'expression des gènes

V. ANALYSE DES RÉSULTATS

L'obtention des résultats de ces hybridations sur les puces à ADN engendre une telle somme de données qu'il a été nécessaire de créer de nombreux programmes informatiques pour leur traitement. Les biostatisticiens apportent chaque jour des améliorations aux tests existant dans ce domaine.

A. LA NORMALISATION DES DONNÉES.

Une des premières priorités est de normaliser les signaux obtenus pour comparer d'une part les contrôles par rapport aux points expérimentaux dans une même expérience, mais également de pouvoir comparer les résultats obtenus lors d'expériences différentes. En effet de nombreuses fluctuations interviennent lors des différentes étapes ; tout d'abord au niveau de la production des sondes lors d'une amplification par PCR, puis lors de leur dépôt sur les supports. Une variation non négligeable apparaît également lors de l'extraction des ARN, dépendante du tissu étudié et de leur dégradation. Des variations sont aussi observées lors de la transcription inverse, du marquage des cibles et de leur hybridation avec les sondes. Enfin le bruit de fond non spécifique observé d'une puce à l'autre varie [15].

Une des possibilités de normaliser est d'insérer des contrôles externes lors du dépôt sur les puces, et d'ajouter de l'ADNc correspondant lors des réactions de marquage et d'hybridation. Il est également possible de considérer l'intensité de la fluorescence ou de la radioactivité globale de chaque puce et de la comparer à celle d'une puce contrôle puis d'appliquer un facteur multiplicatif à chaque puce échantillon. Dans le cas de la technologie Affymetrix, chaque puce est comparée à une puce virtuelle et, comme dans le cas précédent, un facteur (scale factor) est appliqué pour ajuster linéairement les signaux des puces hybridées. La transformation des intensités des signaux obtenus en échelle logarithmique (log de base 2) permet également de stabiliser la variance.

B. LES MÉTHODES D'ANALYSE

La société Affymetrix a développé ses propres logiciels d'analyse. Après la prise en compte du bruit de fond et l'application de la normalisation globale, les signaux absolus pour chaque jeu de sondes sont calculés. Lors de l'analyse absolue d'une puce, un algorithme utilise les intensités de chaque paire de cible pour déterminer l'absence ou la présence d'un transcrit et génère une valeur de probabilité (p-value) qui donne la confiance statistique à apporter à l'analyse.

Vient ensuite l'analyse différentielle qui permet de **sélectionner les gènes modulés** dans l'expérience. A ce niveau, des tests statistiques aident à prendre une décision quant à la signification des données. Lors d'une analyse comparative entre deux puces, une p-value est associée au rapport du signal des points expérimentaux sur celui du point contrôle, et la direction du changement (augmentation, diminution ou pas de variation) est donnée.

Un second niveau d'analyse permet de procéder à des **regroupements de gènes ayant des profils d'expression similaires** parmi les échantillons analysés ou de trouver les échantillons qui ont des profils d'expression de gènes similaires (méthodes de clustering). Il est alors possible de classer des tissus ou des tumeurs, d'individualiser des marqueurs d'intérêt, de classer des toxines pour des études de toxicologie prédictive, ou encore de comparer des espèces (mutant contre sauvage). Avec

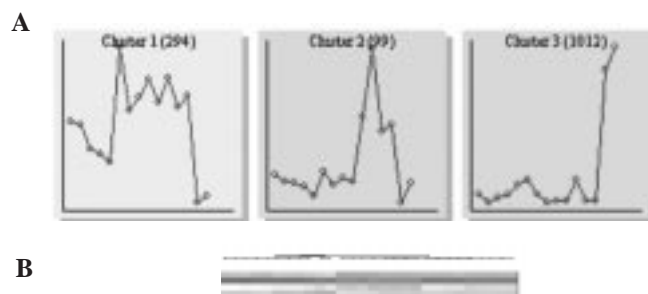


Figure 4. Exemples de représentations graphiques obtenues par les méthodes de « clustering ».

A : Par la méthode de SOM clustering, les gènes sont regroupés en fonction de leur profil d'expression. Sur cette figure, la représentation permet de visualiser, entre les différents échantillons, des groupes de gènes modulés différemment. Par exemple, le cluster surligné en jaune regroupe des gènes dont l'expression est modulée positivement dans les échantillons 10-13 par rapport aux échantillons 1-9 ou 14-15.

B : Le clustering hiérarchique permet de visualiser les gènes individuellement parmi les quatre échantillons représentés. Dans cette figure, la couleur bleue indique une faible expression, la couleur rouge fait état d'une forte expression du gène dans l'échantillon correspondant.

la méthode par « Self-Organizing Map (SOM) », un objet (gène ou échantillon) appartient à un cluster unique. Le clustering hiérarchique [5], basé sur une mesure de distance, permet de visualiser un arbre complet avec des profils individuels. (Fig. 4).

Il convient de distinguer les méthodes de clustering des méthodes de classification. Ces dernières permettent d'assigner un échantillon inconnu à une des classes identifiées, alors que les méthodes de clustering établissent ces classes.

Une de ces méthodes de classification, PCA (Principal Components Analysis), consiste à déterminer les variables expliquant les différences observées et facilite la visualisation des résultats [13].

La plupart de ces logiciels sont en accès libre et il est possible de les télécharger sur Internet. Tous ces logiciels ont leurs propres algorithmes de normalisation et d'analyse. Le tableau II donne un aperçu de certains de ces outils informatiques ainsi que les liens pour y accéder. Des forums de discussion sont associés à ces logiciels pour permettre une interaction des utilisateurs.

Afin de pouvoir comparer les résultats obtenus par les différentes équipes, de rechercher l'expression d'un gène dans différents tissus, lors de différentes conditions expérimentales, il s'est avéré nécessaire de créer des bases de données consultables par tous. Dans le but d'uniformiser le traitement des données obtenues après hybridation avec les puces à ADN, un protocole nommé MIAME (Minimum Information About a Microarray Experiment) a été élaboré pour définir les divers renseignements concernant l'élaboration des puces, le contrôle

Tableau II. : Logiciels disponibles sur Internet pour le traitement des données des puces ADN

Logiciel	Adresse
Bioconductor	bioconductor.org
Cluster, Treeview	rana.ibl.gov/EisenSoftware.hmt
dChip	dchip.org
GeneCluster	genome.wi.mit.edu/cancer/software/genecluster2
RMA Express	berkeley.edu/~RMA Express/RMAExpress.html
Significance Anaysis of Microarrays (SAM)	~Stat.stanford.edu/~tibs/SAM/
Spotfire	Spotfire.com

qualité, les aspects techniques des hybridations, le traitement des données [3]. La société Affymetrix a créé sa propre base de données permettant d'associer à chaque liste de gènes sélectionnés, non seulement des annotations concernant le gène et ses fonctions moléculaires mais également toute une série de renseignements sur les séquences des oligonucléotides synthétisés sur la puce.

(<http://www.affymetrix.com/analysis/index.affx>).

VI. APPLICATIONS DES PUCES À ADN

Nous allons dans les paragraphes suivants donner un aperçu des applications en biologie, recherche fondamentale mais aussi clinique, des puces à ADN.

A. ETUDE DE GÉNOMIQUE COMPARÉE.

La virulence d'un pathogène est dictée en général par la présence d'ilots de pathogénicité portés soit sur le chromosome, soit sur un plasmide dit de virulence comme dans le cas de *Shigella sp.* L'identification de ces régions est rendue possible par l'emploi de puces à ADN. Le génome de l'espèce type ayant été séquencé et déposé sur le support de nylon ou de verre, il est ensuite procédé à l'hybridation des différents variants. Dans le cas de doubles hybridations (Cy3-Cy5), un mélange équivalent de la souche type (Cy3-vert) et du variant (Cy5-rouge) est co-hybridé sur la puce. Les gènes pour lesquels il y a identité génomique, donneront un signal jaune, alors qu'un signal vert indiquera soit l'absence du gène, soit des séquences modifiées dans le génome du variant. Cette approche a été utilisée dans l'étude comparative des pathogènes modèles et de leurs mutants (*Pseudomonas aeruginosa*, *Helicobacter pylori*) [7,14]. Une étude comparative de différentes espèces de *Mycobacterium* et de souches de BCG a permis de mettre en évidence l'absence de nombreuses régions chez *M. bovis* et de caractériser les diffé-

rentes souches vaccinales de BCG employées [1].

En comparant le niveau d'expression des ARN extraits de différentes souches de *Listeria monocytogenes* dont une mutée au niveau du gène *PrfA*, il a été montré que ce gène régulateur de la virulence de *Listeria*, régulait de manière différente, trois groupes de gènes [10].

B. DÉTECTION DES POLYMORPHISMES

L'identification des polymorphismes génétiques (SNP, single nucleotide polymorphism) dans une population est importante pour la connaissance des gènes de prédisposition à une maladie et pour les variations individuelles dans la réponse aux médicaments. Les puces à ADN permettent la détection de mutations, de polymorphismes de gènes impliqués dans des maladies génétiques (comme la mucoviscidose), l'étude du polymorphismes des gènes codant pour les cytokines et leurs récepteurs et leur relation avec la prédisposition aux maladies [16,17].

C. RÉPONSE DE L'HÔTE À L'INFECTION

L'utilisation des puces à ADN a rendu possible la connaissance de l'évolution de l'expression de milliers de gènes consécutive à une stimulation de cellules, de tissus, d'organismes par un agent pathogène ou par une molécule issue de cet agent. Cette réponse globale ouvre de nouvelles voies de recherche par la caractérisation des gènes induits ou réprimés lors de l'infection. Il n'est pas possible ici de rendre compte de manière exhaustive de toutes les études consacrées à la réponse de l'hôte à l'infection. Nous ne prendrons donc que quelques exemples.

Ainsi NAU GJ. *et al.* [11] ont comparé le transcriptome de macrophages humains suite à leur infection par des bactéries à Gram-négatif ou Gram-positif dont différentes souches de *Mycobacterium*. Ces auteurs ont montré un profil d'activation

commun lorsque les macrophages sont infectés par les divers micro-organismes, incluant l'augmentation de l'expression des gènes codant pour des cytokines, des chémokines, des molécules d'adhésion et des facteurs de transcription. Ils ont également observé une diminution de l'expression du gène codant pour l'IL-12 lors de l'infection par *M. tuberculosis*. Cette cytokine joue un rôle important dans la génération de lymphocyte T de type Th1. La répression de l'IL-12 permettrait ainsi à la bactérie de contrer la réponse immunitaire de l'hôte vis-à-vis de l'infection.

BELCHER *et al.* [2] ont montré qu'une forte induction de l'expression de gènes codant pour des protéines du mucus a lieu lors de l'infection de cellules épithéliales du tractus respiratoire par *Bordetella pertussis*, agent causal de la coqueluche. Ce mucus facilite la colonisation ultérieure du tissu épithélial par la bactérie.

L'infection de cellules épithéliales intestinales par des pathogènes, que ce soit *Salmonella* [4] ou *Shigella* [12] montre une augmentation importante de cytokines et chémokines pro-inflammatoires dont les chémoattractants (IL-8, CXCL-1,-2).

Dans ces deux cas, le profil de réponse de telles cellules épithéliales à l'infection entraîne la régulation de l'expression d'un nombre restreint de gènes. Bien entendu les résultats obtenus au niveau de l'expression des gènes par la technologie des puces à ADN doivent être ensuite validés, au minimum, systématiquement au niveau de l'ARN par PCR et si possible au niveau de la synthèse protéique (détection par ELISA, Western-Blot, Immunofluorescence...).

D. RECHERCHE DE NOUVELLES CIBLES THÉRAPEUTIQUES

En liaison avec le paragraphe précédent, la connaissance au niveau global du profil d'expression du génome de l'hôte lors de l'infection devrait permettre de trouver de nouvelles cibles utilisables pour contrer l'effet délétère du microorganisme puis de tester de nouvelles molécules anti-infectieuses de manière à suivre leur impact (leur éventuel effet secondaire) sur l'ensemble du génome.

CANCÉROLOGIE

De nombreuses études en cancérologie utilisent les puces à ADN afin d'établir une classification des cancers en fonction

de leur profil d'expression. Les puces à ADN sont également utilisées pour l'étude des mécanismes cellulaires impliqués dans la résistance aux molécules employées en chimiothérapie. Les niveaux d'expressions différentes des ARN entre les tissus sains et les tissus cancéreux permettent d'identifier de nouveaux marqueurs moléculaires spécifiques des tumeurs [6,9]. Cette connaissance devrait permettre un meilleur diagnostic ainsi qu'un meilleur ajustement du traitement utilisé.

VII. LES PUCES A ADN A L'INSTITUT PASTEUR

Depuis quelques années, au sein de la Génopole de l'Institut Pasteur, a été créée une plate-forme consacrée aux puces à ADN que dirige Jean-Yves COPPÉE. Dans un premier temps dédié à l'étude des microorganismes, cette plate-forme s'est orientée vers la réponse de l'hôte à l'infection. Deux robots permettant le dépôt d'ADNc ou d'oligonucléotides sur membranes de nylon ou sur lames de verre rendent possible la fabrication de puces à ADN à façon. Ceci est réalisé en étroite collaboration avec la station de synthèse à haut débit d'oligonucléotides. Depuis février 2003, une station Affymetrix est installée dans cette plate-forme.

Remerciements

Les auteurs remercient vivement Jean-Yves COPPÉE et Philippe SANSONETTI pour leurs conseils lors de la rédaction de cet article.

Summary

The DNA chips (micro-arrays) allow the detection of the expression of thousands of genes during one single experiment. They are used in academic research and also for the search of new targets for drugs and for the classification of cancers. The treatment of the data requires the use of bio-informatic software.

Mots-clefs

Puces à ADN, expression, normalisation, oligonucléotides, bio-informatique.

BIBLIOGRAPHIE

1. BEHR MA, WILSON MA, GILL WP, *et al.* Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. *Science*, 1999, **284**, 1520-1523.
2. BELCHER CE, DRENKOW J, KEHOE B, *et al.* The transcriptional responses of respiratory epithelial cells to *Bordetella pertussis* reveal host defensive and pathogen counter-defensive strategies. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, **97**(25), 13847-13852.
3. BRAZMA A, HINGAMP P, QUACKENBUSH J, *et al.* Minimum information about a microarra experiment (MIAME) – towards standards for microarray data. *Nat Genet.* 2001, **29** (4), 365-371.
4. ECKMANN L, SMITH JR, HOUSLEY MP *et al.* Analysis by high density cDNA arrays of altered gene expression in human intestinal epithelial cells in response to infection with the invasive enteric bacteria *Salmonella*. *J Biol Chem.* 2000, **275** (19),14084-14094.
5. EISEN MB, SPELLMAN PT, BROWN PO and BOTSTEIN D. Cluster analysis and display of genome-wide expression patterns. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998, **95**, 14863-14868.
6. GOLUB TR, SLONIM DK, TAMAYO P *et al.* Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science*, 1999, **286**, 531-537.
7. LIANG X, PHAM XQ, OLSON MV *et al.* Identification of a genomic island present in the majority of pathogenic isolates of *Pseudomonas aeruginosa*. *J Bacteriol*, 2001, **183**, 843-853.
8. LIPSHUTZ RJ, FODOR SP, GINGERAS TR and LOCKHART DJ. High density synthetic oligonucleotide arrays. *Nat Genet*, 1999, **21**, 20-24.
9. MACGREGOR PF, SQUIRE JA. Application of microarrays to the analysis of gene expression in cancer. *Clin Chem.* 2002, **48** (8),1170-1177.
10. MILOHANIC E, GLASER P, COPPEE JY *et al.* Transcriptome analysis of *Listeria monocytogenes* identifies three groups of genes differently regulated by PrfA. *Mol Microbiol.* 2003, **47** (6),1613-1625.
11. NAU GJ, RICHMOND JF, SCHLESINGER A *et al.* Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002, **99** (3),1503-1508.
12. PEDRON T, THIBAUT C and SANSONETTI PJ. The invasive phenotype of *Shigella flexneri* directs a distinct gene expression pattern in the human intestinal epithelial cell line Caco-2. *J Biol Chem.* 2003, **278** (36), 33878-33886.
13. RAYCHAUDURI S, STUART JM and ALTMAN RB, Principal components analysis to summarize microarray experiments: application to sporulation time series. *Pac Symp Biocomput.* 2000, 455-466.
14. SALAMA N, GUILLEMEIN K, MACDANIEL TK *et al.* A whole-genome microarray reveals genomic diversity among *Helicobacter pylori* strains. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000, **97**, 14668-14673.
15. SCHUCHHARDT J, BEULE D, MALIK A *et al.* Normalization strategies for cDNA microarrays. *Nucleic Acids Res.* 2000, **28** (10):E47
16. VASILESCU A, HEATH SC, IVANOVA R *et al.* Genomic analysis of Th1-Th2 cytokine genes in an AIDS cohort: identification of IL4 and IL10 haplotypes associated with the disease progression. *Genes Immun.* 2003, **4**(6):441-449.
17. WANG DG, FAN JB, SIAO CJ *et al.* Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science.* 1998, 280(5366):1077-1082.

CELLULES SOUCHES EN QUESTIONS...

Hélène GILGENKRANTZ¹, Axel KAHN²
Institut Cochin, Paris

Le dynamisme des cellules souches a fait naître d'immenses espoirs en thérapie cellulaire. Dans cet article très didactique et d'une remarquable clarté, les auteurs définissent les différentes cellules souches, de totipotentes à unipotentes. Après avoir abordé les problèmes liés à l'utilisation des cellules souches embryonnaires, ils centrent leur intérêt sur les cellules souches adultes et rapportent les travaux réalisés à l'Institut Cochin sur des hépatocytes modifiés, dans la perspective de leur utilisation en thérapie cellulaire régénératrice.

RÉSUMÉ

Les extraordinaires potentialités de différenciation de la cellule souche embryonnaire en font un outil très convoité pour la thérapie cellulaire mais soulèvent également de nombreux débats éthiques. Chez l'adulte, certaines cellules souches persistent dans différents organes. Leurs capacités de différenciation sont nettement plus limitées que celles des cellules ES et généralement restreintes aux types cellulaires de l'organe dont elles sont issues. Au cours des dernières années, de nombreux travaux ont voulu voir dans certains types cellulaires adultes une plasticité jusque-là ignorée. La preuve irréfutable à l'échelon clonal de cette plasticité est cependant rarement apportée et il semble que ce phénomène de transdifférenciation, s'il existe, soit finalement plus rare qu'on ne l'avait initialement pressenti. En tentant de répondre aux nombreuses questions soulevées par ces travaux, nous illustrerons le débat par quelques exemples et tenterons de définir, parmi ces cellules souches, celles qui ont un réel avenir thérapeutique.

I. UNE DEFINITION INACCESSIBLE ?

A. NOTION DE CELLULE SOUCHE

Pour comprendre en quoi les cellules souches sont devenues en quelques années un sujet très débattu, encore faut-il pouvoir les définir. Qu'est-ce donc qu'une cellule souche ? On peut leur attribuer 3 critères autour desquels quelques variations pourront être autorisées : elles sont indifférenciées, capables d'autorenouvellement et enfin de différenciation en cellules spécialisées. C. POTTEN et M. LOEFFLER, qui ont été à l'origine de cette définition, ajoutent, dans un article plus récent intitulé « *Stem cells, attributes, spirals, pitfalls and uncertainties* » un quatrième point : la flexibilité d'utilisation de ces critères [13]. En effet, aucun d'entre eux n'est requis de telle sorte qu'on est tenté de restreindre la notion de cellule souche à sa capacité quasi-infinie de divisions, capacité qu'a perdu la cellule progénitrice déterminée ou, *a fortiori*, la cellule différenciée. De plus, une fois posées ces définitions, il est bien difficile de reconnaître une cellule souche et de lui attribuer des critères morphologiques ou d'expression qui permettraient de dessiner un portrait de la « souchitude », le *Stemness* des Anglo-Saxons...

Finalement, cette difficulté à définir la cellule souche, comme le souligne A. REY [14], est déjà inscrite dans son appellation qui lui confère à la fois une inertie (la souche de l'arbre) et un dynamisme, lié au support de la vie.

B. CELLULE SOUCHE TOTIPOTENTE, CELLULE UNIPOTENTE

On distingue classiquement les cellules souches totipotentes, issues de l'oeuf fécondé, capables de reconstituer l'intégralité d'un individu, les cellules souches multipotentes qui pourront former tous les tissus de l'organisme à l'exception des annexes extra-embryonnaires et enfin les cellules souches pluripotentes, capables de différenciation en plusieurs types cellulaires. Ces trois types se placent donc sur une échelle de potentialités de plus en plus restreintes. C'est dans la dernière catégorie que se placent les cellules souches adultes. En allant vers les extrêmes, on peut même trouver des exemples de cellules capables d'auto-renouvellement mais dont la différenciation est limitée à un seul type cellulaire : l'hépatocyte ou le myoblaste, cellules souches qu'on pourrait appeler unipotentes, en sont des exemples.

¹ Directeur de recherches, INSERM U. 567. Tél. 01 44 41 24 04. E-mail : gilgenkrantz@cochin.inserm.fr

² Directeur de l'Institut Cochin,

C. CELLULE SOUCHE EMBRYONNAIRE ET CELLULE SOUCHE ADULTE

Les **cellules souches embryonnaires**, encore appelées cellules ES (*embryonic stem cells*), peuvent être mises en culture à partir de la masse interne de blastocystes. Ces cellules ont le pouvoir de se diviser indéfiniment et conservent leur capacité de se différencier en de multiples tissus. Elles ont depuis plus d'une dizaine d'années été utilisées par les chercheurs pour créer de nombreux modèles murins d'invalidation génique et de maladies humaines. Ces capacités intrinsèques en font un objet de curiosité et de convoitise pour toute thérapie cellulaire régénératrice. On a ainsi pu définir certaines des clés permettant d'orienter ces cellules vers une différenciation spécifique, comme les cellules insulino-sécrétrices bêta-pancréatiques [1]. Ces voies de recherche permettraient de disposer d'une source infinie de cellules différenciables à façon. Cependant, en dehors des tensions éthiques que ces approches peuvent soulever, leur utilisation à visée thérapeutique pose d'autres problèmes, ne serait-ce que d'ordre immunologique, liés à toute allogreffe. De même, ne faut-il pas omettre le risque tumoral majeur associé à toute implantation de cellules ES non engagées dans une voie de différenciation. On pourrait également envisager de mettre le clonage thérapeutique au service des cellules souches et, à partir de blastocystes clonés, de dériver des cellules ES à la carte, qui permettraient alors leur autogreffe, après différenciation *in vitro* en un type cellulaire correspondant à la maladie déclarée. Le faible rendement des expériences de clonage chez l'animal et la difficulté d'obtenir aisément des cultures de cellules ES, ne serait-ce que chez les rongeurs, rangent pour le moment encore cette construction expérimentale au chapitre de la science-fiction. C'est en tout cas la conclusion qu'Anne MAC LAREN avait dressée au Conseil de l'Europe qui s'est tenu à Strasbourg en 2002 sur ce sujet³. L'ombre d'une médecine personnalisée de la régénération peut encore planer quelque temps avant qu'on ne réveille le spectre du clonage humain...

Les intenses débats éthiques autour du clonage thérapeutique ont sans doute exacerbé l'intérêt récent porté aux **cellules souches adultes** notamment au décours de l'observation d'une plasticité jusque-là ignorée. Pourtant, la notion de cellules souches adultes est ancienne et leur utilisation en thérapeutique chez l'homme date de 1869 pour la première greffe de peau et de 1958 pour la première greffe de cellules hématopoïétiques. C'est également une greffe de cellules hématopoïétiques génétiquement modifiées qui a été à l'origine du premier essai efficace de thérapie génique chez des enfants atteints d'immunodéficience acquise [2]. La cellule souche hématopoïétique (CSH), capable de reconstituer l'intégralité du répertoire des cellules sanguines, est le paradigme de la cellule souche adulte tant la preuve expérimentale du caractère souche d'une cellule n'a, en dehors de cet exemple particulier, quasiment jamais été apportée. Elles sont sans doute les mieux caractérisées et sont

reconnues par l'expression de certains marqueurs comme c-kit, Thy^{low} et Sca-1 (KTLS). D'autres cellules souches ont depuis longtemps été décrites chez l'adulte, notamment dans des tissus à renouvellement rapide comme la peau ou l'intestin. Plus récente est la notion de cellule souche neurale, capable de différenciation en astrocytes, oligodendrocytes et neurones... Ces cellules sont souvent localisées dans des niches particulières, plancher du IV^{ème} ventricule et corps godronné de l'hippocampe pour les cellules souches neurales, crypte ou follicule pileux pour la cellule souche intestinale ou cutanée.

