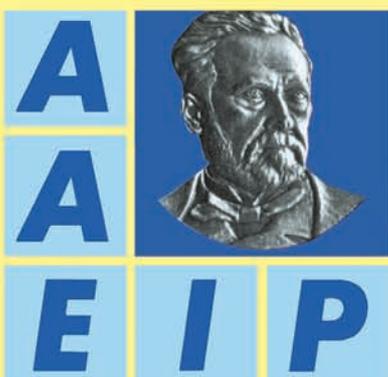


---

# ASSOCIATION DES ANCIENS ELEVES DE L'INSTITUT PASTEUR

---



JUIN 2008  
Vol. 50 - N° 195  
**VIRULENCE DES  
STAPHYLOCOQUES  
ET DES *LISTERIA***

---

# SOMMAIRE

**FACTEURS DE VIRULENCE**
**DES BACTÉRIES À GRAM POSITIF :**
**2<sup>ème</sup> partie : les Staphylocoques et les *Listeria***
**● ÉDITORIAL :**
**FACTEURS DE VIRULENCE DES BACTÉRIES  
À GRAM POSITIF OU À GRAM NÉGATIF  
QUELLE DIFFÉRENCE ?**

p. 55

Agnès FOUET et Claude PARSOT

**● STAPHYLOCOCCUS AUREUS : UNE PANOPLIE  
DE FACTEURS DE VIRULENCE**

p. 58

Olivier DAUWALDER, Anne TRISTAN,  
Oana DIMITRESCU, Gérard LINA,  
François VANDENESCH et Jérôme ETIENNE
**● FACTEURS DE VIRULENCE DE *LISTERIA*  
MONOCYTOGENES ET DÉTOURNEMENT  
DES FONCTIONS CELLULAIRES  
DE L'HÔTE**

p. 65

David RIBET et Pascale COSSART

**● *LISTERIA MONOCYTOGENES* : UNE BACTÉRIE  
SOUS HAUTE SURVEILLANCE**

p. 71

Anne BRISABOIS

**HISTOIRE**

- LOUIS PASTEUR À L'ACADÉMIE DE MÉDECINE p. 78  
Jean-Pierre BRUNET

**VIE DE L'AAEIP**

p. 82

**NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR**

- \* Enseignement p. 85
- \* Thèses soutenues p. 91
- \* Recherche p. 92
- \* International p. 93

**TRIBUNE LIBRE**

- ARTICLE SUR LA RÉSISTANCE  
À L'INSTITUT PASTEUR p. 99

**INFORMATIONS**

p. 100

**LIVRES**

- Nos lectures p. 102
- Parutions récentes p. 103

**CONSEIL D'ADMINISTRATION**
**BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT** p. 105

**COTISATION ET ABONNEMENT**

Cotisation annuelle (2008) .....	28 euros
Abonnement (2008) au tarif préférentiel pour les membres de l'Association .....	42 euros
Total <sup>1</sup> .....	70 euros
Abonnement d'un an : 2008 (4 numéros) pour les non membres .....	45 euros
Prix du numéro .....	13 euros

<sup>1</sup> Les tarifs sont dégressifs : couples adhérents (84 euros), retraités (58 euros), couples retraités (68 euros), étudiants non titulaires d'un emploi rémunéré (à partir de 5 euros).

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

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

La revue comprend 52 pages avec les publicités

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0310 G 86175 - Dépôt légal 2<sup>ème</sup> trimestre 2008

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 : EFPP - Leclerc

# Real Time PCR

## Real Time PCR...

...Quantifiez en toute sérénité

### qPCR-&GO mastermixes

- > *Prêts à l'emploi et stables à 4°C*
- > *Concentrés 5X et compatibles avec des échantillons dilués*
- > *Optimisés pour des résultats précis, fiables et reproductibles*
- > *Pré-aliquotés pour éviter tout risque de contamination croisée*

Contactez-nous pour découvrir la formulation la plus adaptée à votre instrument qPCR, et spécialement conçue pour vous procurer un résultat optimal.

[www.mpbio.com](http://www.mpbio.com)

MP Biomedicals France, Tel : 03 88 67 54 25 • MP Biomedicals Europe, Tel : 00800 7777 9999 • e-mail : [custserv.eur@mpbio.com](mailto:custserv.eur@mpbio.com)



## ÉDITORIAL

FACTEURS DE VIRULENCE DE BACTÉRIES À GRAM POSITIF  
OU À GRAM NÉGATIF. QUELLE DIFFÉRENCE ?

Agnès FOUET<sup>1</sup> et Claude PARSOT<sup>2</sup>  
Institut Pasteur

Les maladies infectieuses, qu'elles soient d'origine parasitaire, virale ou bactérienne, sont, encore actuellement, un fléau sanitaire majeur ; elles se caractérisent par la multiplication de l'agent pathogène (virulent) et par les dommages que celui-ci provoque au sein de l'organisme hôte.

- Mis à part les facteurs métaboliques nécessaires à la croissance et à la réplication de la bactérie, les **facteurs de virulence** utilisés par les bactéries pour interagir avec l'hôte sont présentés à la surface des bactéries ou sécrétés dans l'environnement.

Ces facteurs peuvent être *offensifs*, telles que les adhésines et les invasines qui favorisent l'adhésion des bactéries et/ou leur entrée dans les cellules de l'hôte, ainsi que les toxines qui ont une activité généralement catalytique vis-à-vis de composants intra ou extracellulaires de l'hôte.

Les facteurs de virulence peuvent également être *défensifs*, telles que les capsules qui protègent les bactéries des réactions de défense de l'hôte. Enfin, certains facteurs ont un double rôle, protégeant la bactérie et subvertissant le système immunitaire.

- La méthode la plus utilisée pour classer les bactéries est la **coloration de Gram**, mise au point par le bactériologiste danois Hans Christian GRAM en 1884. Ce procédé repose sur la différence d'épaisseur de la paroi de peptidoglycane et permet de classer les bactéries en deux grands groupes, les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif ; seules les bactéries à Gram positif possèdent un épais peptidoglycane (15 à 20 nm) qui retient la coloration (Fig. 1). Par ailleurs, une différence physiologique fondamentale entre les bactéries de ces deux groupes tient à ce que l'enveloppe des bactéries à Gram positif contient une seule membrane, la membrane cytoplasmique, alors que l'enveloppe des bactéries à Gram négatif contient à la fois la membrane cytoplasmique (interne) et une membrane externe. L'existence d'une ou de deux membranes impose aux protéines synthétisées dans le cytoplasme des contraintes très différentes pour la traversée de l'enveloppe bactérienne, l'exposition et la rétention (ancrage) à la surface de la bactérie. Ces différences de contrainte sont reflétées par la variété des mécanismes mis en jeu pour la sécrétion et la rétention de composés à la surface des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

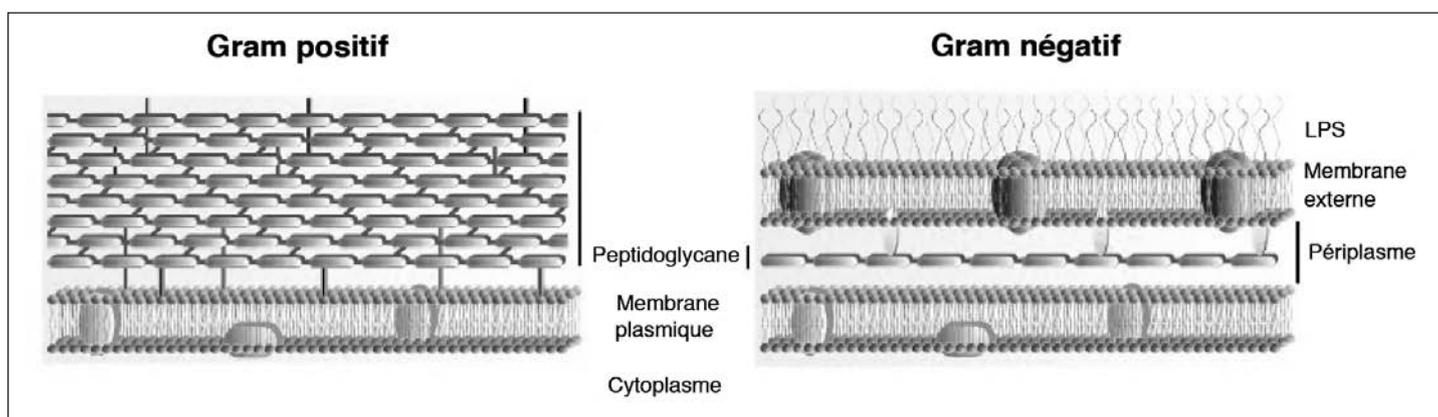


Figure 1 : Représentation schématique de l'enveloppe des bactéries à Gram positif et à Gram négatif.

<sup>1</sup> Institut Pasteur, Unité Toxines et Pathogénie bactérienne, CNRS

<sup>2</sup> Institut Pasteur, Unité Pathogénie Moléculaire Médicale, INSERM

*Institut Curie Paris*



# QUELQUES UNES DE NOS REALISATIONS



*Institut Curie Paris*



*Sanofi Montpellier*



- Les mécanismes utilisés par les protéines pour le **franchissement de la membrane cytoplasmique** sont très similaires chez les bactéries des deux groupes et constituent la voie générale d'exportation. Dans les deux cas, cette voie permet l'insertion de protéines dans la membrane cytoplasmique et le franchissement de celle-ci. De plus, elle permet :

- chez les bactéries à Gram positif, l'exposition des protéines à la surface des bactéries, voire leur sécrétion dans le milieu extérieur ; des mécanismes spécifiques permettent ensuite l'ancrage, covalent ou non, des protéines aux composants de la paroi.

- chez les bactéries à Gram négatif, l'adressage des protéines à l'espace périplasmique ; une variété de mécanismes est mise en jeu pour permettre ensuite l'insertion des protéines dans la membrane externe ou le franchissement de celle-ci, voire le franchissement simultané des deux membranes.

Les différences fondamentales entre bactéries à Gram positif et à Gram négatif résident donc davantage dans les modes de sécrétion, d'exposition et d'ancrage, à la surface des bactéries, des facteurs de virulence que dans la fonction de ces facteurs. Ainsi, *Bordetella pertussis*, bactérie à Gram négatif responsable de la coqueluche, et *Bacillus anthracis*, bactérie à Gram positif responsable de la maladie du charbon, sécrètent, par des mécanismes très différents, une **toxine** présentant une activité **adénylate cyclase** dépendant de la calmoduline. De même, *Listeria monocytogenes*, bactérie à Gram positif responsable de la listériose, et les bactéries du genre *Shigella*, bactéries à Gram négatif responsables de la dysenterie bacillaire, pénètrent dans les cellules épithéliales et disséminent de cellule à cellule, à nouveau par des mécanismes différents. Ces deux exemples illustrent que les bactéries, qu'elles soient à Gram positif ou à Gram négatif, peuvent être extra (*Bordetella pertussis* et *Bacillus anthracis*) ou intra-cellulaires (*Listeria monocytogenes* et *Shigella*) lors de l'infection.

- Une caractéristique des bactéries à Gram négatif est la présence de **lipopolysaccharide** (LPS) à leur surface. De structure globale conservée et présentant une vaste diversité

de structures antigéniques, le LPS assure aux bactéries une certaine protection vis-à-vis des réponses immunitaires de l'hôte. La partie lipidique du LPS induit fréquemment une réponse immunitaire innée, celle-ci pouvant être excessive d'où le nom d'**endotoxine** donné au LPS. La paroi des bactéries à Gram positif contient, outre le peptidoglycane, de nombreux polymères qui sont utilisés pour l'ancrage, le plus souvent non covalent, de protéines de surface. Par ailleurs, de nombreuses bactéries, à Gram positif ou négatif, présentent une capsule polysaccharidique ; celle-ci est fréquemment retenue par une ancre lipidique chez les bactéries à Gram négatif, alors qu'elle est liée au peptidoglycane chez les bactéries à Gram positif. Toutefois, chez quelques bactéries à Gram positif, la capsule, constituée de poly-glutamate, est attachée de façon covalente à la portion peptidique du peptidoglycane. Les capsules permettent un échappement aux défenses immunitaires de l'hôte.

- Les facteurs de virulence de différentes espèces bactériennes à Gram positif sont décrits, dans leur contexte d'espèce, dans le bulletin 194 du volume 50 : facteurs des *Streptococcus* (éditorial de A. PHILIPPON et articles de A. BOUVET et C. POYART et coll.) et dans ce présent numéro 195 du volume 50 ; *Staphylococcus aureus* (O. DAUWALDER et coll.) et *Listeria monocytogenes* (D. RIBET et P. COSSART). Ces facteurs de virulence comprennent un arsenal de facteurs d'adhésion, superantigènes, protéases, toxines, autolysines, cytolysines, phospholipases, internalines et protéines agissant sur le cytosquelette d'actine.

L'analyse des facteurs de virulence de bactéries pathogènes, qu'elles soient à Gram positif ou à Gram négatif et intra ou extra-cellulaires, montre qu'elles ont développé des stratégies à la fois communes et spécifiques. Certains facteurs peuvent être plus facilement caractérisés chez l'un ou l'autre de ces organismes. En conséquence, il semble important que soit maintenue et étendue l'étude d'un grand nombre de bactéries, que ce soit pour la définition de facteurs de virulence "généraux" ou pour la caractérisation de leurs facteurs spécifiques. Ces recherches, aboutissant à un accroissement des connaissances, permettront le développement de traitements curatifs et préventifs de nombreuses maladies, y compris celles pour lesquelles l'étude de l'agent pathogène est actuellement plus ardue.

## STAPHYLOCOCCUS AUREUS : UNE PANOPLIE DE FACTEURS DE VIRULENCE

Olivier DAUWALDER<sup>1,2</sup>, Anne TRISTAN<sup>1,2</sup>, Oana DUMITRESCU<sup>1,2</sup>,  
Gérard LINA<sup>1,2</sup>, François VANDENESCH<sup>1,2</sup>, Jérôme ETIENNE<sup>1,2</sup>  
Université Claude Bernard et Hospices civils de Lyon

### RÉSUMÉ

Qu'il soit hospitalier ou communautaire, *Staphylococcus aureus* est responsable d'une grande diversité d'infections. Afin de coloniser, puis d'infecter son hôte, *S. aureus* a développé de très nombreux facteurs de virulence lui permettant de résister aux systèmes de défense. L'adhésion aux composants de la matrice extracellulaire est due à l'action conjointe des MSCRAMM (*microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules*), des SERAM (*secreted expanded repertoire adhesive molecules*). Attaqué ensuite par les défenses de son hôte, *S. aureus* produit un grand nombre d'inhibiteurs des médiateurs impliqués dans l'immunité innée et acquise que sont : les composants de la paroi, l'exopolysaccharide appelé capsule par certains, les entérotoxines, la protéine A, les leucocidines dont la leucocidine de Pantone Valentine ou les toxines exfoliantes. Chacun de ces facteurs de virulence va intervenir pour inhiber la réponse immunitaire à chaque étape, conduisant à son échec.

Au sein du genre *Staphylococcus*, l'espèce *S. aureus* est la plus fréquemment impliquée en pathologie humaine communautaire et nosocomiale. Le scénario actuellement admis d'une infection à *S. aureus* débute par la colonisation du patient. À partir de ce site, la souche va secondairement provoquer ou non un certain type d'infection, dépendante des facteurs de virulence produits par la souche.

Nous allons traiter successivement les facteurs de virulence impliqués dans l'adhésion de la bactérie, dans l'immunité innée et dans l'immunité acquise et enfin, dans la pénétration tissulaire.

### 1. FACTEURS DE VIRULENCE IMPLIQUÉS DANS L'ADHÉSION DE LA BACTÉRIE

Colonisant peau et muqueuses, *S. aureus* adhère aux cellules et aux composants de la matrice extracellulaire (MEC). Cette adhésion, première étape d'une infection staphylococcique, prévient ainsi l'élimination de *S. aureus* par des phénomènes mécaniques et permet l'action ultérieure des toxines. Pour être efficace, elle nécessite des interactions entre composants bactériens de surface et ceux, complémentaires, de la membrane des cellules hôtes. Deux mécanismes, probablement associés, ont été proposés : l'un spécifique, avec synthèse bactérienne de molécules d'adhésion (adhésines), et l'autre, non spécifique, médié par des forces physico-chimiques.

#### 1.1. LES ADHÉSINES OU COMPOSANTS DE LA SURFACE

##### BACTERIENNE RECONNAISSANT LES MOLÉCULES ADHÉSIVES DE LA MATRICE CELLULAIRE (MSCRAMM<sup>3</sup>)

Au cours des infections cutanées ou systémiques, *S. aureus* adhère aux cellules de l'hôte *via* deux mécanismes : l'hydrophobicité de sa surface et la présence de protéines de surface ou adhésines, appartenant au groupe des MSCRAMM. Parmi celles-ci, figurent : les *fibronectin binding protein* A et B (FnBP-A, FnBP-B), les *clumping factor* A et B (ClfA, ClfB) et la *collagen binding protein* (Cna), fixant respectivement des molécules de la matrice extra-cellulaire (MEC) de l'hôte : la fibronectine, le fibrinogène, et le collagène<sup>4</sup> (Tab. I).

Les adhésines possèdent plusieurs domaines communs. En position N-terminale, le peptide signal d'environ 40 acides aminés (AA) (domaine S) permet la sécrétion *Sec*-dépendante et l'adressage de l'adhésine néo-synthétisée au niveau de la membrane plasmique. En position C-terminale, un domaine chargé positivement et des régions hydrophobes W et M, séparées par une séquence consensus de motif LPXTG (Leucine-Proline-X-Thréonine-Glycine) sont retrouvés. Le nombre de domaines répétés est variable d'une souche à l'autre, suggérant leurs ciblage privilégiés pour des phénomènes de recombinaison et/ou de duplication. Les principaux facteurs d'adhésion MSCRAMM de type LPXTG sont cités dans le Tableau 1.

Ce sont des protéines ancrées de manière covalente à la paroi de la bactérie, grâce au motif LPXTG. Celui-ci est reconnu par une transpeptidase ou "sortase", puis clivé entre les

<sup>1</sup> Centre National de Référence des Staphylocoques, INSERM U851, IFR128, Université Claude Bernard-Lyon 1, 7 rue Guillaume Paradin 69372 Lyon Cedex 08, France.

<sup>2</sup> Hospices Civils de Lyon, Centre de Biologie et de Pathologie Est, Institut de Microbiologie, Laboratoire de Bactériologie, 59 boulevard Pinel 69677 Bron, France. Correspondant : Anne TRISTAN

Centre National de Référence des Staphylocoques, INSERM U851, IFR128, 7 rue Guillaume Paradin, F-69372 Lyon Cedex 08, France. Tél. : + 33 472 35 76 39, téléc. : + 33 472 35 73 35 - Courriel : anne.tristan@chu-lyon.fr

<sup>3</sup> *Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecules*

<sup>4</sup> La liste exhaustive des principaux facteurs d'adhésion (comportant les *serine-aspartate repeat proteins*, la *plasmin-sensitive protein* et le facteur affectant la résistance à la métilcilline en présence de Triton X-100) est disponible sur demande au secrétariat de l'AAEIP.

Gène	Protéine	Fonction	Rôle potentiel au cours de la pathologie
<i>Fnbp</i> <i>A et B</i>	<i>Fibronectin-binding protein A et B</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liaison à la fibronectine au fibrinogène, à l'élastine</li> <li>• Internalisation dans les cellules eucaryotes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocardite expérimentale pour A</li> <li>• <i>Dissémination cellulaire (A et B)</i></li> </ul>
<i>Fib</i>	<i>Fibrinogen-binding protein</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liaison au fibrinogène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colonisation bactérienne</li> </ul>
<i>clfA</i> <i>clfB</i>	<i>Clumping factor A</i> " " B	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liaison au fibrinogène " " " et à la kératine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocardite expérimentale</li> <li>• pas d'endocardite expérimentale</li> </ul>
<i>Cna</i>	<i>Collagen binding protein A</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liaison au collagène</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ostéomyélite expérimentale</li> </ul>
<i>Spa</i>	<i>Protéine A</i> (Cf. facteurs pléiotropiques)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liaison des anticorps par le fragment Fc</li> <li>• Superantigène</li> <li>• Liaison du facteur von Willebrand</li> <li>• Activation du récepteur au TNF (TNFR1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sepsis expérimental</li> <li>• Ostéoarthrite expérimentale</li> <li>• Pneumonie</li> </ul>
<i>Sas</i> <i>A à K</i>	<i>S. aureus surface protein A à K</i>	Indéterminé	-

Tableau 1. Les principaux facteurs d'adhésion de type LPXTG de *S. aureus*. D'après MOREILLON 2004 modifié (communication personnelle).

résidus thréonine et glycine, catalysant la formation d'une liaison amide entre la thréonine et les ponts peptidiques du peptidoglycane pariétal bactérien et permettant ainsi la liaison covalente de la protéine à ce peptidoglycane. La portion extracellulaire comporte les sites de liaison au(x) ligand(s). Un seul MSCRAMM peut avoir plusieurs ligands au niveau de la MEC. Inversement, un micro-organisme peut exprimer différents MSCRAMM qui reconnaissent la même molécule au niveau de la MEC. Le rôle individuel des MRSCRAMM au cours du processus infectieux est encore mal connu. Cependant, l'expression de ces adhésines a été décrite dans plusieurs **pathologies staphylococciques** (notamment dans l'endocardite infectieuse).

## 1.2. LES MOLÉCULES ADHÉSIVES AYANT UN RÉPERTOIRE DE SÉCRÉTION ÉLARGI (SERAM<sup>5</sup>)

**1.2.1.** Les SERAM regroupent de nouvelles adhésines comprenant les **Eap** (*Extracellular Adherence Protein*), l'**Emp** (*Extracellular Matrix binding Protein*) et l'**Efb** (*Extracellular Fibrinogen Binding protein*). Celles-ci se fixent par des liaisons non covalentes, de type hydrophobe ou électrostatique, aux protéines de la MEC comme le fibrinogène, la fibronectine, les sialoprotéines, l'élastine ou la vitronectine. Des récepteurs présents à la surface des bactéries pourraient reconnaître ces adhésines. De plus, ces molécules possèdent des **propriétés immuno-modulatrices**, impliquées dans la pathogénèse des maladies endo et extra-vasculaires aiguës ou chroniques.

**1.2.2. La Coagulase** est une protéine de 60kD, capable de fixer le fibrinogène. Rattachée à la classe des SERAM car, dépourvue de motif LPXTG, elle possède un domaine de liaison à la prothrombine en N-terminal. La formation du complexe coagulase-prothrombine, appelé staphylothrombine, entraîne la polymérisation du fibrinogène en fibrine, aboutissant à la formation de thrombus. Cette propriété est largement **utilisée à des fins diagnostiques** pour identifier *S. aureus* dans les laboratoires de microbiologie.

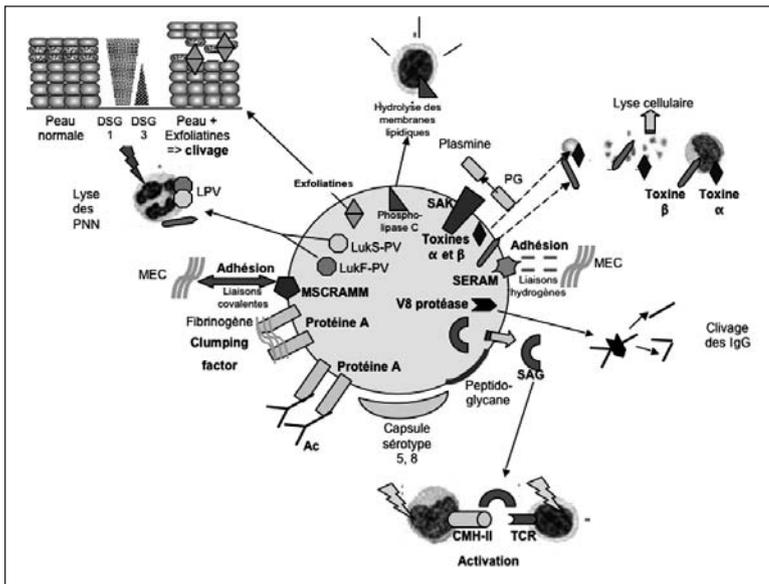
## 2. FACTEURS DE VIRULENCE IMPLIQUÉS DANS L'IMMUNITÉ INNÉE ET ACQUISE

La survie bactérienne au cours d'une infection est dépendante de sa capacité à leurrer le système immunitaire de l'hôte. Dans ce but, *S. aureus* a développé de multiples stratégies de défense.