II. MUCH ADO ABOUT NOTHING (Beaucoup de bruit pour rien) ?

Que justifie alors les récents débats sur les cellules souches adultes ? Jusqu'à présent, les cellules étaient restreintes dans un lignage particulier correspondant au moins à leur feuillet embryonnaire, voire même au tissu dont elles dérivent, de telle sorte que, même qualifiée de souche, une cellule adulte était définie par sa signature ectodermique, endodermique ou mésodermique. Les embryologistes ont donc vécu comme une transgression, la description de la différenciation d'une cellule adulte provenant d'un organe vers un autre tissu différencié. La première observation décrivait une différenciation cellule médullaire-cellule musculaire, une seconde, plus iconoclaste car elle transgressait la barrière des feuillets embryologiques : une différenciation cellule médullaire (d'origine mésodermique) - cellule neurale (d'origine neurectodermique)... Ces cellules, souvent mais pas toujours d'origine médullaire, avaient désormais un nouveau visage ; leur « souchitude » envahissait brutalement les colonnes des meilleurs journaux scientifiques et leur plasticité semblait sans limite. Pourtant, trois ans seulement après cette explosion scientifique, ces données sont remises en question ou, du moins, doivent être interprétées avec plus de précautions.

A. LA PLASTICITE EXISTE-T-ELLE ?

Les travaux ayant levé le voile sur la potentielle plasticité de cellules souches sont, pour l'essentiel, des études expérimentales prospectives chez l'animal ou rétrospectives chez l'homme après transplantation de moelle, les cellules du donneur n'étant pas du même genre que celles du receveur. Des résultats très variables en terme quantitatif ont été obtenus. B. PETERSEN a été le premier à décrire une transdifférenciation de cellules médullaires en cellules parenchymateuses hépatiques après ce type de protocole chez le rat [12]. Dans ce modèle, moins de 1% des hépatocytes étaient d'origine médullaire. D'autres auteurs ont en revanche rapporté une participation jusqu'à 40% de cellules médullaires à la régénération hépatique chez l'homme [17]. Une des critiques que l'on peut faire à ces

³ « However, the ethical problems in obtaining human eggs, and the cost of such a labour-intensive, customised form of treatment, would almost certainly render this prospect unrealistic ».

études est qu'elles utilisent des populations de cellules hétérogènes. La nature des cellules en cause est donc très rarement étudiée et il faudrait pourtant pouvoir vérifier le phénomène à l'échelon clonal. Une autre critique est que l'origine des cellules étudiées n'est pas connue et peut être différente de celle des organes où on les trouve. C'est ainsi que l'équipe de M. GOODELL a tout d'abord conclu de ses expériences que des cellules isolées du muscle étaient capables de reconstituer la moelle. Quelques mois plus tard cependant, elle indiquait que les cellules à l'origine de cette transdifférenciation étaient en réalité des cellules hématopoïétiques circulantes [3]. Enfin, I. WEISSMANN a porté un coup fatal à ces débats en démontrant que des cellules souches hématopoïétiques KTLS marquées, injectées par voie intraveineuse à des souris irradiées, étaient capables, comme on s'y attendait, de participer à la reconstitution médullaire mais, exceptionnellement, à d'autres types cellulaires non hématopoïétiques [18]. Certaines cellules peuvent donc être plastiques mais l'évènement est sans doute stochastique !

B. UN EXEMPLE : LE FOIE

Prométhée en fit la douloureuse expérience : le foie est un des rares organes possédant une extraordinaire capacité de régénération. Les hépatocytes, pourtant cellules hautement différenciées et naturellement quiescentes, sont au coeur de ce processus. Malheureusement, pour différentes raisons liées à la difficulté de cultiver et de multiplier ces cellules *in vitro* et à la faible efficacité de leur implantation dans le foie, la transplantation d'hépatocytes isolés a rarement abouti à une efficacité thérapeutique dans des pathologies justifiant une greffe de foie. Une stratégie permettant de pallier ce faible rendement consiste à donner un avantage sélectif aux cellules thérapeutiques. A l'Institut Cochin, notre équipe a montré qu'il était possible de conférer un avantage de survie aux hépatocytes en y introduisant un gène anti-apoptotique de la famille Bcl-2. Deux mois après avoir transplanté 1 million de cellules exprimant ce transgène à un animal soumis à une induction répétée d'apoptose hépatique ménagée, plus de 30% des cellules proviennent du donneur et ont repeuplé le foie du receveur. Transplantées dans un modèle murin d'athérosclérose par déficit en Apolipoprotéine E, ces cellules sont alors suffisamment nombreuses pour corriger l'hypercholestérolémie des animaux et diminuer la progression des plaques athéromateuses [8].

Les cellules de la moelle sont, de prélèvement, de culture et de transduction, beaucoup plus aisées que les hépatocytes. Si, au lieu de cellules hépatiques, des cellules médullaires génétiquement modifiées - qui n'exprimeront Bcl-2 qu'après différenciation en hépatocyte - sont transplantées à des souris irradiées, moins de 1 % des hépatocytes de l'animal seront dérivés de la moelle après la même période de sélection par avantage de survie [7]. Ces données illustrent la parcimonie de l'évènement dit de transdifférenciation et laissent suggérer que l'utilisation thérapeutique de ces cellules soit un bien lointain Graal, surtout si une déplétion médullaire est requise pour l'atteindre.

C. HYDRE, SALAMANDRE OU CHIMERE ?

Même si l'évènement est rare, en comprendre le ou les mécanismes moléculaires ne manque pas d'intérêt. Trois hypothèses principales peuvent être soulevées, guidées par des observations faites chez certains de nos lointains ancêtres. En effet, les amphibiens ont la capacité de régénérer leurs membres après agression.

Chez l'Hydre, des cellules souches répondant aux critères déjà définis sont à l'origine du processus de régénération. Nous aurons l'occasion de revenir sur l'existence potentielle d'une cellule souche universelle. Mais on peut aussi imaginer dans ce cadre l'existence de multiples cellules souches, différentes selon les organes, qui seraient pluripotentes et transiteraient par exemple par la moelle.

Chez la salamandre au contraire, des cellules différenciées du blastème régénératif se dédifférencient et sont reprogrammées pour reconstituer les différents types cellulaires du membre lésé. La dédifférenciation est un phénomène bien connu en culture. Les cellules du blastème en régénération expriment l'homéoboîte *Msx1*. La surexpression de ce transgène dans des myotubes de rongeur en culture entraîne la régression des myotubes multinucléés en myoblastes mononucléés qui, dans certaines conditions peuvent reconstituer d'autres types cellulaires mésodermiques : ostéoblastes, chondrocytes et adipocytes [10]. En choisissant ses armoiries, François I^{er} était visionnaire... la salamandre a encore beaucoup à nous apprendre !

Enfin, c'est à un animal mythologique que l'on doit la dernière hypothèse : la chimère. Certains arguments récents sont en effet en faveur d'une fusion entre deux cellules, entraînant la reprogrammation de l'un vers l'autre phénotype. Il a été démontré que les hépatocytes dérivés de la moelle osseuse retrouvés dans le foie d'un modèle murin, la souris déficiente en FAH, sont issus d'une fusion entre cellule médullaire du donneur et hépatocyte du receveur [19]. La nature de la cellule médullaire à l'origine de cette fusion n'est pas connue (cellule encore indifférenciée ou macrophage ?). Néanmoins, il est important de souligner que les cellules ainsi fusionnées acquièrent le phénotype de la cellule normalement résidente, l'hépatocyte et qu'elles sont alors capables de suppléer la fonction déficiente chez ces animaux. Le concept de reprogrammation par fusion dans des hétérocaryons date d'un siècle environ mais il a été récemment revisité lors des expériences de clonage par transfert nucléaire [6]. A ce jour, la fusion n'a été reconnue que dans quelques cas très particuliers et il faut se garder de généraliser le phénomène à toutes les observations de plasticité, la fusion pouvant par exemple être le mécanisme principal en cause uniquement dans des organes supportant la polyploidie comme le cœur ou le foie ou dans certaines conditions pathologiques.

III. LE MYTHE DE L'HOMME RECONSTRUIT

A. CELLULES SOUCHES ET THERAPEUTIQUE : DEJA UNE REALITE ?

La démonstration de la réalité de la transdifférenciation est donc difficile à obtenir, comme le souligne le titre « *Seing is not Being* » d'un article de la revue *Science*. Ce n'est donc pas dans ce cadre qu'ont été utilisées les premières cellules souches à visée thérapeutique. Il a déjà été question des transplantations de moelle pour certaines maladies hématologiques ou des cellules épidermiques dans des reconstructions cutanées. En dehors des CSH, la moelle recèle une autre catégorie de cellules souches, les cellules souches mésenchymateuses, capables de différenciation en adipocytes, myoblastes, chondroblastes, et ostéoblastes, qui sont notamment utilisées pour leur capacité à réparer des lésions osseuses ou cartilagineuses, comme dans l'ostéogenèse imparfaite [4, 9]. Les progéniteurs endothéliaux circulants représentent également une catégorie de cellules souches qui semblent prometteuses pour l'amélioration de pathologies ischémiques des membres inférieurs ou du myocarde. Ces dernières pourraient également être bénéfiques dans certaines pathologies rétinienne vasculaires.

B. CELLULES SOUCHES ET THERAPEUTIQUE : ENCORE UNE FICTION ?

Il est finalement étonnant de constater combien le délai entre les premiers résultats chez les petits mammifères et la mise en place de protocoles cliniques s'est considérablement raccourci. Moins de deux ans après les premières démonstrations de l'amélioration de la contractilité cardiaque après transplantation de cellules médullaires chez le rongeur [11], les premiers essais cliniques ont été rapportés chez l'homme [16]. Si une amélioration fonctionnelle est souvent retrouvée, les mécanismes en cause ne sont pas décryptés. En effet, aucune démonstration n'est faite dans ces cas cliniques, de la réelle transdifférenciation de cellules médullaires en cardiomyocytes. On peut en revanche émettre d'autres hypothèses : la participation de cellules médullaires à la vascularisation de la zone d'ischémie bordant la zone infarctée ou encore l'expression de facteurs trophiques par ces cellules qui aideraient alors au remodelage myocardique. En attendant l'isolement d'une cellule souche universelle non tumorale pour répondre au désir toujours

inassouvi d'immortalité, il semble donc pour le moment qu'il faille plutôt se tourner vers des cellules dont la potentialité soit plus limitée et qui ne traversent pas impunément les feuillets embryonnaires. Dans un récent article, l'équipe de G. COSSU ouvre des perspectives majeures pour les maladies musculaires dégénératives : l'injection intra-artérielle de mésoangioblastes, cellules fœtales d'origine mésenchymateuse, capables de différenciation à la fois en cellules endothéliales et musculaires permet de restaurer l'intégralité d'un muscle déficient en sarcoglycane, un des membres de la famille des protéines liées à la dystrophine [15].

C. VERS UNE CELLULE SOUCHE ADULTE UNIVERSELLE ?

Et pourtant, la cellule souche adulte universelle a peut-être déjà été isolée... En juillet 2002, l'équipe de C. VERFAILLIE rapportait l'isolement d'une cellule souche, à partir du compartiment mésenchymateux de différents organes chez différentes espèces dont *Homo sapiens*. Les caractéristiques de cette cellule la rapprochent plus d'une cellule ES que d'une cellule pluripotente. En effet, ces MAPC (Mesenchymal Adult Progenitor Cells) se divisent plus de 100 fois sans que l'on observe un raccourcissement de leurs télomères, processus inexorable dans la plupart des cellules vouées à la sénescence. De plus, elles partagent avec les cellules ES l'expression de marqueurs moléculaires spécifiques de ces dernières, Oct4 et Rex. Ces cellules sont capables de différenciation *in vitro* en de nombreux tissus des 3 feuillets embryonnaires et, injectées *in vivo* à un receveur irradié, colonisent de nombreux tissus. Cependant, contrairement aux cellules ES, elles ne semblent pas entraîner de développement tumoral lorsqu'elles sont directement injectées *in vivo* à l'animal [5]. Bref, la cellule souche idéale... Cependant, son obtention semble délicate et une période de culture de quelques semaines est systématiquement requise avant que n'apparaissent ces cellules idéales... Cette nécessaire période de culture induit-elle une reprogrammation, déjà évoquée plus haut, de cellules souches mésenchymateuses ou de cellules déjà déterminées ? La réponse n'est pas encore connue mais, à l'heure où ces lignes sont écrites, les MAPC sont sans doute, au *box office* des cellules souches, les meilleures candidates pour une thérapeutique de la médecine régénératrice de demain.

MOTS-CLEFS

Cellule souche, régénération, thérapeutique, différenciation.

BIBLIOGRAPHIE

1. ASSADY S, MAOR G, AMIT M, ITSKOVITZ-ELDOR J, SKORECKI KL *et al.* Insulin. Production by human embryonic stem cells. *Diabetes*, 2001, **50**, 1691-1697.
2. CAVAZZANA-CALVO M, HACEIN-BEY S, DE SAINT BASILE G, GROSS F, YVON E *et al.* Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. *Science*, 2000, **288**, 627-629.
3. GOODELL MA. Stem cell plasticity: befuddled by the muddle. *Curr Opin Hematol.* 2003, **10**, 208-213.
4. HORWITZ EM, PROCKOP DJ, FITZPATRICK LA, KOO WW, GORDON PL *et al.* Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nature Medicine*, 1999, **5**, 466-467.
5. JIANG Y, JAHAGIRDAR BN, SCHWARTZ RE, KEENE CD, ORTIZ-GONZALEZ XR *et al.* Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*, 2002, **418**, 41-49.
6. KIKYO N and WOLFFE AP Reprogramming nuclei : insights from cloning, nuclear transfer and heterokaryons. *J. Cell Sci*, 2000, **113**, 11-20.
7. MALLET VO, MITCHELL C, MEZEY E, FABRE M, GUIDOTTI JE *et al.* Bone marrow transplantation in mice leads to a minor population of hepatocytes that can be selectively amplified *in vivo*. *Hepatology*. 2002, **35**, 799-804.
8. MITCHELL C, MIGNON A, GUIDOTTI JE, BESNARD S, FABRE M *et al.* Therapeutic liver repopulation in a mouse model of hypercholesterolemia. *Hum Mol Genet*, 2000, **9**, 1597-602.
9. NOEL D, DJOUAD F and JORGENSE C. Regenerative medicine through mesenchymal stem cells for bone and cartilage repair. *Curr Opin Investig Drugs*, 2002, **3**, 1000-1004.
10. ODELBERG SJ, KOLLHOFF A and KEATING MT Differentiation of mammalian myotubes induced by msx1. *Cell*, 2000, **103**, 1099-1109.
11. ORLIC D, KAJSTURA J, CHIMENTI S, JAKONIUK I, ANDERSON SM *et al.* Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature*, 2001, **410**, 701-705.
12. PETERSEN B, BOWEN WC, PATRENE KD, MARS WM, SULLIVAN AK *et al.* Bone marrow as a potential source of Hepatic oval cells. *Science*, 1999, **284**, 1168-1170.
13. POTTEN CS and LOEFFLER M Stem cells: attributes, cycles, spirals, pitfalls and uncertainties. Lessons for and from the crypt. *Development*, 1990, **110**, 1001-1002.
14. REY A Les cellules souches sont-elles bien nommées ? *Médecine-Sciences*, 2003, **19**, 645.
15. SAMPAOLESI M, TORRENTE Y, INNOCENZI A, TONLORENZI R, D'ANTONA G *et al.* Cell therapy of alpha-sarcoglycan null dystrophic mice through intra-arterial delivery of mesoangioblasts. *Science*, 2003, **301**, 487-491.
16. STAMM C, WESTPHAL B, KLEINE HD, PETZSCH M, KITTNER C *et al.* Autologous bone marrow stem cell transplantation for myocardial regeneration. *Lancet*, 2003, **361**, 45-46.
17. THEISE ND, NIMMAKAYALU M, GARDNER R, ILLEI PB, MORGAN G *et al.* Liver from bone marrow in humans. *Hepatology*, 2000, **32**, 11-6.
18. WAGERS AJ, SHERWOOD RI, CHRISTENSEN JL and WEISSMANN IL. Little evidence for developmental plasticity of adult hematopoietic stem cells. *Science*, 2002, **297**, 2256-2259.
19. WANG X, WILLENGRING H, AKKARIN Y, TORIMARU Y, FOSTER M *et al.* Cell fusion is the principal source of bone-marrow derived hepatocytes. *Nature*, 2003, **422**, 897-901.

LES EPOUX CONOR

Maurice HUET

Si Rickettsia conorii est bien connue, le médecin à l'origine de ce nom, CONOR, l'est beaucoup moins. Notre collègue et ami le docteur Maurice HUET replace ici cette découverte dans son contexte familial et historique. La lecture du livre¹ « Le pommier et l'olivier - Charles Nicolle, une biographie » complètera cet aperçu.

Rickettsia conorii : l'agent de la fièvre boutonneuse, bien sûr ! Mais qui était CONOR ?

Sorti de l'Ecole du Service de Santé militaire de Lyon, Alfred CONOR, affecté à Rouen, eut l'occasion de suivre en 1902 le cours de microbiologie organisé par Charles NICOLLE dans cette ville. Celui-ci avait tenu, après son séjour à l'Institut Pasteur, à faire profiter ses étudiants des dernières nouveautés, calquant son enseignement sur le cours de Microbie technique qu'il avait suivi lui-même à Paris.

Premier contact entre Alfred CONOR, avide de tout connaître de cette science nouvelle, et Charles NICOLLE, attiré par les qualités exceptionnelles et le comportement élégant et discret de son élève qu'il décrira ainsi : *une vive intelligence dans une âme de rêveur*. Les relations n'en restèrent pas là : peu après, Alfred CONOR épousa Marthe BUGNOT, la fille d'un ami de la famille NICOLLE. Âge, statut social, ouverture d'esprit, le couple était bien assorti. Pour Charles NICOLLE, Marthe était encore la gamine frondeuse qu'il conseillait dans ses lectures et qui, à 18 ans, fréquentait déjà FLAUBERT, TOLSTOÏ, MÉRIMÉE, IBSEN, etc.

Ni son mariage, ni le départ de Charles NICOLLE pour Tunis, ne diminuèrent l'admiration exaltée de Marthe pour celui qu'elle considéra toujours comme son mentor spirituel. Les CONOR vivent maintenant à Marseille ; les rôles se sont un peu inversés. Marthe, qui n'a pas d'enfant et n'en aura jamais, dispose de temps libre ; elle envoie à Ch. NICOLLE aussi bien les livres qu'il ne trouve pas dans les librairies de Tunis que les singes pour ses expériences. En remerciement, il lui adresse les poèmes qu'il écrit régulièrement et demande ses commentaires. Peu à peu s'installe entre eux une correspondance dont, contrairement à lui, elle ne devine pas l'équivoque.

Mais voici qu'au début de 1909, une offre inattendue vient bouleverser ce *statu quo*. Paul REMLINGER, excédé par les manœuvres du gouvernement ottoman, veut quitter l'Institut de Microbiologie Impérial de Constantinople ; il faut lui trouver un remplaçant. La direction de l'Institut Pasteur demande conseil à Maurice NICOLLE, fondateur et longtemps responsable de cette maison turque : il propose son frère Charles. Celui-ci

ne cache pas son intérêt mais pose un préalable : il lui faudra un adjoint et qui ne pourra être qu'Alfred CONOR.

D'où un échange intense de correspondance entre les protagonistes de ce projet : Maurice NICOLLE, Charles NICOLLE, Alfred CONOR et même Marthe CONOR. C'est elle la plus enthousiaste. Elle voit déjà le trio reconstitué sur les rives enchantées du Bosphore. Trio et non quatuor, car Alice, l'épouse de Charles, ne se manifeste pas et ne semble pas peser lourd dans la décision.

Voici comment raisonne Charles NICOLLE : il se trouve très heureux à Tunis mais il a envie de changer d'horizon. Il a terminé ses travaux sur la brucellose ; il pourra continuer à Constantinople les études sur le Kala-azar et la lèpre. Pas un mot sur le typhus ! Alors que quelques mois plus tard...

Finalement, le projet de Constantinople n'aboutira pas. Chacun reprend sa place et Charles NICOLLE réalise alors ses deux grandes découvertes de l'année 1909 : *Reproduction expérimentale du typhus exanthématique chez le singe* publiée en juillet et *Transmission expérimentale du typhus exanthématique par le pou de corps* en septembre. Ce n'est certes pas à Constantinople que Charles NICOLLE aurait pu mener à bien ces travaux qui ont fait sa renommée. N'y pensait-il pas quand il était prêt à quitter Tunis ?

Charles NICOLLE s'est senti quelque peu engagé envers celui qu'il avait entraîné dans un projet avorté. Il sait aussi que son protégé vaut mieux que ce que peut lui offrir l'armée. Comment concilier une carrière militaire et la microbiologie de haut niveau telle qu'il la conçoit ? Il multiplie les démarches et propose une solution : Alfred CONOR sera affecté au laboratoire de l'hôpital militaire de Tunis mais travaillera en réalité à ses côtés. C'est ainsi que le jeune médecin militaire arrive à Tunis, puis est nommé sous-directeur de l'Institut Pasteur, le 17 avril 1909.

Ce statut se révèle très efficace. Alfred CONOR se lance avec ardeur dans l'étude de la fièvre typhoïde, puis de la bilharziose vésicale dans le sud tunisien. Il part en mission en Algérie et en Sicile à l'occasion d'une épidémie de choléra. Il reprend l'épidémiologie de la brucellose dans la ville de Tunis. Mais

¹ « Le pommier et l'olivier - Charles NICOLLE, une biographie (1866 - 1936) », par Maurice HUET. Disponible aux éditions Sauramps-Médical, 11 boulevard Henri IV, 34000 Montpellier (22,83 € + frais de port).

auparavant, quelques mois à peine après son arrivée, il s'était trouvé devant une maladie éruptive inconnue dont il a étudié avec minutie l'aspect clinique et qu'il a baptisée *fièvre bouton-neuse*².

Marthe CONOR se lance aussi dans des publications, ayant à sa disposition les *Archives de l'Institut Pasteur de Tunis* et la jeune *Revue Tunisienne*, organe de l'Institut de Carthage. Elle décrit une épidémie de peste au XVIII^e siècle dans ce qu'elle nomme l'Afrique Mineure ; elle analyse un texte de Némésien de Carthage sur les maladies des chiens ; et même, elle ne craint pas de signer au côté de Charles NICOLLE des articles médicaux sur la toxoplasmose du gondi³ et sur la leishmaniose des chiens.

Les époux CONOR ont loué une villa à Khéreddine, non loin de Carthage. Tout donne à penser qu'ils savourèrent leur chance : vivre dans un pays agréable ; lui, se consacrant à un travail passionnant, elle, se livrant à l'activité intellectuelle dont elle avait toujours rêvé. Les amis ne manquent pas, formant un cercle vivant, original, dont on peut imaginer les discussions entre esprits de qualité : autour de Charles NICOLLE gravitent Ernest GOBERT, Ludovic BLAIZOT, Louis Riant, le Père DELATTRE, etc.

Cependant, une lettre du 15 septembre 1913, de Charles NICOLLE à sa femme, contient la première allusion à la maladie d'Alfred CONOR, qui ressemble à un début de brucellose. Mais, assez vite, les symptômes se compliquent : la fièvre est tenace, l'infection est certaine. On pense même qu'elle aurait été contractée au laboratoire à la suite d'une blessure par un bistouri souillé. C'est la version officielle, consacrée par la remise de la Légion d'Honneur⁴ au chevet d'un mourant, victime de la science et du devoir. La fin survient le 4 avril 1914⁵.

Quel mal l'a frappé ? L'hypothèse la plus plausible est celle d'une endocardite infectieuse, ce qui s'accorde assez bien avec la fièvre, les signes infectieux, la durée de la maladie et l'évolution inexorable.

Cette mort et la déclaration de guerre quelques mois plus tard vont tout bouleverser ! Marthe CONOR est maintenant à Paris où elle « fait des vaccins ». Madame NICOLLE quitte son mari et part avec ses enfants. Puis, à la fin de l'année 1914, Marthe CONOR regagne Tunis et partage désormais la vie de Charles NICOLLE.

Leur liaison a duré toute la guerre. Ils se sont séparés en 1919. Bien plus tard, Marthe CONOR se remaria avec Robert de BACQUENCOURT. Le couple dirigea une librairie à Aix-en-Provence jusqu'à la guerre de 1939. Veuve une seconde fois, Marthe se retira à Nice où elle mourut tristement, dans les années 60, grugée par un couple censé s'occuper d'elle et entretenir sa villa.

En hommage à Alfred CONOR, mort pour la science, et à la forte personnalité de Marthe, une voie de Khéreddine a été dénommée *Rue des Epoux CONOR*.

En 1932, Georges BLANC et Jean CAMINOPETROS ont isolé, à l'Institut Pasteur Hellénique, la rickettsie responsable de la fièvre boutonneuse et montré qu'elle était transmise par une tique. Elle aurait pu s'appeler *Rickettsia blanci*. Mais Emile BRUMPT décida de lui attribuer le nom de *Rickettsia conorii*, rendant ainsi hommage à celui qui avait, le premier, décrit cette maladie et dont la carrière avait connu un destin singulier.

Alfred CONOR (1870-1914)

Notre ami n'aimait pas la vanité des paroles. Il eut souffert d'une notice biographique, même écrite de la main la plus fidèle. Complète, s'essayant à le représenter lui-même, elle eut blessé ses sentiments intimes qu'une pudeur si délicate voilait ; réduite à ses travaux, elle ne lui ressemblerait pas plus qu'un masque éteint au plus vivant visage.

Et ce n'est pas au demeurant à l'un des artisans de l'œuvre commune qu'il convient de porter un jugement sur une part de cette œuvre, de définir cette part, d'en fixer les limites, d'écrire : ceci est à celui-ci, cela ne lui appartient pas.

Notre œuvre médicale est une. Tout s'y tient. Tous y ont eu part, les plus humbles et les plus ignorés. Certains ont souffert pour elle.

De ceux qui la dirigèrent, CONOR fut un des meilleurs. Ceux qui l'ont approché garderont le souvenir d'un jeune et séduisant visage, d'une douceur qui connut le martyre sans s'en avouer vaincu, d'un caractère droit, d'une vive intelligence et d'une science profonde dans une âme de rêveur.

Ils pleurent ces qualités brillantes et humaines et que, sauf nos regrets, rien n'assemblera plus.

Charles NICOLLE

(*Arch. Inst. Pasteur Tunis*, 1914, 9, 62).

² CONOR A. et BUCH A. Une fièvre éruptive observée en Tunisie. *Bull. Soc Path exot*, 1910, 3, 492-496.

CONOR A. et HAYAT A. Nouveaux faits concernant la fièvre boutonneuse de Tunisie. *Bull Soc Path Exot*, 1910, 3, 759-764.

³ Petit rongeur sauvage.

⁴ Cf. le texte du discours - Hommage au Docteur Conor - prononcé lors de la remise de la Légion d'Honneur à Alfred CONOR et reproduit dans « Le pommier et l'olivier », p. 101.

⁵ Cf. Notice nécrologique rédigée par Charles NICOLLE (voir encadré).

VIE DE L'ASSOCIATION

I - PROCÈS VERBAL DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE ORDINAIRE

Vendredi 20 juin 2003

Académie nationale de pharmacie et Faculté de pharmacie Paris V, Paris

ACCUEIL DU VICE-PRÉSIDENT DE L'ACADÉMIE NATIONALE DE PHARMACIE

Avant que le Président M. DUBOS déclare ouverte l'Assemblée générale de l'Association, le Professeur F. BOURILLET, Vice-président de l'Académie nationale de pharmacie souhaite la bienvenue aux participants et évoque l'histoire de l'Académie qui succède à la Société de pharmacie de Paris, fondée en 1803, en même temps que l'Ecole de pharmacie de Paris qui lui est étroitement liée. Il précise les relations de celles-ci avec Louis PASTEUR qui reçut en 1853 un prix d'un montant de 1.500 F, somme considérable pour l'époque, en récompense de ses travaux sur la cristallographie et remet au Président les photocopies de deux autographes de Louis PASTEUR en souvenir de cette séance (Photo 1).

Le Président M. DUBOS ouvre la séance en rappelant l'ordre du jour et fait nommer, parmi les membres de l'Assemblée générale, les scrutateurs qui constituent le bureau de vote pour le renouvellement du Conseil d'Administration. Mme Annik PETIT et François POTY sont désignés.



Photo 1 : le Professeur F. BOURILLET (à gauche), le Président M. DUBOS (au centre) et le Secrétaire général A. CHIPPAUX (à droite).

I. ADRESSE DU PRÉSIDENT

Monsieur le Vice-Président

L'Association des anciens élèves de l'Institut Pasteur est très sensible aux propos chaleureux par lesquels vous nous accueillez et elle vous en remercie bien vivement. Notre association est particulièrement honorée par la tenue de son Assemblée générale en cette enceinte prestigieuse de l'Académie nationale de pharmacie et de la Faculté de pharmacie Paris V, et nous vous savons gré d'avoir largement contribué à cette prestation. Les remerciements que nous vous devons s'adressent naturellement aussi au Professeur BOHUON, Président honoraire de l'Académie nationale de pharmacie ainsi qu'au Professeur JOLY, nouveau Président, tous deux empêchés d'être parmi nous aujourd'hui, ainsi qu'au Professeur Dominique DURAND, Doyen de la Faculté de pharmacie, retenu par une obligation de dernière heure.

Mesdames, Messieurs, chers collègues et amis,

Le plaisir et l'émotion que j'éprouve à nous réunir en ces lieux se justifient par de multiples raisons au rang desquelles figure la place que tiennent nos collègues pharmaciens au sein de notre Association et ce, depuis le tout début. Trois d'entre eux en ont assuré la charge de Président et ont marqué de leur empreinte les règles de notre Association et son mode de fonctionnement actuel.

Le devoir de mémoire me conduit à rappeler que, le 26 juin 2002, l'Académie nationale de pharmacie prononce l'éloge d'un de ses membres récemment disparu, notre confrère et condisciple Jehan GAUDUCHON. Jehan GAUDUCHON participe en 1954 avec Pierre BRYGOO à la création de l'Association des anciens élèves de l'Institut Pasteur et s'attache, notamment, à en rédiger les statuts. Il en assume le mandat de Président, de 1967 à 1972, et continue à participer très activement à toutes les réunions de notre Conseil d'Administration jusqu'à l'année 2000. L'intérêt qu'il porte aux jeunes avec le souci de leur communiquer le fruit de son expérience, la multiplicité de ses engagements et son indéfectible fidélité aux objectifs qui animent notre Association marquent plusieurs générations qui lui gardent respect et gratitude.

Je dirai aussi que nous sommes fiers de la place que tiennent certains de nos membres dans la vénérable institution académique qui nous accueille aujourd'hui. Comment ne pas évoquer également certaines personnalités, pharmaciens ou chi-

mistes de formation, qui ont contribué grandement aux progrès de nos connaissances ou de nos moyens d'action dans les domaines des sciences de la vie et de la santé. Plusieurs d'entre eux sont d'anciens pastoriens. Tenter d'en dresser l'inventaire déborderait le cadre de mon propos et c'est volontairement que je me limite à citer, parmi ceux qui nous ont quittés, Joseph PELLETIER et Joseph CAVENTOU, Gabriel BERTRAND, Thérèse et Jacques TRÉFOUËL ou Camille LATASTE-DOROLLE qui, jusqu'en 2001, demeure conseillère et amie de notre Association. Permettez-moi une brève digression : certains jugent peut-être regrettable l'amalgame dans lequel j'associe pharmaciens et chimistes ! Ne voyez-là que l'empreinte du moule du Service de santé des armées où les pharmaciens acquièrent la double formation et portent le titre de « pharmacien-chimiste ».

Je reviens à mon sujet : l'ancienneté des liens qui unissent l'Académie nationale de pharmacie et la Faculté de pharmacie à l'école pastorienne. Ces liens sont d'ailleurs tissés bien avant que voie le jour le concept d'école pastorienne !

Le mérite en revient à un jeune professeur de chimie de la Faculté des sciences de Strasbourg qui adresse en 1853 deux mémoires pour répondre aux questions posées par la « Société de pharmacie de Paris » (laquelle deviendra en 1946, puis 1977, l'actuelle Académie nationale de pharmacie), questions posées pour le Prix qu'elle doit décerner cette année-là. L'intérêt des travaux sur l'acide tartrique racémique rapportés dans les deux mémoires valent à ce jeune chimiste, quelques mois plus tard, l'attribution du prix dont le montant dépasse largement le maigre budget annuel dont il dispose pour son laboratoire de Strasbourg. Le lauréat dont la valeur scientifique à cette époque n'est pas reconnue par tous et qui manque cruellement de moyens pour continuer ses recherches, s'appelle Louis PASTEUR. Je manifeste ici une reconnaissance toute particulière au Professeur François BOURILLET qui, il y a quelques jours, a offert à notre Association la photographie du document autographe inédit de Louis PASTEUR concernant ce prix, ainsi que deux articles de Jacques POISSON et de Jacques STORCK sur les circonstances d'attribution du Prix et sur les documents autographes de Pasteur. Ce geste constitue une attention délicate et profonde et témoigne de la volonté de l'Académie de maintenir les liens étroits qui nous unissent. Je peux assurer le Professeur BOURILLET et le Président Pierre JOLY que tous les membres de notre Association, quelle que soit leur formation universitaire, sont très sensibles à une telle marque de considération et partagent ardemment le désir de pérenniser nos relations privilégiées. Une copie des documents dont je viens de faire état a été remise à chacun d'entre vous lors de son entrée dans la Salle des Actes.

Nous sommes donc, pour cette Assemblée générale, chez des amis et je tiens à renouveler mes remerciements au Professeur BOURILLET dont la chaleureuse disponibilité à notre égard nous a touchés et sans les interventions duquel l'organisation de cette journée n'aurait pu être menée à bien. Mes remerciements s'adressent également à notre collègue Jean-Paul PENON qui s'est énormément investi pour assurer les nom-

breux contacts entre l'Académie, la Faculté de pharmacie et notre Association.

Je transmets à l'assistance les excuses de plusieurs personnalités invitées à notre Assemblée générale, le Professeur KOURILSKY, Mesdames MARCHAND et SAINT GIRONS, ainsi que celles de nombreux collègues qui ont eu l'obligeance de nous dire leurs regrets de ne pouvoir se libérer mais qui nous sont très attachés.

Avant d'aborder l'ordre du jour, je vous demande de nous unir dans le souvenir de ceux qui nous ont quittés depuis notre dernière Assemblée générale en observant un moment de recueillement après le rappel de leurs noms :

- Monsieur Orhan Kemal AKAT, bactériologiste de nationalité turque (cours IP 1951),
- Monsieur Marcel MILLIAU, médecin, ancien sous-directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar (cours IP 1937),
- Monsieur Alain PROVOST, vétérinaire (cours IP 1955),
- Monsieur Edmond SACQUET, vétérinaire (cours IP 1951),
- Monsieur Jean SAOUT, médecin (cours IP 1956),
- Monsieur Bernard VIRAT, vétérinaire, Professeur honoraire de l'Institut Pasteur, Sous-directeur honoraire et ancien chef de service de l'Institut Pasteur (cours IP 1947).
- Monsieur Jean-Louis MOINET, comptable de notre Association.

II. APPROBATION ET ADOPTION DU PROCÈS-VERBAL DE L'ASSEMBLÉE GÉNÉRALE DU 31 MAI 2002

Le procès-verbal de l'Assemblée générale tenue à Toulon (Institut de Médecine navale, Hôpital d'Instruction des armées Sainte Anne) le 31 mai 2002, a été publié dans le Bulletin de l'Association de septembre-octobre 2002, n° 172, pages 119-129. Une remarque est faite concernant une erreur dans le compte-rendu de la Commission des Admissions. Il convient de lire 41 admissions au lieu de 29.

Le procès-verbal est adopté à l'unanimité, moyennant la rectification de l'erreur demandée par M. BERNADAC.

III. RAPPORT MORAL DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Rédigé par le Secrétaire général Alain CHIPPAUX

Après notre Assemblée générale à Toulon en mai 2002, la tradition nous ramène à Paris où nous sommes accueillis dans le cadre somptueux de la Salle des Actes que beaucoup d'entre nous connaissent pour y être venus en diverses circonstances, soutenance de thèses, conférences, réunions de la Commission nationale de pharmacopée... Nous exprimons notre vive et sincère reconnaissance à M. le Professeur F. BOURILLET, le Vice-Président de l'Académie nationale de pharmacie et à M. le Doyen

de la Faculté de pharmacie qui ont bien voulu nous y accueillir. En outre, nous bénéficierons tout à l'heure de la grande compétence de M. Elie BZOURA qui nous exposera l'évolution de la formation des apothicaires et des pharmaciens à travers l'histoire. De la sorte, la connaissant mieux, nous l'apprécierons davantage.

Le grand souci des associations comme la nôtre, c'est la chute des effectifs ; le fait de n'être pas seuls à en être affectés n'est pas une consolation, bien au contraire, car nous nous heurtons là à un fait de société pour lequel les remèdes sont bien plus difficiles à trouver. Nous avons entrepris à ce sujet une réflexion approfondie dont vous entretiendra notre collègue M. BERNADAC. Je ne m'étendrai donc pas sur ce sujet. Tout au long de l'année, le Conseil a suivi attentivement les diverses activités de l'Association, et notamment les Admissions, l'Entraide (bourses et prêts d'honneur), le Bulletin, le parrainage des séances organisées par nos amis exerçant en région pour mieux développer nos liens, le soutien des activités des élèves et stagiaires, les stages Regain...

Je profite de cette occasion pour assurer de notre profonde gratitude tous ceux qui, d'une manière ou d'une autre, participent à la vie de l'association, notamment aux animateurs des commissions, et tout particulièrement à notre compétente et dévouée secrétaire Véronique CHOISY. Dans quelques instants, les responsables des Commissions qui se partagent les activités de notre Association vont présenter celles-ci, bien mieux que je ne saurais le faire.

Avant de conclure, je voudrais ajouter une dernière remarque : les Français aiment bien les célébrations d'anniversaire, je souhaite donc rappeler que nous fêterons bientôt le cinquantième de notre Association et je forme le vœu que nul obstacle ne se lève, s'opposant à ce que nous le célébrions avec tout le faste que nous permettra notre situation. Je vous remercie pour votre attention.

E. RELYVELD propose d'organiser un colloque scientifique pour célébrer le cinquantième de l'Association, soit dans le cadre même de l'Assemblée générale qui se tiendrait au pays de PASTEUR, à Dole ou Arbois, soit la veille de celle-ci, au Centre d'information scientifique (CIS) de l'Institut Pasteur.

Le rapport moral du Conseil d'Administration est mis aux voix et approuvé à l'unanimité.

IV. RAPPORT FINANCIER

Elaboré par les Trésoriers Messieurs Robert LE VAGUERESSE et Jean-Paul PENON et présenté par ce dernier.

Nous allons exposer successivement notre bilan financier pour l'exercice 2002, l'état des comptes arrêté au 17 juin 2003, le détail de notre portefeuille et les orientations adoptées par la Commission des finances le 10 avril 2003, notre budget prévisionnel pour 2004, enfin, l'alternative possible concernant la cotisation.

Nous souhaitons aussi rendre hommage à M. MOINET, qui a été notre comptable pendant de très nombreuses années et sous plusieurs présidences. Il nous a malheureusement quittés le 22 octobre dernier. Toujours accessible, avenant et d'une exceptionnelle courtoisie, il était également un excellent professionnel : nous avons toujours eu à nous réjouir des conseils qu'il nous donnait et c'est avec beaucoup de pertinence qu'il nous aidait dans nos choix ; les documents qu'il nous fournissait étaient chaque fois construits avec beaucoup de rigueur. Il assurait aussi la comptabilité de plusieurs Sociétés savantes sur le site de l'Institut Pasteur. Monsieur MOINET était par ailleurs Maire d'une commune de l'Orne : Saint Aubin de Bonneval. Ces deux dernières années, à cette même occasion, l'Association lui renouvelait des vœux de meilleure santé : il a effectivement lutté courageusement contre un cancer, nous accordant ses conseils entre deux séances de traitement. Ses funérailles se sont déroulées le 25 octobre ; notre Association était représentée par notre ancien Président, Monsieur Bernard VACHER et par notre secrétaire, Madame Véronique CHOISY. Ses cendres seront transférées le 28 juin prochain dans le cimetière de Saint Aubin de Bonneval.

Monsieur MOINET nous faisait aussi un cadeau, avec des honoraires extrêmement réduits (seulement 7.200 F/an). Le Président VACHER nous avait signalé qu'il fallait normalement s'attendre à payer le double. Notre Président M. DUBOS, M. LE VAGUERESSE, Trésorier et moi-même avons recherché un successeur à M. MOINET et avons pu rencontrer la Boutique des associations (honoraires : 10.500 F/an) et le Cabinet Farmagest (15.000 F/an). Le manque de disponibilité de la Boutique des associations nous a fait préférer Farmagest : nous travaillons ensemble depuis maintenant plus de 6 mois et, pour l'instant, tout se passe correctement.

A. BILAN 2002 (Tab. I)

Nous avons, comme chaque année, 4 postes : les entrées fixes et variables, les sorties fixes et variables.

Les entrées fixes :

Elles rassemblent l'essentiel de ce qui alimente le budget de l'Association. La subvention de l'Institut Pasteur, d'un montant de 20.600 €, nous a été renouvelée en 2002 ; elle représente le tiers de nos entrées fixes et elle est indispensable au fonctionnement de l'Association ; à cet égard, nous exprimons nos plus vifs remerciements à la Direction de l'Institut Pasteur. L'autre volet des entrées fixes est représenté par les cotisations et abonnements des anciens élèves au titre des cotisations, 15 992 € ont été encaissés : c'est 9% de moins qu'en 2001, ce qui confirme la baisse très préoccupante des cotisations, que nous avons déjà observée auparavant. Notre Président M. DUBOS, à cet égard, a initié plusieurs actions dans le but d'enrayer cette diminution d'effectifs. Les abonnements au Bulletin sont parallèlement moins nombreux. Le total des entrées fixes est de 66.747 € ; ce total objective une baisse de 7,6 %, soit 5.550 € de moins qu'en 2001.

Tableau I. : Bilan financiers - Exercice 2002

		Budget	Réalisé
Entrées fixes	Subvention Institut Pasteur	20.600 €	20.600 €
	Cotisations (815)	16.800 €	15.992 €
	Bulletins adhérents	33.500 €	30.154 €
	Sous-total entrées fixes	70.900 €	66.747 €
Entrées variables	Abonnements externes (29)	1.300 €	1.093 €
	Dons-Entraide	4.600 €	5.258 €
	Regain	2.300 €	4.604 €
	Remboursement Prêts d'honneur	0 €	2.972 €
	Intérêts capitalisés	0 €	1.954 €
	Sous-total entrées variables	8.300 €	16.737 €
	Total des entrées	79.200 €	83.484 €
	<i>Ecart</i>		+ 4.284 €
Sorties fixes	Frais de poste	7.600 €	8.025 €
	Frais de bureau	9.100 €	13.041 €
	Sous-total sorties fixes	69.700 €	63.572 €
Sorties variables	Bourses	9.100 €	8.796 €
	Prêts d'honneur	0 €	1.500 €
	Réception élèves	800 €	2.749 €
	Sous-total sorties variables	11.000 €	15.642 €
	Total des sorties	80.700 €	79.214 €
	<i>Ecart</i>		- 1.485 €
	SOLDE ENTREES/ SORTIES	-1.500 €	4.270 €
	<i>Ecart</i>		5.770 €

Les entrées variables :

Les abonnements externes ont diminué de 17 %, avec un montant de 1.093 € au budget, mais ont baissé de 13 % par rapport à 2001. Le regain, en revanche, s'est particulièrement bien comporté avec une progression de + 21 % par rapport à 2001 et plus du double que ce que nous avons porté dans notre budget prévisionnel. Les remboursements de prêts d'honneur ont été bien effectués, nous retournant 2.972 €. Les produits financiers, grâce à l'arbitrage de M. PORY, nous ont rapporté près de 2.000 €. Au total, grâce à ces derniers éléments, le montant des entrées variables est de 16.737 €, soit une progression de près de 82 % par rapport à 2001 et plus de deux fois le montant prévu au budget.

Le total des entrées correspond à 83.484 €, c'est mieux que ce qui avait été budgétisé au prévisionnel. C'est également mieux de 2% par rapport au chiffre obtenu en 2001 : les entrées variables en 2002 ont finalement bien compensé la baisse des entrées fixes avec un écart favorable de 4.284 €.

Nous devons nous efforcer de contenir les sorties au maximum.

Les sorties fixes :

Les frais de poste ont progressé de près de 5 %, avant même l'augmentation du prix du timbre. Les frais de bureau ont augmenté de 27 % avec un montant de 13.041 €. En fait, il apparaît que ces chiffres pourraient être moins défavorables qu'il n'y paraît, car les différents comptables n'imputent pas toujours les dépenses de la même façon. Le total des sorties fixes est inférieur au montant figurant au budget car nous avons prévu des frais plus importants pour le Bulletin.

Les sorties variables :

Nous y retrouvons les frais occasionnés par les activités de l'Association : ils permettent la réalisation de ses principales missions, notamment les manifestations liées à la diffusion de l'esprit pasteurien, tout comme l'aide aux élèves en difficulté financière. Les bourses accordées en 2002 correspondent à un montant de 8.796 €, en légère diminution par rapport à 2001 et au budget. Cette diminution est compensée par les 1.500 € de prêts d'honneur attribués cette année. Les frais occasionnés par les activités culturelles, les relations internatio-

nales, l'Assemblée générale à Toulon (parfaitement réussie) et la régionalisation ont été relativement bien maîtrisés. Les réceptions d'élèves ont, quant à elles, occasionné des frais à hauteur de 2.749 €, ce qui est près de quatre fois ce que nous avons dépensé l'an passé, mais c'est aussi le prix à payer pour donner aux élèves des cours l'envie de nous rejoindre. Au total, le montant des sorties variables est de 15.642 €.

Le total des sorties est de 79.214 €, très proche du montant prévu au budget.

Le solde Entrées/Sorties reste favorable avec un montant de 4.270 €.

Les données exhaustives des comptes ont été remises aux personnes présentes à l'Assemblée générale. Seuls les éléments significatifs des comptes ainsi que les totaux sont représentés dans les tableaux I et II.

B. ETAT DE LA SITUATION EN COURS

(au 17 juin 2003) (Tab. II)

Pour les entrées :

La subvention de l'Institut Pasteur a été reconduite et augmentée de 2 % à 21.000 € : nous exprimons à la Direction de l'Institut Pasteur notre très profonde gratitude : cette subvention nous est indispensable et cette augmentation nous permet de mieux affronter l'élévation de nos charges. 658 cotisations ont été reçues, avec un objectif de 815 (nous en avons reçu 674 l'an passé à la même époque) ; les abonnements se maintiennent ; les dons-entraide sont d'un montant supérieur au budget : nous remercions tous les donateurs pour leur action généreuse.

Pour les sorties :

Nous avons malheureusement renoué avec les frais d'impression du Bulletin, à la hauteur de 2.278 € par trimestre. L'annuaire a été parfaitement réalisé, dans les conditions prévues au budget. Pour information, vous avez connaissance des frais d'envoi de l'annuaire, qui sont loin d'être négligeables.

Tableau II. : Situation actuelle (état au 17/06/2003)

	Budget	Réalisé
Entrées :		
• Subvention Institut Pasteur	20.600 €	21.000 €
• Cotisations	815 (674*)	658
• Abonnements	29 (23*)	19
• Dons-Entraide	5.258 €	5.285 €
Sorties :		
• Bulletin - dépenses de réalisation	2.278 € /trimestre	2.278 € /trimestre
• Annuaire	4.600 €	4.557 €
• Frais d'expédition annuaire		2.377 €

* en 2002

C. PORTEFEUILLE (Tab. III)

Notre portefeuille est géré par BNP PARIBAS et son montant au 31/12/2002 est de 81.929 €. C'est un portefeuille à capital garanti, c'est-à-dire que l'on peut gagner mais pas perdre de capital (pour des cessions lors des « fenêtres de mouvement » autorisées) : il correspond en un sens aux placements de bon père de famille.

Tableau III. : Portefeuille

	Composition du portefeuille capital 81.929 € (537.419 F)	% par an	Autres SICAV proposées	% par an
2002	50% "BNP Cash Invest"	+ 3,35		
	50% "Association Garantie 1 an"	+ 2,26		
2003	50% "BNP Cash Invest"	+ 3,35	"Association Garantie 6 mois"	+ 3,64
	50% "Association Garantie 6 mois"	+ 3,64	"Association Garantie 2 ans"	+ 0,28

Avec M. POTY, qui gère ce portefeuille depuis de nombreuses années, nous avons rencontré M. CHAPPÉ, responsable de notre compte à la BNP, le 28 mars dernier. Nous souhaitons faire le point de la situation et éventuellement réorienter nos SICAV, face à la sous-performance que les produits-actions connaissent ces dernières années. Nos SICAV sont à composante très majoritairement monétaire. Nous possédions 50 % de SICAV « BNP Cash Invest » (100 % monétaires, ayant une rentabilité de 3,35 % par an) et 50 % de SICAV « Association Garantie 1 an » (contenant 10 % d'actions et performant à 2,26 % l'an dernier). Les autres produits disponibles sont : « Association garantie 6 mois » (renfermant 20 % d'obligations et performant à 3,64 % par an) et « Association garantie 2 ans » (renfermant 20 % d'actions et performant à 0,28 % par an).

La Commission des finances s'est réunie le 10 avril 2003 et a choisi de recomposer le portefeuille avec : 50 % de BNP Cash Invest » et 50 % d' « Association garantie 6 mois » afin d'obtenir la meilleure performance, tout en partageant les risques.