### 2.1. LA PAROI BACTÉRIENNE

La paroi de *S. aureus* (Fig. 1) est composée par plus de 50% de peptidoglycane, d'activité proche du lipopolysaccharide. Il provoque la libération des **cytokines** par les macrophages, l'activation du système **complément** et l'agrégation des **plaquettes**, pouvant ainsi, déclencher une coagulation intra vasculaire disséminée [26].

<sup>5</sup> Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecules



**Figure 1 : Représentation schématique d'un staphylocoque avec son environnement.** Sont représentés sur ce schéma :

- les **exfoliatines**, impliquées dans les syndromes tels que le SSSS (*Staphylococcal Scalded Skin Syndrome*),
- la **leucocidine de Panton et Valentine (LPV)**, responsable notamment de pneumonies nécrosantes,
- les **adhésines** ou **Microbial Surface Component Recognizing Adhesive Matrix Molecule (MSCRAMM)**, protéines impliquées dans des phénomènes d'adhésion ; la **protéine A**, responsable d'opsonophagocytose et de propriétés inflammatoires,
- la **capsule** (type 5 et 8 notamment), élément contribuant à la protection bactérienne vis-à-vis du système immunitaire,
- le **peptidoglycane**, élément structural majeur de la paroi bactérienne,
- les **toxines superantigéniques (SAG)**, responsables notamment de chocs toxiques staphylococciques,
- la **Vβ8 protéase**, impliquée dans le clivage des immunoglobulines G (IgG),
- les **Secretable Expanded Repertoire Adhesive Molecule (SERAM)**, protéines intervenant dans l'adhésion à la matrice extracellulaire (MEC) et possédant des rôles immunomodulateurs,
- les **toxines α et β**, impliquées dans la lyse cellulaire, notamment des érythrocytes et des cellules mononucléées,
- et la **staphylokinase (SAK)**, possédant des propriétés hémostatiques et la capacité de neutraliser les défensines, médiateurs de l'immunité innée.

## 2.2. CAPSULE OU EXOPOLYSACCHARIDE

La **production bactérienne de biofilms** est un élément majeur de virulence, permettant une adhésion accrue aux surfaces (notamment polymériques) des dispositifs médicaux implantables. *S. aureus* synthétise des exopolysaccharides, ou glycocalix, à l'origine de ce biofilm (Fig. 1). Ces polysaccharides capsulaires (PC) sont retrouvés dans 90% des souches cliniques. Onze sérotypes de PC ont été décrits, ceux de type 5 et 8 étant, de loin, les plus fréquents parmi les isolats humains (80% des cas) [23]. Leur rôle dans la virulence est cependant controversé (rôle d'adhésines), car ces PC constituent également une cible pour des anticorps protecteurs.

## 2.3. Entérotoxines ou SAG

*S. aureus* sécrète des entérotoxines de nature protéinique (PM 20 à 30 kDa), non glycosylées, dites **superantigéniques (SAG)**, synthétisées sous forme d'un précurseur protéique. Elles sont relativement stables à l'inactivation chimique, à la protéolyse et à la dénaturation par chauffage [10]. Contrairement à un antigène conventionnel, elles outrepassent les étapes d'apprêtement de présentation et activent jusqu'à 30% de la population lymphocytaire T totale, provoquant la libération massive de **cytokines pro-inflammatoires** responsables du choc [19] (Fig. 1). Efficaces à des concentrations proches du femtomolaire, elles représentent le plus puissant mitogène connu des cellules T [10]. Elles possèdent :

- trois propriétés communes : le pouvoir pyrogène, les propriétés superantigéniques (Cf. *supra*), et la capacité de potentialiser de plus de 100.000 fois la létalité à l'entodotoxine chez le lapin,
- ainsi que des propriétés additionnelles : certaines sont émétiques ; d'autres comme la TSST-1 (*Toxic Shock Syndrome Toxin*), ont la capacité de traverser les membranes cellulaires [10].

Ces toxines superantigéniques staphylococciques sont désignées par le sigle international : SE (*Staphylococcal Enterotoxin*) qui est alors suivi d'une lettre parmi les 25 disponibles (SEA à SEV)<sup>6</sup>. Vingt toxines SAG différentes sont décrites [19]. Ces toxines sont à l'origine de deux grands types de pathologie : le **choc toxique staphylococcique** et les **toxi-infections alimentaires**.

L'analyse génétique des isolats cliniques de *S. aureus* a montré que 70 à 80% des souches présentent des gènes de toxines SAGs (en moyenne 5). Une extension et une grande variabilité de l'habillage toxinique entre les souches sont observées [19]. Tous les gènes codant pour les toxines SAG sont localisés sur des éléments génétiques mobiles, détaillés ci-dessous, ce qui favorise la propagation horizontale entre ces souches.

Les **îlots de pathogénicité** sont de grandes régions génomiques (>15 kbases), présents chez les variants pathogènes. Ils comportent, notamment, des gènes de virulence, des gènes de mobilité (intégrases) et diffèrent du reste du chromosome bactérien par leur teneur en G/C (Tab. 2)<sup>7</sup>.

- **L'îlot SaPI1** code pour les SAGs : TSST-1, SEK et SEQ. De nombreux variants ont été décrits [19].
- **L'îlot SaPI2** contient une grande famille de gènes probables d'entérotoxines : les gènes *set* codant pour les *Staphylococcal Superantigen Like* ou SSL. Leurs séquences, tant génomiques que structurales, sont homologues avec les toxines SAG. Cependant, les résidus importants pour la liaison au CMH de classe II et au TCR ne sont pas conservés. Ces SSL sont capables d'induire une réponse inflammatoire (IL-6, IL-1β et TNF-α), d'interagir avec les monocytes et les cellules dendritiques et il existe une prévalence élevée en anticorps anti SSL. Leur rôle reste méconnu et interviendrait dans l'interaction de *S. aureus* avec l'hôte [19].

<sup>6</sup> La désignation SEI (*Staphylococcal Enterotoxin like*) doit être utilisée lorsque les propriétés émétiques ne sont pas démontrées [37].

<sup>7</sup> Les lecteurs intéressés peuvent consulter le tableau complet avec la masse molaire, la liaison avec le zinc et la spécificité Vβ du TCR humain sur demande au secrétariat.

Localisation Génomique	Super-antigène SAG	Liaison aux chaînes $\alpha$ & $\beta$ du CMH de classe II	Pouvoir émétique
SaPI1	TSST-1	+/-	Non
“	SEB	+/-	Oui
“	SEC1	+/-	Oui
“	SEC2	+/-	Oui
“	SEC3	+/-	Oui
“	SE/K	Non réalisé/+	Non
“	SE/L	Non réalisé/+	Non réalisé
“	SE/Q	Non réalisé	Non
SaPI3	SEG	+/-	Oui
“	SEI	Non réalisé/+	Oui
“	SE/M	Non réalisé/+	Non réalisé
“	SE/N	Non réalisé	Non réalisé
“	SE/O	Non réalisé	Non réalisé
“	SE/U	Non réalisé	Non réalisé
“	SE/V	Non réalisé	Non réalisé
Phage lysogénique ( $\Phi$ Sa3)	SEA	+/+	Oui
“	SE/P	Non réalisé	Non réalisé
Plasmide (pIB485)	SED	+/+	Oui
“	SE/J	Non réalisé/+	Non réalisé
“ + pF5	SE/R	Non réalisé	Non réalisé
Bactériophage	SEE	+/+	Oui
SCCmec	SE /H	-/+	Non réalisé

Tableau 2. Îlots de pathogénicité codant pour les différentes SAG (d'après 19).

- Enfin, l'îlot SaPI3 est composé d'un opéron de gènes de sérine protéase, de l'opéron de gènes de leucocidine (LukD, Luke), de l'opéron *egc* et du gène codant pour SE/U. Toutes les souches séquencées possèdent le prophage  $\Phi$ Sa3 intégré sur leur chromosome. De nombreux variants existent.
- Les gènes codant pour SED, SE/J et SE/R sont présents, seuls ou en association, sur des plasmides, notamment le pIB485 codant pour une pénicilline.

Les toxines SAGs possèdent une structure primaire de faible homologie : SEB et SEK ont seulement 15,5% d'AA communs. Cependant, les études cristallographiques ont démontré l'existence d'une structure 3D commune. Elle comporte deux domaines globulaires : le domaine A, C-terminal du type "boucle  $\beta$ ", est porteur de la spécificité V $\beta$  ; le domaine B, N-terminal du

type "feuillet  $\beta$ ", possède un repliement de type O/B<sup>8</sup>, avec des liaisons entre des oligosaccharides et des oligonucléotides, et représente une caractéristique propre aux différentes toxines bactériennes [19]. Différents mécanismes de liaison au CMH de classe II ont été décrits, en fonction des sous-familles des toxines superantigéniques staphylococciques : certaines toxines SAGs ont une faible affinité pour le CMH de classe II dans le domaine B et se lient à la chaîne invariante  $\alpha$ -1 du CMH de classe II, d'autres possèdent, au niveau du domaine A, un second site de liaison avec la chaîne  $\beta$  du CMH de classe II zinc dépendant. L'ensemble permet alors la dimérisation entre toxines SAGs et 2 molécules du CMH de classe II (Tab. 2) [19]. Par définition, une toxine SAG active les lymphocytes T de façon restreinte au TCR, via sa boucle V $\beta$  (V $\alpha$  pour SEH) (voir note de bas de page 7). Ainsi, les effets superantigéniques peuvent être indirectement mesurés chez les patients par la détermination des répertoires V $\beta$  des TCR parmi l'ensemble des lymphocytes T. Cependant, cette recherche est difficile, car l'effet des SAGs peut entraîner la prolifération ou l'apoptose de certains clones de lymphocytes T dont la réponse peut être dépendante de polymorphismes du CMH de classe II. Enfin, la signature V $\beta$ , bien que prédictive de la toxine SAG impliquée n'est, souvent, que la résultante de l'ensemble des toxines SAGs sécrétées par la bactérie, cas de loin le plus fréquent.

#### 2.4. PROTÉINE A

Caractérisée par sa capacité de liaison au fragment constant des immunoglobulines, la protéine A inhibe l'opsono-phagocytose (Fig. 1). Elle possède un rôle immuno-modulateur, grâce à une activité superantigénique vis-à-vis des lymphocytes B. Par ailleurs, elle est également considérée comme une MSCRAMM, car elle permet l'attachement de *S. aureus* au facteur vonWillebrand, peptide présent sur l'endothélium lésé. Enfin, elle joue un rôle pro-inflammatoire, via le récepteur du Tumor Necrosis Factor au niveau de l'épithélium respiratoire.

#### 2.5. ENZYME MODIFIANT LES ACIDES GRAS (FAME<sup>9</sup>) ET LIPASES

Plus de 80% des souches de *S. aureus* expriment la FAME. En modifiant les lipides antibactériens, elle contribuerait à la survie bactérienne, notamment dans les abcès [22]. *S. aureus* produit également deux lipases, calcium-dépendantes, et codées par les gènes *sal1* et *sal2*. Elles permettraient la persistance des souches dans les sécrétions lipidiques cutanées, interfèreraient avec la pinocytose des polynucléaires neutrophiles et interviendraient dans la formation des biofilms bactériens [38].

<sup>8</sup> Un repliement de type O/B est une structure en hélices  $\psi$  formée par la liaison entre un oligosaccharide et un oligonucléotide.

<sup>9</sup> Fatty Acid Modifying Enzyme

## 2.6. V8 PROTÉASE

La V8 protéase est une enzyme extracellulaire de type sérine protéase pancréatique et présentant de nombreuses similarités structurales avec les toxines épidermolytiques ETA et ETB. Dépourvue de ponts disulfures, elle clive les liaisons peptidiques au niveau du site carboxyl des résidus aspartate et glutamate, **inactivant l'action des anticorps**, notamment IgG *in vitro* et *in vivo* [33]. Par ailleurs, elle permettrait une **protection contre les peptides antimicrobiens** : défensines des neutrophiles, protéines bactéricides plaquettaires et contribuerait, ainsi, à la destruction des protéines tissulaires lors de l'invasion (Fig. 1).

## 2.7. LEUCOCIDINES OU TOXINES SYNERGOHYMÉNOTROPES

Les toxines synergohyménotropes de *S. aureus* sont formées de deux protéines distinctes sécrétées séparément et désignées sous le terme de composés S et F (pour "slow" et "fast"), en référence à leur vitesse d'élution en chromatographie ionique [28]. Constituées d'environ 300 acides aminés avec, au plan structural, une prédominance de feuilletts  $\beta$ , elles présentent environ 30% d'identité entre elles mais, au sein de chacune des deux classes, les pourcentages d'homologies sont plus élevés (entre 55 et 81%) [28]. Appartiennent à ces toxines<sup>10</sup> : la  $\gamma$ -hémolysine<sup>11</sup>, la leucocidine de Panton et Valentine (LPV)<sup>12</sup> et la leucocidine LukD/E [21].

**2.7.1. La  $\gamma$  Hémolysine** est produite par la presque totalité ( $\geq 99\%$ ) des souches de *S. aureus*.

**2.7.2. La leucocidine de Panton-Valentine (LPV).** Les souches productrices de cette toxine possèdent le locus, *luk-PV*, qui contient deux gènes *lukS-PV* et *lukF-PV*, co-transcrits, et codant pour les protéines LukS-PV (33kD) et LukF-PV (34kD), hydrosolubles, non associées<sup>13</sup>. Retrouvée dans 2% des isolats cliniques humains en France, la LPV est essentiellement produite par des souches de *S. aureus* responsables de lésions cutanées nécrosantes et, chez l'enfant et le jeune adulte, de pneumonies nécrosantes (communautaires sévères nécrotiques et hémorragiques) [13].

Ciblant polynucléaires, monocytes, et macrophages, les deux composants de la LPV, sécrétés séparément, restent libres dans le surnageant de culture et ont la propriété de se polymériser dans un environnement de faible force ionique. Ils se fixent alors sur des récepteurs exprimés à la surface de la membrane plasmique des polynucléaires. Leurs activités sont synergiques car dépendantes de la fixation préalable de *lukS-PV* sur les membranes cellulaires et de leur phosphorylation par une protéine-kinase. La LPV, *via* son composant LukF-PV, crée alors des canaux membranaires laissant passer les cations divalents. Qualifiée de **perforine** (*pore-forming toxin*), il y a alors pénétration de calcium dans la cellule et formation de pores aspécifiques provoquant, l'activation, puis la destruction des polynucléaires neutrophiles (PNN) (Fig. 1) [18]. Par ailleurs, ces deux composants

LukS et LukF induisent l'apoptose par formation de pores dans la membrane mitochondriale, indépendamment de *Bax* [12].

**2.7.3. La leucocidine LukD/E.** De fréquence très élevée, voisine de 60% parmi les souches de portage nasal et 82% parmi les souches d'hémocultures [44], l'opéron LukD-LukE ne produit des quantités significatives de LukD/E que chez environ 30% des souches isolées en pratique clinique [14].

**2.7.4. La leucocidine LukM/LukF'-PV.** Rare parmi les souches isolées en pathologie humaine [44], la leucocidine LukM/LukF'-PV est présente chez 10 à 50% des souches de *S. aureus* responsables de mastites chez les ruminants.

## 2.8. STAPHYLOKINASE

La staphylokinase, protéine de 136AA codée par un bactériophage, possède deux grandes propriétés. Sur le plan **immunitaire**, elle est capable de lier les  $\alpha$ -défensines, peptides bactéricides sécrétés par les polynucléaires neutrophiles, et d'inhiber leurs propriétés, contribuant à la lutte staphylococcique contre l'immunité innée (Fig. 1). Sur le plan **hémostatique**, elle réalise un complexe avec le plasminogène, donnant naissance à de la plasmine active, enzyme protéolytique à large spectre, responsable de la fragmentation des caillots et pouvant expliquer la formation de micro embolus bactériens essaimant à distance, responsables des métastases infectieuses. De fortes concentrations en staphylokinase ont été détectées parmi les souches d'origine cutanée muqueuse alors qu'à l'inverse, les valeurs mesurées étaient faibles chez les isolats retrouvés au décours d'une infection profonde, plaidant en faveur d'un rôle au cours de la colonisation [6].

## 3. FACTEURS DE VIRULENCE IMPLIQUÉS DANS LA PÉNÉTRATION TISSULAIRE

### 3.1. TOXINE $\alpha$ , $\beta$ , et $\delta$

L' **$\alpha$ -toxine** est une exotoxine cytotoxique protéique (33 kDa), ciblant les membranes de cellules eucaryotes. Formée de plusieurs sous-unités, elle conduit, en moins de 4 heures *in vitro*, à la formation (par oligomérisation) d'un pore central (1 à 2 nm de diamètre) qui permet la vidange du contenu cellulaire. Ses effets délétères sont ainsi doubles : mort des cellules impliquées dans l'immunité innée et acquise, mais également stimulation du métabolisme de l'acide arachidonique, exocytose et dysfonctions de la contractilité, aboutissant à la dissémination bactérienne et à des altérations de l'hémostase (Fig. 1) [4].

La  **$\beta$ -toxine** ou sphingomyélinase C est une hémolysine, magnésium dépendante, de 37kDa, ciblant les membranes riches en lipides. Elle provoque une lyse des érythrocytes et des cellules mononuclées, et également une importante réponse inflammatoire responsable de la pathogénicité (Fig. 1). Inductrice *in vitro* de formation de trous et d'invaginations membranaires [27], elle est fréquemment retrouvée parmi les

<sup>10</sup> Les toxines *HlgB*, *LukF-PV* et *LukD* sont les composés de type F ; *HlgC*, *HlgA*, *LukS-PV* et *LukE* les composés de type S.

<sup>11</sup> (*HlgA* + *HlgB*, *HlgC* + *HlgB*)

<sup>12</sup> LPV = *LukS-PV* + *LukF-PV*

<sup>13</sup> Deux phages porteurs de la LPV ont été identifiés :  $\psi$ PVL, isolé de la souche ATCC 49775 (21) et  $\psi$ SLT, isolé de la souche clinique A98470 [30]. Ils s'intègrent dans la même séquence au niveau du chromosome bactérien ; leur cassette lytique, leur séquence *att* (séquence d'attachement) et leur intégrase étant identiques [30].

souches vétérinaires responsables de mammites bovines. Certains bactériophages, notamment ceux porteurs d'entérotoxines, peuvent s'insérer dans son gène provoquant son inactivation [45].

La  **$\delta$ -toxine**, constituée d'un peptide de 26AA, est exprimée par la majorité des souches de *S. aureus* sans qu'un rôle net dans la virulence ait pu lui être attribué<sup>14</sup>.

### 3.2. LA PHOSPHOLIPASE C

*S. aureus* sécrète une phospholipase C, qui hydrolyse spécifiquement la membrane lipidique et protéique contenant du glycosyl-phosphatidylinositol. Son gène a été identifié et est régulé, de façon parcellaire, par le système *agr* [8].

### 3.3. LES MÉTALLOPROTÉASES

L'auréolysine, métalloprotéase extracellulaire et zinc dépendante, a été décrite comme une enzyme détruisant des molécules de défenses de l'hôte, contribuant ainsi à la pathogénie des infections staphylococciques. La structure de l'auréolysine est proche de celle de la famille des thermolysines [3]. Existants sous deux formes alléliques et présentant un taux élevé de conservation, son gène renommé *aur* coderait pour deux isoformes, le type II, étant d'activité enzymatique 4 fois supérieure au type I [39] [41].

### 3.4. LES HYALURONIDASE ET HYALURONATE LYASE

Ces enzymes sont capables de digérer l'acide hyaluronique, polymère présent dans l'humeur vitrée, la peau, les os et le liquide synovial. Or, sa dépolymérisation contribuerait à promouvoir le processus infectieux, permettant la dispersion et la dégradation tissulaire. De multiples isotypes, tant électrophorétiques que chromatographiques, ont été isolés [11]. Leurs rôles respectifs dans la pathologie restent cependant à préciser.

### 3.5. TOXINES EXFOLIANTES

À la fin des années 1890, *S. aureus* fut retrouvé dans un prélèvement d'un nouveau-né présentant un *pemphigus*, permettant d'établir un lien entre le *staphylococcal scalded skin syndrome* (ou SSSS) généralisé et la bactérie. Les exfoliatines A (ETA) et B (ETB) ne furent caractérisées qu'au cours des années 1975 [24, 46]. En 1994, l'exfoliatine C (ETC) est détectée lors d'une infection équine. Douée de propriétés exfoliantes expérimentales, elle n'a pas encore été isolée en pathologie humaine [40]. Enfin, l'exfoliatine D (ETD) fut isolée d'un prélèvement profond humain [49]. Retrouvées, seules ou en association, dans moins de 5% des isolats cliniques, ces toxines sont spécifiques d'espèce, touchant l'homme mais aussi les singes, souris, hamsters et épargnant les rats, lapins, chiens, poulets ou grenouilles [2]. Les ETA, ETB et ETD ont été clonées<sup>15</sup>. Les études cristallographiques révélèrent que la structure comportait deux domaines,

chacun étant formé de 6 boucles  $\beta$  antiparallèles. L'activité enzymatique est située au niveau de la poche N-terminale [7]. L'ETA possède, en plus, une grande partie amphiphile N-terminale, recouvrant le site actif. Cette région se lie à un récepteur spécifique de l'épiderme, ce qui entraîne une modification de configuration avec accessibilité au site actif de la protéase [7, 32, 43].

L'ETA est codée par le chromosome bactérien mais une particule phagique  $\psi$  (Phi) ETA peut être induite par traitement à la mitomycine C [48]. Caractérisé et séquencé, ce phage possède 66 ORF et présente de nombreuses homologues avec les bactériophages à ADN double brins [5]. ETB est codée par un plasmide de 38,5kb autorépliatif. ETD est, quant à elle, codée par un îlot de pathogénicité de 9kb [49]. Comme la plupart des facteurs de virulence, les ET sont régulés par le système de régulation à deux composants *agr* [20].

Les exfoliatines (ET) sont des sérine histidine aspartate protéases spécifiques du glutamate [42]. La modification du résidu sérine 195 entraîne une perte d'activité exfoliante chez la souris nouveau-née [34, 36]. Une découverte majeure fut réalisée par AMAGAI *et al.*, qui démontrèrent que SSSS et *pemphigus foliaceus* sont des entités histologiques et cliniques identiques. Les ET agissent par clivage, cellule à cellule, des molécules d'adhésion des kératinocytes : les **desmosomes**. Ce sont des jonctions intracellulaires permettant d'ancrer les filaments intermédiaires sous forme de plaques associées à la membrane des cellules proches. Ces jonctions sont formées de deux composants transmembranaires majeurs : les desmoglénines (DSG) et les desmocollines, qui fixent les filaments intermédiaires de la kératine, *via* des interactions entre la plakoglobine et la desmoplakine [15]. La DSG-1 est la protéine type "cadhérine" prédominante dans les couches superficielles de l'épiderme, tandis que la DSG de type 3 est retrouvée majoritairement dans les couches profondes de l'épiderme [47]. Par analogie avec le *pemphigus foliaceus*, AMAGAI *et al.* ont démontré que les ET avaient pour cible les DSG, responsables des signes cliniques. L'ETA, injectée dans de l'épithélium cutané de souris, provoque un clivage du domaine extracellulaire et une internalisation des DSG-1. À l'inverse, les DSG-3 restent intactes, permettant le maintien de l'adhésion cellulaire des parties profondes de l'épiderme [1, 16]. Le site de clivage de la DSG-1 a été déterminé : l'AA 381 glutamate, reliant les domaines cadhérines extracellulaires 3 et 4, est rapidement clivé, provoquant une rupture de l'adhésion hétérophile du desmosome [17]. Enfin, ETA et ETB présentent la capacité de clivage des hormones  $\alpha$  et  $\beta$ -MSH (*melanocyte stimulating hormone*) [35]. Les ET provoquent deux grandes manifestations cliniques : la maladie d'exfoliation généralisée ou SSSS et l'impétigo bulleux.