D. BUDGET PRÉVISIONNEL 2004 (Tab. IV)

Entrées fixes :

Nous espérons que l'Institut Pasteur reconduira sa subvention de 21.000 €. A propos des cotisations, nous souhaitons que les projets destinés à renforcer nos effectifs puissent endi-

guer la baisse des cotisations : 16.600 €. Nous misons donc sur des entrées fixes stabilisées à 70.520 €, c'est-à-dire un montant intermédiaire entre les chiffres de 2001 et 2002.

Entrées variables :

Nous avons pondéré l'évolution des différents postes, sans pouvoir mettre de chiffre sur les intérêts capitalisés ni sur les remboursements de prêts d'honneur : le total est donc plus réduit, mais il est compensé par les entrées fixes.

Le total des entrées reste à peu près stable par rapport à 2002.

Sorties fixes :

Bulletin : la gratuité qu'avait obtenue notre ancienne Présidente Mme LE GARREC n'a malheureusement pas duré et un budget de 9.114 € est prévu. Les autres postes des sorties fixes connaissent l'évolution à la hausse que nous observons tous (frais postaux : + 8,7 % en juin...) et nous ferons tous les efforts possibles pour les maîtriser.

Total : 70.508 €.

Sorties variables :

Notre prévisionnel intègre les tendances observées actuellement. Pour les réceptions d'élèves, nous espérons une participation des très bonnes volontés, qui avaient permis de réduire très significativement le budget de restauration, il y a deux ans.

Le total des sorties variables serait de 13.195 €.

Total des sorties : 83.703 €.

Le solde entrées/sorties aboutirait à un léger déficit, soit moins 553 €.

Tableau IV. : Budget prévisionnel 2004

	2002	2004
Entrées fixes		
• Subvention Institut Pasteur	20.600 €	21.000 €
• Cotisations	15.607 €	16.600 €
• Bulletin adhérents	30.154 €	32.920 €
Entrées variables	16.737 €	12.630 €
Total des entrées	83.098 €	83.150 €
Sorties fixes	63.512 €	70.508 €
Sorties variables	15.642 €	13.195 €
Total des sorties	79.214 €	83.703 €
Total Entrées/Sorties	4.270 €	-553 €

E. DÉBAT SUR LE MONTANT DE LA COTISATION

C'est chaque année un sujet délicat. D'un côté, les frais fixes auxquels nous devons faire face augmentent chaque année (l'INSEE publie chaque année un indice du coût de la vie qui augmente d'environ 2 % par an) ; de l'autre, nous recevons régulièrement quelques lettres d'anciens élèves qui nous reprochent le prix trop élevé de la cotisation.

Le Conseil d'Administration considère que suivre l'augmentation régulière des frais et du coût de la vie est nécessaire et qu'une augmentation de + 2 € de la cotisation (cotisation + bulletin) à 65 €, soit + 3 %, est requise. Inversement, ne pas augmenter permettrait peut-être d'éviter des défections et des retards de cotisation. Tout le problème est d'appréhender l'impact d'une augmentation de 2 € sur nos effectifs, même si cette augmentation est justifiée. Pour alimenter votre réflexion, nous pouvons comparer plusieurs points de vue : l'an dernier, nous ont manqué 80 cotisations (retards, partis sans laisser d'adresse, décès...), soit 5.040 €, alors que nous avons par ailleurs augmenté notre cotisation de 1 €. Augmenter la cotisation de 2 € entraînerait, arithmétiquement, un gain si le nombre de cotisants reste inchangé mais une perte si, par exemple, à nouveau 80 cotisations venaient à manquer en raison de cette augmentation. Il s'agit donc pour nous de voter et décider la meilleure des deux solutions :

- solution 1 : augmenter notre cotisation de 2 €
- solution 2 : ne pas augmenter notre cotisation cette année.

Bien entendu, augmenter le nombre de nouveaux admis est la seule vraie solution à long terme. Nous vous remercions de votre attention et restons à votre disposition pour répondre à d'éventuelles questions.

Avant le vote sur la proposition du Conseil d'Administration d'augmenter la cotisation de 2 euros, le Président ouvre la discussion. F. POTY recommande de comprendre l'attitude de ceux qui ne peuvent pas suivre, dans les circonstances actuelles, cette hausse même si elle est modérée. B. VACHER constate que tout augmente et qu'il est légitime de suivre l'inflation. J.-C. KRZYWKOWSKI suggère une cotisation à deux vitesses avec une ristourne pour ceux qui payent d'avance. H. M. ANTOINE propose d'établir un tarif préférentiel. Soumise au vote à main levée, la proposition d'augmenter la cotisation annuelle de 2 € recueille une seule voix contre et une abstention. Elle est donc adoptée.

Il est fait remarquer que le coût des réceptions offertes aux élèves est un peu élevé, mais elles sont nécessaires pour mieux faire connaître l'Association aux élèves et les sensibiliser à la nécessité de pérenniser la culture reçue à l'Institut Pasteur. Quidus est accordé aux trésoriers à l'unanimité.

V. RAPPORTS D'ACTIVITÉ DES COMMISSIONS RÉDIGÉS PAR LEURS RESPONSABLES RESPECTIFS

A. COMMISSION DES STAGIAIRES ET DES RELATIONS INTERNATIONALES

Paul BREY, responsable de cette commission, vous prie d'excuser son absence. La Direction de l'Institut Pasteur lui a confié la responsabilité d'un programme de recherche à conduire en Corée du Sud dans le cadre du futur Institut Pasteur Corée et ces nouvelles fonctions le conduisent à adopter un mi-temps entre Paris et la Corée. C'est le Docteur DUBOS qui présente à sa place le rapport d'activité de la commission.

A la fin de l'année 2002, le Président de l'AAEIP a rencontré les responsables de l'Association des stagiaires de l'Institut Pasteur (STAPA) nouvellement créée, afin que nos deux associations agissent en concertation dans un souci de complémentarité et de soutien optimal des stagiaires de l'IP. Après cette réunion, notre commission des relations internationales est devenue « commission des stagiaires et des relations internationales » pour officialiser l'ensemble des actions conduites par l'AAEIP au profit des stagiaires ou avec leur concours, durant leur séjour à l'IP ou ultérieurement (et notamment ceux résidant à l'étranger).

AAEIP et STAPA ont convenu du partage de responsabilités suivant :

a) Actions STAPA :

- Actions à but social : favoriser la communication entre stagiaires des différents départements et faciliter l'insertion des nouveaux stagiaires français et étrangers sur le campus ;
- Actions à but scientifique : encourager les échanges scientifiques et techniques entre stagiaires et les échanges avec des chercheurs confirmés, en organisant des manifestations scientifiques.

b) Actions AAEIP :

- Poursuivre nos actions d'entraide au profit de stagiaires en difficulté (allocations « de soudure »),
- suspendre l'organisation de nos conférences-débats « sur le thème de... », mais apporter un soutien logistique aux manifestations scientifiques initiées par la STAPA,
- informer régulièrement la STAPA sur la vie de l'AAEIP,
- ouvrir les colonnes de notre Bulletin trimestriel à des offres de logement au profit des stagiaires ;
- proposer aux stagiaires de publier dans notre Bulletin un résumé de leur thèse ou un état d'avancement de leurs résultats de recherche ;
- offrir aux stagiaires sur le campus nos activités extérieures culturelles (visites, conférences, expositions...) à des tarifs préférentiels.

Comme précédemment, les stagiaires ayant effectué un stage d'au moins 6 mois dans un laboratoire de l'Institut Pasteur peuvent devenir membres de l'AAEIP, bénéficiant de l'ensemble de ses services et prendre une part active à son fonctionnement et à sa gestion.

B. COMMISSION DU REGAIN

Madame Marie-José SANSON-LE PORS, rapport présenté par M. Philippe DESPRÈS

Le manque de participation au Regain s'est encore manifesté en 2001-2002 : nous n'avons enregistré que 33 participations contre 56 en 2000-2001 et 85 l'année précédente. Parmi ces 33 stagiaires, 17 étaient des anciens élèves, 6 venaient du Collège de bactériologie, virologie et hygiène des hôpitaux généraux et 10 étaient d'origines diverses.

Nous avons proposé 13 stages, comme les années précédentes, mais avons dû en annuler 8 par manque de participants. Cinq stages ont donc eu lieu dont celui sur le diagnostic prénatal des infections virales, régulièrement assuré par le Professeur

Pierre LEBON qui accueille chaque année dans son service une à deux personnes pendant une journée. Le Professeur Roland QUENTIN a bien voulu refaire son stage sur les infections génitales et materno-fœtales qui a de nouveau connu un franc succès (18 inscrits). Les trois autres stages (sur les mycobactéries atypiques, *Clostridium difficile*, les streptocoques et les entérocoques) ont chacun été suivis par 4 ou 5 stagiaires.

Nous nous interrogeons sur ce déclin actuel du Regain. Le programme en a été largement diffusé : il a été publié dans les Bulletins de l'Association et de la SFM, envoyé à tous les élèves ainsi qu'au Collège de BVH des hôpitaux généraux ; par ailleurs, des sujets nouveaux et d'actualité avaient été proposés.

Le prix des inscriptions a été maintenu sans augmentation et bien sûr, le coût a été converti en euros : 106,71 euros/jour pour les anciens élèves membres de notre Association.

La majoration de 62 euros, correspondant à la cotisation annuelle des membres de l'AAEIP, a été maintenue pour les autres biologistes. Le choix de sujets de stages attractifs est un facteur important du succès du Regain. La commission reste toujours très ouverte aux suggestions pour les prochains programmes ; chacun est invité à apporter sa contribution et à faire part de ses idées quelle que soit la date de l'année. Le nouveau programme 2003-2004 est en préparation et vous sera communiqué en septembre.

A une question posée sur les relations entre l'Association et la STAPA, le Président répond qu'il développera ce point à propos du rapport de la commission ad hoc.

C. COMMISSION DE L'ANNUAIRE

Responsable : Monsieur Bernard VACHER

A propos de l'annuaire 2003 que vous venez de recevoir, nous avons souhaité qu'il paraisse en décembre 2002, ce qui aurait fait coïncider la parution avec l'illustration de la page de couverture montrant qu'avant l'Euro introduit en l'an 2002, il y eut, dès 1928, le projet de l'Europa tel qu'il figure sur la médaille frappée par la Monnaie de Paris avec, ce qui nous intéresse, l'effigie de Louis PASTEUR sur l'avvers. Cependant, nous avons conservé cette présentation pour son originalité.

La nouvelle édition de l'annuaire reprend la composition générale des précédents avec quelques additifs, mais l'innovation vient de la reprise complète du fichier informatique des membres titulaires de l'Association par notre collègue Monsieur Philippe CRUAUD. En dépit d'un surcroît d'occupations professionnelles, Monsieur CRUAUD est parvenu à mener à bien ce très gros travail, ce dont nous lui sommes profondément reconnaissants. Ainsi nous disposons désormais d'un fichier organisé à notre convenance qu'il nous appartiendra de mettre à jour, sans dépendre des services d'un informaticien extérieur.

Nous espérons que l'annuaire 2003 vous satisfera, bien qu'il ne réponde que partiellement à ce qu'on est en droit d'en attendre, c'est-à-dire de donner la situation actuelle de chacun d'entre nous. En effet, sur les 1.159 membres titulaires qui sont répertoriés dans cet annuaire, seulement 450, soit 38,5 %, ont renvoyé leur fiche de mise à jour. On sera peut-être plus heureux la prochaine fois...

D. COMMISSION D'ENTRAIDE

Monsieur Jean-Paul SALEUN

Trente-deux dossiers de demande d'aides provenant d'élèves et 5 expédiés par des stagiaires ont été reçus au cours de l'année civile 2002. Après audition individuelle de chaque impétrant, ils ont été examinés par la commission qui s'est réunie à cet effet à 5 reprises. Dix-neuf bourses et un prêt d'honneur ont été accordés, signifiant que 51% des demandes ont reçu une réponse favorable : 2 dossiers provenant de stagiaires et 19 d'élèves.

Le total des aides accordées en 2002 se chiffre à 8.532 euros pour les bourses et à 1.500 euros de prêts. Ainsi, la totalité des dons de nos adhérents sert uniquement à cette solidarité intergénérationnelle à laquelle nous tenons tous. A ce propos, signalons que le secrétariat a reçu plusieurs remerciements écrits ou oraux, bien évidemment destinés aux donateurs que nous ne pouvons pas remercier individuellement, mais qui trouveront, à travers ces quelques lignes, la récompense de leur geste. La grande majorité des prêts d'honneur accordés antérieurement ont été, ou sont en voie de règlement, nous réconfortant ainsi sur le sens civique de leurs bénéficiaires et nous incitant à poursuivre.

Les aides accordées ont bénéficié dans 10 cas à des étudiants de nationalité française et 9 fois à des étrangers. Nous insistons aussi sur cet aspect de l'entraide qui permet à des membres de pays aux pouvoirs d'achat très différents du nôtre, de pouvoir suivre dans des conditions matérielles améliorées l'enseignement fourni par l'Institut Pasteur et à maintenir notre rayonnement.

Qu'il soit permis aux membres de la commission d'Entraide de remercier tous les adhérents de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur qui, par leur générosité, perpétuent l'esprit acquis au cours de leurs propres études et souhaitent le voir transmis aux générations futures. Nous sommes confiants sur la pérennité de leurs dons et les assurons que nous ferons à notre tour tout notre possible pour les utiliser au mieux.

Le Président précise que deux bourses ont été accordées à des stagiaires en situation précaire pour les dépanner.

E. COMMISSION DU BULLETIN

Madame Paulette DUC-GOIRAN

Deux aspects seront analysés, la réalisation de la publication du Bulletin par notre éditeur et celui de son élaboration proprement dite.

a) Edition du Bulletin.

Les quatre numéros de l'année 2002 ont été réalisés par la Société OPAS, le bulletin du 1^{er} trimestre étant édité sans aucune participation financière de la part de l'AAEIP, comme pour les bulletins de l'année 2001. Les numéros des trois autres trimestres de 2002 ont été publiés par la Société OPAS, conformément au contrat signé le 3 avril 2002 par Mlle Yvonne LE GARREC.

Ce contrat stipulait notre participation financière de 2.278,38 euros TTC pour un numéro de 40 pages et l'apport d'une aide dans l'orientation des prospections publicitaires. Mme BAR s'est acquittée parfaitement de cette tâche et nous lui en sommes très reconnaissants. Par ailleurs, une nouvelle équipe prenait en charge la réalisation du Bulletin, M. Michael KALFON et M. P. BERDAH. Cependant, le numéro du 2^e trimestre (n° 171), comportant 11 pages supplémentaires, une participation financière de 524 euros H.T. nous avait été demandée. Après réduction du nombre de pages supplémentaires à 4, cette demande avait été annulée.

En 2003, la situation matérielle de notre Bulletin est encourageante. Des publicités de plus en plus nombreuses ont été obtenues par le dynamique M. P. BERDAH, avec l'appui de nombreuses bonnes volontés, dont celles des auteurs (cf. le nombre de publicités obtenues en 2001 (Tabl. V) et en 2002 (Tabl. VI). L'obtention d'une ou de plusieurs pages intérieures de publicité en couleurs est capitale. Elle a permis la réalisation d'un ou deux cahiers de 16 pages, comportant figures, schémas ou fond de texte en couleurs pour les deux premiers numéros de l'année 2003, ce qui les rend plus attrayants.

Tableau V. Année 2001 Nombres de pages de publicités et de pages intérieures des Bulletins.

Numéros	Nbre de pages de publicités	Couverture Pages de publicités	Pages intérieures	
			Pages de pub.	Nbre total de pages
166 Fév./Mars	1 p.	1 p.	0 p.	40 p. (comptées)
167 Mai/Juin	4 p.	3 p.	1 p.	48 p. (comptées)
168 Août/Sept.	10 p.	3 p.	7 p.	72 p.
169 Nov./Déc.	8 p.	3 p.	8 p.	60 p.

Tableau VI. Année 2002 Nombres de pages de publicités et de pages intérieures des Bulletins.

Numéros	Nbre de pages de publicités	Couverture Pages de publicités	Pages intérieures	
			Pages de pub.	Nbre total de pages
170 Fév./Mars	5 p.	3 p.	2 p.	56 p.
171 Mai/Juin	2 p. 1/2	2 p.	1/2 p.	44 p.
172 Août/Sept.	5 p. 1/4	2 p.	3 p. 1/4	56 p.
173 Nov./Déc.	7 p. 1/4	3 p.	4 p. 1/4	48 p.

b) Elaboration du Bulletin.

Au cours de l'année 2002, quatre thèmes ont été abordés : la bactériologie, l'immunologie, la biologie cellulaire et les mycobactéries. Pour l'année 2003 en cours, les thèmes des quatre numéros avaient été définis, dès le 3^{ème} trimestre de l'année 2002, ce qui a permis, à la fois une prospection publicitaire et une recherche d'articles plus cohérente.

Deux nouvelles rubriques sont en cours d'élaboration : la présentation de résumés de thèses, inaugurée dans le n°174 (1^{er} trimestre 2003) et le courrier des lecteurs, pour lequel nous demandons des commentaires, réflexions ou anecdotes sur des articles ou d'autres sujets scientifiques avec l'histoire pasteurienne.

Pour conclure, nous remercions tous ceux qui contribuent à la rédaction du Bulletin. Nous rappelons que nous accueillons toutes les bonnes volontés et nous demandons expressément à tous nos lecteurs des suggestions d'articles ou de thèmes à aborder, ainsi que des volontaires pour les relectures ou la rédaction d'articles.

- E. RELYVELD demande quel est le tirage actuel du Bulletin. (R : il est de 2.100) et le prix demandé pour une page de publicité en couleur (R : il est variable selon la taille, la place dans le bulletin, etc.).

- P. GANTES se porte volontaire pour la relecture des articles.

- Mme DANON se demande si le Bulletin n'est pas amené à disparaître comme ce fut le cas du Bulletin de l'Institut Pasteur (le BIP hebdomadaire et du fait que la majorité des articles scientifiques sont accessibles sur des sites Internet). R : P. DUCGOIRAN peut facilement la rassurer : le Bulletin de l'Association ne consacre pas plus de 10 % par numéro au type d'informations qui faisaient l'objet du BIP. Et si le jeune chercheur ne compte pas sur le Bulletin pour faire sa bibliographie, il peut y trouver certains articles de synthèse qui font « le point de la question » sur des sujets d'actualité. Par ailleurs, moins de la moitié de nos adhérents sont abonnés à Internet. Le Président ajoute que notre Bulletin est réellement celui de tous les adhérents.

F. COMMISSION DES ADMISSIONS

Monsieur Michel BERNADAC

Dans un premier temps, je vous dois des excuses. En effet, l'an dernier, par erreur à moins que ce ne soit par prémonition, je vous ai fourni pratiquement le nombre des adhésions de cette année, à savoir 25, alors qu'il était de 41. Quoi qu'il en soit, nous constatons, en 6 ans, une chute de 74% des adhésions (97 en 1997, 25 en 2002).

Comme nous nous refusons à considérer cette situation comme inéluctable, nous continuons à tenter de la redresser, en tenant compte de l'évolution des enseignements dispensés à l'Institut Pasteur. Deux approches nous semblent à privilégier.

- La première s'appuie sur l'**annuaire 2003** de l'Association que chaque membre titulaire, à jour de ses cotisations, a reçu. Chacun d'entre nous est à même d'y noter l'absence ou plutôt la non-présence du nom d'anciens camarades, d'anciens collègues avec lesquels nous avons gardé des liens, même ténus,

ou des contacts. Si vous nous communiquez leurs coordonnées, nous pourrions leur adresser un courrier personnalisé. Déjà proposée l'an dernier, cette idée nous a permis de ramener dans le giron de l'Association quatre anciens élèves qui nous avaient délaissés, pour quatre lettres envoyées.

- Nous avons évoqué l'an dernier les actions à reconduire **auprès des stagiaires**, malgré la modestie de leurs résultats. Nous l'avons fait, hélas avec exactement le même succès que précédemment : les stagiaires invités expriment toujours de l'intérêt sans pour autant franchir le pas ; ainsi, il n'y a pas eu d'adhésion entérinée par cette voie en 2002. Aussi, travaillons-nous sur un "plan de communication électronique". Par cette deuxième approche, au lieu d'adresser aux stagiaires et aux anciens stagiaires de l'Institut Pasteur, pendant quelques temps comme actuellement nos documents (dont le bulletin qu'on les invite à payer, là encore sans grand succès), nous allons établir et essayer d'entretenir un lien que l'on espère durable, notamment après leur départ du campus. Notre projet doit satisfaire à la fois les intérêts de l'Association et ceux de l'Institut Pasteur.

à) Pour l'Association, il est absolument vital d'assurer le renouvellement de ses membres en sensibilisant les anciens stagiaires à l'intérêt de pérenniser la culture pastoriennne dont ils ont bénéficié et aux différents services qu'elle peut leur offrir, de façon à susciter leur adhésion.

b) Pour l'Institut Pasteur, il est intéressant de disposer d'un vivier de compétences susceptibles de soutenir certaines de ses actions, dont celles internationales d'enseignement/formation.

Voici le schéma du projet étudié, en partenariat avec l'Institut Pasteur pour les parties qui l'impliquent : tous les stagiaires ayant validé un dossier de demande de stage et accompli un séjour à temps plein de 3 mois dans un laboratoire de l'Institut Pasteur sont concernés. La durée du lien de communication pourrait être de 5 ans. Le contenu exact (qui ne doit en aucun cas concurrencer notre bulletin) et la périodicité de l'outil de liaison sont encore à l'étude, mais ils doivent être suffisamment attractifs pour qu'une rupture de réception crée un manque et provoque une réaction de la personne sevrée. Il va sans dire que tout ce qui est prévu pour être transmis aux stagiaires et aux anciens stagiaires le sera aussi aux membres titulaires dont les adresses électroniques sont connues. J'en profite pour demander à ceux qui en ont une de bien vouloir nous la communiquer. Ce projet est prévu pour être mis en œuvre dès cette année avec les stagiaires actuellement sur le campus.

Je vous remercie de votre attention.

G. COMMISSION DE LA RÉGIONALISATION

Professeur Pierre SALIOU,

rapport présenté par Monsieur Alain CHIPPAUX

Depuis l'Assemblée générale 2002, une réunion régionale, dont ont parfaitement rendu compte Mesdames Y. LE GARREC et S. LE MINOR dans le numéro de novembre-décembre 2002 du Bulletin, s'est tenue à Limoges le vendredi 18 octobre 2002, organisée de main de maître par le Professeur François DENIS.

La Commission s'est réunie le 16 janvier 2003 pour choisir le lieu de la prochaine réunion. C'est à Angers qu'elle se tiendra le 27 juin 2003. Malgré un programme scientifique très alléchant s'étalant sur la journée entière, établi par le Professeur F. LUNEL-FABIANI et le Professeur B. CARBONNELLE, le nombre d'inscrits était, aux dernières nouvelles, malheureusement faible.

Problème de date non adéquate ou problème d'information ? Il conviendra pour l'avenir de rappeler la finalité de ces réunions régionales et d'en assurer, en collaboration avec les organisateurs locaux, une meilleure publicité.

H. COMMISSION DES ACTIVITÉS CULTURELLES

Docteur *Andrée DEVILLECHABROLLE*

• La commission des Activités culturelles vous a proposé, depuis la dernière Assemblée générale, quatre **visites-conférences**.

• 1^{ère} visite : Monsieur René LÉVY, notre ancien conférencier attitré, nous a donné, le 14 novembre 2002, à l'Institut Pasteur même, une conférence introductive à l'exposition « **MATISSE-PICASSO** » qui a eu lieu aux galeries nationales du Grand Palais du 22 septembre 2002 au 6 juin 2003. Cette exposition confronte le parcours artistique de ces deux peintres depuis leur rencontre à Paris en 1905 jusqu'à la mort de MATISSE en 1954, à travers de nombreuses peintures, sculptures, papiers collés, dessins, mettant en évidence les échanges thématiques et stylistiques qui forment le dialogue de MATISSE et de PICASSO dans leur entreprise d'invention commune de l'Art Moderne. « Si les deux peintres étaient aussi opposés que le blanc et le noir, ils étaient en fait aussi complémentaires que le rouge et le vert » écrit Françoise GILOT.

• 2^{ème} visite : la **Monnaie de Paris**.

Le 19 décembre 2002, nous étions une trentaine à nous rendre quai de Conti, à l'Hôtel de la Monnaie, hôtel néoclassique construit à la demande de Louis XV et qui abrite depuis ses premiers jours la Manufacture de la Monnaie de Paris. Nous avons eu la chance de pouvoir visiter les ateliers de fabrication : ateliers de gravure et ateliers d'estampage. Quant à la visite du musée lui-même, il constitue un prodigieux livre ouvert sur l'histoire de notre pays avec quelque 3.000 pièces présentées. Le premier franc de notre histoire monétaire est créé en 1360 afin d'obtenir la libération du roi Jean II le Bon, capturé par les Anglais ; le monarque étant « franc » (c'est à dire libéré) la monnaie en prend le nom. En 1958, sous le Général de GAULLE, création du nouveau franc, dont la valeur équivaut à 100 anciens francs ; et enfin, le 1^{er} janvier 2002, mort du franc et introduction de l'Euro¹.

• 3^{ème} visite : l'exposition « **Chevaux et cavaliers arabes dans les Arts d'Orient et d'Occident** », le 28 février 2003, à l'Institut du Monde Arabe.

Créé par Dieu d'une « poignée de vent », domestiqué il y a 6.000 ans, le cheval est omniprésent en terre d'Islam. Cette

exposition dévoile tous les aspects de cet animal de légende, à la fois dans sa fonction quotidienne et dans sa représentation artistique. Les plus beaux objets relatifs au cheval sont ici présentés : pièces de harnachement, étriers, selles minutieusement travaillées et ornées de merveilleuses pierres précieuses ; des miniatures et des illustrations de livres d'un extrême raffinement de couleurs et de détails, sont d'autre part un émerveillement pour les yeux. A son tour, l'occident sera fasciné par le cheval arabe qui est présenté ici au travers d'oeuvres des plus grands peintres, sculpteurs, dessinateurs du XIX^e siècle, d'inspiration romantique et orientaliste comme DELACROIX, GÉRICAULT, CHASSERIAU...

• 4^{ème} visite conférence de l'année, l'exposition « **CHAGALL, connu et inconnu** », au Grand Palais (31 mars 2003). Né en 1887 à Vitelsk (Biélorussie) d'une famille pauvre et juive et mort en 1985 à Saint-Paul de Vence, Marc CHAGALL a traversé tout le XX^e siècle et aura travaillé pendant près de quatre-vingts années et croisé la plupart des grands mouvements artistiques du siècle, sans vraiment avoir participé à aucun d'entre eux ; il a bâti ainsi une oeuvre à contre-courant de tout l'art moderne. CHAGALL mettra sa peinture au service de la puissance de la couleur en l'accompagnant toujours d'une inspiration spirituelle et poétique sous la forme d'une mystique juive et naïve et des symboles hébraïques.

• Les voyages

1°) - Le voyage en **Pologne** s'est effectué comme prévu, du 28 mai au 6 juin 2003, et 28 de nos camarades y participèrent. L'organisation de ce voyage a été confiée à une agence (CGTT voyages) recommandée par l'Office national du tourisme polonais et tout s'est à peu près bien passé.

Ce voyage se décomposait comme suit :

- un séjour de 5 jours à Cracovie pour tous, avec visite de la ville et de la région (Zakopane, promenade en bateau sur le Dunajec, Debno, Chocholow).

- puis une prolongation facultative de 5 jours (avec 17 participants) à Varsovie, Gdansk (Dantzig) et Zelazowa Wola, ville natale de Frédéric CHOPIN².

2°) - Pour les mois à venir, nous vous proposons deux voyages pour lesquels nous nous sommes déjà longuement entretenus.

a) un voyage en **Chine** qui devait avoir lieu du 20 octobre au 4 novembre 2003 ; mais c'était sans compter sur l'arrivée de la pneumopathie atypique (SARS) ; il n'a plus été question de ce voyage jusqu'à aujourd'hui. Actuellement, l'épidémie est à peu près enrayée et la compagnie de tourisme Asia devrait pouvoir à nouveau nous organiser ce périple pour l'automne prochain.

b) Quant à la **croisière Moscou – Saint-Petersbourg** prévue pour le printemps 2003, annulée à la suite des encombrements touristiques prévus par les festivités du tricentenaire, elle peut être à nouveau envisagée pour le printemps 2004.

Si l'un de ces deux voyages³ vous intéresse, je vous serais reconnaissante de nous le faire savoir rapidement. Je vous remercie de votre attention et de votre participation.

¹ Un compte-rendu de cette visite a été donné dans le Bulletin n° 174, pp. 47-48.

² Un compte-rendu détaillé de ce voyage a été donné dans le bulletin n° 176, pp. 176-179

³ Le voyage en Chine a été annulé (6 inscriptions). Le 15 juillet 2003 la croisière Moscou-St Petersburg est à nouveau envisagée pour le printemps 2004.

VI. ELECTIONS DES MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Sept postes de conseillers se trouvaient vacants. Sept candidatures ont été présentées, dont 6 de conseillers sortants et un nouveau candidat s'est présenté, il s'agit de Damien CARLIER, Docteur vétérinaire, stage IP 1987 et cours 1989, hygiéniste au laboratoire d'hygiène de la ville de Paris.

- Votants : 335
- Suffrages exprimés : 332
- Bulletins nuls : 3

PHILIPPON Alain	331 voix	
BREY Paul T.	330	«
DUC-GOIRAN Paulette	330	«
LE VAGUERESSE Robert	330	«
SALEUN Jean-Paul	330	«
BARME Michel	329	«
CARLIER Damien	329	«.

Aucune autre voix n'a été exprimée.

L'ordre du jour étant épuisé, le Président lève la séance à 16 h 15.

L'Assemblée générale s'est poursuivie par une remarquable conférence du Docteur Hélène GILGENKRANTZ, directeur de recherche à l'INSERM (U. 567) qui a fait le point sur l'état de nos connaissances dans le domaine des cellules souches, embryonnaires et adultes, et a rapporté les travaux réalisés par son équipe à l'Institut Cochin, sur des hépatocytes modifiés, dans la perspective de leur utilisation en thérapie cellulaire (voir l'article sur ce thème, de H. GILGENKRANTZ et A. KAHN, publié dans le présent bulletin) (Photo 2)



Photo 2 : Docteur H. GILGENKRANTZ

Puis le Professeur Joseph ALOUF, Chef de service honoraire à l'Institut Pasteur, directeur de recherche honoraire au CNRS, membre de l'Académie nationale de pharmacie et membre d'honneur de notre Association, a retracé les étapes majeures de

la recherche sur les toxines bactériennes, de Louis PASTEUR à nos jours (Photo 3).



Photo 3 : Professeur J. ALOUF

Pendant les conférences scientifiques, une visite-conférence du Panthéon avait été organisée pour les conjoints des participants qui purent ensuite rejoindre la Salle des Actes pour les dernières conférences.

L'après-midi était clôturé par un très vivant et intéressant exposé de M. Elie BZOURA, membre de l'Académie nationale de pharmacie et vice-président de la Société d'histoire de la pharmacie : « Evolution de la formation des apothicaires et des pharmaciens à travers l'histoire de la Salle des Actes » (Photo 4).



Photo 4 : La Salle des Actes

Le Professeur DURAND, doyen de l'UFR de sciences pharmaceutiques et biologiques et le Professeur BOURILLET, vice-président de l'Académie nationale de pharmacie avaient accepté de se joindre aux Anciens élèves pour un dîner convivial dans les Salons du Doyen, aimablement mis à la disposition de l'Association.

II • ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE DE FORMATION CONTINUE "REGAIN"

PROGRAMME DE L'ANNÉE 2003-2004

- Diagnostic prénatal des infections virales

(parvovirus, cytomegalovirus, rubéole, VZV). Aspects techniques et législatifs.

Professeur Pierre LEBON, Service de Virologie, Hôpital Saint Vincent de Paul, 75014 Paris

1/2 journée : sur rendez-vous, entre le 2 janvier et le 30 juin 2004

- Les staphylocoques : nouveautés sur la résistance aux antibiotiques

Etat de la multirésistance en France, nouvelles détections de la méthicillino-résistance, macrolides et efflux, choix de la fluoroquinolone à tester, multirésistance et virulence (toxine de Planton et Valentine).

Dr. Roland BISMUTH (MCU-PH), Faculté de Médecine La Pitié, 75013 Paris et Dr. Annie FELTEN (MCU-PH), Hôpital Saint-Louis, Paris

1/2 journée : mardi 20 janvier 2004 ; 10 participants

- Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic bactériologique

PCR à partir du germe ou à partir de produits pathologiques, séquençage de gènes bactériens tels ARNr...

Dr. Isabelle PODGLAGEN (MCU-PH), Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Microbiologie, 75015 Paris

1 journée : mardi 3 février 2004 ; 10 participants

- *Helicobacter pylori* : Place du diagnostic bactériologique, approches moléculaires

Quelques aspects cliniques, intérêt du diagnostic bactériologique, antibiogramme, gènes de résistance aux antibiotiques, place des puces à ADN en épidémiologie

Dr. Josette RAYMOND (MCU-PH), Hôpital Saint Vincent de Paul, Service de Microbiologie-Virologie, 75014 Paris

1/2 journée : vendredi 6 février 2004 ; 10 participants

- Résistance de *Mycobacterium tuberculosis* aux antibiotiques

Mme Chantal TRUFFOT et M. Wladimir SOUGAKOFF, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris

1/2 journée : mardi 10 février 2004 ; 7 à 12 participants

Borréliose de Lyme

Aspects cliniques, diagnostiques et épidémiologiques

Dr. Danielle POSTIC, Dr. Bertrand JAULHAC, Claudine PEREZ-EID, Pr. Guy BARANTON, Institut Pasteur, CNR *Borrelia* - Institut Pasteur, 75015 Paris

1 journée : mercredi 10 mars 2004 ; 15 participants

- Streptocoques et entérocoques : apport de la biologie moléculaire au diagnostic et à la détection de leur résistance aux antibiotiques

Le thème de cet enseignement dirigé et pratique (démonstrations dans le laboratoire) est : « les streptocoques, entérocoques et germes apparentés ». Les objectifs comprennent : la phylogénie avec l'identification phénotypique et moléculaire (séquençage des gènes de l'ARN ribosomique 16S et de la superoxyde dismutase) des cocci à Gram positif dépourvus de catalase ; l'épidémiologie avec l'exemple des marqueurs phénotypiques (sérotypage : protéine T) et moléculaires (génotypage : protéine M et électrophorèse en champ pulsé) utilisés au Centre National de Référence des Streptocoques pour l'étude des infections invasives sévères à *Streptococcus pyogenes* ; la sensibilité aux antibiotiques (antibiogramme et recherche de gènes de résistance tels que *erm* et *mef* chez *S. pyogenes* et *vanA*, *vanB* et *vanC* chez les entérocoques) ; et l'importance clinique de ces espèces (endocardites).

Pr. Anne BOUVET, Centre National de Référence des Streptocoques, Hôtel-Dieu, 75004 Paris

2 journées : lundi 22 et mardi 23 mars 2004 ; 5 à 12 participants

- Place d'Internet dans un laboratoire de Bactériologie

Comment utiliser internet en pratique, méta-moteurs de recherche, recherche bibliographique, sites professionnels, autres recherches, analyse de séquences à visée diagnostique...

Pr. Alain PHILIPPON, Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal, Service de Microbiologie, 75014 Paris

1 journée : mai 2004 ; 10 participants

- Actualités sur *Bacillus anthracis* et *Francisella tularensis*

Le stage comportera une partie théorique et des démonstrations. Il se déroulera à l'Institut Pasteur.

Mme Josée VAISSAIRE, AFSSA, Maisons-Alfort

1 journée : date à préciser, 3 à 15 participants

Bulletin d'inscription en dernière page.

III • ACTIVITÉS CULTURELLES

Faites-nous savoir si vous êtes intéressé(e)s par les visites guidées de grandes expositions, de musées et de monuments historiques qu'organise l'AAEIP au titre de ses activités culturelles. Les annonces de ces visites (qui ne peuvent être diffusées à l'ensemble de nos adhérents en raison du montant des frais postaux qui en découleraient) vous seront alors régulièrement adressées.

Les dernières visites-conférences ont concerné deux expositions aux Galeries nationales du Grand Palais à Paris :

- Exposition « Vuillard (1868-1940) » le 1^{er} octobre 2003,
- Exposition « Gauguin-Tahiti : l'atelier des tropiques », le 10 novembre 2003.

Erratum : A propos du voyage en Pologne (mai 2003). Le Docteur Pierre GANTES et le Docteur et Madame POTY nous font les remarques ci-dessous à propos des légendes des photographies du voyage en Pologne (pages 176 à 179) du Bulletin n° 176 :

- la photo 2 représente la cour intérieure du château Wavel, à

Cracovie (et non la cour intérieure du Collegium Maius),

- la photo 3 représente la cathédrale et, en arrière-plan, le château Wavel.

- sur la photo 12, on peut voir Madame Anna LEWANDOWSKA-MADEYSKA, entre la guide Edwige à gauche et quelques collègues à droite.

IV • PRESENTATION DE L'AAEIP AUX ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

Il est de tradition qu'à l'occasion de chaque enseignement donné sur le campus, l'AAEIP organise une rencontre conviviale à laquelle s'associent la Direction de l'Institut Pasteur et le personnel enseignant. Ces rencontres répondent à notre souci de faire connaître l'Association aux élèves (certains d'entre eux la connaissent déjà car ils bénéficient de son soutien), de leur présenter nos motivations, nos objectifs et nos principales activités. Il s'agit également d'un moment privilégié dont le caractère amical et informel permet à des élèves de cours différents de faire connaissance, voire d'établir certains liens. Les élèves sont ensuite chaleureusement invités à prendre une part active à notre vie associative afin de pérenniser la fidélité à la culture pastoriennne dont nous avons tous bénéficié.

Il est à remarquer que la quasi-totalité du buffet offert aux participants est confectionnée par des membres de

l'Association et/ou leurs conjoint(e)s, ce qui renforce l'ambiance « grande famille » de ces réunions... Nous renouvelons nos vifs remerciements à toutes celles et tous ceux qui s'investissent dans l'organisation matérielle de ces buffets.

Au cours du semestre écoulé, l'AAEIP a organisé 3 réunions de présentation :

- le 31 mars 2003, pour les élèves des cours « Informatique en biologie » et « Biologie moléculaire de la cellule » (60 participants) ;

- le 27 mai 2003, pour les élèves du cours de « Mycologie » (30 participants) ;

- le 6 novembre 2003, à l'occasion des enseignements de « Microbiologie générale », d'« Immunologie approfondie » et de « Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales » (80 participants).

V • ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 26 juin 2003, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association les stagiaires et lauréats (dont deux boursiers de l'Association) dont les noms suivent :

- Adrien BREIMAN, scientifique, cours de Génétique cellulaire et moléculaire 2000 et stage dans l'unité des Hépacivirus (2002-2003)

- David BURROUGHS, médecin, cours d'Immunologie approfondie 1986-1987,

- Susana DAVID BOSNE, scientifique, cours de Microbiologie générale 1993, Outils moléculaires et épidémiologie de la tuberculose 2001 et stage dans l'unité de la Tuberculose,

- Geneviève MARIIGNAC, vétérinaire, stage dans l'unité d'Immunophysiologie et parasitisme intracellulaire (2002-2003)

VI • ANNUAIRE - Changements d'adresse

- M. Bruno ANDRAL,
Délégué Régional adjoint chargé de la Vallée du Rhône, CNRS,
2 avenue Einstein, BP 1335 - 69609 VILLEURBANNE.

- Professeur Christophe de CHAMPS,
Service de microbiologie, CHR Robert Debré
Avenue du Général Koenig, 51092 REIMS Cedex.
Tél. : 03 26 78 77 02. Téléc. : 03 26 78 41 34

- Mme Jeannine DEVOUCOUX, 39, rue Boulard, 75014 PARIS

- Docteur Imad KANSAU SILVA, 5, av. de Montespan, 75116 PARIS

- M. François LACOSTE, 8, rue Delbourg, 69540 IRIGNY

- M. Christophe REGCARD, Maître de conférences, Institut de Génétique et microbiologie, Université Paris-Sud, Bât. 409,
15, rue Georges Clémenceau, 91405 ORSAY Cedex.
Tél. 01 69 15 46 12. E-mail : christophe.regcard@igmors.u-psud.fr

- M. François TRUEBA, 91, av. Gabriel Péri, 93400 SAINT OUEN

VII • ENTRAIDE

A. EMPLOI

Du fait de sa parution trimestrielle, le Bulletin n'est pas adapté à la diffusion nécessairement rapide des annonces. A tout moment cependant, vous pouvez être informés des annonces déjà parues encore valables et de celles qui ne sont pas encore publiées, en contactant directement le secrétariat (Tél. 01 45 68 81 65 ou Tél/Télec. 01 43 27 72 37). La publication de chaque annonce est gratuite pour tous les membres de

l'Association à jour dans le règlement de leur cotisation annuelle. Elle est faite dans deux numéros successifs et, à la demande expresse de l'annonceur, dans un troisième Bulletin. Pour éviter des redites inutiles, veuillez nous prévenir dès que votre annonce ne sera plus justifiée. Le secrétariat tient par ailleurs, à la disposition de ceux que cela intéresse, une liste de cabinets de Conseil en recrutement ayant fait appel à nos services.

1) OFFRES D'EMPLOI

Elles sont portées à la connaissance des élèves des cours par affichage sur le tableau du hall du Département des enseignements. Pensez plus souvent à nous lorsque vous devez recruter des collaborateurs ; vos offres d'emploi peuvent être communiquées par le secrétariat à des demandeurs dès réception de l'information.

Le Centre Hospitalier de Mayotte recrute un biologiste sur un poste de Praticien Hospitalier Contractuel à temps plein pour le Laboratoire de Biologie du CH de Mayotte.

2) DEMANDES D'EMPLOI

Vétérinaire, CES Immunologie, Hématologie et Biochimie, DEA de DGI (différenciation, génétique et immunologie), cours Pasteur d'Immunologie Approfondie, thèse de 3ème cycle, CESAM option STAB, expérience de 12 ans en R&D (industrie du vaccin), chef de projets et responsable de département, cherche un poste de **chef de projets ou responsable de labo/département en santé humaine région lyonnaise.**

Anglais parlé et écrit. Fortes compétences techniques. Ecrire à l'AAEIP qui transmettra.

B. BOURSE AU LOGEMENT

Vous disposez d'une chambre ou d'un studio à Paris ou en région parisienne susceptibles d'être loués à un étudiant ? Adressez vos propositions à notre secrétariat qui les transmettra aux élèves ou stagiaires (DEA, thésards, post-doc) de l'Institut Pasteur. Offres et demandes de logement sont aussi valables pour les autres régions !

C. IMMOBILIER

Sympathisante AAEIP envisage cession de jouissance d'une **propriété rurale** (7 ha) 110 km sud de Paris susceptible de convenir à de nombreuses activités à but humanitaire ou orientées vers la protection de l'environnement et/ou des animaux. Prise de contact avec la propriétaire par le relais du secrétariat de l'AAEIP.

VIII • ILS NOUS ONT QUITTÉS

Nous avons le profond regret de faire part du décès du Professeur François MARIAT, survenu le 25 octobre 2003. Le Professeur MARIAT était membre de notre Association. Nous reproduisons ci-dessous la notice nécrologique rédigée par l'Institut Pasteur.

Que Madame MARIAT et sa famille veuillent bien trouver ici l'expression de nos sincères condoléances.

IX • AVANTAGES POUR NOS ADHÉRENTS

• CARTES DE RÉDUCTION POUR LES GRANDS MAGASINS

L'Association a le plaisir de rappeler à ses membres adhérents qu'elle tient à leur disposition des cartes de réduction, valables dans différents grands magasins : Bazar de l'Hôtel de Ville, Galeries Lafayette, Nouvelles Galeries (5 à 10 %), La Samaritaine (10 %), Au Printemps (10 %)...

Ces cartes (établies au nom de l'AAEIP), présentées lors du passage en caisse, permettent de bénéficier immédiatement d'une remise et de différents avantages promotionnels. L'AAEIP demandera un chèque de dépôt en échange de la carte. Après utilisation, il conviendra de la ramener aussi rapidement que possible afin qu'un autre membre puisse en bénéficier, l'AAEIP ne disposant que d'une carte pour chaque grand magasin.

• ACCÈS GRATUIT À LA MÉDIATHÈQUE

Rappelons que la carte de membre de l'AAEIP, validée par la vignette de cotisation annuelle, donne un accès gratuit à la médiathèque de l'Institut Pasteur

X • BULLETIN DE L'ASSOCIATION : COMPLETEZ VOTRE COLLECTION

L'Association tient à votre disposition un certain nombre d'anciens numéros de son Bulletin trimestriel, de l'origine de cette publication à aujourd'hui. Toute personne intéressée par certains numéros ou par une (ou plusieurs) année(s) complète(s) est invitée à contacter notre secrétariat.

Le numéro 161 de l'année 1999 comporte la liste des articles publiés à cette date, liste qui peut être actualisée à la demande, en attendant l'édition, prévue pour 2004, de l'index général des articles publiés dans notre Bulletin depuis le premier numéro datant de 1959.

Vous appréciez notre Bulletin. Il intéressera sûrement certains de vos amis ; communiquez-nous leurs nom et adresse, nous serons heureux de les faire bénéficier de cette offre de numéros anciens et de leur proposer un abonnement.

VII • MONTANT DES COTISATIONS POUR 2004

Le montant des cotisations et de l'abonnement pour 2004 a été arrêté lors de l'Assemblée générale du 20 juin 2003 :

Membre actif : 65 €
Retraité : 54 €
Couple non retraité : 79 €
Couple retraité : 64 €

Abonnement extérieur : 51 €
Tarif étudiant : 25 €. Ce tarif, particulièrement attractif, a été entériné par le Conseil d'Administration et permettra l'accès de tous les étudiants à l'AAEIP.

DOMINIQUE DORMONT

25 décembre 1948 – 17 novembre 2003

Michel DUBOS

La stupéfaction et la profonde tristesse causées par le décès de Dominique DORMONT provoquent en moi le besoin, ressenti comme un devoir, d'évoquer ici le parcours professionnel et la personnalité d'un ami qui comptera parmi les grands scientifiques français de ces 20 dernières années.

Agé de 54 ans, Médecin chef des Services du Service de santé des armées, professeur à l'École pratique des hautes études (EPHE), Dominique DORMONT était Chef du service de neurovirologie du Commissariat à l'Énergie atomique (CEA) à Fontenay aux Roses. Par sa disparition, la recherche scientifique et médicale perd l'un de ses meilleurs spécialistes du Sida et des maladies humaines ou animales dues à des agents transmissibles non conventionnels ou prions ; elle perd aussi un médecin et un scientifique hors normes qui a joué un rôle majeur dans la gestion des risques sanitaires liés à la « maladie de la vache folle » et dont les qualités professionnelles et morales étaient reconnues de tous.

Né le 25 décembre 1948 à Châlons-sur-Marne, Dominique DORMONT intègre l'École principale du service de santé de la marine à Bordeaux en 1966 et obtient le diplôme de docteur en médecine en 1973. A l'issue de 8 mois de stage à l'École d'application du service de santé des armées à Paris puis à l'École de spécialisation du service de santé pour la marine à Toulon, il sert comme Médecin major de la Frégate « *Duguay-Trouin* » durant deux années. De 1976 à 1977, il assure les fonctions de Médecin major de l'École des applications militaires de l'Énergie atomique, à Cherbourg.

Dominique DORMONT rejoint en 1977 le Centre de recherche du Service de santé des armées (CRSSA) à Clamart où il poursuit sa formation en devenant Spécialiste de recherche en biophysique et radiobiologie en 1981. Dès les années 1970, il manifeste le souci de compléter sa formation médicale dans de nombreuses spécialités¹. Sa volonté d'ouverture sur le monde extérieur le conduit à effectuer un stage d'une année au « National Institute of Health » (NIH, Bethesda, Maryland, États-Unis) en 1982, et de 1978 à 1986 un stage à temps partiel dans l'unité d'Oncologie virale à l'Institut Pasteur. De 1983 à 1987, il est responsable du laboratoire de radiobiologie cellulaire et moléculaire du CRSSA, avant de devenir en 1988 Chef du laboratoire de neuropathologie expérimentale et neurovirologie, structure mixte de recherche CEA/CRSSA (qui devient en 1995 service de neurovirologie du CEA).

Très tôt, il participe activement aux premières recherches de l'équipe pastoriennne MONTAGNIER/BARRÉ-SINOUSI/CHERMANN

sur ce que l'on allait appeler le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Durant 20 années, ses recherches sur le Sida donnent lieu à plus de 140 publications scientifiques (dont plusieurs dans les revues les plus prestigieuses) qui concernent les trois grandes orientations de recherche adoptées jusqu'à ce jour : interactions virus-hôte, nouvelles stratégies thérapeutiques et recherche vaccinale. Dominique DORMONT a toujours entretenu d'étroites collaborations avec diverses équipes pastoriennes et il convient de citer, au rang des collaborations actuelles CEA/CRSSA-Institut Pasteur, l'étude du rôle des lymphocytes T cytotoxiques (ou « cellules tueuses ») dans la pathogenèse du Sida ainsi que diverses approches vaccinales utilisant le BCG ou la protéine de surface du virus de l'hépatite B (HBs) comme vecteur d'antigènes du VIH.

Sans jamais abandonner ses recherches dans le domaine du Sida, il s'attache à relever un autre grand défi lancé aux scientifiques en cette fin du XXe siècle : élucider la nature, le mode d'action pathogène et le pouvoir contaminant des agents transmissibles non conventionnels responsables chez l'homme et chez l'animal de diverses formes de maladies dégénératives du système nerveux central.