<sup>14</sup> Récemment, une étude a montré que, tronquée, cette toxine serait pourvue d'activités tantôt bactéricides, tantôt hémolytiques selon les AA supprimés [9].

<sup>15</sup> Ces exfoliatines présentent de nombreuses similitudes, tant au niveau de la séquence en AA, que des propriétés biophysiques [31]. ETA présente 40% d'homologie avec ETB et ETD et ETB montre 59% d'homologie avec ETD. L'ETC est une protéine thermosensible de 27kDa présentant seulement 13% d'homologies avec ETD [25, 40].

### 3.6. FACTEURS D'INHIBITION DE LA DIFFÉRENCIATION DES CELLULES ÉPIDERMIQUES (EDIN)

Des EDIN sont retrouvés dans 8% des souches cliniques et dans 3,7% des souches nasales, sous 3 isoformes : EDIN-A, EDIN-B et EDIN-C. L'EDIN-A, prototype de cette famille, possède des capacités inhibitrices de la différenciation morphologique des kératinocytes de l'épiderme *in vitro*. Ce sont des mono-ADP ribosyltransférases, inhibitrices des protéines de liaison du GTP appartenant à la famille Rho. Les gènes *etb* et *edin-B* sont présents sur le même plasmide. De même, les gènes *edin-B* et *etd* sont localisés sur le même locus chromosomique. Cependant, malgré leurs liens avec les exfoliatines, le rôle exact des EDIN dans la pathologie reste à découvrir [49].

### CONCLUSION

*Staphylococcus aureus* a développé un grand nombre de facteurs dont les cibles ne sont que partiellement connues. Équipé d'armes dirigées contre chacune des étapes nécessaires à la colonisation, puis l'invasion, et enfin l'infection de son hôte, *S. aureus* possède également la capacité d'acquérir des gènes de résistance à de nombreux antibiotiques, faisant de lui l'ennemi à traquer, tant en ville qu'à l'hôpital, pour encore de nombreuses années.

### ABSTRACT

#### VIRULENT FACTORS OF *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Community or hospital acquired *Staphylococcus aureus* remains responsible of large diversity of infections. To colonize, then to infect his host, *S. aureus* developed many virulent factors allowing to evade host defences. The membership in the components of the extracellular matrix is owed to the joint action of MSCRAMM (microbial surface component recognizing adhesive matrix molecules) and SERAM (secreted expanded repertoire adhesive molecules). *Staphylococcus aureus* adheres to cells and extra cellular matrix components. Next, host defences acted, and *S. aureus* belong lot of innate and acquire immunity mediators: well, capsule, protein A, leukocidin (notably Pantone Valentine Leukocidine), enterotoxins or exfoliative toxins. Each of these factors will be able to inhibit immune response to each of its stages, leading to its failure.

**MOTS-CLÉS :** *Staphylococcus aureus* ; Facteurs de virulence ; MSCRAMM, Protéine A, Superantigène, Leucocidine, Exfoliatine, Toxines, Protéase, Hémolysine.

**KEYWORDS:** *Staphylococcus aureus* ; Virulence factors ; MSCRAMM, Protein A, Superantigen, Leukocidin, Exfoliative toxins, Toxins, Protease, Hemolysin.

### BIBLIOGRAPHIE<sup>16</sup>

1. AMAGAI M, YAMAGUCHI T, HANAKAWA Y *et al.* *J Invest Dermatol.* 2002, **118**, 845-50.
2. BAILEY CJ, LOCKHART BP, REDPATH MB *et al.* *Med Microbiol Immunol.* 1995, **184**:53-61.
3. BANBULA A, POTEPA J, TRAVIS J *et al.* *Structure.* 1998, **6**, 1185-93.
4. BHAKDI S, and TRANUM-JENSEN J. *Microbiol Rev.* 1991, **55**, 733-51.
5. BLACK L W. *Annu Rev Microbiol.* 1989, **43**,267-92.
6. BOKAREWA MI, JIN T and TARKOWSKI A. *Int J Biochem Cell Biol.* 2006, **38**,504-9.
7. CAVARELLI J, PREVOST G, BOURGUET W, *et al.* *Structure.* 1997, **5**,813-24.
8. DAUGHERTY S and LOW MG. *Infect Immun.* 1993, **61**, 5078-89.
9. DHOPE VM and NAGARAJ R. *Peptides.* 2005, **26**, 217-25.
10. DINGES MM, ORWIN PM and SCHLIEVERT PM. *Clin Microbiol Rev.* 2000, **13**,16-34.
11. FARRELL AM, TAYLOR D and HOLLAND KT. *FEMS Microbiol Lett.* 1995, **130**, 81-5.
12. GENESTIER AL, MICHALLET MC, PREVOST G *et al.* *J Clin Invest.* 2005, **115**, 3117-27.
13. GILLET Y, VANHEMS P, LINA G, BES M *et al.* *Clin Infect Dis.* 2007, **45**, 315-21.
14. GRAVET A, COLIN DA, KELLER D *et al.* *FEBS Lett.* 1998, **436**,202-8.
15. GREEN KJ and GAUDRY CA. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2000, **1**, 208-16.
16. HANAKAWA Y, SCHECHTER NM, LIN C *et al.* *J Clin Invest.* 2002, **110**, 53-60.
17. HANAKAWA Y, SCHECHTER NM, LIN C *et al.* *J Biol Chem.* 2004, **279**, 5268-77.
18. HENSLER T, KOLLER M, PREVOST G *et al.* *Infect Immun.* 1994, **62**, 5281-9.
19. HOLTFRETER, S and BROKER BM. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2005, **53**:13-27.
20. JARRAUD S, MOUGEL C, THIOULOUSE J *et al.* *Infect Immun.* 2002, **70**, 631-41.
21. KANEKO J, KIMURA T, KAWAKAMI Y *et al.* *Biosci Biotechnol Biochem.* 1997, **61**, 1960-2.
22. KAPRAL FA, SMITH S and LAL D. *J Med Microbiol.* 1992, **37**:235-7.
23. KARAKAWA WW, FOURNIER JM, VANN WF *et al.* *J Clin Microbiol.* 1985, **22**:445-7.
24. KONDO I, SAKURAI S, SARAI Y *et al.* *J Clin Microbiol.* 1975, **1**:397-400.
25. LADHANI S, JOANNOU CL, LOCHRIE DP *et al.* *Clin Microbiol Rev.* 1999,**12**, 224-42.
26. LOWY FD. *N Engl J Med.* 1998, **339**,520-32.
27. MARSHALL MJ, BOHACH GA and BOEHM DF. *J Nat Toxins.* 2000, **9**,125-38.
28. MENESTRINA G, DALLA SERRA M, COMAI M *et al.* *FEBS Lett.* 2003, **552**:54-60.
29. MILES G, JAYASINGHE J and BAYLEY H. *J Biol Chem.* 2006, **281**, 2205-14.
30. NARITA S, KANEKO J, CHIBA J *et al.* *Gene.* 2001, **268**:195-206.
31. O'TOOLE PW and FOSTER TJ. *J Bacteriol.* 1987, **169**:3910-5.
32. PAPAGEORGIOU A C, COLLINS CM, GUTMAN DM *et al.* *Embo J.* 1999, **18**, 9-21.
33. PRASAD L, LEDUC Y, HAYAKAWA K *et al.* *Acta Crystallogr D Biol Crystallogr.* 2004, **60**, 256-9.
34. PREVOST G, RIFAI S, CHAIX ML *et al.* *Infect Immun.* 1991, **59**, 3337-9.
35. RAGO JV, VATH GM, TRIPP TJ *et al.* *Infect Immun.* 2000, **68**, 2366-8.
36. REDPATH MB, FOSTER TJ and Bailey CJ. *FEMS Microbiol Lett.* 1991, **65**,151-5.
37. ROBINSON DA, KEARNS AM, HOLMES A *et al.* *Lancet.* 2005, **365**:1256-8.
38. ROSENSTEIN R, and GOTZ F. *Biochimie.* 2000, **82**,1005-14.
39. SABAT A, KOSOWSKA K, POULSEN K *et al.* *Infect Immun.* 2000, **68**, 973-6.
40. SATO H, MATSUMORI Y, TANABE T *et al.* *Infect Immun.* 1994, **62**, 3780-5.
41. TAKEUCHI S, SAITO M, IMAIZUMI K *et al.* *Vet Microbiol.* 2002, **84**,135-42.
42. TAKIUCHI I, KAWAMURA M, TERAMOTO T *et al.* *J Infect Dis.* 1987, **156**, 508-9.
43. VATH GM, EARHART CA, MONIE DD *et al.* *Biochemistry.* 1999, **38**, 10239-46.
44. VON EIFF C, FRIEDRICH AW, PETERS G *et al.* *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2004, **49**,157-62.
45. WALEV I, WELLER U, STRAUCH S *et al.* *Infect Immun.* 1996, **64**, 2974-9.
46. WILEY BB and ROGOLSKY M. *Infect Immun.* 1977, **18**, 487-94.
47. WU H, WANG ZH, YAN A *et al.* *N Engl J Med* 2000, **343**:31-5.
48. YAMAGUCHI T, HAYASHI T, TAKAMI H *et al.* *Mol Microbiol.* 2000, **38**, 694-705.
49. YAMAGUCHI T, NISHIFUJI K, SASAKI M *et al.* *Infect Immun.* 2002,**70**,5835-45

<sup>16</sup> Les lecteurs intéressés peuvent demander la bibliographie complète comportant tous les noms d'auteurs et le titre des articles au secrétariat de l'AAEIP.

## FACTEURS DE VIRULENCE DE *LISTERIA MONOCYTOGENES* ET DÉTOURNEMENT DES FONCTIONS CELLULAIRES DE L'HÔTE

David RIBET<sup>1</sup> et Pascale COSSART<sup>1</sup>,

Institut Pasteur, Paris

### RÉSUMÉ

*Listeria monocytogenes* est l'agent étiologique de la listériose. Chez l'Homme, l'ingestion d'aliments contaminés par cette bactérie pathogène peut provoquer des gastroentérites et entraîner des septicémies et des atteintes du système nerveux central chez certains sujets à risque, ainsi que des avortements et des infections péri-natales chez les femmes enceintes. *Listeria* est un pathogène intracellulaire facultatif, ayant la capacité d'envahir les cellules non phagocytaires de l'hôte, de s'y répliquer, et ainsi de coloniser efficacement l'organisme infecté en franchissant les barrières intestinales, placentaires et hématoencéphaliques. De nombreux facteurs de virulence jouant un rôle essentiel dans l'infection ont été caractérisés chez ce pathogène. Ces facteurs interviennent, soit dans les différentes étapes du cycle de multiplication de *Listeria*, soit dans la résistance de la bactérie aux systèmes de défense de l'hôte.

### INTRODUCTION

*Listeria monocytogenes* est une bactérie saprophyte ubiquitaire, présente dans les matières végétales en décomposition et dans certains aliments consommés par l'Homme. Cette bactérie, de type Gram positif, est l'agent pathogène responsable de la listériose chez l'Homme. L'ingestion d'aliments contaminés par *Listeria monocytogenes* entraîne des septicémies, des gastroentérites sévères et des infections du système nerveux central, plus particulièrement chez les personnes âgées et les sujets immunodéprimés. Chez les femmes enceintes, l'infection par *Listeria* peut aboutir à des avortements, des accouchements prématurés et des infections péri-natales. En France, cette maladie possède une létalité élevée (20 à 30% des cas) mais son incidence reste faible avec moins de 4 cas par million d'habitants recensés en 2005.

*Listeria monocytogenes* est un modèle très intéressant pour l'étude des relations hôte-pathogène car elle est capable (i) d'envahir de nombreuses cellules non phagocytaires de l'hôte, et de s'y répliquer, (ii) de franchir la barrière intestinale, la barrière placentaire et la barrière hémato-encéphalique et (iii) d'échapper à certains systèmes de défenses de l'hôte.

*Listeria monocytogenes* est un pathogène intracellulaire facultatif, pouvant se multiplier à l'intérieur des macrophages et des cellules épithéliales. La bactérie induit d'abord son entrée dans les cellules de l'hôte. Elle lyse ensuite sa vacuole d'internalisation et est libérée dans le cytoplasme de la cellule infectée où elle se réplique. La bactérie se propulse alors à travers le cytoplasme jusqu'aux cellules voisines où elle pénètre en formant une protrusion. La bactérie se trouve alors de nouveau dans une vacuole, dite secondaire, qu'elle lyse pour recommencer un nouveau cycle répliatif (Fig. 1).

Les techniques de génétique classiques puis le séquençage et la comparaison du génome de *Listeria monocytogenes* avec celui de l'espèce non pathogène *Listeria innocua* ont permis d'identifier un certain nombre de facteurs de virulence, présents uniquement dans les souches invasives [10]. Ces facteurs jouent un rôle clé dans l'infection et la colonisation de l'organisme hôte par *Listeria*. Nous allons décrire ici certains de ces facteurs clés, jouant un rôle fondamental dans l'entrée de la bactérie dans les cellules de l'hôte, dans sa multiplication et sa mobilité à l'intérieur du cytoplasme de la cellule infectée, dans la régulation de l'expression de ses gènes et dans sa capacité à échapper aux défenses de l'hôte.

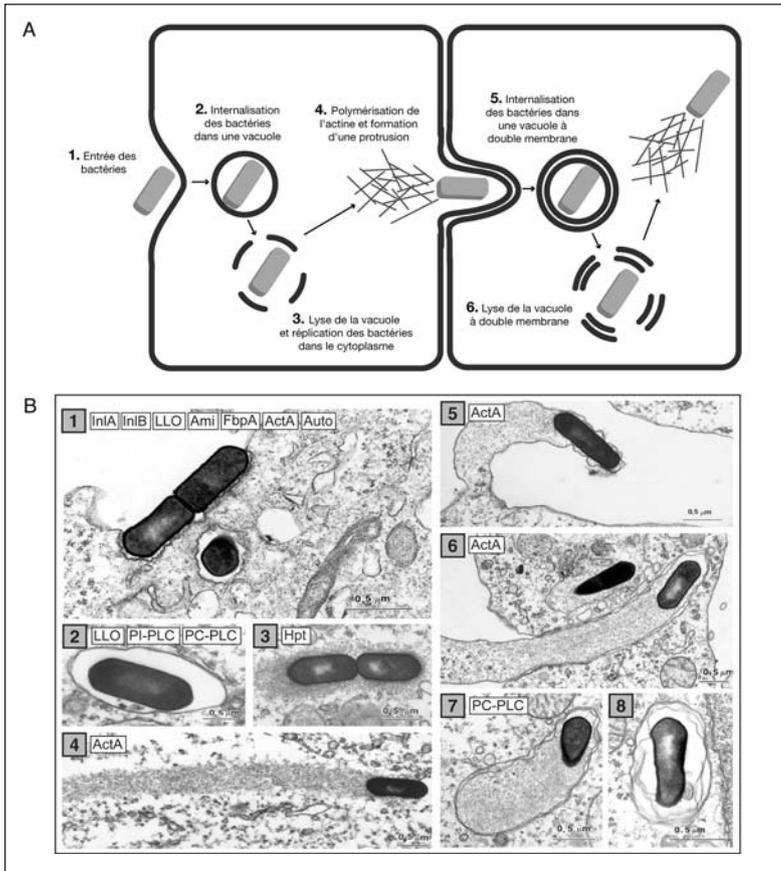
### 1. INVASION DES CELLULES DE L'HÔTE ET FRANCHISSEMENT DES BARRIÈRES DE L'ORGANISME

Deux protéines bactériennes de la famille des internalines sont impliquées dans l'entrée de la bactérie dans des cellules non phagocytaires : l'internaline A (Inl A), permettant l'entrée de *Listeria* dans les cellules polarisées de l'hôte [9], et InlB, favorisant l'entrée dans d'autres types cellulaires [6]. Ces protéines induisent toutes les deux l'internalisation de la bactérie grâce à une réorganisation du cytosquelette d'actine de la cellule hôte, mais en utilisant deux voies de signalisation distinctes. En plus de ces deux facteurs de virulence, plusieurs autres protéines bactériennes jouent un rôle dans l'invasion des cellules de l'hôte.

#### 1.1. ENTRÉE INLA-DÉPENDANTE ET FRANCHISSEMENT DE LA BARRIÈRE INTESTINALE

L'InlA est une protéine bactérienne permettant l'invasion de cellules non phagocytaires polarisées, comme les cellules de l'épithélium intestinal, en détournant la machinerie des jonc-

<sup>1</sup> Unité des Interactions Bactéries-Cellules, INSERM U604, INRA USC2020, Institut Pasteur, Paris



**Figure 1 : Cycle infectieux de *Listeria monocytogenes*.**  
- (A) Représentation schématique du cycle infectieux de *Listeria monocytogenes*.  
- (B) Clichés en microscopie électronique à transmission des différentes étapes du cycle de *Listeria* : (1) entrée dans la cellule hôte, (2) lyse de la vacuole, (3) réplique, (4) mouvements intracellulaires, (5-6) passage de cellule à cellule, (7) formation de la vacuole secondaire, (8) lyse de la vacuole secondaire. Les facteurs de virulence impliqués à chaque étape sont indiqués [adapté de la ref. 8].

tions adhérentes. Cette protéine possède un domaine LRR (pour *Leucine-Rich Repeats*) dans sa partie N-terminale, ainsi qu'un motif LPXTG dans sa partie C-terminale permettant son ancrage covalent à la paroi bactérienne. La protéine InlA interagit avec la **E-cadhérine**, une glycoprotéine transmembranaire présente à la surface de certaines cellules polarisées de l'hôte [21]. La E-cadhérine est impliquée dans la formation des jonctions adhérentes et dans l'adhésion cellulaire, en formant des liaisons homophiliques avec les E-cadhérines des cellules adjacentes. Ces cadhérines sont ancrées au cytosquelette d'actine cortical des cellules épithéliales par l'intermédiaire de l' $\alpha$ -, de la  $\beta$ -caténine et d'autres protéines formant le complexe jonctionnel.

La protéine InlA n'a pas la même structure que la E-cadhérine. Elle se fixe sur un autre domaine que celui impliqué dans la liaison E-cadhérine/E-cadhérine. Ceci permettrait à InlA de cibler des E-cadhérines déjà engagées dans des liaisons homophiliques. L'interaction InlA/E-cadhérine entraîne le recrutement de nombreuses protéines impliquées normalement dans la constitution des jonctions adhérentes. C'est le cas notamment de l' $\alpha$ - et de la  $\beta$ -caténine, ainsi que ARHGAP10, la vezatine et

la myosine VIIA. La force motrice générée par la myosine VIIA, maintenant en temps normal la cohésion des jonctions adhérentes, pourrait participer à fournir la force de traction nécessaire à l'internalisation de la bactérie.

Il a été montré que la **proline 16** de la E-cadhérine humaine était directement impliquée dans sa reconnaissance par InlA. Chez la souris et le rat, la E-cadhérine présente un acide glutamique en position 16 et non une proline et, de fait, n'est pas reconnue par InlA [17]. Un modèle de souris transgénique exprimant la E-cadhérine humaine au niveau intestinal permet une infection par voie orale chez cette espèce normalement non permissive, démontrant ainsi le rôle fondamental d'InlA dans la traversée de la barrière intestinale [18]. InlA participe aussi à la traversée de la barrière placentaire [19, DISSON, O., article soumis]. L'importance de la protéine InlA dans la traversée des barrières de l'hôte, et donc dans le développement de la listériose chez l'Homme, a été confirmée grâce à des études épidémiologiques. L'analyse des *Listeria* présentes dans les aliments montre que seulement 65% des isolats possèdent une InlA complète (les autres souches possèdent une protéine InlA tronquée). L'analyse des *Listeria* prélevées chez des patients atteints de listériose montre que 96% des souches cliniques possèdent une **protéine InlA complète**, illustrant ainsi le rôle crucial de cette protéine dans l'invasion de l'organisme humain [13].

### 1.2. ENTRÉE INLB-DÉPENDANTE ET DÉTOURNEMENT DE LA MACHINERIE D'ENDOCYTOSE

En parallèle à InlA, il existe chez *Listeria* une autre protéine de la famille des internalines essentielle pour l'internalisation de la bactérie dans des cellules non polarisées, nommée **InlB**. Le gène codant pour l'InlB est situé en aval du gène de l'InlA. La protéine InlB est localisée à la surface de *Listeria* où elle interagit de façon non covalente avec les composants de la paroi bactérienne, grâce à des modules appelés "GW", constitués de répétitions de glycine et tryptophane.

InlB induit un remaniement du cytosquelette d'actine de la cellule hôte aboutissant à l'internalisation de la bactérie, tout comme InlA, mais cette fois-ci en détournant la voie de signalisation de l'HGF (pour *Hepatic Growth Factor*). La protéine cellulaire reconnue par InlB est **Met, le récepteur de l'HGF** [25]. Met est un récepteur de type tyrosine kinase exprimé dans de nombreux types cellulaires chez l'Homme. La structure de la protéine InlB est différente de celle de l'HGF, le ligand naturel de Met. En particulier, la présence d'HGF n'inhibe pas la fixation d'InlB. L'interaction entre InlB et Met induit l'autophosphorylation de ce dernier et le recrutement de plusieurs molécules adaptatrices comme Shc, Gab1 et Cbl, de façon similaire à l'interaction entre Met et HGF. Cbl catalyse la mono-ubiquitinylation de Met et déclenche son endocytose. D'autres composants de la machinerie d'endocytose sont également recrutés lors de l'interaction InlB/Met, comme la clathrine ou la dynamine. InlB permet ainsi de stimuler l'entrée de *Listeria* par endocytose dans les cellules non phagocytaires [26].

Même si InlB ne semble pas jouer un rôle fondamental dans la traversée de la barrière intestinale, l'analyse de la complémentarité entre InlA et InlB pour l'entrée dans certains types cellulaires et pour le franchissement de la barrière placentaire est actuellement en cours [DISSON, O., article soumis].

### 1.3. AUTRES FACTEURS DE VIRULENCE IMPLIQUÉS DANS L'INVASION PAR *LISTERIA*

En plus d'InlA et d'InlB, il existe plusieurs autres facteurs de virulence jouant un rôle dans l'adhésion et l'internalisation de *Listeria*, comme **Ami** et **Auto**, deux **autolysines** remodelant la paroi bactérienne ; **InlJ**, une internaline de *Listeria* exprimée spécifiquement durant les phases sanguines et hépatiques ; **FbpA**, une protéine interagissant avec la fibronectine et **ActA**, une protéine impliquée dans la motilité intracellulaire de la bactérie [4].

## 2. FACTEURS DE VIRULENCE IMPLIQUÉS DANS LA VIE INTRACELLULAIRE DE *LISTERIA*

Après être entrée dans la cellule de l'hôte, *Listeria* se trouve dans une vacuole d'internalisation dont elle va s'échapper grâce à une toxine, la LLO (pour *Listeriolysine Q*), et à deux PLC (pour *PhosphoLipases C*). Une fois la bactérie libre dans le cytoplasme, elle utilise certains métabolites de la cellule hôte, se réplique puis se propulse à travers le cytoplasme jusqu'aux cellules voisines où elle pénètre en formant une protrusion. La bactérie se trouve de nouveau dans une vacuole, qu'elle lyse pour recommencer un nouveau cycle répliatif.

### 2.1. SORTIE DES VACUOLES INTRACELLULAIRES

La sortie de la vacuole d'internalisation fait intervenir la **LLO**. Cette protéine est une toxine sécrétée par la bactérie ayant la capacité de s'insérer dans les membranes cellulaires et d'y former des pores. La LLO est libérée à l'extérieur des bactéries sous forme de monomères qui s'insèrent dans les membranes cellulaires, préférentiellement dans des domaines riches en cholestérol (l'absence de stérols dans la membrane bactérienne protège celle-ci de l'action lytique de la LLO). Ces monomères s'oligomérisent ensuite pour former des pores d'environ 350 Å de diamètre.

Le gène codant pour la LLO, nommé *hly* (pour *hémolysine*), situé dans un locus contenant plusieurs facteurs de virulence, fut le premier gène de virulence identifié chez *Listeria monocytogenes* [20]. La LLO appartient à une famille de protéines appelées CDC (pour *Cholesterol-Dependent Cytolysins*) comprenant de nombreuses autres toxines bactériennes. Elle possède comme caractéristique d'avoir un optimum d'activité à pH acide. Ceci est à relier au fait que la sortie de *Listeria* de la vacuole d'internalisation nécessite l'acidification de cette dernière. Il a été proposé que l'existence de ce pH optimum d'activité permettrait de limiter l'activité de la LLO au compartiment de la vacuole d'internalisation, et qu'il serait indispensable à la virulence de la bactérie [23]. Il éviterait la lyse de la cellule infectée par la LLO, une fois la bactérie sortie de la vacuole. Ceci limiterait le relargage des bactéries dans le milieu

extra-cellulaire et leur exposition au système immunitaire de l'hôte. En plus de la régulation de l'activité de la LLO par le pH, il existe un contrôle précis de la quantité de LLO produite lors de la phase intracytoplasmique. Cette régulation se fait au niveau de la transcription, de la traduction et de la dégradation de cette toxine.

En parallèle à son rôle dans la destruction de la vacuole d'internalisation, la LLO semble avoir de nombreux autres effets, soit "pores-dépendants", soit "pores-indépendants" comme la stimulation d'entrée de  $Ca^{2+}$ , la stimulation du métabolisme des phosphoinositides, la modification des histones, ou la régulation de la voie NF- $\kappa$ B [12, 23].

La sortie de la vacuole d'internalisation requiert également l'action de deux autres protéines bactériennes, la **PI-PLC**, une phospholipase spécifique de lipides de type phosphatidyl-inositol, et la **PC-PLC**, une phospholipase à spectre plus large. Les pores formés par la LLO permettraient une déstabilisation de la membrane de la vacuole d'internalisation et généreraient un environnement favorable à l'action de ces deux PLC, entraînant la désorganisation finale de la vacuole [23].

Lors du passage direct de *Listeria* de cellule à cellule, la bactérie se retrouve dans une vacuole secondaire, délimitée par deux membranes, dont elle s'échappe également grâce à l'action conjuguée de la LLO et des PLC.

### 2.2. VIE INTRACELLULAIRE ET MÉTABOLISME DE *LISTERIA*

Une fois libre dans le cytoplasme de la cellule infectée, *Listeria monocytogenes* peut se répliquer. L'activité métabolique de la bactérie nécessite l'absorption de différents nutriments présents dans le cytoplasme de la cellule hôte. Ceci fait intervenir de nombreux transporteurs spécifiques comme **Hpt** (pour *Hexose phosphate transporter*), permettant l'import dans la bactérie du glucose-1-phosphate. De nombreux autres facteurs bactériens, spécifiquement exprimés lors de la phase intracytoplasmique, sont impliqués dans l'utilisation des différentes sources de carbone et d'azote disponibles dans le cytoplasme [15].

### 2.3. LA MOTILITÉ INTRACELLULAIRE DE *LISTERIA*

Après s'être répliquée, *Listeria monocytogenes* se déplace dans la cellule infectée pour parfois atteindre la membrane plasmique et se propager aux cellules voisines. La propulsion de la bactérie à travers le cytoplasme est couplée à la formation de filaments d'actine. La bactérie est capable d'induire la polymérisation de ces filaments d'actine à l'une de ses extrémités, ce qui lui permet d'être "propulsée" à travers le cytoplasme, d'atteindre la membrane plasmique de la cellule hôte, de former une protrusion et d'infecter une cellule voisine. Le facteur de virulence bactérien impliqué dans ces mouvements est **ActA** [5, 16]. ActA est une protéine distribuée de façon asymétrique à la surface de *Listeria*, ancrée de façon non covalente dans la membrane bactérienne. Cette protéine catalyse la polymérisation de l'actine globulaire en filaments à l'arrière des bactéries. ActA mime les protéines cellulaires

WASP (pour *Wiskott-Aldrich Syndrom Protein*), des facteurs de l'hôte impliqués dans la dynamique du cytosquelette d'actine [11]. En effet, ActA recrute le complexe Arp2/3 (pour *Actin-related proteins 2 and 3*), un complexe formé de 7 protéines essentiel pour la polymérisation de l'actine. La protéine ActA possède des régions régulatrices absentes des protéines WASP, comme des domaines de fixation des protéines Ena/VASP (pour *Enabled/Vasodilatator-Stimulated Phosphoprotein*), qui contrôlent la vitesse et la direction de la bactérie. En effet, VASP permet à la fois de recruter la profiline et de stimuler la polymérisation d'actine. Cette protéine contrôle également la fréquence d'apparition de filaments branchés d'actine (Fig. 2).

De façon tout à fait intéressante, plusieurs autres pathogènes intracellulaires utilisent un mécanisme similaire pour se propulser à l'intérieur des cellules infectées. C'est le cas de *Shigella*, *Rickettsia*, *Mycobacterium marinum* ou du virus de la vaccine.

### 3. RÉGULATION DE L'EXPRESSION GÉNÉTIQUE CHEZ *LISTERIA*

Il existe une régulation fine de l'expression des gènes de *Listeria* en fonction de son environnement (à l'extérieur d'un organisme, dans la lumière de l'intestin, dans le sang, ou dans le cytoplasme d'une cellule infectée). Cette régulation peut passer par certains facteurs de transcription de la bactérie qui permettent une régulation coordonnée d'un ensemble de gènes. C'est le cas du facteur PrfA (pour *Positive Regulatory Factor A*) qui contrôle l'expression d'au moins treize gènes de virulence clés de *Listeria*, dont les gènes codant pour les protéines InlA et B, Hpt, LLO et ActA [24].

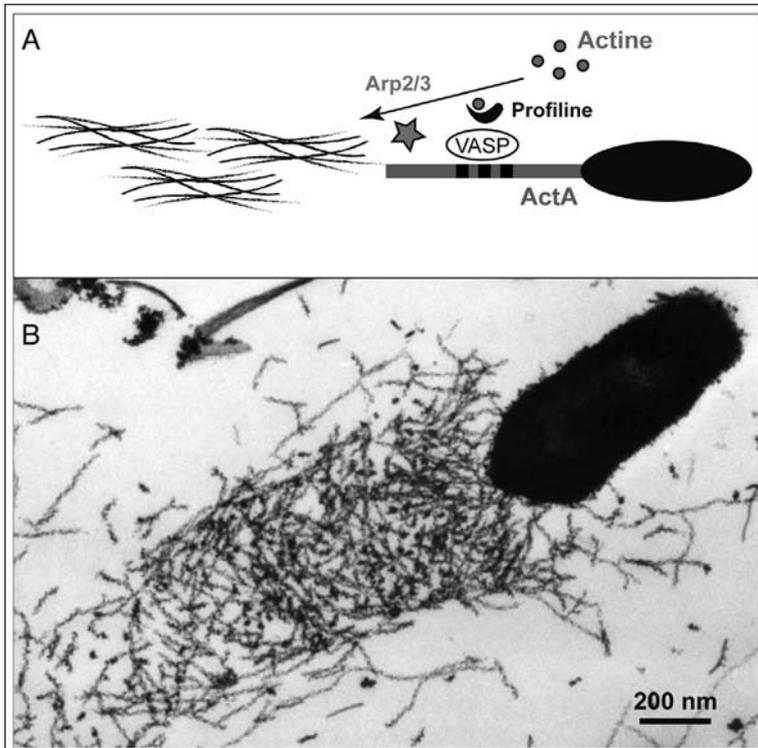
PrfA agit sous forme de dimère en se fixant sur l'ADN du chromosome bactérien au niveau de séquences promotrices et en activant la transcription des gènes en aval. PrfA agit comme un véritable contrôleur central permettant une expression forte des gènes de virulence quand la bactérie se trouve à l'intérieur d'un hôte et une expression faible de ces gènes quand la bactérie se trouve dans l'environnement extérieur.

Il existe plusieurs niveaux de régulation de la protéine PrfA elle-même. Cette protéine peut être synthétisée à partir de deux transcrits différents : l'un monocistronique et l'autre bicistronique (codant à la fois pour PrfA et PlcA, une des phospholipases de *Listeria*). Pour le transcrit monocistronique, la région 5'UTR de l'ARNm se comporte comme un "thermosenseur" [14] : à 30°C, cette région se replie en une structure secondaire masquant le site de fixation du ribosome. Ceci empêche la synthèse de la protéine PrfA ; à 37°C, cette région se déplie, libérant l'accès aux ribosomes et permettant la traduction de l'ARN de PrfA.

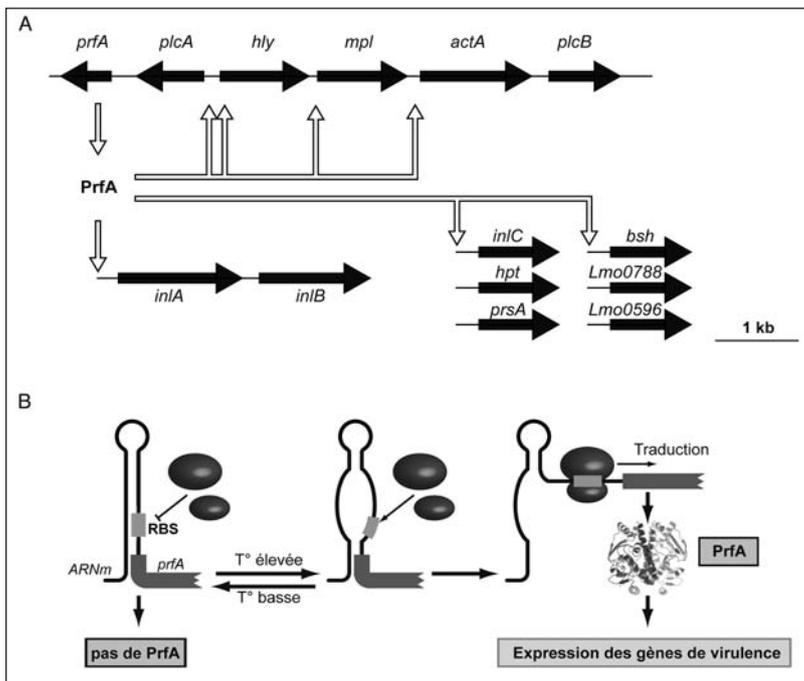
Ce contrôle permet d'inhiber la synthèse des facteurs de virulence contrôlés par PrfA quand la bactérie est à basse température dans l'environnement. En revanche, quand la bactérie pénètre dans un hôte à sang chaud, il y a une induction rapide de la synthèse de ces protéines.

Les transcrits monocistroniques permettent, à température permissive, de synthétiser une quantité de base de protéines PrfA, suffisante pour favoriser l'expression de certains gènes de virulence comme *hly* et *plcA*. Ce niveau n'est cependant pas suffisant pour l'expression des gènes impliqués dans la motilité de *Listeria* et le transfert de cellule à cellule. Pour ces gènes, il existe un deuxième niveau d'amplification de PrfA. En effet, en stimulant la transcription de *plcA*, PrfA stimule sa propre transcription par l'intermédiaire d'un transcrit bicistronique englobant ces deux gènes. Ceci génère une boucle d'amplification augmentant progressivement la quantité de PrfA produite par la bactérie et permettant la transcription d'autres gènes de virulence. Des paramètres autres que la température semblent nécessaires pour obtenir une activation complète de PrfA. En effet, l'expression PrfA-dépendante de bactéries à 37°C se multipliant dans un milieu de culture reste inférieure à l'expression PrfA-dépendante de bactéries se multipliant dans le cytoplasme d'une cellule infectée (Fig. 3).

De nombreux facteurs de virulence, exprimés spécifiquement lors de certaines phases du cycle de *Listeria*, ne sont



**Figure 2 : Polymérisation des comètes d'actine par ActA**  
- (A) ActA recrute le complexe Arp2/3 qui peut stimuler la polymérisation d'actine sur des filaments préexistants dans la cellule. Cette polymérisation utilise des monomères d'actine fournis par le complexe profiline/actine, lui-même recruté par VASP, une protéine se fixant sur la partie centrale d'ActA [adapté de la réf. 22].  
- (B) Cliché en microscopie électronique à transmission d'une comète d'actine à l'arrière d'une bactérie [11].



**Figure 3 : Régulation de l'expression de gènes de virulence par PrfA**  
 - (A) Organisation des gènes de virulence de *Listeria monocytogenes* régulés par PrfA.  
 - (B) Modèle de fonctionnement du thermosenseur de l'ARNm de PrfA [adapté de la réf. 14].

pas sous le contrôle de PrfA. Il existe d'autres facteurs de transcription bactériens essentiels à la régulation de l'expression des gènes de virulence de *Listeria* et indispensables au déroulement du cycle infectieux, comme le gène *vir* ou le facteur sigma  $\sigma^B$ . Enfin des résultats récents montrent que de petits ARNs non-codants pourraient également réguler la virulence [4].

#### 4. FACTEURS DE VIRULENCE IMPLIQUÉS DANS L'ÉCHAPPEMENT AUX DÉFENSES DE L'HÔTE

Parallèlement aux facteurs de virulence impliqués dans la réalisation du cycle infectieux de *Listeria*, de nombreux facteurs bactériens sont impliqués dans la résistance aux systèmes de défense de l'hôte.

##### 4.1. BSH, UN FACTEUR IMPLIQUÉ DANS LA RÉSISTANCE AUX SELS BILIAIRES

Le gène *bsh* (pour *b*ile *s*alt *h*ydrolase) est un gène présent spécifiquement chez *L. monocytogenes* et absent de chez *L. innocua*, une espèce non invasive de *Listeria*. La protéine codée par ce gène confère à la bactérie une résistance aux sels biliaires présents dans la lumière intestinale [7]. Ce type de protéines est présent chez d'autres bactéries de la flore commensale et permet à ces bactéries de résister à la toxicité des sels biliaires. Ce facteur de virulence favorise la survie de la bactérie durant les phases intestinale et hépatique de la listériose.

##### 4.2. VIP, UN FACTEUR D'INVASION QUI POURRAIT INTERFÉRER AVEC LA RÉPONSE IMMUNE INNÉE

Le gène *vip* fait également partie des gènes présents chez *Listeria monocytogenes* et absents chez *Listeria innocua*. Ce gène code pour une protéine ancrée à la surface de la bactérie, interagissant avec Gp96, une protéine impliquée dans la modulation de la réponse immune innée. Vip permet l'entrée dans certaines cellules et, en interférant avec Gp96, pourrait aussi limiter la réponse anti-bactérienne de l'hôte [3].

##### 4.3. FACTEURS IMPLIQUÉS DANS LA RÉSISTANCE À LA LYSE PAR LES MACROPHAGES

*Listeria monocytogenes* peut entrer et se répliquer à l'intérieur des macrophages, sans être lysée par ceux-ci. La résistance à la lyse par les macrophages fait intervenir différents facteurs de virulence, notamment PgdA (pour *P*eptidoglycan *d*eacetylase *A*) et MnSOD (pour *M*anganese *S*uperOxyde *D*ismutase).

**PgdA** est capable de modifier la structure du peptidoglycane de la bactérie (en effectuant des déacétylations). Le peptidoglycane, composant principal de la paroi bactérienne, est une cible privilégiée du système immunitaire de l'hôte. Un mutant du gène *pgdA* devient très sensible au lysosyme, est rapidement détruit dans les vacuoles du macrophage et induit une forte réponse de type IFN- $\beta$  [2]. La modification du peptidoglycane par PgdA permet à la bactérie de résister au système immunitaire de l'hôte.

Il existe également dans le génome de *Listeria monocytogenes* un gène codant pour une **superoxyde dismutase** (MnSOD), protégeant la bactérie contre les espèces réactives de l'oxygène, utilisées comme agents anti-microbiens par l'hôte. Cette enzyme favorise la survie des bactéries dans les macrophages [1]. De façon remarquable, la cellule infectée peut phosphoryler ce facteur bactérien pour diminuer son activité anti-oxydante.

#### CONCLUSION

*Listeria monocytogenes* constitue un excellent modèle de bactérie pathogène chez l'Homme. Les travaux réalisés ces dernières années sur cette bactérie ont permis d'identifier et de caractériser de nombreux facteurs de virulence jouant un rôle au niveau cellulaire, c'est-à-dire au niveau de l'invasion des cellules hôtes, de la multiplication intracellulaire et de la transmission de cellules à cellules. De nombreux autres facteurs de virulence restent encore à caractériser. En particulier, plusieurs travaux récents ont montré l'existence de protéines bactériennes, agissant au niveau nucléaire, qui seraient impliquées dans la reprogrammation de la cellule infectée par *Listeria*. En parallèle, plusieurs facteurs de virulence ont été identifiés comme ayant un rôle dans la survie de la bactérie au niveau de l'organisme, dans sa capacité à coloniser les différents tissus de l'hôte et dans sa capacité à résister aux défenses de l'hôte. La compréhension de l'action coordonnée de ces différents facteurs au sein de l'hôte est un objectif clé pour obtenir une vision plus intégrée de la relation hôte-parasite et pour mieux comprendre le processus de développement de la listériose.

**MOTS-CLÉS :** invasion de l'hôte / barrières de l'organisme / thermosenseur / Met / E-cadhérine / cytosquelette

**KEYWORDS:** host invasion / host barriers / thermosensor / Met / E-cadherin / cytoskeleton

**ABSTRACT**

**VIRULENCE FACTORS OF *LISTERIA MONOCYTOGENES***

- HIJACKING OF CELL FUNCTIONS AND RESISTANCE TO HOST RESPONSES -

*Listeria monocytogenes* is the etiologic agent of listeriosis in humans. Ingestion of food contaminated with this pathogenic bacterium leads to the development of gastroenteritis, septicemia and central nervous system damages in susceptible individuals and also to abortions and peri-natal infections in pregnant women. *Listeria* is an intracellular facultative pathogen, able to invade and multiply in nonphagocytic host cells, and to colonize the infected host by crossing the intestinal, the placental and the hematocerebral barriers. A series of virulence factors have been described that play essential roles in bacterial infection. These factors are involved either in the different steps of the multiplication cycle of *Listeria*, or in the resistance of the bacteria against host defences.

**BIBLIOGRAPHIE**

1. ARCHAMBAUD C, NAHORI MA, PIZARRO-CERDA J, COSSART P and DUSSURGET O. 2006. Control of *Listeria* superoxide dismutase by phosphorylation. *J Biol Chem.* 281:31812-22.
2. BONECA I G, DUSSURGET O, CABANES D, NAHORI M A, SOUSA S, LECUIT M, PSYLINAKIS E, BOURIOTIS V, HUGOT J P, GIOVANNINI M, COYLE A, BERTIN J, NAMANE A, ROUSSELLE J C, CAYET N, PREVOST M C, BALLOY V, CHIGNARD M, PHILPOTT D J, COSSART P and GIRARDIN S E. 2007. A critical role for peptidoglycan N-deacetylation in *Listeria* evasion from the host innate immune system. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:997-1002.
3. CABANES D, SOUSA S, CEBRIA A, LECUIT M, GARCIA-DEL PORTILLO F and COSSART P. 2005. Gp96 is a receptor for a novel *Listeria monocytogenes* virulence factor, Vip, a surface protein. *Embo J.* 24:2827-38.
4. COSSART P AND TOLEDO-ARANA A. 2008. *Listeria monocytogenes*, a unique model in infection biology: an overview. *Microbes Infect.* (article sous presse).
5. DOMANN E, WEHLAND J, ROHDE M, PISTOR S, HARTL M, GOEBEL W, LEIMEISTER-WACHTER M, WUENSCHER M and CHAKRABORTY T. 1992. A novel bacterial virulence gene in *Listeria monocytogenes* required for host cell microfilament interaction with homology to the proline-rich region of vinculin. *Embo J.* 11:1981-90.
6. DRAMSI S, BISWAS I, MAGUIN E, BRAUN L, MASTROENI P and COSSART P. 1995. Entry of *Listeria monocytogenes* into hepatocytes requires expression of inIB, a surface protein of the internalin multigene family. *Mol Microbiol.* 16:251-61.
7. DUSSURGET O, CABANES D, DEHOUX P, LECUIT M, BUCHRIESER C, GLASER P and COSSART P. 2002. *Listeria monocytogenes* bile salt hydrolase is a PrfA-regulated virulence factor involved in the intestinal and hepatic phases of listeriosis. *Mol Microbiol.* 45:1095-106.
8. DUSSURGET O, PIZARRO-CERDA J and COSSART P. 2004. Molecular determinants of *Listeria monocytogenes* virulence. *Annu Rev Microbiol.* 58:587-610.
9. GAILLARD J L, BERCHE P, FREHEL C, GOUIN E and COSSART P. 1991. Entry of *L. monocytogenes* into cells is mediated by internalin, a repeat protein reminiscent of surface antigens from Gram-positive cocci. *Cell.* 65:1127-41.
10. GLASER P, [53 AUTEURS], WEHLAND J and COSSART P. 2001. Comparative genomics of *Listeria* species. *Science.* 294:849-52.
11. GOUIN E, WELCH M D and COSSART P. 2005. Actin-based motility of intracellular pathogens. *Curr Opin Microbiol.* 8:35-45.
12. HAMON M A, BATSCH E, REGNAULT B, THAM T N, SEVEAU S, MUCHARDT C and COSSART P. 2007. Histone modifications induced by a family of bacterial toxins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:13467-72.
13. JACQUET C, DOUMITH M, GORDON J I, MARTIN P M, COSSART P and LECUIT M. 2004. A molecular marker for evaluating the pathogenic potential of foodborne *Listeria monocytogenes*. *J Infect Dis.* 189:2094-100.
14. JOHANSSON J, MANDIN P, RENZONI A, CHIARUTTINI C, SPRINGER M and COSSART P. 2002. An RNA thermosensor controls expression of virulence genes in *Listeria monocytogenes*. *Cell.* 110:551-61.
15. JOSEPH B and GOEBEL W. 2007. Life of *Listeria monocytogenes* in the host cells' cytosol. *Microbes Infect.* 9:1188-95.
16. KOCKS C, GOUIN E, TABOURET M, BERCHE P, OHAYON H and COSSART P. 1992. *L. monocytogenes*-induced actin assembly requires the actA gene product, a surface protein. *Cell.* 68:521-31.
17. LECUIT M, DRAMSI S, GOTTARDI C, FEDOR-CHAIKEN M, GUMBINER B and COSSART P. 1999. A single amino acid in E-cadherin responsible for host specificity towards the human pathogen *Listeria monocytogenes*. *Embo J.* 18:3956-63.
18. LECUIT M, VANDORMAEL-POURNIN S, LEFORT J, HUERRE M, GOUNON P, DUPUY C, BABINET C and COSSART P. 2001. A transgenic model for listeriosis: role of internalin in crossing the intestinal barrier. *Science.* 292:1722-5.
19. LECUIT M, NELSON D, SMITH S, KHUN H, HUERRE M, VACHER-LAVENU M, GORDON J and COSSART P. 2004. Targeting and crossing of the human maternofetal barrier by *Listeria monocytogenes*: role of internalin interaction with trophoblast E-cadherin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 101:6152-7.
20. MENGAUD J, CHENEVERT J, GEOFFROY C, GAILLARD J L and COSSART P. 1987. Identification of the structural gene encoding the SH-activated hemolysin of *Listeria monocytogenes*: listeriolysin O is homologous to streptolysin O and pneumolysin. *Infect Immun.* 55:3225-7.
21. MENGAUD J, OHAYON H, GOUNON P, MEGE R M and COSSART P. 1996. E-cadherin is the receptor for internalin, a surface protein required for entry of *L. monocytogenes* into epithelial cells. *Cell.* 84:923-32.
22. PIZARRO-CERDA J and COSSART P. 2006. Subversion of cellular functions by *Listeria monocytogenes*. *J Pathol.* 208:215-23.
23. SCHNUPF P and PORTNOY D A. 2007. Listeriolysin O: a phagosome-specific lysin. *Microbes Infect.* 9:1176-87.
24. SCORTTI M, MONZO H J, LACHARME-LORA L, LEWIS D A and VAZQUEZ-BOLAND J A. 2007. The PrfA virulence regulon. *Microbes Infect.* 9:1196-207.
25. SHEN Y, NAUJOKAS M, PARK M and IRETON K. 2000. InIB-dependent internalization of *Listeria* is mediated by the *Met* receptor tyrosine kinase. *Cell.* 103:501-10.
26. VEIGA E and COSSART P. 2005. *Listeria* hijacks the clathrin-dependent endocytic machinery to invade mammalian cells. *Nat Cell Biol.* 7:894-900.