Peut-être ne faut-il voir là que la prise de conscience et la conviction de tout l'intérêt des travaux conduits depuis plusieurs années par son maître Louis COURT, radiobiologiste et neurophysiologiste du CRSSA, sur la « tremblante du mouton » (scrapie pour les anglo-saxons) et la maladie de Creutzfeldt-Jakob. Dominique DORMONT entretient et multiplie les collaborations établies par Louis COURT au début des années 1970 avec notamment Raymond LATARJET à l'Institut du Radium, Françoise CATHALA, neurologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris et l'équipe de Carleton GAJDUSEK aux États-Unis, dont le prix Nobel de médecine récompense en 1976 vingt années de travaux sur les « maladies virales à évolution lente ». L'équipe du CRSSA qui, jusque-là, avait une approche à dominante épidémiologique et physiopathologique évolue alors en prenant une orientation cellulaire et moléculaire avec l'abandon de la biochimie et de la neurochimie, de la virologie fondamentale et de la génétique, grâce à des compétences que renforcent ses liens avec le CEA de Fontenay-aux-Roses et un réseau de collaborateurs élargi. La position phare qu'occupent le CRSSA (laboratoire de neuropathologie expérimentale et neurovirologie) et le groupe mixte CEA/CRSSA (service de neurovirologie) dans les recherches sur les maladies à prions en général et sur l'encéphalopathie spongiforme bovine en particulier peut

¹ Maîtrise de Mathématiques et Maîtrise de Physiologie (1971) – CES de Médecine tropicale et CES de Médecine aéronautique et spatiale (1972) – DEA de Biologie des facteurs d'ambiance (1973) – Maîtrise de Cancérologie expérimentale (1977) – AEA d'Immunologie des tumeurs, DEA de Biochimie et Maîtrise d'Immunologie (1978) – Cours « nucléaire » des médecins militaires des États-Unis (1982).

surprendre, mais elle est caractéristique du paysage français : les grands organismes de recherche publique (INSERM, CNRS, INRA) ont longtemps hésité à impliquer leurs chercheurs dans ce type de travaux tandis que Louis COURT, médecin visionnaire et passionné, a su convaincre le Service de santé des armées et la Délégation générale pour l'armement d'investir en ce domaine. Dominique DORMONT démontre, par l'importance de ses travaux et leur impact en santé publique, que son maître pionnier avait vu juste.

Saisi, en tant qu'expert, dès l'apparition de cas de maladie de Creutzfeldt-Jakob chez les enfants ou adultes jeunes traités par l'hormone de croissance d'origine extractive, il souligne toute l'importance qu'il faut accorder en termes de santé publique à ce type de risque infectieux largement sous-estimé et conseille, dès 1985, l'adjonction d'un traitement à l'urée dans les protocoles de fabrication des hormones.

En 1992, à la demande d'Hubert CURIEN, ministre de la Recherche, il rédige un rapport sur les maladies à prions qui bouleversent toutes les données de la biologie classique². Ce rapport est à l'origine d'une première structuration de la recherche en ce domaine, tant au niveau national qu'en liaison avec les équipes européennes collaborant à l'Action concertée de la Commission des Communautés Européennes. A partir de 1996, il préside le « Comité interministériel d'experts sur les encéphalopathies subaiguës spongiformes transmissibles », communément appelé « Comité Dormont », puis le conseil scientifique du Groupement d'intérêt scientifique sur les « infections à prions ». Bien avant que l'on découvre

que le prion responsable de l'encéphalopathie spongiforme bovine peut se transmettre à l'homme par voie alimentaire, Dominique DORMONT joue un rôle essentiel auprès des autorités sanitaires françaises pour que des mesures préventives soient prises.

Doué d'une intelligence brillante, travailleur infatigable, d'une honnêteté intellectuelle et scientifique sans faille, toujours prêt à répondre aux sollicitations (en dépassant parfois les espérances du demandeur), il fut un sympathisant fidèle et dévoué de l'AAEIP qui a bénéficié de ses qualités d'enseignant et de vulgarisateur de très haut niveau dans de multiples circonstances³. D'une rare modestie, il possédait une personnalité complexe le rendant à la fois expansif mais secret, gai mais pudique, très courtois mais familier d'un humour caustique et provocateur, non conformiste mais viscéralement attaché à certaines traditions, dont celles du « milieu Marine ». Fidèle tant à ses amis qu'à ses convictions, Dominique DORMONT était de la race de cette poignée de chercheurs ou praticiens qui ont préféré s'adonner à leur passion pour les progrès de la science et de la santé plutôt que d'emprunter les rails d'un déroulement de carrière favorisant l'accès aux plus hauts niveaux de leur hiérarchie.

Auteur de près de 400 articles scientifiques⁴, membre de nombreux conseils scientifiques nationaux et internationaux, co-organisateur de trois congrès internationaux à Paris sur les agents transmissibles non conventionnels (1981, 1986 et 1996), Dominique DORMONT figurait au rang des meilleurs spécialistes mondiaux des « maladies à prions » et du Sida. Il gardera une place de choix dans le cœur de ceux qui l'ont connu et apprécié.

Dominique DORMONT évitait toujours d'être photographié et s'efforçait de n'apparaître sur aucun document photographique susceptible d'être diffusé. Je respecterai ce trait de personnalité en m'abstenant d'illustrer l'hommage que je lui rends ici.

² Rapport préparé avec la participation de Annick ALPEROVITCH, Jacqueline CHATELAIN, Jean-Yves CESBRON, Jean-Jacques HAW, Jean-Louis LAPLANCHE, Raphaël RAPPAPORT, Marc SAVEY et Jean-Hugues TROUVIN.

³ a) Conférence à l'occasion de notre Assemblée générale à Paris, le 29 septembre 1995 ;
 b) Bulletin de l'AAEIP n° 145, 4^e trimestre 1995 : « Les maladies à agents transmissibles non conventionnels ou prions ».
 c) Journée scientifique régionale de l'AAEIP, Caen, 26 octobre 2001.
 d) Bulletin de l'AAEIP n° 169, 4^e trimestre 2001 : « Les maladies à prions ».
 e) Conférence à l'occasion de notre Assemblée générale à Toulon, le 31 mai 2002.

⁴ A côté des 141 publications sur le VIH et son homologue simien, le SIV, figurent 102 publications sur les maladies à prions de l'homme et des animaux et environ 150 publications rapportant ses travaux de neurobiologie et neuropathologie (maladie de Parkinson, sclérose en plaques, ischémie cérébrale aiguë, épilepsie, manifestations neurologiques de la maladie de Behcet...), de neuroradiologie, de biologie et physiologie cellulaires, de chimiothérapie anti-cancéreuse...

NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

I - ENSEIGNEMENT ET FORMATION

A . MODULES D'ÉCOLE DOCTORALE PROPOSÉS PAR L'INSTITUT PASTEUR

Les cours de l'Institut Pasteur sont accessibles aux étudiants des écoles doctorales dans la limite des places disponibles. De plus, des modules de taille limitée (enseignement théorique uniquement) sont proposés.

Les étudiants sont priés de s'adresser tout d'abord à leur école doctorale pour une pré-inscription (le nombre de places par module et par école doctorale étant limité). Pour l'inscription définitive, s'adresser à Sylvie MALOT (smalot@pasteur.fr). Les inscriptions sont closes une semaine avant le début du module. A l'issue du module, une attestation sera proposée à l'étudiant qui aura signé une feuille de présence.

L'ensemble des conférences du cours Pasteur "**Analyse des génomes**", organisées sur vingt matinées (soit quarante heures d'enseignement), du 12 janvier au 13 février 2004, forment deux modules d'école doctorale :

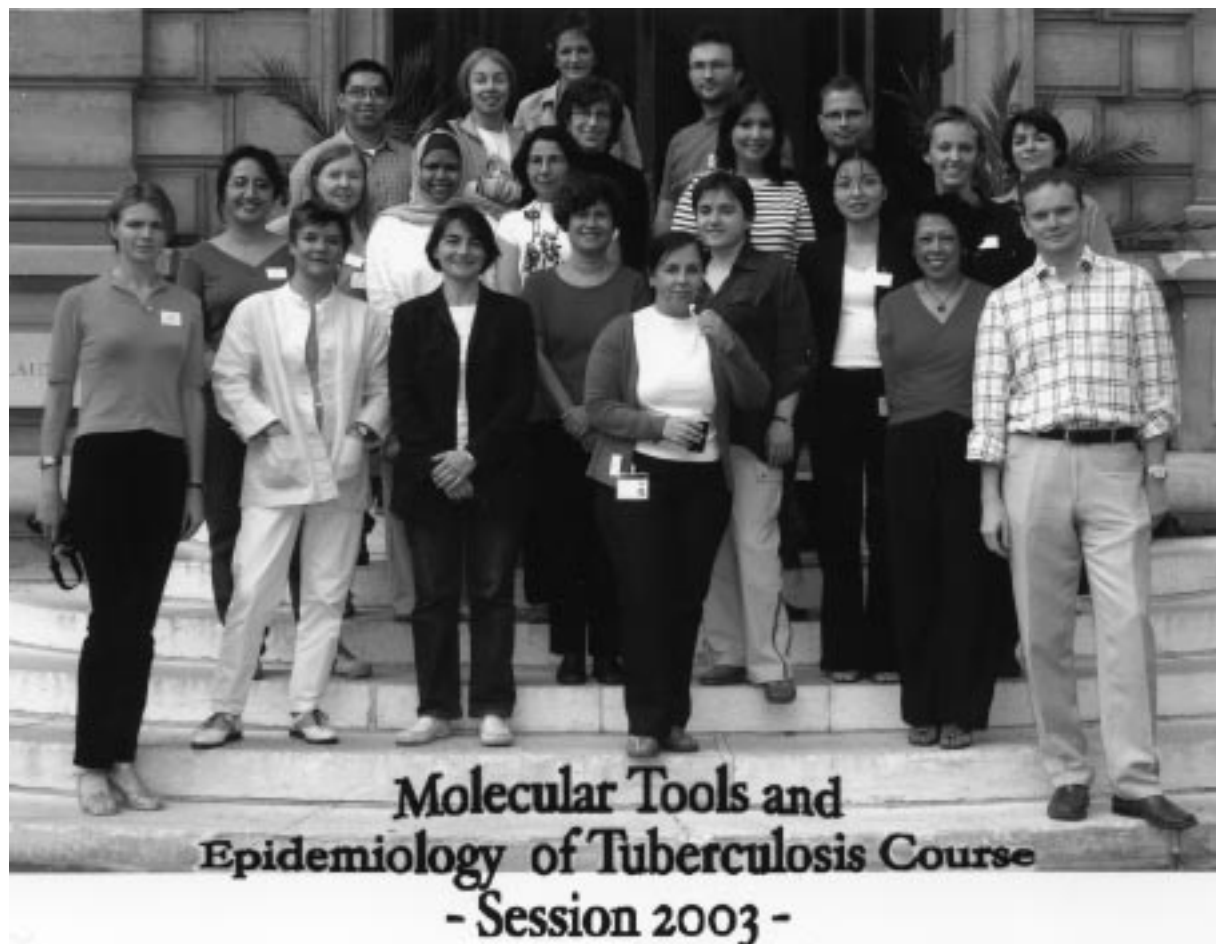
- Principes de l'analyse des génomes (du 12 au 30 janvier 2004)
- Démarches génomiques (du 2 au 13 février 2004).

Les étudiants désirant ne valider qu'un module dans le domaine de la génomique (module "Principes et méthodes de l'analyse génomique") ont la possibilité de choisir les conférences de dix matinées (vingt heures) dans le programme général qui leur sera remis à leur inscription (date limite d'inscription : mercredi 7 janvier 2004).

Module	Cours IP	Volume horaire	Capacité d'accueil	Dates
Principes de l'analyse des génomes	Analyse des génomes	20 h	10 étudiants	du 12 au 30/01/2004
Démarches génomiques	Analyse des génomes	20 h	10 étudiants	du 2 au 13/02/2004
Principes et méthodes de l'analyse génomique	Analyse des génomes	20 h	10 étudiants	du 12 / 01 au 13/02/2004
Organisation fonctionnelle du système nerveux	Développement et plasticité du système nerveux	22 h	10 étudiants	du 22 au 26/09/2003
Développement du système nerveux	Développement et plasticité du système nerveux	22 h	10 étudiants	Du 29 /09 au 10/10/2003
Pathologies du système nerveux	Développement et plasticité du système nerveux	22 h	10 étudiants	13 au 17/10/2003
Enjeux de la recherche biomédicale	—	40 h	24 étudiants	01 au 04/06/2004
Immunopathologie	Immunologie approfondie	24 h	10 étudiants	du 15 au 19/12/2003
Immunité innée	Immunologie approfondie	27 h	10 étudiants	du 05 au 09/01/2004
Entomologie moléculaire et biologie des insectes vecteurs	Entomologie médicale	15 h	10 étudiants	du 05 au 07/04/2004
Étude des mécanismes de transport intracellulaire	Biologie moléculaire de la cellule	15h	10 étudiants	du 08 au 12/03/2004
Signalisation et pathogénicité bactérienne	Biologie moléculaire de la cellule	15h	10 étudiants	du 15 au 19/03/2004
Dynamique du cytosquelette, des jonctions intercellulaires organites	Biologie moléculaire de la cellule	15h	10 étudiants	du 22 au 26/03/2004
Étude des échanges noyau-cytoplasme	Biologie moléculaire de la cellule	15h	10 étudiants	du 29/03 au 2/04/2004
Mycologie fondamentale et biologie des champignons pathogènes	Mycologie	15h	10 étudiants	du 03 au 07/05/2004
Rétrovirus	Virologie fondamentale	26h	10 étudiants	du 30/01 au 09/02/2004
Virus oncogènes à ADN	Virologie fondamentale	27h	10 étudiants	du 15 au 29/01/2004

■ LES ELEVES DU COURS
 “MOLECULAR TOOLS AND EPIDEMIOLOGY OF TUBERCULOSIS”
 ET LEURS ENSEIGNANTS

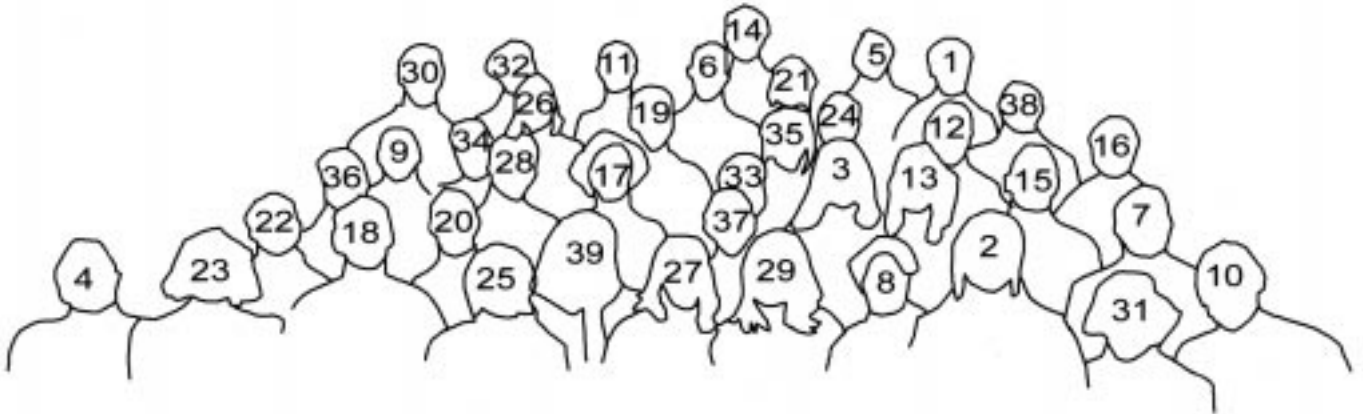
- 1^{er} SEPTEMBRE - 12 SEPTEMBRE 2003



- | | |
|--|--|
| 1. AL-SUWAIDI Zubaida (Qatar) | 12. NUGUES Viviane [Pasteur Institute] |
| 2. BONORA Stefano (*) (Clinica Univeritaria - Torino, Italy) | 13. OBROVAC Mihaela (Croatia) |
| 3. BOUALLEGUE-GODET Oifa (Tunisia) | 14. PACCIARINI Maria (Italy) |
| 4. BRAGA Maria do Rosario (Portugal) | 15. PARDINI Manuela (Italy) |
| 5. D'ALESSANDRO Adriana (Venezuela) | 16. ROCANCOURT Murielle [Pasteur Institute] |
| 6. FRANZIN Laura (Italy) | 17. SAR Borann (Cambodia) |
| 7. GUTIERREZ PEREZ Maria Cristina [Pasteur Institute] | 18. SATANA KAYA Dilek (Turkey) |
| 8. HILTY Markus (Switzerland) | 19. TRACEVSKA Tatjana (Latvia) |
| 9. INDRA Alexander (Austria) | - UMUBYEYI NYARUHIRIRA Aline (Rwanda) (absent) |
| 10. KRÖÖNER Annika (Estonia) | 20. VARNEROT Anne [Pasteur Institute] |
| 11. NGUYEN THI Van Anh (Vietnam) | 21. VINCENT Véronique [Pasteur Institute] |
| | 22. WERNGREN Jim (Sweden) |

(*) Lecturer

**■ LES ELEVES DU COURS DE
GENETIQUE MOLECULAIRE ET CELLULAIRE
ET LEURS ENSEIGNANTS
- 8 SEPTEMBRE - 17 OCTOBRE 2003**



- | | | |
|--|--|---|
| 1. ALLSHIRE Robin * (Wellcome Trust Centre - Edinburgh, U.K.) | 13. DAVIS Erica (États-Unis) | 27. MERGUI Xénia |
| - ANGLANA Mauro * (absente) (CNRS - Institut Curie, Paris) | - DEBATISSE-BUTTIN Michelle * (absente) (CNRS - Institut Curie, Paris) | 28. MERLET Jorge |
| - APIOU Françoise * (absente) (CNRS - Institut Curie, Paris) | 14. DELIGNY Christophe (aud. libre) | 29. NOUMNÉ Lara |
| 2. ARCANGIOLI Benoît (IP) | 15. DE PAUW Antoine | 30. NEVEU Pierre |
| 3. ARFA Imen (Tunisie) | 16. FABRE Emmanuelle (IP) | 31. NUGUES Viviane (IP) |
| 4. BERNHEIM Alain * (CNRS - Institut Gustave Roussy, Paris) | 17. FAIRHEAD Cécile (IP) | 32. PATIN Etienne |
| 5. BICKMORE Wendy * (Western General Hospital - Edinburgh, U.K.) | 18. FELLOUS Marc * (INSERM U.360 - Hôpital Cochin, Paris) | 33. POATY Henriette |
| 6. BREZILLON Nicolas | 19. FILION Guillaume | 34. RICHARD Anne-Françoise |
| 7. CEPPE Frank | 20. FOURNIER Margot | 35. ROSSIGNOL Sylvie |
| 8. CHALABAEV Sabina | 21. FRANCISZKIEWICZ Katarzyna (Pologne) | 36. SAYADI Salma (aud. libre) |
| 9. COLAS Christelle | 22. GUILLAUD-BATAILLE Marine * (CNRS - Institut Gustave Roussy, Paris) | - SCHURRA Catherine (IP) (absente) |
| 10. COULLIN Philippe * (CNRS - Institut Gustave Roussy, Paris) | 23. HAMON-BENAIS Chantal * (Q. BODOGNE, Elévek) | 37. TRICHET Léa |
| 11. COURBET Sylvain | 24. LAFANECHERE Aurélie | 38. WAXIN Hervé (IP) |
| 12. CROZATIER Cécile | 25. LAURENT Gaëlle | - WEISS Mary (IP) (absente) |
| | 26. LOKMANE Ludmila | 39. ZARBAKSH Behnaz (Iran) (aud. libre) |

* Enseignants

■ LES ELEVES DU COURS SUR
LE DEVELOPPEMENT ET LA PLASTICITE DU SYSTEME NERVEUX
ET LEURS ENSEIGNANTS

- 22 SEPTEMBRE - 17 OCTOBRE 2003



- | | | |
|---|---|---|
| 1. Mlle BERNARD Delphine | - M. GARCIA OTIN Angel Luis (absent) | 21. M. MASSART Renaud |
| 2. M. BIELLE Franck | 12. M. GODEFROY Jérémy | 22. Mme MERIAUX Véronique (IP) |
| 3. M. BONNARD Damien | 13. Mme GRANON Sylvie (IP) | 23. M. ROUSSARIE Jean-Pierre |
| 4. Mlle BOURNAUD Margot | 14. Mlle HARROCH Sheila (IP) | 24. Mlle ROUSSEAU France |
| 5. M. DAVENNE Marc (IP) | 15. Mlle HOMMAN-LUDIYE Jihane | 25. Mme SOUSSI-YANICOSTAS Nadia (IP) |
| 6. M. DE CHEVIGNY Antoine (IP) | 16. Mlle HOUADES Vanessa | 26. M. THAM To Nam (IP) |
| 7. Mlle DEMOINET Emilie | 17. M. LAFFAIRE Julien | 27. Mlle TIRET Pascale |
| 8. Mme DUBOIS-DALCQ Monique (IP) | 18. Mlle LEMASSON Morgane (IP) | 28. M. TREMBLEAU Alain (ENS) |
| 9. M. FAUGERAS Cyrille | 19. M. MAMMAR Hamid | |
| 10. Mme FRANCESCHINI Isabelle (IP) | 20. M. MARTI Fabio | |

II • RECHERCHE

A. LE GÉNOME D'UNE BACTÉRIE "INSECTICIDE" DÉCRYPTÉ DE NOUVELLES PISTES POUR LA LUTTE BIOLOGIQUE CONTRE LES MICROBES ET LES INSECTES.

Le génome de *Photorhabdus luminescens*, une bactérie pathogène d'insectes vivant en symbiose avec un ver (nématode), vient d'être entièrement séquencé par une équipe de l'Institut Pasteur¹ (associée au CNRS). Son analyse, publiée dans *Nature Biotechnology* (E. DUCHAUD *et al.*, novembre 2003), a été réalisée en collaboration avec l'INRA-Université de Montpellier II, d'autres équipes du CNRS et de l'Institut Pasteur, et la société Bayer CropScience. Elle révèle toute une variété de gènes codant pour des toxines entomopathogènes, qui pourront être utiles à la lutte contre les insectes nuisibles. De plus, la bactérie détient de nombreux gènes codant la biosynthèse d'antibiotiques et d'antifongiques, sources potentielles de retombées pour le traitement des maladies infectieuses.

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/03Photorhabdus.htm> (en français) et

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/press/03Photorhabdus-E.htm> (en anglais) (Source : BIP 6/10/2003).

B. SÉQUENÇAGE DU GÉNOME D'UNE CYANOBACTÉRIE MARINE

Le génome d'une souche de cyanobactéries marines, *Prochlorococcus* SS120, un microorganisme marin photosynthétique, a été analysé par Frédéric PARTENSKY, de la station biologique de Roscoff (CNRS UMR 7127) et par d'autres équipes de recherche françaises et étrangères dont celle dirigée par Nicole TANDEAU DE MARSAC à l'Institut Pasteur (CNRS URA 2172). A l'origine de l'apparition de l'oxygène sur notre planète il y a plus de 3 milliards d'années, les cyanobactéries, par leur activité photosynthétique, participent encore de nos jours au maintien de l'équilibre des proportions entre le CO₂ et l'oxygène dans l'atmosphère. Avec une taille d'environ 0,6 micromètre, *Prochlorococcus* est le plus petit microorganisme photosynthétique connu à ce jour et le plus abondant. Il se caractérise par une taille de génome réduite (1,75 millions de paires de bases soit environ 1/2000^{ème} du génome humain) et une compaction de l'information génétique (environ 1.900 gènes, à comparer aux quelques 30.000 gènes du génome humain). Plusieurs éléments permettent de supposer que la petitesse de son génome serait liée à son évolution « récente » orientée vers une réduction de la taille génomique des cellules (Source : *Campus*, n° 54).

C. UNE NOUVELLE CLASSE D'ANTI-DOULEUR ?

Des chercheurs de l'Institut Pasteur ont caractérisé chez le rat le mode d'action d'une molécule, la sialorphine, et démon-

tré qu'elle était un puissant modulateur de la perception douloureuse. La sialorphine est une molécule sécrétée chez le rat dans certaines situations de stress : les chercheurs ont caractérisé son mode d'action et ont découvert qu'elle était un puissant analgésique. La sialorphine pourrait ainsi être le chef de file d'une nouvelle classe de molécules naturelles destinées au traitement de la douleur. Ce travail qui a impliqué, outre l'Institut Pasteur, des équipes du CEA de Saclay et de la Faculté des Sciences de Nancy a été coordonné par Catherine ROUGEOT, responsable du Laboratoire de Recherche et développement pharmacologie des régulations neuro-endocrines. La découverte qui en découle est une retombée importante de l'approche post-génomique puisque l'équipe de François ROUGEON, chef de l'unité de Génétique et biochimie du développement, avait identifié le gène de la sialorphine bien avant que sa fonction ne soit connue.

en français :

<http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/03sialorphine.htm>

en anglais :

http://www.pasteur.fr/actu/presse/press/03Sialorphine_E.htm (Source : BIP 14/10/2000).