## LISTERIA MONOCYTOGENES : UNE BACTÉRIE SOUS HAUTE SURVEILLANCE

Anne BRISABOIS<sup>1</sup>,  
AFSSA LERQAP, Maisons-Alfort

### RÉSUMÉ

*Listeria monocytogenes* est une bactérie ubiquitaire, isolée de l'environnement et du tube digestif de nombreuses espèces animales, pathogène pour l'homme par ingestion d'aliments contaminés. Elle est responsable de la **listériose**, caractérisée par une infection du système nerveux central particulièrement chez les sujets immunodéprimés avec une létalité de 20 à 30%. La surveillance de la listériose basée sur la déclaration obligatoire des cas et la détection des cas groupés par typage moléculaire a montré une augmentation de l'incidence ces 5 dernières années en France et dans d'autres pays européens après une période de diminution les années précédentes, à la suite de la mise en place de mesures préventives. Les principales filières de transformation de produits carnés, laitiers, de produits de la mer et de végétaux peuvent être à l'origine d'aliments potentiellement contaminés à partir des matières premières et/ou de souches «résidantes» dans les ateliers du fait de leur aptitude à se multiplier à basse température. Le produit à risque est un aliment consommé en l'état, permettant la croissance de *L. monocytogenes* et conservé un certain temps au froid ; la classification des aliments selon le risque a permis de définir des critères de sécurité au niveau européen. Compte tenu de l'écologie de *L. monocytogenes*, la maîtrise des contaminations dans la chaîne alimentaire doit s'effectuer à tous les niveaux de la chaîne de transformation du produit. La mise en place d'une approche intégrée par la démarche d'évaluation du risque permet de définir les meilleures stratégies de réduction du risque en tenant compte des caractéristiques du microorganisme, des populations à risque ainsi que d'une chaîne alimentaire de plus en plus complexe.

### INTRODUCTION

Bactérie ubiquitaire, isolée de l'environnement et du tube digestif de nombreuses espèces animales, *Listeria monocytogenes* est pathogène pour l'homme par ingestion d'aliments contaminés. Depuis ces 20 dernières années, elle a suscité un regain d'intérêt de la part des cliniciens, épidémiologistes, microbiologistes, industriels de l'agro-alimentaire et autorités chargées de la santé publique. À eux, s'ajoutent périodiquement les médias, lors des épisodes infectieux qui jalonnent l'histoire de cette bactérie, relayés aujourd'hui par les équipes de sociologues qui s'intéressent au comportement et à la perception du risque par la société.

Seule, *Listeria monocytogenes* est responsable de la **listériose**, alors que les autres espèces du genre *Listeria* : *L. innocua*, *L. ivanovii*, *L. seeligeri*, *L. welshimeri* et *L. grayi* ne sont pas pathogènes pour l'homme ; *L. ivanovii* peut être responsable de pathologies chez l'animal, particulièrement chez les petits ruminants.

Cette maladie a été décrite pour la première fois chez l'homme en 1929. Elle diffère des autres maladies d'origine alimentaire par la gravité de la symptomatologie (infection du système nerveux central et septicémie chez le nouveau-né et l'adulte, avortement chez la femme enceinte) et sa prédilection pour les sujets dont le système immunitaire est immature ou perturbé. La létalité est importante : 20 à 30% des cas, mais la

prévalence est faible : 2 à 8 cas/million d'habitants. Enfin, la listériose présente une distribution géographique inégale entre les pays industrialisés et les pays en développement d'où elle est quasiment absente. Certes, cette inégalité peut s'expliquer par celles des moyens de diagnostic et de système de surveillance appropriés. Néanmoins, la répartition mondiale de l'infection est superposable à celle de la chaîne du froid et semble liée à l'évolution récente du mode de vie dans les pays industrialisés.

### 1. ÉCOLOGIE ET HABITAT

#### 1.1. PARAMÈTRES DE CROISSANCE

*Listeria* est une bactérie ubiquitaire, tellurique, sans réservoir d'hôte particulier, qui présente des capacités physiologiques de survie et même de croissance dans des environnements hostiles. C'est ainsi que la bactérie est généralement capable de se développer à des températures extrêmes, allant de -2°C à +45°C, avec des écarts de pH de 4,6 à 9,6, sans exigence particulière sur le type d'atmosphère. La croissance théorique est également variable en fonction d'autres paramètres, tels que l'activité de l'eau  $a_w$  et le taux de NaCl. Ainsi, *Listeria* est capable de se développer en présence de 10% de NaCl et certaines souches peuvent tolérer 12%, voire survivre jusqu'à des taux extrêmes de 25% de NaCl dans certaines conditions. Le taux d'activité de l'eau doit être supérieur à

<sup>1</sup> Responsable Unité Caractérisation et épidémiologie bactérienne, AFSSA LERQAP (Agence française de sécurité sanitaire des aliments - Laboratoire d'Etudes et de Recherches sur la Qualité des Aliments et des Procédés Agro-alimentaires), 23 avenue du Général de Gaulle, 94706 Maisons-Alfort Cedex. Tél. 01 49 77 28 26, courriel : a.brisabois@afssa.fr

0,93 pour permettre la croissance de la bactérie. L'ensemble de ces éléments doit entrer en ligne de compte lorsque les modèles de croissance sont réalisés pour estimer le potentiel de croissance de la bactérie dans une matrice alimentaire.

### 1.2. RÉSERVOIRS ET CYCLE DE CONTAMINATION

La bactérie a été isolée de prélèvements de terre, d'eaux de diverses origines, ainsi que de végétaux. À partir de cet habitat initial, *Listeria* est alors capable de contaminer différents écosystèmes (pâturages et végétaux) favorisant alors la contamination des filières de production agro-alimentaire d'origine animale et végétale. C'est ainsi qu'environ 10% des ensilages renferment *L. monocytogenes* et peuvent être alors responsables de la contamination des ruminants [1, 2].

### 1.3. LISTÉRIOSES ANIMALES

*Listeria monocytogenes* a été isolée dans de nombreuses espèces animales, le plus souvent sous forme de portage intestinal asymptomatique. Cependant, les animaux polygastriques (bovins, ovins, caprins) peuvent développer des formes cliniques **nerveuses** et **abortives** semblables à celles observées chez l'homme. Des formes **d'encéphalites** ont été décrites chez le porc et des **septicémies** ont été observées chez différentes espèces animales monogastriques. Les espèces animales infectées contaminent alors l'environnement par les excréta, permettant ainsi d'entretenir le cycle de transmission de la bactérie dans l'environnement. On estime que 10 à 30% des bovins, ovins porcins et poulets hébergent naturellement la bactérie dans leur tube digestif [1, 2].

La transmission à l'homme se fait principalement par voie alimentaire. On n'a pas rapporté de transmission directe de l'animal à l'homme.

## 2. LISTÉRIOSE HUMAINE

### 2.1. LES DIFFÉRENTES FORMES CLINIQUES

**2.1.1. La listériose materno-néonatale.** L'infection se manifeste au cours de la deuxième moitié de la grossesse, entraînant fréquemment un avortement ou la naissance d'un enfant infecté.

- L'infection chez la **mère** est latente ou manifestée par un syndrome pseudo-grippal. Si le diagnostic est correctement porté à ce stade, l'antibiothérapie permet le plus souvent la naissance d'un enfant sain.
- Deux formes cliniques existent chez le **nouveau-né** :
  - la forme **septicémique** précoce (granulomatose septique infantile), gravissime, intervenant dans les quatre premiers jours de la vie ; elle entraîne un état de souffrance néonatale, et en l'absence de traitement, l'évolution est généralement rapidement mortelle.

- la forme **méningée** généralement plus tardive (8 à 14 jours), à laquelle s'ajoutent souvent des troubles respiratoires, voire une conjonctivite et une anémie hémolytique. Si l'antibiothérapie est instituée suffisamment tôt, le pronostic est plus favorable, mais des séquelles sont possibles (hydrocéphalie).

**2.1.2. Listérioses non materno-néonatales.** Deux grandes symptomatologies dominent cette catégorie de listérioses, dont la fréquence varie selon les études : les **bactériémies**, et les infections du **système nerveux central** (méningites, méningo-encéphalites, voire encéphalites pures). Des formes rares ont été décrites, telles qu'abcès de localisations diverses, hépatites, pleurésies, ostéomyélites, arthrites, infections oculaires, la plus fréquente étant l'endocardite. De rares cas de récurrences sont également mentionnés dans la littérature.

Des **gastroentérites** ont été décrites plus récemment. Ce sont des diarrhées fébriles survenant chez des sujets sains qui guérissent sans séquelles.

**2.1.3. Population à risque.** L'infection à *L. monocytogenes* touche préférentiellement les sujets dont le système immunitaire est diminué, soit de façon naturelle (femmes enceintes, nouveau-nés ou personnes âgées), ou à la suite d'une maladie ou d'un traitement entraînant un terrain favorisant l'immunodépression (personnes séropositives pour le VIH, atteintes du SIDA ou traitées par chimiothérapie).

**2.1.4. Traitement et prévention médicale.** Une antibiothérapie administrée le plus tôt possible est nécessaire. *L. monocytogenes* est sensible à de nombreux antibiotiques et peu d'échecs liés à l'antibiorésistance ont été rapportés. Les antibiotiques de choix sont la *pénicilline*, l'*ampicilline* associée à la *gentamicine* ; une autre alternative consiste à associer la *triméthoprime* aux sulfamides (association *triméthoprime-sulfaméthoxazole*). De rares résistances ont été décrites, en particulier à la *tétracycline* [5]. Il n'existe aucun vaccin, ni aucune prophylaxie médicale.

### 2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA LISTÉRIOSE

**2.2.1. Surveillance de la listériose en France et dans d'autres pays.** La listériose humaine invasive évolue sous forme de cas sporadiques et parfois de cas groupés leur conférant une allure "épidémique". Elle est d'origine alimentaire dans 99%<sup>2</sup> à 99,6%<sup>3</sup> des cas. Cependant, des **infections nosocomiales** ont été décrites dans des maternités ou des services de gynécologie ; elles témoignent le plus souvent du non respect des règles élémentaires d'hygiène. Des incubateurs, des couveuses, de l'huile minérale, ou encore des thermomètres mal décontaminés ont été suspectés à l'origine de certains cas.

<sup>2</sup> États-Unis d'Amérique. Données du CDC (Center for Disease Control and Prevention, Atlanta)

<sup>3</sup> France. Données de 1999 et 2000 [13]

● **Transmission alimentaire**

La transmission alimentaire de la listériose<sup>4</sup> fut formellement démontrée pour la première fois en 1981, lors de l'épidémie de Nouvelle Écosse (Canada) où 41 cas ont été associés à la consommation d'une salade de chou ("coleslaw"), grâce à l'utilisation simultanée d'une enquête cas-témoin et du typage des souches. Ce mode de transmission fut définitivement confirmé dans les cinq années suivantes, avec la mise en évidence d'un lait pasteurisé et de deux fromages à pâte molle ("épidémies" du Massachusetts en 1983, de Californie en 1985 et de Suisse en 1987). De nombreuses épidémies ont ensuite été décrites, associées à la consommation de produits carnés (pâté au Royaume-Uni en 1987-89, langue de porc en gelée en France en 1992 et 2000, rillettes en France en 1993 et 1999, "hot-dogs" aux Etats-Unis en 1998), de produits laitiers (1995, 1997 et 1999) ou encore de produits de la mer en Suède (1994-1995). Le nombre de cas impliqués dans ces "épidémies" peut être important (plus de 300 au Royaume-Uni en 1988-89 et 279 en France en 1992) [4]. La létalité est comparable à celle des cas sporadiques (20-30% des cas). À partir des années 2000, le nombre de cas impliqués dans les épidémies devient plus faible. Cette situation peut s'expliquer par le renforcement de la surveillance et de l'investigation des cas de listériose.

● **Incidence des cas**

a) **Listériose invasive.** L'incidence de la listériose a globalement diminué en Europe dans les années 1990, où elle était de l'ordre de 0 à 7,5 cas par million d'habitants [7]. Néanmoins cette incidence est très variable selon les systèmes de surveillance de chaque pays et les périodes considérées. Cette diminution globale a coïncidé avec la baisse de la fréquence de contamination des produits alimentaires, en particulier ceux consommés en l'état et avec une réduction du niveau de contamination de ces produits [10]. C'est ainsi qu'en France l'incidence de la listériose a diminué progressivement sur une dizaine d'années entre 1987 et 1997, avec une parfaite corrélation entre le nombre d'isolats recensés par le CNR et les bactériémies observées par le réseau EPIBAC (Fig. 1). La mise en place de la déclaration

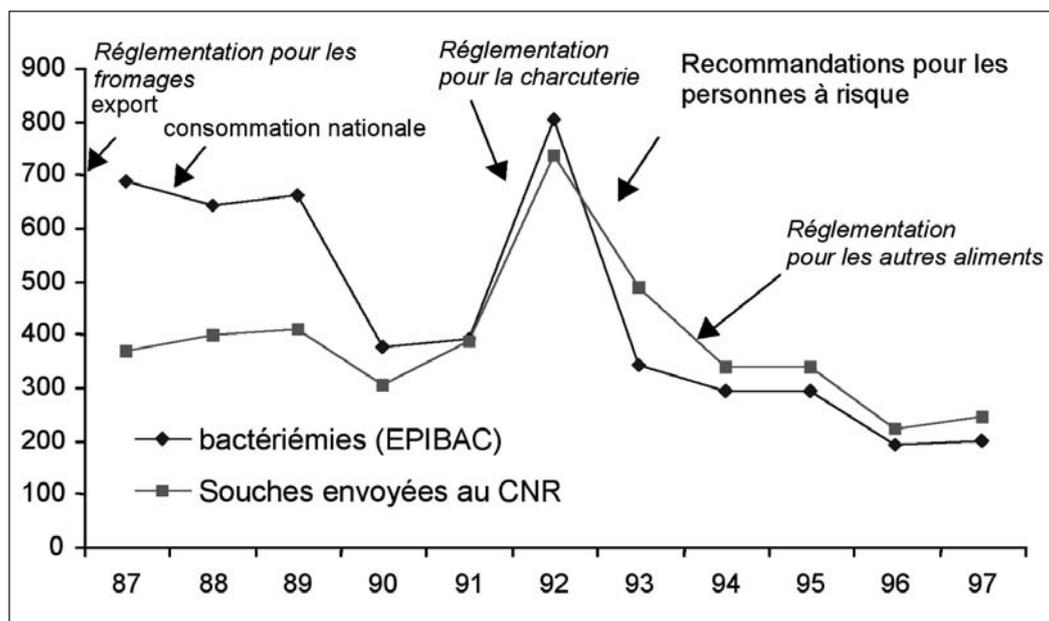


Figure 1 : Évolution annuelle du nombre de bactériémies recensées (dans le cadre du réseau de laboratoires EPIBAC) et du nombre d'isolats examinés au centre national de référence. Les flèches indiquent l'année de la mise en place de mesures préventives [10]<sup>6</sup>

obligatoire (DO) des cas en 1998 a permis encore de réduire l'incidence de 4,5 cas à 3,5 cas par million d'habitants entre 1999 et 2003<sup>5</sup> [11]. Cette diminution concerne l'ensemble des formes de listérioses et semble liée à une diminution de l'exposition des consommateurs aux aliments fortement contaminés, à la suite de toutes les mesures préventives mises en place [4].

Les données récentes d'incidence de la listériose humaine et leur évolution dans les différents pays européens ont été collectées et publiées conjointement par l'Autorité européenne de Sécurité sanitaire des aliments (EFSA) et par le CDC européen (ECDC) [6]. Ces données indiquent très nettement une augmentation statistiquement significative de l'incidence ces dernières années dans de nombreux pays européens [12]. Cependant, cette augmentation correspond le plus souvent à des cas sporadiques chez des personnes âgées de plus de 65 ans. Cette augmentation n'a pas encore d'explication définitive. Les investigations doivent se poursuivre pour identifier les causes : changements dans le comportement des consommateurs, changements dans les processus de transformation agro-alimentaire ou évolution de la réglementation, en particulier pour les produits prêts à consommer (qui font l'objet d'une concertation dans un groupe de travail à l'EFSA) [9].

b) **Gastro-entérite.** Aux États-Unis, en 1994, un épisode impliquant de nombreux cas a été observé chez des pique-

<sup>4</sup> Les épidémies de listériose survenues de 1980 à 1999 (Tableau IIIa) et depuis 2000 (Tableau IIIb), dans différents pays du monde ont été décrites d'une façon exhaustive dans deux grands tableaux indiquant le nombre de cas pour chaque épidémie et le véhicule alimentaire. Ces tableaux sont à la disposition des lecteurs sur demande au secrétariat de l'AAEIP.

<sup>5</sup> L'évolution annuelle du nombre total de cas de listérioses déclarées en France au Centre National de Référence, 1999 à 2006, a été schématisée dans la figure 2 disponible sur demande au secrétariat de l'AAEIP [11].

<sup>6</sup> V. GOULET *et al*, *Emerging Infectious diseases*, Vol.7, N°6, November-December 2001.

niquteurs qui souffraient de syndromes gastro-intestinaux fébriles, à la suite de la consommation d'un lait chocolaté contaminé. Cette première description d'un nombre important de cas de gastro-entérites d'origine alimentaire à *L. monocytogenes* a été suivie de quelques épisodes similaires dont le plus conséquent (plus de 1.500 cas), est survenu dans des cantines scolaires en Italie en 1992 (salade de riz).

### 2.2.2. Fonctionnement de la surveillance en France.

En France, la surveillance de la listériose est réalisée grâce à son inscription sur la liste des Maladies à Déclaration Obligatoire en 1999. En pratique, le Centre National de Référence des *Listeria* (CNR) caractérise les souches de *L. monocytogenes*, puis transmet les informations à l'Institut de veille sanitaire (InVS). L'ensemble des données collectées permet de suivre l'évolution de cette maladie, ce qui aide à identifier les sources probables de contamination. La surveillance microbiologique réalisée au CNR permet de détecter des cas groupés<sup>7</sup> sur la base de leur caractère génotypique par *électrophorèse en champ pulsé* (PFGE). Lorsqu'un même profil est identifié sur une période de 6 semaines pour au moins 3 cas de listériose, le signal est analysé à l'InVS. L'investigation qui s'ensuit pour identifier une éventuelle source commune de contamination est menée de façon multidisciplinaire au sein de la "cellule *Listeria*" chargée de la coordination des actions. Depuis 1997, les formes materno-néonatales représentent 24% des cas sans variation majeure et les autres paramètres épidémiologiques sont restés stables. Le sérovar 4b est le plus fréquemment impliqué dans l'ensemble des infections [11].

## 3. SURVEILLANCE DES ALIMENTS ET RÔLE DE LA CHAÎNE ALIMENTAIRE

### 3.1. LES DIFFÉRENTES FILIÈRES DE TRANSFORMATION

**3.1.1. Dans l'industrie de transformation des viandes,** il existe une contamination possible au niveau des ateliers d'abattage et de découpe. Cette contamination est très variable et aléatoire ; elle dépend fortement des plans d'échantillonnage réalisés, des sites de prélèvement, mais également des méthodes employées pour la recherche de la bactérie. Cependant, il existe une amplification réelle de la contamination entre l'animal au stade de l'élevage, l'abattoir et la découpe. Cette différence peut s'expliquer par la mise en évidence d'une contamination de l'environnement des ateliers de transformation dans la mesure où certaines de ces bactéries vont trouver un environnement favorable à leur survie, voire à leur croissance et qui, de plus, seront très difficilement éliminées par les opérations de nettoyage et désinfection. Ces bactéries ont été identifiées comme "résidentes" dans l'environnement des ateliers et peuvent y séjourner sur de très longues périodes. Ainsi, la présence de ces bactéries dans la filière de transformation du porc a été mise en évidence au niveau du matériel présent dans les

ateliers (couteaux de découpe, tapis transporteurs, tables de découpage, découanneuses...).

La contamination des produits finis est la conséquence à la fois de celle de la matière première entrante et surtout, de celle de l'environnement des ateliers. Si les traitements physiques et chimiques permettent d'éliminer la première, la re-contamination du produit en cours de transformation est encore possible. Ce risque sera d'autant plus élevé que les croisements de circuits "cru" et "cuit" seront présents dans les étapes de transformation des viandes.

**3.1.2. Le même phénomène a été mis en évidence dans la filière de transformation du lait et des produits laitiers** où des souches spécifiques à la filière de production fromagère ont été identifiées, dont certaines sont persistantes et bien adaptées à leur environnement. La contamination du fromage en cours de transformation est possible, alors que celle des produits finis est très faible et doit être nuancée en fonction du type de fromage. En effet, le comportement des *L. monocytogenes* varie avec les fromages et dépend essentiellement de la technologie de fabrication fromagère. Par ailleurs, certains fromages possèdent des propriétés inhibitrices de la croissance, voire destructrices de la bactérie.

**3.1.3. Les produits végétaux** peuvent être contaminés lors des procédés de transformation, en particulier les produits dits de 4<sup>ème</sup> gamme (transformés dans des conditions d'hygiène spécifiées et protégées ensuite par un conditionnement adapté). L'origine de la contamination peut être multiple à partir de l'environnement naturel et/ou au niveau des étapes de leur transformation. Dans la mesure où le pH est favorable, *L. monocytogenes* peut se développer à la surface des légumes ; cependant certains de ces légumes ont montré un effet bactéricide (carottes râpées et tomates tranchées).

**3.1.4. La filière de transformation des produits de la mer** peut aussi être à l'origine de contamination, notamment les produits fumés (saumon et hareng) et les produits crus marinés. Cette contamination est très variable selon les sites de production. Les sources de contamination proviennent de la matière première (surface de la peau et viscères du poisson cru), et de l'environnement des ateliers, en particulier au niveau de l'étape de fumaison des produits.

**3.1.5. Les principales filières** de transformation en agroalimentaire peuvent donc être à l'origine de produits potentiellement contaminés en fonction de la filière et des modalités d'enquête. *L'existence de souches "résidentes" dans les ateliers de transformation* est à l'origine de la contamination des produits issus de ces filières, comme l'ont montré les méthodes moléculaires permettant de caractériser finement les souches de *L. monocytogenes* et de reconnaître spécifiquement certains génotypes présents à la fois dans l'environnement de l'atelier et sur les produits en cours de

<sup>7</sup> Sont appelés "Cas groupés" des cas dont la souche est identique sur le plan microbiologique et "épidémie" un ensemble de cas dus à la même souche et reliés entre eux ou à une source commune [14].

transformation ou finis. Ces souches dites “résidantes” sont capables d’adhérer à différentes surfaces présentes dans les ateliers de façon à former un *biofilm*<sup>9</sup> qui leur confère une protection ou une résistance aux cycles de nettoyage et de désinfection.

**3.2. RÉSULTAT DES DONNÉES DE SURVEILLANCE DES ALIMENTS**

Toutes les grandes catégories d’aliments peuvent être contaminées par *Listeria monocytogenes*, avec des fréquences et des taux de contamination variables. Les aliments cuits peuvent être également contaminés, du fait d’un traitement thermique insuffisant, ou par re-contamination après cuisson. De plus, l’aptitude particulière de cette bactérie à se multiplier à basse température peut entraîner la contamination de produits réfrigérés à longue durée de conservation.

En conséquence, des plans de surveillance et de contrôle des denrées alimentaires sont régulièrement effectués par la DGAI et la DGCCRF<sup>10</sup>, de façon à estimer les données de prévalence dans certaines catégories de produits à risque. Les deux enquêtes menées par la DGCCRF, l’une en 1993-1994 et l’autre en 1995-1996, ont montré, pour les produits carnés et laitiers, une diminution importante de la prévalence de *L. monocytogenes* et du nombre d’échantillons contaminés par plus de 100 bactéries/g. L’association temporelle entre la chute du nombre de cas et la diminution de la contamination de ces aliments à risque est en faveur de l’impact des mesures de prévention appliquées. Plus récemment, les données relatives aux alertes nationales concernant les produits alimentaires enregistrées par la DGAI montrent que les produits à base de viande, les fromages au lait cru et les produits de la pêche représentent ensemble 80% et 72% des alertes en 2006 et 2007, respectivement (Tab. I). Les résultats du plan de surveillance ciblé sur les préparations à base de viande réalisé en 2006 montrent des taux de positivité relativement élevés de 40% à 50 % selon le type de produit analysé et de 30% à 55% selon la filière d’origine du produit avec une proportion de produits renfermant plus de 100 ufc/g<sup>11</sup> de 0 à 7% selon la catégorie et l’origine des produits (Tab. II).

Type de produit	2006	2007
Produits à base de viande	93	73 (49)
Fromages au lait cru	44	29 (18)
Fromages pasteurisés	10	8 (6)
Produits de volaille	9	14 (11)
Produits de la pêche	8	20 (14)
Autres produits laitiers	4	1
Préparation de viande	5	8 (6)
Viande hachée	3	0
Viande de boucherie	4	3
Autres	12 (6)	0
Total	180	168 (110)

Tableau I : Nombre de produits ayant donné lieu à une alerte nationale par la DGAI<sup>12</sup> en 2006 et 2007. Parmi eux, le nombre de produits ayant présenté une contamination supérieure à 100 ufc/g a été mis entre parenthèses.

Des données européennes sur les prévalences dans les différents États-Membres, publiées régulièrement par l’EFSA indiquent sur la période 2004-2006 de grandes variations de fréquences d’isolement de *L. monocytogenes* selon la catégorie de produits : 0-48% dans les produits carnés, 0-40% dans les viandes de volailles, 0-30% dans les produits de la pêche, 0-100% dans le lait cru, 0-38% dans les fromages, 0-33% dans les fruits et végétaux et 0-33% dans les sandwiches<sup>13</sup>. Les mêmes sources de données indiquent que la bactérie a été isolée à partir de produits à consommer en l’état, issus de viande bovine (3,5%), de viande de porc (2,7%), de volaille (2,7%), d’autres types de viandes (2,7%) et de produits de la pêche (7,5%). La prévalence de produits contenant plus de 100 ufc/g est de 0-1,8%, sauf pour les viandes et les poissons qui affichent des fréquences plus élevées : 5% et 20%, respectivement [8].

Filière d’origine des préparations de viande	Échantillons analysés (Nb)	Recherche de <i>L. monocytogenes</i> dans 25 g	Fréquence du niveau de contamination	
			< 100 ufc/g	>100 ufc/g
Porcine	248	49%	48%	1%
Bovine	57	37%	30%	7%
Ovine	33	55%	48%	6%
Volaille	33	30%	30%	0%
Total	371	46%	43%	2%

Tableau II : Contaminations par *Listeria monocytogenes* des préparations alimentaires à base de viandes de différentes espèces. Pourcentage des produits contaminés et niveau de contamination (Bilan du plan de surveillance de la DGAI/SDSSA/N2007-8130).

<sup>9</sup> Un biofilm est une organisation microbienne adhérent à une surface et fréquemment incluse dans une matrice de polymères extracellulaires.

<sup>10</sup> Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes.

<sup>11</sup> 100 ufc/g (unité formant colonie par gramme) : valeur seuil, conformément à la réglementation CE 2073/2005.

<sup>12</sup> Direction Générale de l’Alimentation, bureau de la surveillance des denrées alimentaires et des alertes sanitaires.

<sup>13</sup> (EFSA, 2005 ; EFSA, 2006 ; EFSA, 2007a).

## 4. CLASSIFICATION DES ALIMENTS ET MAÎTRISE DU RISQUE

### 4.1. RÉGLEMENTATION ET CLASSIFICATION DES ALIMENTS SELON LE RISQUE

L'ensemble des données obtenues lors d'épidémies ou de cas sporadiques a permis de définir les aliments à risque en matière de listériose invasive : il s'agit d'aliments consommés en l'état, permettant la croissance de *L. monocytogenes* et conservés un certain temps à basse température. Ces constatations ont été à l'origine de la classification des aliments selon le risque et de la définition de nouveaux critères de sécurité du règlement CE 2073/2005.

**4.1.1. Les denrées alimentaires prêtes à être consommées**, destinées aux nourrissons et celles destinées à des fins médicales spéciales ne doivent pas contenir de *L. monocytogenes* dans 25g. Les denrées alimentaires prêtes à être consommées et permettant le développement de *L. monocytogenes* doivent également respecter le critère "absence dans 25 g", sauf si le fabricant peut apporter la preuve que le produit respecte la limite de 100 ufc/g pendant toute la durée de conservation du produit. Ce même seuil de 100 ufc/g est toléré pour les denrées consommées en l'état ne permettant pas le développement de la bactérie pendant toute la durée de vie du produit.

**4.1.2. Les produits devant subir un traitement thermique** ou une cuisson avant consommation ne sont pas contraints à respecter ce seuil, dans la mesure où il est possible de démontrer que le traitement subi par le produit avant la consommation permettra de ramener le niveau de consommation à un seuil inférieur à 100 ufc/g.

À partir de ces considérations, la classification des produits en fonction du "danger *L. monocytogenes*" établie par l'Afssa en 2001 a été revue en 2005<sup>12</sup>. L'EFSA a récemment sollicité une révision de l'analyse de risque de listériose humaine en fonction du niveau de contamination des produits prêts à être consommés [9]. Pour estimer le risque du consommateur lié au danger "*Listeria*", il est indispensable de bien connaître les caractéristiques de chaque produit, son potentiel à favoriser la croissance de la bactérie, mais aussi les procédés de transformation et de conservation auxquels il est soumis tout au long de sa durée de vie. De même, certains facteurs liés à l'hôte (le consommateur) doivent être pris en compte ; en effet, certaines catégories de populations sont exposées à un risque associé à *L. monocytogenes* plus élevé que celui la population générale. Enfin, il serait important de tenir compte de la diversité génomique de *L. monocytogenes* qui laisse supposer une certaine variabilité dans la virulence des souches, même si la majorité d'entre elles possède tout l'équipement génétique nécessaire au processus d'invasion cellulaire à l'origine de la pathogénicité [15].

### 4.2. MAÎTRISE DU RISQUE DANS LA CHAÎNE ALIMENTAIRE

Compte tenu de l'écologie de *L. monocytogenes*, la maîtrise des contaminations dans la chaîne alimentaire doit s'effectuer à tous les niveaux de la chaîne de transformation du produit. S'il est relativement aisé d'avoir un contrôle régulier sur les matières premières, sur les produits en cours de transformation, sur les produits finis ainsi que dans l'environnement des ateliers, il est relativement plus difficile de suivre le produit à sa sortie de l'usine ou après sa mise en vente au stade "consommateur". La réglementation apportée dans le cadre du "Paquet Hygiène" a rendu obligatoire cette démarche de sécurité des produits de l'amont jusqu'à la distribution.

### 4.3. MAÎTRISE DES CONTAMINATIONS PROVENANT DE L'AMONT

Il n'est pas toujours facile de faire le lien précis entre la contamination initiale et celle observée dans les produits finis. Cependant, dans certains cas l'analyse des épisodes humains a pu mettre en évidence l'origine de la contamination du produit alimentaire incriminé. Entre autres mesures, la maîtrise de la contamination en amont nécessite une bonne gestion des pratiques liées à l'alimentation des animaux, notamment des ensilages. Des mammites sub-cliniques chez les ruminants laitiers peuvent entraîner une contamination du lait. Par ailleurs, dans le cadre des productions végétales, l'épandage de déchets organiques peut entraîner un risque de contamination.

Il est donc primordial d'exercer un contrôle sur la matière première entrant dans tout processus de transformation, qu'elle soit d'origine animale ou végétale. Ce contrôle est indispensable pour les produits qui ne subiront pas de traitement bactéricide (fromages au lait cru, préparations à base de végétaux crus, poissons fumés).

### 4.4. MAÎTRISE DES RISQUES AU STADE DE LA TRANSFORMATION

**4.4.1. Au cours de la transformation**, de nombreuses mesures d'hygiène doivent être appliquées. Elles s'inscrivent dans l'application du règlement 852/2004 qui demande aux entreprises de s'assurer de la sécurité des aliments mis sur le marché en s'appuyant notamment sur le système HACCP (analyse des dangers, points critiques pour leur maîtrise). Elle encourage également l'élaboration de guides de bonnes pratiques d'hygiène.

**4.4.2. Après transformation**, tous les produits ne présentent pas le même danger. Ceux qui ont subi des traitements thermiques ou différents procédés technologiques seront peu ou pas contaminés, alors que d'autres qui ont subi peu de traitements ou qui ont été soumis à de nombreuses autres manipulations ultérieures le seront davantage (affinage des fromages par exemple). Tous les procédés de traitement industriel doivent s'inscrire dans une démarche réglementaire d'un suivi de bonnes pratiques hygiéniques mettant en œuvre le concept HACCP et doivent avoir fait l'objet d'une validation interne.

<sup>14</sup> Avis Afssa du 9 mars 2005.

#### 4.5. MAÎTRISE À LA DISTRIBUTION

Ces mêmes principes de bonnes pratiques d'hygiène doivent être développés et mis en place au niveau des systèmes de distribution des produits non stabilisés qui feront l'objet de nouvelles manipulations lors de la vente à la coupe par exemple.

#### 4.6. MAÎTRISE À LA CONSOMMATION

À ce stade, le consommateur doit également être vigilant à l'égard de certains produits, notamment ceux dont les processus de fabrication ne permettent pas d'éliminer ce microorganisme ; il devra notamment veiller à ne pas laisser ces produits à température ambiante lorsqu'ils doivent être gardés au réfrigérateur, à vérifier la température du réfrigérateur régulièrement, à le nettoyer régulièrement et à ne pas consommer des produits pour lesquels la Date limite de consommation (DLC) est dépassée.

#### CONCLUSION

La place actuellement reconnue à la listériose comme infection d'origine alimentaire témoigne avant tout, dans les pays industrialisés, de l'évolution depuis plus de cinq décennies :

- des technologies médicales et des progrès thérapeutiques assurant la survie de nombreux sujets immunodéprimés (population à risque) ;

- des techniques agro-alimentaires (développement de la production industrielle, allongement de la chaîne alimentaire, développement de la conservation réfrigérée), autant de facteurs qui vont augmenter les possibilités de contamination et de développement de la bactérie dans les aliments ;

- du mode de vie et des pratiques alimentaires avec une diversité croissante des produits consommés et surtout le développement des présentations "ready-to-eat" pour satisfaire aux exigences de temps.

Face à ce problème qui est la conséquence d'indéniables progrès, il convient d'identifier, sélectionner et mettre en œuvre les meilleures stratégies de réduction du risque en tenant compte des caractéristiques du microorganisme, des populations à risque ainsi que d'une chaîne alimentaire de plus en plus complexe. La mise en place d'une approche intégrée par la démarche d'évaluation du risque est incontestablement un outil précieux qu'il convient de documenter par les travaux de recherche [3].

**MOTS-CLÉS :** *Listeria monocytogenes*, listériose, épidémiologie, produit alimentaire.

**KEYWORDS:** *Listeria monocytogenes*, listeriosis, epidemiology, food product.

#### ABSTRACT

##### *LISTERIA MONOCYTOGENES*, A BACTERIA UNDER INTENSIVE SURVEILLANCE

*Listeria monocytogenes* is an ubiquitous bacteria isolated from the environment and digestive tract of many animal species, pathogenic for human by ingestion of contaminated food. It is responsible for listeriosis, characterized with an infection of the central nervous system particularly for immunocompromised people with lethality rates from 20 to 30%. The monitoring of listeriosis, based on the mandatory case notification and clustered case detection by molecular typing, showed an increase in the incidence over the last past five years. This increase follows a period of several years of declined incidence after preventive measures implementation. The major food processing channels of meat and dairy products, seafood and vegetable can be the source of potentially contaminated products. The contamination is coming either from the raw materials and/or from plant "resistant" isolates as *L.monocytogenes* is able to grow at low temperatures. High risk food product is ready-to-eat food that allows *L. monocytogenes* growth when stored a certain time at cooled temperature. Based on this classification according to the risk, criteria of food safety were defined at the European level. Taking into account the ecology of *L. monocytogenes*, contamination controls in the food chain must be carried out on each food processing step. The implementation of an integrated risk assessment approach enables to define the best strategies for risk reduction taking into account the characteristics of the micro-organism, the populations at risk, as well as the complexity of food processing.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. AFSSA. Fiche de description de danger transmissible par les aliments : *Listeria monocytogenes*, juin 2006. available on line : <http://www.afssa.fr>
2. AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS. *Rapport de la commission d'étude des risques liés à Listeria monocytogenes*. Juillet 2000, 143 pages.
3. AGENCE FRANÇAISE DE SÉCURITÉ SANITAIRE DES ALIMENTS. Construction d'une démarche interdisciplinaire de description du processus sanitaire modulant l'exposition au danger *L. monocytogenes* dans les produits réfrigérés". ISBN 2-11-095844-8, novembre 2006 <http://www.afssa.fr>
4. BRISABOIS A, ROCOURT J. La listériose: un problème à multiples facettes. In *Les risques biologiques*. Edition Masson (2003).
5. CHARPENTIER E, COURVALIN C. Antibiotic resistance. In: *Listeria spp.* Antimicrob. Agents Chemother. 1999, 2103-2108.
6. DENNY J, MC LAUHLIN J. Human *Listeria monocytogenes* infections in Europe - an opportunity for improved European surveillance-. *Euro Surveill*, 2008;13 (13):pii=8082.
7. DE VALK H, JACQUET C, GOULET V, VAILLANT V, PERRA A, SIMON F *et al.* Surveillance of *Listeria* infections in Europe. *Eurosurveillance* 2005;10(10): 251-5.
8. EFSA 2007a. The community Summary Report on Trends and Sources of Zoonoses, Zoonotic Agents, Antimicrobial resistance and Foodborne outbreaks in the European Union in 2006. *The EFSA Journal* 130:1-310
9. EFSA 2007b. Scientific Opinion of the panel on biological Hazards on a request from the European Commission on Request for updating the former SCVPH opinion on *Listeria monocytogenes* risk related to ready-to-eat foods and scientific advice on different levels of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods and the related risk for human illness. *The EFSA Journal* (2007) 599, 1-42.
10. GOULET V, DE VALK H, PIERRE O, STAINER F, ROCOURT J, VAILLANT V, JACQUET Ch, DESENCLOS J-C. *Effect of preventive measures on incidence of human listeriosis, France 1987-1997. Emerg Infect Dis*, 2001, 7, 983-989
11. GOULET V, JACQUET C, MARTIN P, VAILLANT V, LAURENT E, DE VALK H. Surveillance of human listeriosis in France, 2001-2003. *Euro Surveill*, 2006, 11 (6), pli=629.
12. GOULET V, HEDBERG C, LE MONNIER A, DE VALK H. *Increasing incidence of listeriosis in France and other European countries. Emerg Infect Dis*, 2008, 14 (5): 734-40.
13. INSTITUT DE VEILLE SANITAIRE. Morbidité et mortalité dues aux maladies infectieuses d'origine alimentaire en France. Mars 2004, 192 pages.
14. MARTIN P, JACQUET C, GOULET V. La surveillance de la listériose en France. *Bull. Ass. Anc. Elèves Inst. Pasteur*, 2003, 45, 176, 131-139.
15. ROCHE SM, GRACIEUX P, MILOHANIĆ E, ALBERT I, VIRLOGEUX-PAYANT I, TEMOIN S, GREPINET O, KEROPUANTON A, JACQUET C, COSSART P, VELGE P. Investigation of specific substitutions in virulence genes characterizing phenotypic groups of low-virulence field strains of *Listeria monocytogenes*. *Appl. Environ. Microbiol.* 2005,71:10, 6039-48.

## LOUIS PASTEUR À L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Docteur Jean-Pierre BRUNET

*Alors que la microbiologie est devenue une science, on a du mal à imaginer de nos jours l'aspect révolutionnaire que revêtait la théorie du «microbisme» et, plus tard, la prévention des maladies infectieuses par la vaccination. Le Docteur J.P. BRUNET présente les difficultés que rencontra Louis PASTEUR pour combattre les idées reçues et convaincre les médecins, difficultés assurément majorées par le fait qu'il n'appartenait pas à la corporation médicale.*

Que l'on soit historien, scientifique, étudiant ou simple curieux, on ne peut lire aujourd'hui les discussions concernant PASTEUR et ses travaux, telles qu'elles ont été consignées dans les bulletins de l'Académie de médecine, sans éprouver une certaine émotion, une certaine admiration, mais aussi un certain amusement. En effet les académiciens de l'époque, élevés dans la rhétorique et les discours en latin, ont une maîtrise si parfaite de la langue française, un tel goût des effets d'éloquence, mais aussi un sens si redoutable de la répartie que leurs débats, leurs querelles, leurs diatribes, revêtent volontiers un caractère homérique dont, malgré la gravité des sujets traités, on ne peut parfois s'empêcher de sourire.

Quand, le 25 mars 1873, Louis PASTEUR fut élu membre associé libre de l'Académie de médecine, ce ne fut que par 41 voix sur 79 votants, après que le rapporteur, rappelant ses travaux sur les cristaux et les fermentations, eut bien signalé qu'ils n'avaient pas convaincu la totalité des membres de l'assemblée.

Depuis 1862 PASTEUR, était membre de l'Académie des sciences. Pourquoi, alors qu'il ne s'était encore jamais approché d'un malade, lui qui n'était qu'un chimiste, un «chimiatre», comme certains le qualifieront aimablement, tenait-il tant à faire partie de l'Académie de médecine, en principe réservée aux médecins, aux vétérinaires et aux pharmaciens ? C'est que les applications de ses découvertes sur les ferments et le mode de reproduction des «germes» ont commencé à bouleverser la pratique de la chirurgie et de l'obstétrique. Ses expériences ont eu raison de la théorie de la génération spontanée dite «*hétérogénie*» et l'ont remplacée par la théorie des germes, le «*microbisme*» selon laquelle tout être vivant, y compris les infiniment petits, procède d'une reproduction et non d'une autocréation. D'où il résulte que l'on peut éviter leur pullulation dans les plaies et dans l'organisme en les détruisant, par l'antisepsie, ou en les écartant, par l'asepsie. C'est ainsi qu'à Glasgow Joseph LISTER a publié en janvier 1870 une statistique de quarante amputations en utilisant l'eau phéniquée comme antiseptique, n'ayant entraîné que six décès, ce qui, pour l'époque, était une extraordinaire réussite... Mais Paris n'est pas Glasgow, et l'hétérogénie reste encore fermement ancrée dans les convictions de bien des académiciens.

De 1850 à 1902 les séances à l'Académie de médecine se tenaient, à Paris, dans l'ancienne chapelle de l'hôpital de la Charité, au 67 rue des Saints-Pères<sup>1</sup>, tous les mardis après-midi de l'année sans interruption. La salle de réunion, basse, peu éclairée, avait du mal à contenir les 130 personnes susceptibles d'assister aux séances. Quand, de nos jours, on s'arrête devant cet édifice, désormais consacré au culte ukrainien, on peut constater que sa façade, avec son haut portail et ses colonnes doriques, n'a pas changé par rapport aux photographies prises à l'époque de Louis PASTEUR.

Pour présenter dans cet article les passages les plus significatifs des relations tendues entre PASTEUR et ses «savants collègues», comme se dénomment entre eux les membres de l'Académie, nous avons préféré utiliser un classement non pas suivant l'ordre chronologique, mais selon les sujets traités. En effet les discussions à propos de ces différents sujets n'obéissent pas forcément à la chronologie, et s'intriquent de façon parfois complexe dans le programme des séances.

● *La théorie des germes*, si elle avait peut-être convaincu les brasseurs, les vigneron, les vinaigriers et les sériciculteurs, était loin d'avoir été acceptée par tous. On cite volontiers le cas d'Armand DESPRÉS, chirurgien célèbre qui frottait les drains sur le sol avant de les introduire dans les plaies, pour montrer ce qu'il pensait des nouvelles méthodes... Aussi est-ce sur ce thème que commencent les hostilités. On doute que ce soient les germes des sondes vésicales qui rendent les urines «ammoniacales», puis on s'interroge sur le mécanisme de la putréfaction dans un espace apparemment clos comme un œuf de poule ou le cerveau d'un cadavre. PASTEUR doit affronter Antoine Baudouin POGGIALE, membre du conseil d'hygiène, qui n'a pas «*d'opinion arrêtée sur la génération spontanée*» mais conserve «*le droit de vérifier, contrôler, discuter les faits*». Puis, c'est le chirurgien Léon LE FORT qui déclare que «*cette théorie (des germes) est absolument inacceptable*», croit «à l'infériorité du principe de l'infection» et repousse «*l'extension à la chirurgie de la théorie des germes*».

Le 30 avril 1878, PASTEUR va se livrer à un long exposé à l'intention des incrédules, à la fois démonstration magistrale,

<sup>1</sup> L'hôpital de la Charité, construit au 17<sup>ème</sup> siècle, fut détruit en 1935 pour faire place aux locaux de la Nouvelle Faculté de médecine, qui furent inaugurés en 1953. L'Académie de médecine en avait quitté la chapelle en 1902, pour l'immeuble qu'elle occupe actuellement, 16 rue Bonaparte. En 1942, cette chapelle, qui n'était plus vouée au culte, fut reconnue comme Eglise Catholique de Rite Byzantin et en 1943, reçut le nom de «Saint Vladimir le Grand». En 1961, elle devint le siège de l'Exarque et acquit le rang de Cathédrale.

profession de foi et sermon moralisateur. Il ne ménage pas les chirurgiens de l'assistance : «cette eau, cette charpie avec lesquelles vous lavez ou recouvrez une plaie y dépose des germes qui.... entraîneraient la mort des opérés.... si la vie ne s'opposait à la multiplicité des germes. Mais hélas ! combien de fois cette résistance vitale est impuissante». Et vient sa fameuse déclaration, citée dans toutes ses biographies : «Si j'avais l'honneur d'être chirurgien.... je ne me servais que d'instruments d'une propreté parfaite...après avoir nettoyé mes mains et les avoir soumises à un flambage rapide, je n'emploierais jamais que de la charpie, des bandelettes, des éponges préalablement exposées dans un air porté à la température de 130° à 150° etc.». Et il termine par un hommage à Joseph LISTER, sans avoir cité aucun chirurgien français !

Sont-ils convaincus ou sidérés ? Toujours est-il que ce jour là, les académiciens s'abstiennent de commenter les paroles qu'ils viennent d'entendre...

Mais l'hétérogénéité garde encore des adeptes. L'un d'eux se révélera même un homme que PASTEUR croyait pouvoir compter parmi ses meilleurs soutiens : **Claude BERNARD** en personne, ou plutôt les mânes de Claude BERNARD. Après sa mort, survenue le 10 février 1878, on découvre dans les papiers du célèbre physiologiste un protocole d'expériences visant à démontrer que la transformation alcoolique du jus de raisin peut s'effectuer sans aucun ferment ! C'est sur les vignes de l'Arbois de son enfance que PASTEUR, attristé par la trahison posthume de son ami, démontrera l'inanité de ses arguments.