D. GRANDS PROGRAMMES HORIZONTAUX DE RECHERCHE (GPH)

Après une évaluation positive par le Conseil scientifique et par le CODIS (Collège de direction scientifique), la Direction de l'Institut Pasteur a autorisé le lancement de quatre nouveaux Grands programmes horizontaux le 1^{er} septembre 2003, qui s'ajoutent au GPH « Anophèles », coordonné par P. BREY en collaboration avec C. ROTH, R. MÉNARD, F. FRISCHKNECHT et S. MÉCHERI, démarré en 2002.

- GPH « Expression des gènes et défauts de signalisation » :
Coordination : J. THÈZE ; collaborations : M. MÜLLER-TRUTWIN, O. ACUTO, L. ROGGE

- GPH « Tuberculose » :
Coordination : S. COLE ; collaborations : PE BOST, M. JACKSON, JM BETTON, R. BROSCHE et B. GICQUEL

- GPH « Cellules souches » :
Coordination : M. WEISS et JM HEARD ; collaborations : B. ROBERT, P. HERBOMEL et C. BABINET

- GPH « Vers de nouvelles thérapeutiques contre les bactéries Gram+ à faible % GC : analyse de la base moléculaire et cellulaire de la virulence » :

Coordination : P. COSSART ; collaborations : P. TRIEU-CUOT, T. MSADEK, O. DUSSURGET et C. BUCHRIESER

¹ Le travail de séquençage a été réalisé au laboratoire de Génétique des microorganismes Pathogènes, dirigé par Frank KUNST et Philippe GLASER. L'analyse de la séquence génomique a notamment été effectuée en collaboration avec l'unité de Génétique des génomes bactériens, dirigée par Antoine DANCHIN.

III • SANTE PUBLIQUE

A. BANDELETTES DE DIAGNOSTIC RAPIDE DU CHOLÉRA

Des bandelettes de diagnostic rapide du choléra, basées sur le principe de l'immunochromatographie, ont été mises au point à l'Institut Pasteur à Paris par les équipes de Farida NATO (Plateforme de production de protéines recombinantes et d'anticorps) et de Jean-Michel FOURNIER (Chef de l'unité du Choléra et des vibrions) et, à l'Institut Pasteur de Madagascar, par l'équipe de Suzanne CHANTEAU (Centre collaborateur OMS pour la peste), aujourd'hui directrice du CERMES au Niger. Ces bandelettes viennent d'être évaluées avec succès à Madagascar et au Bangladesh. Elles permettent d'effectuer un diagnostic en quelques minutes au chevet du malade. Elles peuvent également

être un outil important pour les épidémiologistes et pourraient servir à améliorer considérablement la surveillance du choléra dans les régions les plus reculées. Le choléra reste aujourd'hui une maladie grave à la fois pour les individus et pour les collectivités. Selon l'OMS, à la suite de la dégradation des conditions socio-économiques survenue ces dernières années dans de nombreuses régions du monde, le nombre de personnes exposées à cette maladie a augmenté de façon spectaculaire. Le choléra constitue toujours un problème majeur à l'échelle de la planète. <http://www.pasteur.fr/actu/presse/com/communiqués/03choler.htm> (Source : BIP 10/09/2003).

IV • INTERNATIONAL

A. CONSEIL DES DIRECTEURS DU RÉSEAU INTERNATIONAL

Le 32^{ème} Conseil des Directeurs du Réseau international des Instituts Pasteur s'est tenu à Saint-Petersbourg du 3-6 septembre, à l'occasion du 80^{ème} anniversaire de la création de l'Institut Pasteur de Saint-Petersbourg.

Le Conseil des Directeurs a notamment :

1) Adopté les nouvelles modalités de fonctionnement et d'adhésion au Réseau international, dont une cotisation destinée à financer des actions communes. Le projet de Charte du Réseau sera finalisé à la réunion de juin 2004, après intégration des différentes contributions.

2) Elu son Bureau exécutif (nouvelle instance) et le Vice-président du Conseil des Directeurs : Philippe MAUCLÈRE (Directeur de l'Institut Pasteur de Madagascar). Le Président est statutairement le Directeur général de l'Institut Pasteur (Paris).

3) Admis l'Institut Pasteur de Belgique en qualité de membre associé du Réseau (Directeur : Jean CONTENT), et le Pr. GALABOV de l'Institut Stephan Angeloff (Bulgarie) en qualité d'observateur à partir de la réunion de juin 2004.

4) Mis en place trois groupes de travail pour l'élaboration de Grands programmes du Réseau International (GPR) en 2003 : Sécurité alimentaire, Leishmanioses, Venins. Trois autres groupes de travail sont prévus début 2004 : malaria, dengue et arboviroses, tuberculose.

5) Adopté trois nouveaux supports de communication du Réseau international : brochure de présentation externe sortie fin octobre, un site internet spécifique en ligne mi-septembre – voir la rubrique « Informations diverses ».

6) Le Conseil des Directeurs de novembre 2004 se tiendra à Téhéran et celui de 2005 à Alger (Source BIP 09/09/2003).

B. LES RELATIONS INTERNATIONALES DANS LES DÉPARTEMENTS DE L'INSTITUT PASTEUR

Le Bulletin de l'AAEIP poursuit ici le cycle d'informations amorcé dans son numéro précédent en se faisant l'écho du Journal interne de l'Institut Pasteur, Campus.

□ Département de Médecine moléculaire

Certaines équipes sont impliquées dans des programmes européens (hépatite, méningocoque, leucémie). D'autres travaillent en étroite collaboration avec le Réseau international des Instituts Pasteur (méningites, envenimation, paludisme et diabète). Enfin, nombreuses sont les équipes qui collaborent avec diverses équipes de par le monde (Etats-Unis, Allemagne, Japon, Chine, Italie, Grande-Bretagne, Uruguay, Sahel).

□ Département de Microbiologie fondamentale et médicale

Les chercheurs du département possèdent leurs propres réseaux de collaboration avec la communauté scientifique internationale. De plus, certaines entités ont établi des contacts étroits dans le cadre de programmes européens regroupant plusieurs laboratoires.

□ Département de Virologie

Les chercheurs du département possèdent leurs propres réseaux de collaboration avec la communauté scientifique internationale. De plus, certaines entités sont impliquées dans les actions menées dans le cadre de la coopération AMSUD-Pasteur. D'autres ont établi des contacts étroits avec le Réseau international des Instituts Pasteur. Parmi les priorités établies par ces instituts figurent le Sida ainsi que les arboviroses et les fièvres hémorragiques, des thématiques largement développées au sein du département de Virologie. Au total, ce sont treize instituts du Réseau qui entretiennent des collaborations étroites avec la plupart des entités du département : Cambodge, Cameroun, Côte d'Ivoire, Guadeloupe, Guyane, Madagascar, Maroc, Nouvelle-Calédonie, République centrafricaine, Roumanie, Russie, Sénégal et Vietnam. Enfin, Françoise BARRÉ-SINOSSI, chef de l'unité de Biologie des rétrovirus, est directeur délégué aux affaires internationales des Instituts du Réseau (Source : Campus, n° 54).

C. DNDI : DRUGS FOR NEGLECTED DISEASES INITIATIVE

Cette nouvelle organisation à but non lucratif sur la recherche de médicaments pour lutter contre les maladies négligées

gées qui affectent les populations les plus pauvres a été officiellement créée à Genève en juillet dernier. Les partenaires regroupés au sein de DNDI sont le Conseil indien pour la Recherche médicale, la Fondation Oswaldo Cruz (Brésil), l'Institut Pasteur (France), l'Institut de recherche médicale du Kenya, Médecins Sans Frontières et le ministère de la Santé de Malaisie.

DNDI travaillera en étroite collaboration avec le Programme des nations unies pour le développement (PNUD), la Banque mondiale et le Programme spécial de Recherche et de

Formation sur les Maladies Tropicales de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS/TRD) (*Campus*, n° 54).

D. SITE DU RÉSEAU INTERNATIONAL EN LIGNE

Les informations du site internet du Réseau international des Instituts Pasteur récemment mis en ligne peuvent être consultées à l'adresse : <http://www.pasteur-international.org/> (*Source* : BIP 9/10/2003).

V • DECISIONS

A. NOUVEAU BUREAU DU CONSEIL D'ADMINISTRATION

Le Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur, dans sa séance du 9 septembre, a élu Monsieur Michel BON, Président du Conseil d'Administration pour succéder à Monsieur Philippe ROUVILLOIS, dont le mandat arrivait à expiration.

Le Conseil d'Administration a également élu son bureau, composé, aux côtés de Monsieur BON, de Messieurs BUJON DE L'ESTANG et Claude CHERKI, vice-présidents, Charles LANTIERI, trésorier, Patrick GRIMONT, secrétaire. Monsieur Philippe

ROUVILLOIS a été élu Président honoraire du Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur (*Source* : BIP 10/09/2003).

B. DÉPART ET NOMINATION

- Véronique WALLON, Secrétaire générale, a quitté l'Institut Pasteur début septembre.

- Pierre MASSON, avocat, précédemment à la Direction juridique, a été nommé Chef de cabinet du Directeur général (*Source* : BIP 12/09/2003).

VI • DISTICTIONS

• Régis GRAILHE, unité des Récepteurs et cognition, a reçu le prix de la Fondation Gilbert Lagrue pour la recherche sur la dépendance tabagique, à Créteil, le 20 octobre 2003, récompensant ses travaux sur les récepteurs nicotiniques.

• Nicolas LE NOVÈRE, unité des Récepteurs et cognition, a reçu le prix JM Le Goff, Académie des Sciences, à Paris, le 28 octobre 2003, récompensant ses travaux sur l'analyse bioinformatique des récepteurs canaux (récepteurs de la nicotine) (*Source* : *Campus*, n° 54).

• Médaille Institut Pasteur/UNESCO 2003 décernée au Professeur Fadila BOULAHBAL, Institut Pasteur d'Algérie. En 1995, année du centenaire de la mort de Louis PASTEUR,

l'Institut Pasteur à Paris et l'UNESCO ont créé la Médaille Institut Pasteur/UNESCO, destinée à récompenser des contributions à la recherche dans le domaine de la santé, de la fermentation, de l'agriculture ou de l'alimentation.

Le Professeur Fadila BOULAHBAL a gagné la reconnaissance de la communauté scientifique et des autorités de santé nationales et internationales par ses travaux de recherche sur la tuberculose. Elle a progressivement créé un réseau de laboratoires qui soutient la mise en oeuvre et permet le succès du programme national de lutte contre la tuberculose en Algérie. La remise de la Médaille a eu lieu le 10 novembre 2003 à Budapest (Hongrie), à l'occasion des célébrations de la Journée mondiale de la science (site du Forum mondial de la science: <http://www.sciforum.hu>) (*Source* RIP info).

VII • INFORMATIONS DIVERSES

A. NOUVEAU STATUT POUR LA MÉDIATHÈQUE SCIENTIFIQUE

La Médiathèque scientifique de l'Institut Pasteur vient d'obtenir le statut officiel de "Bibliothèque dépositaire" des publications de l'OMS. A ce titre, elle sera l'unique bibliothèque en France à recevoir en dépôt légal l'intégralité des publications de l'OMS. Elle s'engage en retour à rendre celles-ci accessibles au public, à les prêter, les indexer, les intégrer à son catalogue en ligne et les conserver.

La Médiathèque recevait déjà grand nombre de publications

émanant des bureaux régionaux de l'OMS. Elle avait donc jusqu'à ce jour le label de "bibliothèque de référence" pour l'OMS, mais ne recevait pas l'ensemble des publications.

Ce nouveau statut lui confère le rôle d'interlocuteur privilégié de l'OMS au niveau documentaire (*Source* : BIP 13/10/2003).

B. EXTENSION D'ACCREDITATION À L'INSTITUT PASTEUR DE LA GUADELOUPE

Le Comité français d'accréditation (COFRAC) accorde l'extension d'accréditation à l'IP de la Guadeloupe sur le pro-

gramme 100-1 (physico-chimie de l'eau).

L'Institut Pasteur occupe une place privilégiée au sein du système de Santé Publique de la Guadeloupe et ce à deux titres :

- il assure la réalisation des analyses d'eau destinées à la consommation humaine comme défini dans le décret n° 2001-1220 ;

- il contrôle la qualité des repas servis, entre autres, dans les établissements scolaires.

Pour s'acquitter correctement de ses tâches, comme le définit la norme NF EN ISO 17025, l'Institut Pasteur s'est inscrit dans une démarche de mise en place de la qualité au Laboratoire d'Hygiène de l'Environnement (LHE).

Les efforts consentis au titre de la qualité ont permis d'aboutir à l'obtention de l'accréditation du LHE par le COFRAC pour les programmes suivants :

- programme 59 : analyses microbiologiques des produits agroalimentaires (9 paramètres) ;

- programme 100-1 : analyses physico-chimiques des eaux (61 paramètres dont 14 concernant les pesticides) ;

- programme 100-2 : analyses microbiologiques des eaux (13 paramètres).

Cette accréditation COFRAC est valide jusqu'au 14/12/2006.

Dr. Cyrille NEYRET - LHE - Institut Pasteur de la Guadeloupe

(Source RIP info).

Musée Pasteur

Songez à vos proches, vos amis, aux enfants aussi.

Le Musée Pasteur propose des souvenirs pasteuriens, divers ouvrages, des objets pratiques, des supports pédagogiques.

Horaires réservés aux pasteuriens : de 11 h à 12 h, du lundi au vendredi

Ouverture au public : de 14 h à 17 h.

Tél. 01 45 68 82 82 - E-mail : a.perrot@pasteur.fr

A L'OCCASION DE SON CINQUANTENAIRE L'AAEIP TIENDRA SON ASSEMBLÉE GÉNÉRALE AU PAYS DE PASTEUR

Réservez dès maintenant le mois de **septembre 2004**
pour visiter la maison natale de Louis Pasteur à Dole,
sa maison familiale et sa vigne à Arbois,
le vignoble arboisien...

Date précise et programme seront communiqués dès que possible.

INFORMATIONS

I- CONGRÈS ET COLLOQUES¹

Février 2004

■ 2 - 4 février, Paris

RMN : un outil pour la biologie VI

La « RMN : un outil pour la Biologie » est la sixième conférence dans le domaine. L'objectif principal est de montrer comment l'outil RMN est utilisé pour répondre à diverses questions biologiques. Ainsi, de nombreux aspects de la discipline seront abordés, méthodologie, RMN à l'état solide, imagerie et RMN des biomolécules. ⇒ Sandra BOBICHON (colloque@pasteur.fr)
Site web : http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/pasteur_varian_VI/ (en français)

Mars 2004

■ 4 - 7 mars, Cancun (Mexique)

11th International congress on Infectious diseases (ISID)

⇒ International society for infectious diseases (ISID),
tél. 1 617 277 0551. Mél : info@isid.org.
Site web : www.isid.org
(Source : SFM, Septembre 2003, 18, n° 3, p. 228).

■ 8 - 11 mars à Paris (Villepinte)

Salon international Interchimie

⇒ IDEXPO, 58 bd Paul Vaillant Couturier,
94246 L'Haÿ-les-Roses Cedex. Tél. 01 46 65 18 34,
télé. 01 46 63 26 00. Mél : info@idexpo.com
(Source : SFM, Septembre 2003, 18, n° 3, p. 228).

■ 18 - 19 mars, Paris

XXXIV^{èmes} Journées nationales de néonatalogie 2004

⇒ Site web : <http://www.congres-medical.com/>

Avril 2004

■ 31 mars - 02 avril, Châtel-Guyon (Puy de Dôme)

Protéolyse Cellulaire

Troisième colloque du groupe de la Société française de biochimie et de biologie moléculaire (SFBBM)
La date limite d'inscription et de soumission des résumés est le 30 janvier 2004
⇒ Site web : <http://www.clermont.inra.fr/colloque-proteolyse>

■ 21 - 24 avril à Paris

Génomes 2004

International conference on the Analysis of microbial and other genomes,
⇒ Site web : www.fems-microbiology.org/Events/FEMS.Meetings (Source : SFM, Septembre 2003, 18, n° 3, p. 228).

■ 22 - 23 avril à Paris

VI^{èmes} journées francophones de Virologie

⇒ France 4, BCA, 6 boulevard du Général Leclerc, 92115 Clichy Cedex, France. Tél. 01 41 06 67 70, téléc. 01 41 06 67 79. Mél : contact@b-c-a.fr. Site web : www.b-c-a.fr (Source : SFM, Septembre 2003, 18, n° 3, p. 228).

Mai 2004

■ 1^{er} - 4 mai à Prague (République Tchèque)

14th European congress of clinical microbiology and infectious diseases

⇒ 14 th ECCMID 2004, c/o AKM Congress service, PO Box, CH-4005, BASEL, Suisse. Tél. 41 61 686 77 11, téléc. 41 61 686 77 88. Mél : info@akm.ch Site web : www.esccmid.org/eccmid2004
(Source : SFM, Septembre 2003, 18, n° 3, p. 229).

■ 10 - 12 mai à Bordeaux

6^{ème} congrès national de la SFM

⇒ SFM, 28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. 01 45 68 81 79, téléc. 01 45 67 46 98. Mél : cmurphy@pasteur.fr
(Source : SFM, Septembre 2003, 18, n° 3, p. 229).

Juillet 2004

■ 18 - 23 juillet à Montréal (Canada)

12^{ème} congrès international d'Immunologie

⇒ Immunology/FOCIS 2004, National Research Council Canada, Building M-19, Montreal Road, Ottawa, Ontario, K1A 0R6, Canada. Tél. (613) 993 7271, téléc. (613) 993 7250. Mél : immuno2004@nrc.ca Site web : www.immuno2004.org (Source : SFM, Septembre 2003, 18, n° 3, p.229)

II - CONFERENCES

■ 11 février 2004 à l'Institut Pasteur

Vaccinologie tropicale

a) *Le Programme Elargi de Vaccination (PEV)*

- Le point sur l'introduction des vaccins contre l'hépatite B, la fièvre jaune et les infections à *Haemophilus influenza b* dans le PEV, (OMS Genève)

- Intérêt du BCG dans le PEV, N. GUÉRIN (Paris)

- Problèmes liés au financement du PEV et à la formation en vaccinologie

b) *Autres sujets majeurs de vaccinologie tropicale*

- L'éradication de la poliomyélite : point actuel et perspectives – F. BOMPART (Aventis Pasteur Lyon)

- Les stratégies de vaccination contre la méningite à méningocoque en Afrique tropicale. M. LAFORCE (Meningitis Vaccine Project – PATH, Ferney-Voltaire)

- La rage dans les pays du Sud et sa prévention. N. TORDO (Institut Pasteur, Paris)

c) *Les vaccins du futur dans les pays tropicaux*

- Approches de l'OMS pour faciliter le développement des vaccins contre les maladies tropicales. MP KIENY (OMS, Genève)

- Espoirs d'un vaccin contre la dengue, JF SALUZZO, (Aventis Pasteur, Lyon)

- Candidats vaccins contre le paludisme,

- Vaccins contre les maladies diarrhéiques : est-ce le chemin qui est difficile ou le difficile qui est le chemin ? Ph. SANSONETTI (Institut Pasteur – Paris)

- Vaccin contre les rotavirus – B. DE VOS (GSK Rixensard, Belgique)

- Vaccin anti-VIH : état de la question, M. GIRARD (Fondation Mérieux, Lyon)

⇒ Société de Pathologie exotique, 25, rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15. Tél. 01 45 66 88 69, téléc. 01 45 66 44 85. Mél : socpatex@pasteur.fr

■ 23 - 25 février 2004, Paris

Conférence mondiale sur le bien-être animal

a) *Thèmes : Appliquer la science au bien-être animal*

- Environnement des animaux et comportement

- Elevage, maniement et transport des animaux

- Douleur, peur et détresse des animaux

- Blessures et maladies

- Alimentation, eau et malnutrition

b) *Applications pratiques*

- Problèmes liés au transport par voie terrestre et maritime,

- Problèmes liés à l'abattage, à la dépopulation des élevages à des fins sanitaires, et à l'aquaculture.

- Prise en compte du bien-être animal, diffusion des connaissances

- Rôle des vétérinaires dans le bien-être animal.

⇒ Office international des Epizooties (OIE),

12 rue de Prony, 75017 Paris, France.

Tél. 33 (0) 1 44 15 18 88 - téléc. 33 (0) 1 42 67 09 87

Site web : www.oie.int.oie@oie.int

■ Vendredi 26 mars, Paris (Institut Pasteur)

Journée PPAR et inflammation, organisée par le GREMI (Groupe de Recherche et d'Etudes sur les Médiateurs de l'Inflammation)

⇒ Site web : <http://www.gremi.asso.fr>

III - ENSEIGNEMENTS ET FORMATION

■ 10 - 21 mai, Veyrier du Lac (près d'Annecy)

Fifth advanced vaccinology course (ADVAC 5)

⇒ Site web : www.fond-merieux.org ou : Betty DODET, Fondation Mérieux
betty.dodet@fondation-merieux.org

IV - BOURSES, STAGES DOCTORAUX ET POST-DOCTORAUX

■ Bourses et aides à la mobilité internationale

Le ministère des affaires étrangères, qui encourage la mobilité internationale des étudiants et des jeunes chercheurs par le biais de son programme "Boursiers français à l'étranger", maintient sur son site web un solide répertoire de soutiens financiers dont peuvent bénéficier les Français qui vont étudier ou faire des stages à l'étranger.

Ce répertoire existe aussi sous la forme d'un guide imprimé, intitulé "Bourses et aides à la mobilité internationale". Il recense les organisations internationales, nationales et régionales, les associations, fondations et autres organismes privés, français ou étrangers, qui octroient des bourses d'aide à la mobilité. Des

fiches détaillées en précisent systématiquement les finalités, modalités et calendriers.

⇒ Bourses et aides à la mobilité internationale.

La Documentation Française, 2003 (12 euros). Site web : www.ladocumentationfrancaise.fr/catalogue/9782110053855

■ Boursiers français à l'étranger

Le programme "Boursiers français à l'étranger" du ministère des affaires étrangères regroupe deux types de bourses offertes chaque année aux jeunes Français de moins de 35 ans qui souhaitent poursuivre une formation ou un projet de recherche à l'étranger :

- les bourses Lavoisier, financées par la France,
- les bourses bilatérales proposées par des gouvernements étrangers dans le cadre d'accords bilatéraux d'échanges culturels et de coopération scientifique et technique.

a) Les bourses **Lavoisier**, d'une durée de 5 à 12 mois, non renouvelable, (éventuellement 18 mois pour les thèses en cotutelle et pour les séjours au Japon), soutiennent des projets d'études et de recherche qui ne pourraient pas être menés à bien, en restant en France. Une partie d'entre elles peuvent être appuyées par une convention Citère (convention industrielle et technique d'études et de recherche à l'étranger), impliquant des

entreprises françaises intéressées à soutenir les projets qui leur sont présentés. Les dates limites de candidature varient selon les cas, allant du 29 décembre 2003 au 16 mars 2004.

b) Les bourses **bilatérales** soutiennent des séjours d'études et de recherche d'une durée de 1 à 12 mois et sont éventuellement renouvelables. Elles sont aussi accordées dans le cadre de séjours linguistiques d'une durée de 2 semaines à 2 mois. Les dates limites de candidature dépendent de la destination et vont du 15 décembre 2003 au 31 mai 2004.

⇒ Site web : www.egide.asso.fr/bfe

V - PRIX ET DISTINCTIONS

■ Prix de l'innovation 2004 de l'Institut Cofresco

Créé en 2001 par Cofresco, le leader européen de l'emballage ménager, l'Institut Cofresco attribue, chaque année, deux prix de l'innovation qui récompensent des projets présentés par des chercheurs, des équipes de recherche, des laboratoires ou des inventeurs indépendants.

Le thème des prix 2004 porte sur "des idées ou solutions innovantes qui permettent de garder les aliments frais plus longtemps à la maison". Les critères de sélection prennent en compte le caractère innovant du projet, sa valeur scientifique et l'intérêt pour le consommateur. Deux projets seront retenus par le comité scientifique de l'Institut Cofresco et recevront chacun un prix de 10.000 euros. *Date limite de candidature : 31 mars 2004.*

⇒ Site web : www.cofrescoinstitute.com

■ Prix de thèse et bourses

Deux prix de thèse (montant de 1.500 euros chacun) sont destinés à récompenser des travaux ayant conduit à la souten-

ce de thèses des Universités (à l'exclusion des thèses d'exercice) par des chercheurs âgés de moins de 30 ans au moment de la soutenance. Seules seront prises en compte les thèses soutenues entre le 1^{er} mars 2001 et le 1^{er} mars 2004.

- Le prix « **Docteur Ehteram Haghghi** », financé par la fondation du même nom, récompensera des travaux effectués dans le domaine médical.

- Le **prix financé par la SFM**, sera attribué de préférence à des travaux d'orientation non médicale dans le domaine fondamental ou appliqué.