Et même si, comme le dit PASTEUR, «l'hypothèse d'une génération spontanée est présentement chimérique», rien n'est encore gagné. Car si l'on finit par admettre que les microbes se reproduisent et se retrouvent en nombre dans les abcès, les septicémies puerpérales, les maladies infectieuses, comment peut-on démontrer de façon formelle qu'ils sont la cause, et non la conséquence, de l'infection ?

Jusqu'au bout, il y aura des irréductibles pour soutenir cette dernière thèse, tel le professeur **Michel PETER**, médecin de l'hôpital de la Charité, qui, en 1892, à propos du choléra, déclare :

«C'est l'organisme, et non le microbe, qui fait le pus, comme il fait la septicémie, comme il fait l'érysipèle, comme il fait le microbe !»

● Le 5 octobre 1880, PASTEUR annonce qu'il a trouvé un moyen pour protéger les poules du «**choléra des poules**» par des cultures de «virus» atténué. Cette communication va provoquer un incident unique dans les annales de l'Académie.

**Jules GUÉRIN**, 79 ans, sommité médicale reconnue, rédacteur en chef de la prestigieuse *Gazette Médicale de Paris*, commence par faire une déclaration haineuse : «Il n'y a plus de limites à ces glorifications officielles des découvertes passées, présentes et futures de Monsieur PASTEUR, etc.» PASTEUR réplique sur le même ton, refusant de répondre «à la curiosité indiscrète, intempestive et malsaine de Monsieur GUÉRIN...».

Jules GUÉRIN se précipite sur Pasteur. **Hippolyte LARREY**, fils du baron LARREY<sup>2</sup>, s'interpose à temps. La séance est levée.

Le lendemain, PASTEUR reçoit une demande en bonne et due forme de réparation par duel ! À cette époque, il est âgé de 58 ans et souffre d'une certaine faiblesse des membres du côté gauche, séquelle de l'hémiplégie survenue douze ans auparavant. Il présentera des semi-excuses et les deux adversaires s'en tiendront là. Mais on peut se demander quelles auraient été les conséquences pour la science et pour la médecine si PASTEUR avait été blessé ou tué dans un duel...

● La technique de protection par injections de cultures microbiennes atténuées fonctionne pour le choléra des poules. Peut-on l'appliquer à d'autres maladies ? Oui, et d'abord sur le **charbon**, qui décime le bétail.

En juin 1881, ce sera le triomphe de Pouilly-le-Fort. Dans cette petite localité près de Melun sont réunis moutons, vaches et chèvres, devant une foule de curieux et de journalistes. On vaccine la moitié du lot, puis on inocule à l'ensemble le germe du charbon. Les non vaccinés mourront, les vaccinés resteront en vie, à l'exception d'une brebis qui, malgré le vaccin, va mourir. L'autopsie montrera qu'elle était porteuse d'un fœtus macéré.

Les éleveurs se convertiront au virus charbonneux et, dès 1882, près de 400 à 1.000 animaux (ou plus) seront vaccinés. Mais à l'Académie, plusieurs restent sceptiques, et le cas de la brebis morte fournit un argument ultime aux détracteurs : «Cette brebis est morte du charbon... il vaudrait mieux l'avouer tout de suite» persifle **Gabriel COLIN**, professeur à l'école vétérinaire de Maisons-Alfort.

● Les vers à soie, les poules, les vaches, les moutons, les brebis, les chevaux, les chèvres, bientôt les porcs avec leur rouget, ne pourrait-on enfin songer à s'occuper des hommes ?

La **rage** est une maladie rare, mais horrible, et qui a l'avantage, si l'on peut dire, d'être à la fois humaine et animale. L'expérimentateur pourra donc l'étudier sur les chiens, les lapins, les singes avant d'appliquer ses découvertes à l'homme.

Contrairement aux autres maladies dont il s'est occupé jusque-là, PASTEUR ne parviendra jamais à cultiver le virus de la rage, ni même à le retrouver dans la salive ou le tissu nerveux. Ce ne sera qu'en 1903, huit ans après sa mort, qu'on pourra déceler les «corps de Negri», et en 1963 que les particules virales de la rage seront visualisées par microscopie électronique. Mais le mode de transmission par morsure démontre bien qu'il existe un agent pathogène analogue aux «germes» retrouvés dans bon nombre de maladies infectieuses.

Le 31 mai 1881, ayant repris en les modifiant les idées de **Pierre-Victor GALTIER**, précurseur d'un vaccin contre la rage des animaux, PASTEUR fait présenter par **Jules BÉCLARD** la méthode qu'il a découverte pour **inoculer la rage**, qui consiste à déposer la substance cérébrale au contact même du cerveau d'un animal sain, après trépanation de sa boîte crânienne.

<sup>2</sup> Dominique LARREY (1766-1842), chirurgien en chef de la Grande Armée.

Le 27 octobre 1885, PASTEUR expose le procédé, mis au point avec **Émile ROUX**, pour *prémunir contre la rage*, en utilisant des moelles rabiques de lapin contenues dans «des flacons dont l'air est entrete nu à l'état sec par des fragments de potasse...». Et dans la même communication, il détaille le cas de **Joseph MEISTER**, succès déjà diffusé au public par le Journal des débats.

Le 2 mars 1886, il annonce la vaccination du 350<sup>ème</sup> sujet mordu et conclut «qu'il y a lieu de créer un établissement vaccinal contre la rage». Le 16 mars 1886, l'Académie décide de participer pour 10.000 francs à la souscription pour l'Institut Pasteur.

Et pourtant de mauvais bruits circulent : des patients vaccinés seraient morts de la rage qu'ils n'auraient jamais contractée sans la vaccination. Ce serait cette vaccination qui leur aurait inoculé la maladie. **Michel PETER** organisera bientôt à travers le monde la collecte des cas suspects pour les présenter à l'Académie.

Il est certain que si notre actuel «principe de précaution» avait existé dans les siècles passés, PASTEUR et ses collaborateurs, ainsi que **JENNER** avant eux, auraient dû immédiatement arrêter de vacciner. Et même à leur époque, il est sans doute probable que les découvreurs du vaccin antirabique se seraient retrouvés devant les tribunaux, si la vérité sur le cas du petit **Jules ROUYER** avait été connue.

Le 8 octobre 1886, l'enfant, âgé de 12 ans, est mordu par un chien errant. On le vaccine<sup>3</sup>. Quelques semaines plus tard, un de ses camarades lui donne un coup de poing dans la région lombaire. Les jours suivants, il tombe malade, et il meurt le 26 novembre. Le père porte plainte, une autopsie est décidée. Ce sera le professeur **Paul BROUARDEL**, titulaire de la chaire de médecine légale, qui la réalisera, en présence de plusieurs médecins, dont **Georges CLEMENCEAU**.

**Émile ROUX** inoculera à des lapins des broyats du bulbe et du cerveau de l'enfant. Il déclarera officiellement que les lapins sont restés indemnes. Le 11 janvier 1887, **Paul BROUARDEL** présente à l'Académie les résultats de l'enquête. Selon lui, l'enfant est mort d'urémie, la vaccination n'y est pour rien. Seul **PETER**, désappointé d'avoir perdu là une occasion providentielle de démontrer les dangers du vaccin, émettra des doutes.

Ce sera bien des années plus tard qu'**Adrien LOIR** révélera que les lapins avaient bien contracté la rage, mais que **BROUARDEL**, en l'apprenant de la bouche d'**Émile ROUX**, avait décidé de le taire pour éviter «un recul de cinquante ans dans l'évolution de la science»<sup>4</sup>.

On continuera donc de vacciner avec succès contre la rage sans que PASTEUR ni ses collaborateurs soient inquiétés, et plus tard bien d'autres vaccinations seront mises au point par ses successeurs.

● Le 27 décembre 1892, PASTEUR vient d'avoir 70 ans, et on célèbre son jubilé. Tous ses détracteurs se sont tus, et l'Académie de médecine, par la voix de son président, ne tarit pas d'éloges à l'égard du savant.

Et pourtant de quelles attaques n'aura-t-il pas été la cible, pendant ces deux décennies où il y aura siégé !

Un des principaux reproches qu'il eut à subir, d'ailleurs, ne portait pas tant sur ses théories ou ses expériences que sur son absence de formation médicale, puisqu'il n'était pas médecin et n'avait même pas le droit de faire personnellement les injections vaccinales :

«Il (PASTEUR) fait trop bon marché des observations médicales sur des questions essentiellement médicales. Il me semble oublier que la médecine ne date pas d'hier et qu'elle a dû longtemps se passer du microscope et de la chimie, ce qui ne l'a pas empêchée de s'élever à un degré de perfection... Si, mieux préparé par des études spéciales, il avait lu tout ce qui avait été écrit...» déclare **Henri DEPAUL** en mai 1880.

«son excuse (de PASTEUR), c'est d'être un chimiste qui a voulu, inspiré par le désir d'être utile, réformer la médecine à laquelle il est absolument étranger...» affirme **Michel PETER** qui, en mars 1883, assènera l'argument suprême :

«... parmi les médecins qui siègent dans cette assemblée, vous n'avez trouvé que des contradicteurs, et par une singulière fortune tous ces médecins sont des Professeurs de la Faculté de Paris...».

PASTEUR avait bien conscience de cet handicap et, à plusieurs reprises, y faisait humblement allusion, comme s'il cherchait à amadouer ses adversaires :

«...je ne me dissimule pas que, sur le terrain médical, il est difficile de se soustraire entièrement à des préoccupations subjectives ; je n'oublie pas davantage que la médecine et la vétérinaire (sic) me sont étrangères...»

«...que je sois ignorant des choses médicales et vétérinaires, ne vous l'ai-je pas confessé bien souvent à cette place ?... mais lorsque cette déclaration d'ignorance et d'incompétence est faite par des membres de cette Académie... elle signifie que je parle de choses que j'ignore et que je me mêle de médecine quand je n'y suis pas autorisé».

«...je ne suis ni médecin ni vétérinaire... quand j'eus l'honneur d'être appelé à faire partie de cette assemblée, ma joie était de penser que j'allais m'instruire, auprès de vous, de choses que j'ignorais...».

Hélas, cette modestie, réelle ou feinte, n'aura eu aucune incidence sur la violence des attaques auxquelles il eut à faire face...

<sup>3</sup> NDLR : Hervé BOURHY, Unité de recherche et d'expertise "Dynamique des Lyssavirus et adaptation à l'hôte", précise : "On sait aujourd'hui que, dans les cas d'exposition plus graves, la vaccination antirabique n'est pas suffisante et qu'elle doit être associée à une sérothérapie, notion ignorée à l'époque de Louis PASTEUR".

<sup>4</sup> Patrice DEBRÉ : «Louis PASTEUR», pp. 482-484 Flammarion 1994.

● On a vu que, parmi les personnalités présentes à l'autopsie du petit ROUYER, figurait **Georges CLEMENCEAU**. Pourquoi, bien qu'il ne fit pas à l'époque partie de l'Académie de médecine, l'homme politique qu'il était déjà s'intéressait-il à la mort d'un enfant vacciné contre la rage ? Pourquoi les biographes le présentent-ils comme un «adversaire redoutable», un «farouche opposant» à PASTEUR ?

CLEMENCEAU, à l'inverse de PASTEUR, était médecin, descendant d'une longue lignée de médecins. Après avoir commencé ses études à Nantes, il les avait poursuivies à Paris, avait passé brillamment le concours de l'externat des Hôpitaux, mais n'avait réussi qu'à être interne provisoire à deux reprises. Il devait par la suite exercer la médecine de manière épisodique, en Vendée, puis après 1870, dans son dispensaire de Montmartre.

Il avait au moins deux raisons de s'opposer à PASTEUR.

Tout d'abord sa croyance en l'hétérogénéité. Sa thèse, qu'il passa le 13 mai 1865, à l'âge de 24 ans, intitulée «De la génération des éléments anatomiques», est un long (227 pages) plaidoyer en faveur de la génération spontanée, inspiré par **Charles ROBIN**, titulaire de la chaire d'histologie.

Ensuite son athéisme bien connu. PASTEUR de son côté était profondément croyant et sur ce point il était exclu que leurs opinions puissent jamais se rejoindre. Toutefois, il ne semble exister aucun témoignage, aucun texte exprimant l'inimitié de l'homme politique à l'encontre du savant. Il n'est pas même certain qu'ils se soient jamais rencontrés<sup>5</sup>.

En revanche, ce qui est certain, c'est que sur la fin de sa vie «le Tigre», le «Père la Victoire» s'était converti aux idées scientifiques, mais seulement scientifiques, de PASTEUR. Il aura même à ce sujet un entretien avec Émile ROUX le 27 mars 1924<sup>6</sup>.

Et si l'on veut une preuve supplémentaire, originale mais indéniable, de cette conversion tardive, on pourra la trouver en visitant la propriété de Vendée où il aimait se retirer.

Si, quittant la Roche-sur-Yon, vous prenez la départementale 21 en direction de Saint-Vincent-sur-Jard, vous n'aurez bientôt plus qu'à suivre les panneaux indiquant «maison de Georges CLEMENCEAU» pour parvenir, au lieu-dit Belébat, à «la Bicoque» une habitation d'allure assez commune, sans étage, construite toute en longueur sur un terrain plat, face à une mer qui découvre à marée basse de vastes étendues de varech. Cette maison, vous pourrez la visiter, et si vous en avez la chance, vous le ferez sous la conduite d'«Albert», un Antillais paternel à l'éloquence passionnée qui vous communiquera son enthousiasme et vous fera sentir la présence de CLEMENCEAU comme s'il était encore dans les murs. Parmi les différents objets ayant appartenu au grand homme, il vous montrera les statues en bronze de deux renards, grandeur nature, qui lui avaient été offertes par des coréens. L'un d'eux tient une pièce de monnaie dans sa gueule. CLEMENCEAU l'avait baptisé «Rothschild», la Fortune. L'autre tient dans sa gueule un parchemin. CLEMENCEAU l'avait baptisé «PASTEUR», la Science...

*Cet article a été rédigé d'après un récit intitulé «L'Orgueil», où les tribulations de PASTEUR à l'Académie de médecine sont développées sous la forme d'une thèse rédigée par une étudiante des années 20, personnage évidemment fictif. Si certains lecteurs du Bulletin des AEIP étaient intéressés par ce récit, il leur suffirait de s'adresser à l'auteur, par l'intermédiaire de la rédaction du Bulletin (ou en prenant directement contact avec lui : 33 rue Charles Corbeau, Evreux 27000, tél. 02 32 38 21 92), et celui-ci se ferait un plaisir de leur envoyer un exemplaire du manuscrit, sans engagement financier de leur part autre que le règlement des frais postaux après réception...*

*Pour cet article comme pour ce récit, qu'il me soit permis de remercier pour leurs conseils, Madame Annick PERROT ainsi que Patrice DEBRÉ dont le «Louis PASTEUR» constitue, à mes yeux, une des meilleures biographies du savant existant à ce jour, tant sur le plan historique et scientifique que littéraire.*

### IMPORTANT !

Des restrictions budgétaires nous contraignent à résilier l'abonnement téléphonique de notre ligne directe (01 43 27 72 37).

Désormais, il conviendra de composer le numéro 01 45 68 81 65 (téléphone et télécopie).

<sup>5</sup> Renseignements pris auprès de Monsieur Marcel WORMSER, Secrétaire Général de l'Association des Amis de Georges CLÉMENTEAU

<sup>6</sup> Jean-Baptiste DUROSELLE : «CLÉMENTEAU» p.60 Fayard 1988

## VIE DE L'ASSOCIATION

### I. ASSEMBLÉE GÉNÉRALE 2008

- Rappel -

Notre prochaine Assemblée générale se tiendra à **Lausanne (Suisse) du vendredi 3 au dimanche 5 octobre 2008** et sera complétée par un programme culturel : visites de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Terrasses de Lavaux, château de Chillon, Musée Olympique...

Enfin, nous honorerons la mémoire du **Docteur Alexandre YERSIN**, dont l'enfance et l'adolescence se sont déroulées à Morges, dans le Canton de Vaud, à proximité de

Lausanne ; nous évoquerons les temps forts de l'existence passionnante et de l'oeuvre immense de ce disciple de Louis PASTEUR et d'Emile ROUX. Aventurier de la bactériologie, Alexandre YERSIN démythifia la peste en découvrant son agent causal. Ce savant fut un humaniste qui consacra la majeure partie de sa vie au Vietnam où il repose. Il était, de son vivant déjà, une figure légendaire.

Retenez d'ores et déjà ces 3, 4 et 5 octobre 2008 pour rendre hommage à Alexandre YERSIN et pour apprécier les multiples attraits touristiques de Lausanne et de ses environs.

### II. VIE DES COMMISSIONS

#### A. ENTRAIDE

##### 1) Demande de matériel numérique informatique par les étudiants

La commission propose aux membres de l'AAEIP de faire don de matériel informatique en bon état et non obsolète dont ils n'auraient plus l'emploi.

Dans ce but, dès qu'un adhérent accepte d'offrir un ordinateur portable ou d'un appareil photo numérique (matériels les plus demandés), il peut envoyer les caractéristiques du matériel en question (Marque, modèle, année, spécificité) au secrétariat de l'AAEIP.

Lorsqu'un élève sollicitera l'AAEIP, le donateur sera contacté pour organiser le transfert du matériel.

##### 2) Bourse au logement

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

Toutes les offres et demandes sont disponibles soit par téléphone soit sur le site Internet de l'AAEIP.

#### B. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 27 mars 2008, nous avons le plaisir d'accueillir comme nouveaux membres de l'Association :

- Mme Rakia BOUBAKAR, pharmacien de nationalité nigérienne, cours "Sécurité transfusionnelle infectieuse" (2007),
- M. Jean-Marie DECAZES, docteur en médecine, cours Microbiologie systématique" (Bactériologie et Virologie), "Immunologie générale" et "Immunologie microbienne" (1979-1980),

- M. Mohamed DIABY, pharmacien, cours "Microbiologie systématique (Bactériologie et Virologie)", "Immunologie approfondie", "Mycologie médicale" (1986-1990),
- M. Alain DUBLANCHET, médecin, cours "Mycologie médicale" (1974),
- Mme Sophie GEORGIN-LAVIALLE, scientifique, cours "Immunologie approfondie" (2007-2008) et stage "Ecologie des systèmes vectoriels (1998),
- Mlle Céline GOMMET, vétérinaire, cours "Virologie fondamentale" (2007),
- Mlle Tina GRUOSSO, scientifique, cours "Biologie moléculaire de la cellule" (2008),
- Mme Nathalie HUMMEL, vétérinaire, cours "Bactériologie et Virologie systématiques" (1982-1983).

#### C. COMMUNICATION – APPEL À BONNES VOLONTÉS

Pour la troisième année, notre Association tiendra un stand aux prochaines **Journées internationales de Biologie (JIB)**, qui auront lieu du mercredi 5 au vendredi 7 novembre 2008 au CNIT de Paris – La Défense. Les organisateurs font appel aux bonnes volontés pour les aider à assurer la permanence sur le stand au cours de ces journées.

#### D. ACTIVITÉS CULTURELLES

##### 1) Visite des "deux Arches"

- La visite "**les deux Arches**", le **lundi 20 octobre 2008** :
- visite guidée de l'Arc de Triomphe qui bénéficie, depuis quelques mois, d'une restauration intérieure et d'une nouvelle scénographie,
  - déjeuner sur le toit de la grande Arche,
  - accès au toit par les ascenseurs panoramiques, vue sur l'axe historique de Paris (110 m de haut),
  - visite guidée culturelle de la grande Arche : parcours artistique (parmi les oeuvres du parvis : MIRO, CÉSAR...).

## 2) Compte rendu de la visite du château de Grosbois

Le 18 avril 2008, un groupe d'une vingtaine d'Anciens Elèves a visité le Centre d'Entraînement des Trotteurs de Grosbois (Boissy-Saint-Léger, Val-de-Marne). Cette visite a été proposée par le docteur BERNADAC qui fut, pendant une quinzaine d'années, vétérinaire épidémiologiste à la Fédération Nationale des Courses Françaises et participait au contrôle antidopage. Il était également chargé de la partie "Hygiène et Santé Animales" dans le cadre de la formation des entraîneurs à Grosbois.

Le Domaine de Grosbois s'étend sur plus de 400 hectares, autour du château. La propriété est sillonnée de 40 km d'allées cavalières passant à travers bois et prés, longeant pièces d'eau et ruisseaux. Nous avons pu apercevoir, fort bien intégrés au paysage, les logements des entraîneurs et du personnel, les écuries et découvrir le superbe manège, des "marcheurs", sortes de tapis roulants destinés à l'entraînement des chevaux, ainsi que la piste d'entraînement couverte (Photos 1, 2 et 3), le tout parfaitement entretenu. Le Centre d'entraînement accueille aussi une école de lads. Selon la période, il peut y avoir jusqu'à 1.400 chevaux sur le site. En basse saison, environ 400 chevaux séjournent dans la propriété.

est vérifiée, systématiquement, à partir de son document d'accompagnement (marque graphique et signalétique) et du "transpondeur" (ou puce électronique) implanté au tiers supérieur du côté gauche dans la masse musculaire de l'encolure et utilisé aux courses comme complément obligatoire d'identification, depuis janvier 2006. L'urine est répartie dans deux récipients, chacun d'eux portant, le numéro du kit utilisé. Les tubes de sang sont identifiés par des étiquettes ayant ce même numéro et introduits dans des sachets de sécurité portant, eux aussi, le numéro du kit. Le tout, accompagné du talon du procès-verbal de prélèvement est mis dans le kit qui est refermé et transféré sous couvert du froid au Laboratoire des Courses Hippiques. En cas de mise en évidence d'une substance prohibée, la 2<sup>ème</sup> partie de l'échantillon est envoyée à un laboratoire agréé (Afrique du Sud, Australie, Grande-Bretagne, Hong-Kong...) pour confirmation.

La matinée s'est poursuivie par un exposé du Dr BERNADAC sur les raisons et sur les modalités du contrôle antidopage prévues notamment par les codes des courses, sur la procédure à appliquer dans la réalisation des prélèvements sanguins et urinaires. En effet, la plus grande rigueur s'impose pour éviter toute contestation en cas de mise en évidence de substances prohibées, compte tenu notamment des sommes engagées qui peuvent être colossales dans des prix tel que celui du Prix d'Amérique pour le trot ou le prix de l'Arc de Triomphe pour le galop.

Après un agréable déjeuner au restaurant du centre, nous avons été accueillis par le Docteur Richard CORDE, l'un des vétérinaires associés de la clinique vétérinaire, qui peut aussi recevoir des cas référés et mettre ses installations à la disposition des confrères qui viennent consulter à Grosbois. Nous avons visité la clinique sous la conduite d'une charmante vétérinaire (ayant suivi ses études en Belgique). Elle nous a présenté notamment les chevaux en soins ou en instance d'intervention dans leurs boxes, un tapis roulant utilisé en physiologie sportive, le matériel utilisé, les salles d'opération, la partie "laboratoire de diagnostic".

Pour terminer la journée, un guide nous fit visiter le château de Grosbois, en pierres blanches et en briques, au milieu d'un grand parc et entouré de bois (Photo 5). Il fut construit en 1597 par Nicolas de HARLAY surintendant des finances d'Henri IV. Charles de VALOIS y ajouta deux ailes en 1616. Le domaine fut vendu à BARRAS comme bien national à la révolution. Il fut racheté en 1805 par le



Photo 1 : "Un marcheur", tapis roulant pour l'entraînement des chevaux  
(Coll. Sylviane GUESDON)

Photos 2 et 3 :  
La piste et le manège couverts  
(Coll. Sylviane GUESDON)

La matinée a commencé par des épreuves de qualification. Cette épreuve, obligatoire chez les trotteurs, est "un examen d'entrée" pour prétendre à courir (ou à "re-courir" en cas d'absence prolongée de la compétition) sur un hippodrome. Les chevaux doivent notamment réaliser un temps minimal sur une distance donnée ; leur comportement sur le champ de course est également étudié. Nous avons suivi quelques-unes de ces épreuves, assis au soleil sur des gradins de la tribune (Photo 4).