Bourses : dix bourses de 300 euros chacune seront attribuées à de jeunes chercheurs de moins de 30 ans qui devront justifier de l'absence de soutien de la part du laboratoire dont ils dépendent et de la modestie de leurs ressources propres.

Date limite de candidature : 1^{er} mars 2004.

⇒ SFM, 28 rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15.

Tél. 01 45 68 81 79, téléc. 01 45 67 46 98

(Source : SFM, *Septembre 2003*, 18, n° 3, p. 217).

VI - DIVERS

■ De la thèse à l'emploi

Pays par pays, ce guide rassemble les informations sur tout ce qu'un jeune docteur européen doit connaître lors du cheminement le conduisant de la préparation de sa thèse de doctorat à son premier emploi, que ce soit dans le secteur académique ou privé. La nouvelle édition 2003 de cet ouvrage est

publiée par l'Association Bernard Gregory, Fedora (Forum européen de l'orientation académique) et le service emploi de l'université Denis Diderot (Paris 7).

⇒ Site web : <http://www.abg.asso.fr/publications/these-emploi.fr.pdf>, ou choisir seulement les chapitres qui vous intéressent à : <http://www.abg.asso.fr/publications/dte-09.fr.pdf>

LIVRES

□ **THE DELPHIC BOAT : WHAT GENOMES TELL US**, by A. DANCHIN¹, translated by Alison QUAYLE, Harvard University press, USA, 2002.

L'évolution rapide dans la connaissance des génomes a conduit Antoine DANCHIN à une réflexion approfondie sur l'énigme de la vie. Ce livre, très documenté, avec de nombreuses citations et anecdotes, est une version d'un ouvrage antérieur, paru en 1998 : « La barque de Delphes », que l'auteur a complètement remanié et que Mrs Alison QUAYLE a remarquablement traduit. Encadré par un prologue et un épilogue, l'ouvrage est composé de cinq parties.

Une question posée à l'oracle de Delphes était : si l'on considère qu'une barque est constituée de planches qui, au fil du temps, pourrissent et sont finalement toutes remplacées, est-ce encore la même barque ? Si une barque n'est qu'un assemblage de planches, la réponse est non. Si ce qui en fait une barque est le plan de construction, la réponse est oui. Par analogie et avec une grande érudition, l'auteur montre que la vie n'est pas un ensemble de composants (gènes, ADN, ribosomes, ...) qui se renouvellent mais qu'elle résulte essentiellement des relations existant entre ces composants.

Dans une première partie, « Exploring the first genomes », A. DANCHIN retrace l'historique de la progression dans le déchiffrement des génomes. Celui-ci a débuté en 1977 avec le séquençage du virus monobrin phiX174, parasite du colibacille, puis a été suivi par le séquençage partiel des chromosomes de levure². En 1995, grâce au développement des technologies, Craig VENTER (Etats-Unis) publie la séquence génomique complète de *H. influenzae*. Le génome de *B. subtilis* est publié en avril 1997. Le séquençage d'organismes modèles (levures, drosophile, le ver *Caenorhabditis elegans*), étapes essentielles pour le séquençage du génome humain, a pris une importance qui n'était pas envisageable au départ. En février 2001, le génome humain est séquencé³. Ainsi, A. DANCHIN rappelle l'avancement des connaissances depuis l'ère pastorienne. Il explique le poids de la dimension politique et économique dans le développement des recherches et le choix des stratégies nécessaires. De l'ère de la biologie moléculaire, on est passé à la génomique ou étude des génomes entiers. Cependant, le génome est plus qu'une simple collection de gènes, ce qui permet d'envisager un lien entre hérédité, macromolécules nécessaires à la vie d'une cellule et évolution des espèces. Enfin, ces travaux ont conduit à un nouveau développement de la bactériologie. Le lecteur trouvera relatée cette véritable épopée qui, après une période sans réelle compétition, a vu l'entrée en lice de puissants groupes, notamment aux Etats-Unis, celui de la communauté

européenne avec la France en particulier et celui du Japon qui a aussi apporté sa contribution.

Avec « The alphabetic metaphor of Heredity », l'auteur décrit le cheminement dans l'élucidation du code génétique. Si les techniques de séquençage *stricto sensu* ont évolué, de nouveaux concepts, tel celui de l'amplification génique, ont également favorisé l'accélération du décryptage des génomes. La lecture directe du texte laissant place à trois possibilités de lecture, l'utilisation de l'outil informatique était d'emblée une nécessité. Avec l'accumulation des résultats du séquençage, il était nécessaire de concevoir des logiciels d'assemblage des séquences de fragments d'ADN obtenus par la méthode aléatoire. Ceci a abouti à la naissance de ce qu'A. DANCHIN appelle l'analyse « *in silico* », terme et technique couramment utilisés depuis lors.

Dans le chapitre intitulé « What genomes can teach us » A. DANCHIN compare l'exploitation des données brutes au déchiffrement de la pierre de Rosette qui permit à Champollion le décryptage des hiéroglyphes. En l'absence d'interprétation, une séquence brute n'a pas de signification. Quel peut être le lien entre la structure du produit du gène et sa fonction ? Pour y répondre, l'auteur fait appel aux idéogrammes chinois. Ainsi, la compréhension de l'organisation des génomes a grandement bénéficié de la méthode comparative. Appliquée aux génomes de *Bacillus subtilis* et d'*Escherichia coli*, cette méthode a fait apparaître un regroupement des gènes en trois classes, suivant qu'ils participent à la biosynthèse des petites molécules, qu'ils sont impliqués dans la transcription ou la traduction ou enfin qu'ils ont des rôles dans le transfert horizontal. De plus, des îlots de pathogénicité ont été mis en évidence et enfin, certains gènes de levures ont pu être rapprochés de gènes impliqués dans des maladies humaines. Cependant la relation entre d'une part, le support de l'information qui transmet la mémoire de l'hérédité et d'autre part, la fonction, n'est pas directe. La déduction de la fonction d'un gène à partir d'un phénotype est loin d'être simple malgré l'apport des mutants spontanés ou induits.

Dans un quatrième chapitre « Information and creation », A. DANCHIN a une démarche épistémologique. Avant de rapprocher ces deux concepts, il se réfère à leur utilisation par des mathématiciens, physiciens, philosophes et biologistes. Il s'attache à présenter les diverses acceptions des termes *d'information, ordre et désordre, désordre et entropie*. Citant, entre autres, SCHRÖDINGER qui dans son *What is life* considère la vie comme une bataille contre l'inévitable désordre du monde, par transformation de l'entropie, il ouvre un long développement qui mène de l'entropie aux algorithmes⁴ et aux machines de Turing *qui ne réalisent pourtant que de simples opérations*

¹ Le Professeur Antoine DANCHIN est chef de l'unité de Génétique des génomes bactériens à l'Institut Pasteur, Directeur de recherche CNRS et créateur du "Centre de Recherche Université de Hong-Kong - Pasteur".

² Voir « Complete genome sequencing future and prospects » par A. DANCHIN dans le projet : Sequencing the yeast genome - a detailed assessment - 1988-1989.

³ Fin 2001, cinq cents autres programmes génétiques sont connus.

⁴ Algorithme (de *al-Khārezmī*, nom d'un mathématicien arabe du IX^{ème} siècle). Ensemble de règles opératoires dont l'application permet de résoudre un problème énoncé au moyen d'un nombre fini d'opérations.

logiques, ce qui conduit à s'interroger sur la relation entre l'information et la complexité algorithmique d'une séquence. « *Ce qui pré-existe n'est pas l'organisme lui-même, mais la préformation d'un algorithme de développement* ». Il ajoute que si les textes du génome, de caractère fini, sont considérés comme des algorithmes, la terminaison de ceux-ci reste ici *source de conjecture pour le mathématicien*. Comparant la cellule à une usine de textiles, il souligne les problèmes d'encombrement stérique dus à la complexité des phénomènes mis en jeu pour la traduction du texte du génome.

Cette approche était un préalable à la question essentielle « *What is life ?* ». Après un rappel des quatre processus de base (métabolisme, compartimentation, mémoire et manipulation) et des nombreuses théories qui ont vu le jour depuis Aristote (théories finalistes et instructives, sélectives avec leurs variantes), il souligne la distinction entre le programme génétique et son expression au niveau protéique, dans des conditions précises et à un temps donné. *Aucune partie de notre corps n'a été créée pour la fonction que nous lui faisons exercer mais le fait d'être créée lui permet d'exercer cette fonction*. Les lois de la physique et de la chimie s'appliquent au vivant. Cependant, pour aboutir à la cellule et aux organes, un programme géométrique doit se superposer au programme génétique. La composante épigénétique, l'adaptation à l'environnement à un temps donné, notamment en ce qui concerne le système nerveux, ne doit pas être occultée. Un bel exemple est le mystère de la transparence du cristallin de l'oeil. De même, la pathogénicité de la protéine n'est pas toujours inscrite dans la mémoire du gène. La vie s'accompagne d'un constant réajustement entre les changements de l'environnement et la mémoire dont le but est la *reproduction à l'identique avec cependant une aptitude à donner une descendance dont on ne peut prévoir le futur*. Cependant, *nous comprenons maintenant ce qu'est la vie, non seulement pour reconstituer un scénario de la vie ancestrale, mais aussi pour créer d'autres formes de vie*.

Dans l'épilogue, l'auteur ajoute néanmoins que la principale justification des projets de séquençage n'est pas d'expliquer toute la biologie et souligne que la morale s'applique aussi à la connaissance.

Normalien, mathématicien, docteur ès sciences physiques, Antoine DANCHIN est un pionnier de la génomique bactérienne. Il offre ici un nouvel éclairage sur l'apport des données du séquençage des génomes à la compréhension des arcanes du vivant. A-t-il répondu à la question posée *What is life ?* Chaque lecteur aura probablement sa propre réponse.

Y. LE GARREC et E. BAR-GUILLOUX

❑ ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR/ACTUALITÉS (ED. ELSEVIER)

Le dernier numéro des Annales de l'Institut Pasteur/Actualités (n°18) est consacré aux allergies. Il est dédié à la mémoire du Professeur Jacques CHARPIN récemment disparu, un des pionniers reconnu nationalement et internationalement comme un des pères de l'allergologie. C'est au début du siècle dernier que les concepts d'anaphylaxie (RICHEL, 1902) et d'allergie (VON PIRQUET, 1906) furent créés. Ces concepts correspondent à des états d'hypersensibilité qui affectent de nombreux individus au contact de substances naturelles non toxiques présentes dans notre environnement. Les progrès actuels dans le domaine de l'allergie font appel à des disciplines aussi variées que la biochimie, la biologie moléculaire, la pharmacologie, l'immunologie, la génétique et l'épidémiologie. Ils concourent à l'amélioration du diagnostic et de la thérapeutique appliqués à l'allergologie générale et à des disciplines médicales telles que la pneumologie, la dermatologie, la pédiatrie, et, par extension, à tout ce qui concerne la santé publique.

Prix : 32 € TTC (+ 5 % de réduction pour les membres de l'AAEIP et les abonnés au Bulletin) sur commande à adresser au secrétariat de l'AAEIP, dès réception du Bulletin.

PARUTIONS RECENTES

❑ LA MÉDECINE ROUENNAISE À L'ÉPOQUE DE CHARLES NICOLLE, DE LA FIN DU XIX^E SIÈCLE AUX ANNÉES 1930.

Mélanie MATAUD & Pierre-Albert MARTIN. Préface de Béatrice PANNEQUIN-NICOLLE. Caricatures de René DUBUC. Edité en faveur de l'Association Charles Nicolle pour la recherche médicale hospitalière en Haute-Normandie. Ed. Bertout (2003). Commande auprès du Docteur PA MARTIN, 101 rue Martainville - 76000 Rouen (30 euros à joindre à la commande).

❑ RAPHAEL LOUIS BISCHOFFSHEIM LE MECENE. L'homme qui a offert à la France le plus grand Observatoire au Monde

Michel FULCONIS. Préface de Jean-Claude PECKER, Membre de l'Institut. Ed. Regards sur le Monde, 4938, route de Saint Jeannet, 06700 SAINT Laurent du Var, tél. 04 93 07 24 70.

Le prix de souscription (22 €) sera accordé aux personnes qui se recommandent de l'AAEIP. 352 pages. Format 15X22,5.

❑ INITIATION À L'ÉTHIQUE MÉDICALE

Ouvrage sous la direction de H. BRUNSWIC et M. PIERSON. Ed. Vuibert, juillet 2002 (23 euros).

❑ FIEVRE APHTEUSE : FAIRE FACE AUX NOUVEAUX DILEMMES

G.R. THOMSON, éd. Revue scientifique et technique de l'OIE, Vol. 21 (3), décembre 2002. ISSN 0253-1933 - ISBN 92-9044-568-8. Réf. R21 3. 498 Pages (45 euros, frais d'envoi par voie aérienne).

❑ TEL CLIMAT, QUELLE SANTÉ ?

Maurice HUET*. 1 vol. 182 pages. Ed. l'Harmattan, Paris, 2002.

* Membre de notre Association

** Membre d'honneur de notre Association.

❑ **MANUAL OF STANDARDS FOR DIAGNOSTIC TESTS AND VACCINES OIE, 2000.**

❑ **CHIMIE ORGANIQUE**

Christian BELLEC. Ed. Vuibert/ISBN : 2-7117-8999-3. 18x24 cm, 320 pages, 28 euros.

❑ **LA GUERRE CONTRE LES VIRUS**

Jean-François SALUZZO*. Ed. Plon, septembre 2002.

❑ **AL CABO DE LA VELAS - EXPEDICIONES CIENTIFICAS EN COLOMBIA. SIGLOS XVIII, XIX Y XX**

Alberto GOMEZ GUTIERREZ*. Instituto Colombiano de Cultura Hispanica, Bogota, Colombie (1998).

❑ **DEL MACROSCOPIO AL MICROSCOPIO - HISTORIA DE LA MEDICINA CIENTIFICA**

Universidad Javeriana y Alberto GOMEZ GUTIERREZ*. Academia Nacional de Medicina, Bogota, Colombia (2002)

❑ **SINGULAR SELVES : HISTORICAL ISSUES AND CONTEMPORARY DEBATES IN IMMUNOLOGY**

Dialogues entre soi. Aspects historiques et débats contemporains en immunologie.

Ed. A.M. MOULIN* and A. CAMBROSIO. Ed. Elsevier (en anglais), 2001.

❑ **LA BIOLOGIE DES ORIGINES A NOS JOURS - Une histoire des idées et des hommes**

Pierre VIGNAIS* (2001). Collection Grenoble Sciences. A commander à EDP Sciences, 7 avenue du Hoggar, BP 112, P.A. de Courtaboeuf, 91944 Les Ulis Cedex A. 480 p., 35 euros.

❑ **LES INSTITUTS PASTEUR D'OUTRE-MER**

Cent vingt ans de microbiologie française dans le monde. Jean-Pierre DEDET*. A commander aux Ed. L'Harmattan, 7 rue de l'Ecole polytechnique, 75005 Paris, 2000.

❑ **ADRIEN CHARLES LOIR, PASTEUR IEN DE PREMIÈRE GÉNÉRATION**

par Pieter G. JANSSENS, Marc WERY & Sonia PASKOFF. Disponible au Musée de l'Institut Pasteur.

❑ **LA FIN D'UN PROTECTORAT VUE PAR UN NAÏF**

Paul MARTINIÈRE - Préface de Pierre GANTÈS*. Mémoire de notre temps - Ed. Le Belvédère F1 - Avenue M. Carrieu - 34080 Montpellier, 2001.

❑ **LA MOSAÏQUE HUMAINE. ENTRETIENS SUR LES RÉVOLUTIONS DE LA MÉDECINE ET LE DEVENIR DE L'HOMME**

Jean BERNARD* - Jean DAUSSET. Ed. Calmann-Lévy, 2000.

❑ **COMMENT LES VACHES SONT DEVENUES FOLLES**

Réflexions sur l'évolution des connaissances sur l'ESB (Encéphalopathie Spongiforme Bovine), la maladie de Creutzfeldt-Jakob et leurs conséquences. Maxime SCHWARTZ**. Ed. Odile Jacob, 2001.

❑ **HISTOIRE DE LA SURVEILLANCE ET DU CONTRÔLE DES MALADIES TRANSMISSIBLES**

Jean BLANCOU*. Office international des épizooties, 12 rue de Prony, 75017 Paris, 2000.

❑ **DE L'HOSPITAL DES INCURABLES A L'HÔPITAL LAENNEC - 1634-2000. UNE HISTOIRE DE LA MEDECINE A LA VEILLE DU TROISIEME MILLENAIRE**

Ouvrage collectif à l'initiative de Chantal de SINGLY. Projet conçu et textes réunis par Alain DAUPHIN, Marc VOISIN. Direction historique et scientifique : Anne Marie MOULIN* et Alain CONTREPOIS. Préface d'Antoine DURRLEMAN. Ed. Hervas, Paris, 2000.

❑ **DIAGNOSTIC DE LABORATOIRE EN MYCOLOGIE MEDICALE**

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

Un livre qui, 70 ans après sa première publication, reste plus que jamais d'actualité...

DESTIN DES MALADIES INFECTIEUSES

Charles NICOLLE

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

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

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

Il reste encore quelques exemplaires de cette réédition dont les bénéfices sont destinés au service d'entraide de l'Association. Pour les acquérir, il suffit d'en faire la demande à l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur (25 rue du Docteur Roux, 75724 Paris Cedex 15. Tél. 01 45 68 81 65 ; télécopie : 01 43 27 72 37 ; e-mail : vchoisy@pasteur.fr/). Il vous en coûtera la somme de 27,44 euros. Frais d'expédition en sus : 3,20 euros.

(à découper)

ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE
DE FORMATION CONTINUE « REGAIN »

Bulletin d'inscription 2003-2004

Exemplaire à renvoyer au

Secrétariat de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur
28, rue du Docteur Roux, 75724 PARIS Cedex 15.

NOM..... PRÉNOM.....

ADRESSE.....

TELEPHONE..... TELECOPIE.....

MEL..... MEMBRE AAEIP oui non

ANNEE DE COURS IP..... AUTRE.....

FORMATION DE BASE..... FONCTION.....

s'inscrit au(x) stage(s) suivant(s) [cocher les cases correspondantes sur le tableau ci-dessous]

joint **obligatoirement un chèque de caution de 57,50 euros***. Toute demande de stage incomplète sera renvoyée.

joint un bordereau officiel de prise en charge de l'organisme payeur
ou adresse de facturation.....

Date :

Signature :

* le chèque de caution sera rendu à l'issue du stage effectué ou du dernier s'il y en a eu plusieurs.

STAGES	DATES - DUREE	COU ¹
Diagnostic prénatal des infections virales (Parvovirus, cytomegalovirus, rubéole, VZV)	(téléphoner au secrétariat de l'AAEIP pour fixer un R.V.) <i>1/2 journée</i>	57,50 euros
Les staphylocoques : nouveautés sur la résistance aux antibiotiques	Mardi 20 janvier 2004 <i>1/2 journée</i>	57,50 euros

STAGES	DATES - DUREE	COÛT ¹
Place de la biologie moléculaire dans le diagnostic bactériologique	Mardi 3 février 2004 <i>1 journée</i>	115 euros
<i>Helicobacter pylori</i> : place du diagnostic bactériologique, approches moléculaires	Vendredi 6 février 2004 <i>1/2 journée</i>	57,50 euros
Résistance de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> aux antibiotiques	Mardi 10 février 2004 <i>1/2 journée</i>	57,50 euros
La borréliose de Lyme	Mercredi 10 mars 2004 <i>1 journée</i>	115 euros
Streptocoques et entérocoques : apport de la biologie moléculaire au diagnostic et à la détection de leur résistance aux antibiotiques	Lundi 22 et mardi 23 mars 2004 <i>2 journées</i>	230 euros
Place d'Internet dans un laboratoire de bactériologie	Mai 2004 <i>1 journée</i>	115 euros
Actualités sur <i>Bacillus anthracis</i> et <i>Francisella tularensis</i>	Date à préciser <i>1 journée</i>	115 euros

Suggestions de sujets de stages pour l'année universitaire 2004-2005

.....

.....

.....

¹ Rappel - Pour les anciens élèves de l'Institut Pasteur **membres de notre Association**, le coût est de 115 euros par journée de stage et de 57,50 euros pour les stages d'une demi-journée.

- Pour les **autres biologistes**, le coût est majoré de 65 euros pour l'année (ce qui correspond à la cotisation annuelle versée par les membres de l'AAEIP). Le prix est donc de 180 euros pour la première journée d'un stage et retombe à 115 euros pour les journées suivantes ; si le premier stage est d'une demi-journée, le montant est de 122,50 euros.



PRESIDENT FONDATEUR : Pierre BRYGOO, Docteur en Médecine †
PRESIDENT D'HONNEUR : Pr. Philippe KOURILSKY, Directeur général de l'Institut Pasteur

CONSEIL D'ADMINISTRATION

----- CONSEILLERS ELUS ET CONSEILLERS A VIE* -----

A) MEMBRES DU BUREAU

- Président : **Michel DUBOS**, Docteur en médecine
- Vice-présidents : **Jean-Luc GUESDON**, Docteur ès sciences
Pr. **Pierre SALIOU**, Docteur en médecine
- Trésoriers : **Jean-Paul PENON**, Docteur en pharmacie
Robert LE VAGUERESSE, Docteur en médecine
- Secrétaires généraux : **Alain CHIPPAUX**, Docteur en médecine
Pr. **Philippe LAGRANGE**, Docteur en médecine
assistés de **Jean-Claude KRZYWKOWSKI**, pharmacien
- Archivistes : **Alain CHIPPAUX**, Docteur en médecine
Jean-Claude KRZYWKOWSKI, pharmacien

B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

- Entraide : **Jean-Paul SALEUN**, Docteur en médecine
- Regain : Pr. **Marie-José SANSON - LE PORS**, Docteur en médecine
- Admissions : **Michel BERNADAC**, Docteur vétérinaire
- Finances : **Jean-Paul PENON**, Docteur en pharmacie
- Informatique et multimédia : **Philippe CRUAUD**, Docteur en pharmacie
- Activités culturelles : **Andrée DEVILLECHABROLLE**, Docteur en médecine
- Régionalisation : Pr. **Pierre SALIOU**, Docteur en médecine
- Bulletin : **Paulette DUC-GOIRAN**, Docteur en médecine
- Stagiaires et Relations internationales : **Valerie GUEZ**, Docteur ès sciences/
Christel DEPIENNE, Ingénieur agronome
- Annuaire : **Bernard VACHER**, Docteur vétérinaire

C) AUTRES CONSEILLERS ELUS

- Professeur **Henri Michel ANTOINE**, Docteur en médecine*
- Olivier ADOTEVI PLAKOO**, Docteur en médecine
- Professeur **Edith BAR-GUILLOUX**, Docteur ès sciences
- Professeur **Michel BARME**, Docteur en médecine
- Damien CARLIER**, Docteur vétérinaire
- Jean-Michel CHAYET**, Docteur vétérinaire
- Philippe DESPRES**, Docteur ès sciences
- Vincent DEUBEL**, Docteur ès sciences
- Robert DUMAS**, Docteur en pharmacie
- Professeur **André EYQUEM**, Docteur en médecine
- René GAUMONT**, Docteur vétérinaire
- Valérie GUEZ**, Docteur ès sciences
- Maurice HUET**, Docteur en médecine
- Pierre INIGUEZ**, Docteur ès sciences
- Alain LEBLANC**, Docteur en médecine*
- Yvonne LE GARREC**, Docteur en pharmacie*
- Professeur **Alain PHILIPPON**, Docteur vétérinaire
- François POTY**, Docteur en médecine
- Jean-Yves RIOU**, Docteur en médecine
- Françoise TAILLARD**, Docteur en médecine
- Jacques THÉBAULT**, Docteur en pharmacie*
- Daniel VIDEAU**, Docteur vétérinaire*
- Stephan ZIENTARA**, Docteur vétérinaire

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

Marie-Hélène MARCHAND, Directeur-délégué à la Communication

Isabelle SAINT GIRONS, Directeur de l'Enseignement

-----CONSEILLERS HONORAIRES-----

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

Pr. **Pierre VERGEZ**, Docteur en médecine
Pierre VILLEMEN, Docteur vétérinaire
Pr. **Elie L. WOLLMAN**, Sous-directeur honoraire de l'Institut Pasteur

BIENFAITEURS

Nous remercions la Direction générale de l'Institut Pasteur et l'institution de Retraite ARRCO du groupe Malakoff, ainsi que les nombreux amis qui contribuent généreusement au succès des activités de l'Association.

ADRESSE ET SECRÉTARIAT

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

- Tél. et télécopie : 01.43.27.72.37 - Tél. 01.45.68.81.65. Site Web : <http://www.pasteur.fr>, rubrique "Enseignement"
CCP : 13.387.59 D Paris

SECRÉTARIAT : Véronique CHOISY- e-mail : vchoisy@pasteur.fr