Nous avons assisté au prélèvement de l'urine (grâce au sifflement persuasif de l'assistante du vétérinaire !) des chevaux désignés pour subir le contrôle antidopage (un récipient jetable à usage unique est utilisé pour éviter toute contestation), généralement en présence de l'entraîneur. L'identité de chaque cheval



Photo 4 : Les épreuves de qualification  
(Coll. Sylviane GUESDON)

maréchal BERTHIER qui emplit le château de la présence napoléonienne. Nous avons particulièrement admiré le salon des huissiers, la magnifique bibliothèque de plus de 3.000 ouvrages, le salon des chasseurs (le domaine de Grosbois était réputé pour sa chasse), avec de très belles tapisseries et des tableaux intéressants. Le château et le parc ont été achetés en 1962 par la Société d'Encouragement à l'élevage du Cheval Français, qui entretient et met la propriété parfaitement en valeur.

Nous gardons un excellent souvenir de cette journée, fort bien organisée et qui aurait mérité un plus grand nombre de participants.

Andrée DEVILLECHABROLLE,  
Claude MARQUETTY et Michel BERNADAC



Photo 5 : Le château de Grosbois : façade et cour d'honneur  
(Coll. Sylviane GUESDON)

### III. ILS NOUS ONT QUITTÉS

- Monsieur **Jean BIDEAU**, Médecin (cours IP 1963), décédé en 2008,
- Monsieur **Cassian BON**, Normalien (stage IP 1969-1970), décédé le 20 mars 2008,
- Monsieur **Louis MAYDAT**, Médecin (cours IP 1957-1958), décédé le 22 février 2008,
- Madame **Yvonne PÉROL-VAUCHEZ**, Médecin (cours IP 1956, 1960 et 1967), décédée le 16 avril 2008,
- Professeur **Gabriel SEGRETAIN**, Ingénieur agronome (cours IP 1939), décédé le 13 mars 2008

● Hommage à Gabriel SEGRETAIN, Professeur honoraire à l'Institut Pasteur (Paris, France)

Né le 12 janvier 1913, Gabriel SEGRETAIN, ingénieur agronome, entre à l'Institut Pasteur en 1938 comme boursier de la Fondation Roux dans le service de Mycologie et Physiologie végétale. Il est licencié ès Sciences en 1942. Nommé assistant en 1941, puis chef de laboratoire en 1948, il devient chef du service de Mycologie et Physiologie végétale en 1960.

C'est Joseph MAGROU, alors chef du service, qui le forme à la recherche et l'oriente vers l'étude du virus de la mosaïque du tabac et du cancer des plantes. Puis, à la demande de Noël BERNARD, Gabriel SEGRETAIN se consacre à l'étude des champignons pathogènes de l'homme et des animaux. Expert de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour ces micro-organismes, il bénéficie alors d'une reconnaissance internationale et son unité pastorienne devient Centre OMS de référence. Ses travaux ont porté sur les Mycétomes, avec des études sur le terrain au Sénégal et en Mauritanie. Il décrit des agents pathogènes nouveaux de la classe des actinomycètes, et bien d'autres espèces. Il s'intéresse à un *Histoplasma* pathogène pour les singes d'Afrique. Il décrit une forme nouvelle d'*Aspergillus fumigatus*. Il étudie, identifie et nomme *Penicillium marneffeii*, l'agent d'une réticulose découvert par CAPPONI et SUREAU sur les rats de bambous au Viet-Nam. Ces deux derniers champignons sont reconnus maintenant comme des agents opportunistes, notamment au cours du sida chez les patients vivant en zones d'endémie ou y ayant voyagé.

Gabriel SEGRETAIN a créé l'enseignement de Mycologie médicale à l'Institut Pasteur en 1953 avec ses collaborateurs Edouard DROUHET et François MARIAT. Ce cours a été le véritable moteur du renouveau de la mycologie médicale, non seulement en France mais à travers le monde. Le Ministère de l'Education du Sud Est Asiatique a demandé à Gabriel SEGRETAIN d'enseigner la mycologie à Saigon au Vietnam en 1975 puis à Kuala Lumpur en Malaisie de 1978 à 1982.

Avec une trentaine de mycologues francophones, les "trois mousquetaires" Gabriel SEGRETAIN, Edouard DROUHET et François MARIAT décident, dès l'année 1953-1954, de constituer la Société française de Mycologie médicale dont l'existence légale est reconnue en 1956 et célébrée par une grande réunion à l'Institut Pasteur. Le professeur TRÉFOUËL, alors directeur de cette grande maison retrace, dans sa conférence inaugurale, l'intérêt que l'Institut Pasteur a toujours manifesté à l'égard de la mycologie médicale.

En 1953, au congrès de microbiologie de Rome, Gabriel SEGRETAIN envisage, avec son équipe, la fondation de la Société internationale de Mycologie humaine et animale (ISHAM). Cette société sera fondée en 1954, au congrès international de botanique. Gabriel SEGRETAIN est élu vice-président au départ puis il sera président de 1977 à 1981.

C'est en 1975 que le Professeur MONOD, prix Nobel, lui a remis les insignes de chevalier de la Légion d'honneur à titre scientifique. Gabriel SEGRETAIN était aussi chevalier de l'ordre national de la santé publique. De plus, il avait reçu la médaille d'or de la Société d'encouragement au progrès.

Grâce à ses qualités humaines, il avait su créer, dans son service, une équipe "très soudée" où la place et le travail de chacun étaient respectés. De multiples scientifiques internationaux y ont été accueillis pour étudier la mycologie, faisant aussi éclore des amitiés solides et durables.

Gabriel SEGRETAIN, professeur honoraire à l'Institut Pasteur, laisse le souvenir d'une forte personnalité toute dévouée à la science et à l'enseignement.

Gabriel SEGRETAIN est décédé le 13 mars 2008 à Meudon, après avoir pris sa retraite en 1981.

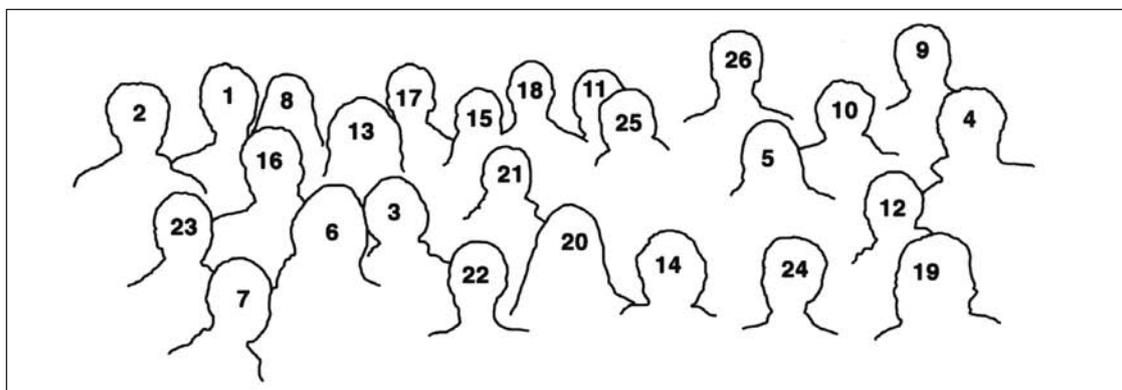
Que les familles éprouvées veuillent bien trouver ici l'expression de notre sympathie et nos sincères condoléances

## NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR

### I - ENSEIGNEMENT

#### A. RÉSULTATS DES COURS

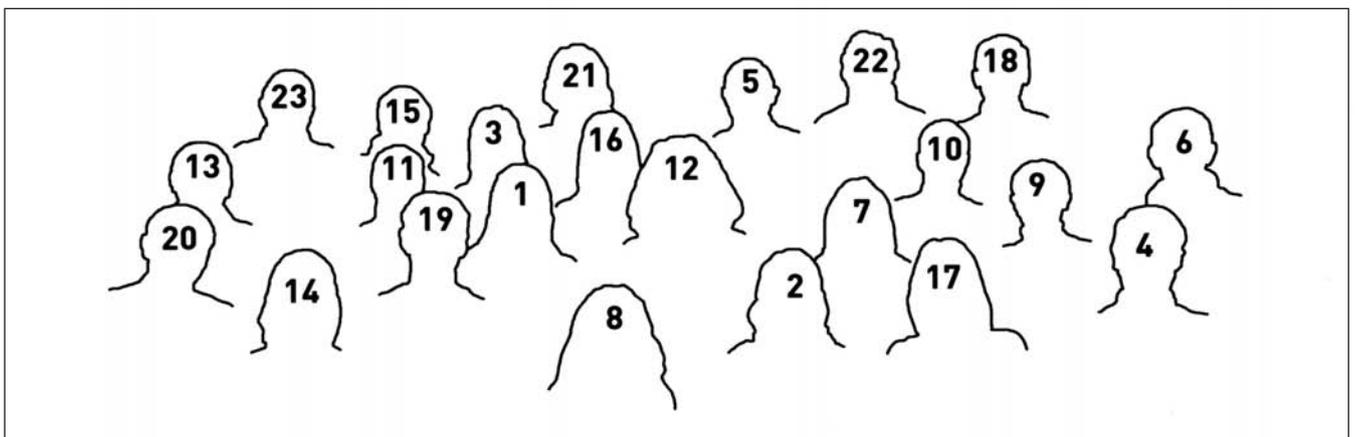
#### ■ LES ÉLÈVES DU COURS "ANALYSE DES GÉNOMES" ET LEURS ENSEIGNANTS - 8 JANVIER - 20 FÉVRIER 2007 -



- |                                |                                    |  |
|--------------------------------|------------------------------------|--|
| 1. M. BOUDET Antoine           | 10. M. GARNIER Thierry (I.P)       | 19. Mme ROCANCOURT Murielle (I.P)      |
| 2. M. CECCALDI Raphaël         | 11. M. GOUGIS Paul                 | 20. Mlle ROULIN Elise                  |
| 3. Mlle COUWEZ Constance       | 12. Mme HOLM Inge (I.P)            | 21. Mlle SANDRIN Fanny                 |
| 4. M. DEHOUX Pierre (I.P)      | 13. Mlle JMEL Haifa (Tunisie)      | 22. Mlle SILVE Aude                    |
| 5. Mme EIGLMEIER Karin (I.P)   | 14. Mme KALOGEROPOULOS Odile (I.P) | 23. Mme SKOURI MKANNEZ Ghada (Tunisie) |
| 6. Mme ELLEUCH Rayda (Tunisie) | 15. Mlle LAFFONT Sophie            | 24. Mme SPERLING Linda (CGM CNRS)      |
| 7. Mlle EZ-ZAKI Loubna         | 16. M. LANDIRES Ivan (Panama)      | 25. M. SUPPLY Philip (Belgique)        |
| 8. Mlle FLORENS Magali         | 17. M. LEGER Adrien                | 26. M. SZAFRANSKI Kamil (Pologne)      |
| 9. M. FRANGEUL Lionel (I.P)    | 18. M. PROAG Amsha (Ile Maurice)   |  |

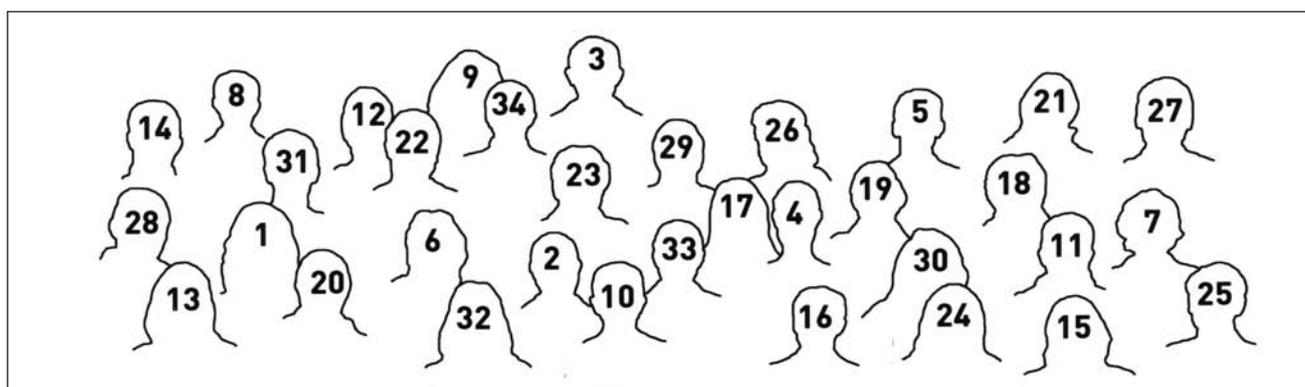
■ LES ÉLÈVES DU COURS "VIROLOGIE FONDAMENTALE"  
ET LEURS ENSEIGNANTS

- 3 SEPTEMBRE - 16 NOVEMBRE 2007 -



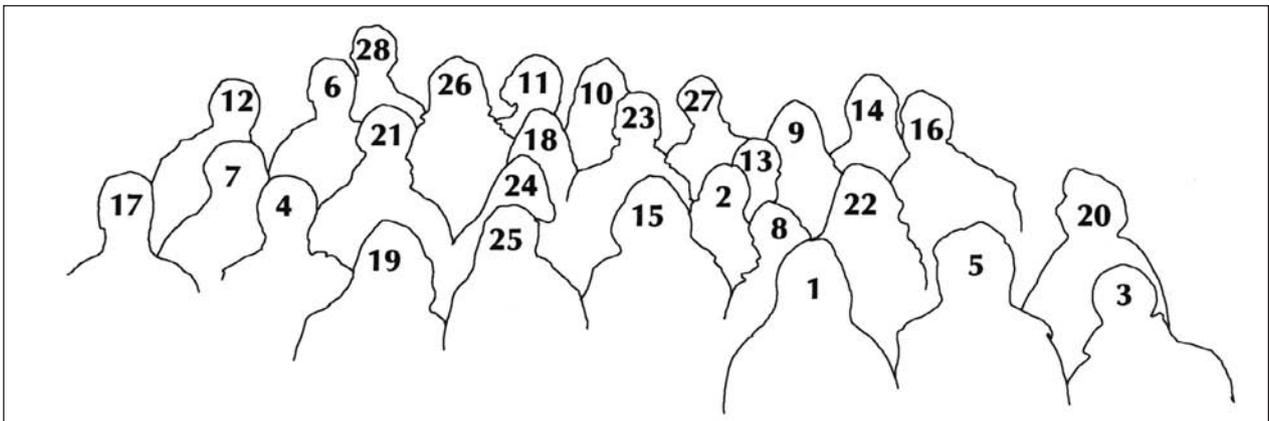
- |                                   |   |                                      |
|-----------------------------------|---|--------------------------------------|
| 1. Mlle BRISAC Cynthia            | 9. Mlle JUDITH Delphine                   | 17. Mlle SERRIS Alexandra            |
| 2. Mlle DESDOUITS Marion          | 10. Mlle MERCIER Mélanie                  | 18. M. SMITH Geoffrey (conférencier) |
| 3. Mlle DOUCERON Estelle          | 11. Mlle NAJI Fadwa (Maroc)               | 19. M. SOUQUE Philippe (I.P)         |
| 4. M. FLUSIN Olivier              | 12. Mlle NZOUNZA Patrycja (Pologne-Congo) | 20. M. TORDO Noël (I.P)              |
| 5. M. GARIN Daniel (conférencier) | 13. M. OURAHOU Rachid (Maroc)             | 21. Mme VAN DER WERF Sylvie (I.P)    |
| 6. M. GAUDIN Raphaël              | 14. Mme OZDEN Simona (I.P)                | 22. M. VARTANIAN Jean-Pierre (I.P)   |
| 7. Mlle GOMMET Céline             | 15. M. REDELSPERGER François              | 23. M. VIRELIZIER Jean-Louis (I.P)   |
| 8. Mlle JAUBERT Carole            | 16. Mlle SERRE Stéphanie                  |                                      |

■ LES ÉLÈVES DU COURS "MICROBIOLOGIE GÉNÉRALE"  
ET LEURS ENSEIGNANTS  
- 3 SEPTEMBRE - 19 NOVEMBRE 2007 -



- |                              |                                   |                                     |
|------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------------|
| 1. BIZARD Anna               | 12. GRALL Nathalie                | 23. MAZODIER Philippe [IP]          |
| 2. CHATEAU Alice             | 13. GUET-REUILLET Hélène          | 24. MENIF Basma (Tunisie)           |
| 3. CLEMENT Jean-Marie [IP]   | 14. GUTIERREZ Arnaud              | 25. MOUNIER Joëlle [IP]             |
| 4. DESOUTTER Anaïs           | 15. GUYET Aurélie [IP]            | 26. NUGUES Viviane [IP]             |
| 5. DUBOC Henri               | 16. KIREDJIAN Martine [IP]        | 27. PAILLER Jérémy                  |
| 6. DUFOUR Emilie             | 17. KUCCUK Gulistan               | 28. POSTIC Guillaume                |
| 7. ECOBICHON Chantal [IP]    | 18. LE BOUGUENEC Chantal [IP]     | 29. SANCHEZ Nicole [IP]             |
| 8. EL GHACHI Meriem [IP]     | 19. LEQUEUTRE Isabelle [IP]       | 30. SGHAIER Manel (Tunisie)         |
| 9. GOMINET Myriam [IP]       | 20. LOURDAULT Kristel             | 31. SOBRAL Daniel (France-portugal) |
| 10. GOMPERTS BONECA Ivo [IP] | 21. MARTINEZ-JEHANNE Vanessa [IP] | 32. VECKERLÉ Carole                 |
| 11. GOUIN Edith [IP]         | 22. MAURA Damien                  | 33. VONAESCH Pascale (Suisse)       |
|                              |                                   | 34. WAXIN Hervé [IP]                |

■ LES ÉLÈVES DU COURS "GÉNÉTIQUE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE"  
ET LEURS ENSEIGNANTS  
- 5 NOVEMBRE - 14 DÉCEMBRE 2007 -



- |  |  |  |
|--|--|--|
| 1. <b>ARCANGIOLI</b> Benoît [IP]                     | 10. <b>GUILLEM</b> Flavia  | 19. <b>MORLOT</b> Sandrine               |
| 2. <b>BENAJIBA</b> Lina (Maroc)                      | 11. <b>HAMON-BENAIS</b> Chantal* (Kretech Biotechnology - Amsterdam, Pays-Bas) | 20. <b>NUGUES</b> Viviane [IP]           |
| 3. <b>COULLIN</b> Philippe* (INSERM U.782 - Clamart) | 12. <b>JANG</b> Suk Min (Corée)  | 21. <b>PIAZZA</b> Aurèle                 |
| 4. <b>DING</b> Fangyuan (Chine)                      | 13. <b>KAHN</b> Hélène   | 22. <b>PINEAU</b> Sandra                 |
| 5. <b>FAIRHEAD</b> Cécile [IP]                       | 14. <b>KALTENBACH</b> Sophie   | 23. <b>PLANCHE</b> Vincent               |
| 6. <b>FAIVRE</b> Nathan                              | 15. <b>LANGLOIS de SEPTENVILLE</b> Anne  | 24. <b>REYMANN</b> Anne-Cécile           |
| 7. <b>FANG</b> Ming (Chine)                          | 16. <b>LINAY</b> Fabien  | 25. <b>SCHREURS</b> Ann Sofie (Belgique) |
| 8. <b>FRADIN</b> Mélanie                             | 17. <b>LLORENTE</b> Bertrand [IP]  | 26. <b>TECHER</b> Hervé                  |
| 9. <b>GUIBERT</b> Jessica                            | 18. <b>MAKHOLOUF</b> Mélanie (Liban)   | 27. <b>TOUHAMI</b> Sara (Maroc)          |
|  |  | 28. <b>WAXIN</b> Hervé [IP]              |

\* Enseignants

Absents sur la photo :

**ARNOULT** Nausica\* (CNRS - Institut Curie, Paris), **BERNHEIM** Alain\* (CNRS - Institut Gustave Roussy, Villejuif), **BOURGERON** Thomas [IP], **COURBET** Sylvain\* (CNRS - Institut Curie, Paris),  
**GUILLAUD-BATAILLE** Marine\* (Institut Cochin, Paris), **KOUNDIRIOUKOFF** Stéphane\* (CNRS - Institut Curie, Paris), **SCHURRA** Catherine [IP], **TOLEDO** Franck (CNRS - Institut Curie, Paris)

**B. INAUGURATION DU NOUVEAU CENTRE D'ENSEIGNEMENT ...  
ET APERÇU SUR LA FORMATION À L'INSTITUT PASTEUR**

Après plus de 20 ans dans le bâtiment Yersin, le Centre d'enseignement de l'Institut Pasteur a pris place dans le Pavillon Louis Martin de l'ancien Hôpital Pasteur qui a été totalement rénové pour satisfaire ses nouvelles fonctions.

L'inauguration du nouveau centre a eu lieu le 16 avril 2008, en présence de Bernard SAINT GIRONS, Directeur général de l'Enseignement supérieur au Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, et de nombreux responsables de l'enseignement à l'Institut Pasteur (Photo 1).



**Photo 1. Inauguration du Centre d'enseignement :** de gauche à droite : Bernard DUJON, Directeur général adjoint scientifique de l'Institut Pasteur, Alice DAUTRY, Directrice générale de l'Institut Pasteur, Isabelle SAINT GIRONS, Directeur de l'Enseignement et Bernard SAINT GIRONS, Directeur général de l'Enseignement supérieur au Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (Coll. Institut Pasteur).

Cette inauguration fut l'occasion pour le Professeur Alice DAUTRY, Directrice générale de l'Institut Pasteur, de rappeler toute l'importance de cet enseignement, son originalité et ses évolutions récentes.

L'enseignement est qualifié par Louis PASTEUR, dès 1888, comme l'une des missions fondamentales de l'Institut nouvellement créé. C'est ainsi que le tout premier "Cours de Microbie technique", dispensé par Emile ROUX, voit le jour en 1889. Suspendu en 1914, cet enseignement reprend en 1922 sous la responsabilité de René LEGROUX bientôt aidé par Julien DUMAS. C'est la période du "Grand Cours". À partir de 1950, il s'individualise en enseignements spécialisés dont le nombre va aller en croissant et qui vont, en 1971, se substituer au "Grand Cours".

En effet, l'Institut Pasteur est un lieu où les activités de recherche scientifique et d'enseignement ont toujours été intimement liées, l'enseignement évoluant constamment grâce à

la dynamique de la recherche scientifique. La transmission du savoir y est assurée au travers des cours du Centre d'enseignement mais également grâce à la formation par la recherche et au développement de formations dans les différents pays où l'Institut Pasteur est implanté.

**1. L'enseignement**

*a) Les cours de l'Institut Pasteur*

- La majorité des **23 cours** actuellement dispensés à l'IP est organisée autour de thèmes choisis en fonction de leur importance en santé publique ou des avancées conceptuelles et technologiques d'une discipline donnée.
- Conformément à la **tradition** pastoriennne, les cours associent des conférences de haut niveau et un enseignement expérimental faisant appel aux technologies les plus récentes.
- Les conférences sont assurées par près de **400 enseignants**, spécialistes français et internationaux de chaque discipline.
- **Diversité scientifique et géographique des élèves** : les cours, de niveau de 2<sup>ème</sup> année de Master<sup>1</sup> sont destinés aux diplômés des universités françaises, des centres hospitaliers universitaires et des grandes écoles, ainsi qu'aux étudiants étrangers de niveau équivalent, y compris les membres du réseau international.
- **Partenariat avec les universités**. Dans le cadre de la réforme "Licence, Master, Doctorat" de l'enseignement supérieur mise en place en 2004, 11 des 23 cours de l'Institut Pasteur sont accrédités comme unités d'enseignement de 2<sup>ème</sup> année du "Master Recherche" de différentes universités de la région parisienne (Paris 5, Paris 6, Paris 7, Paris 11, Versailles-Saint Quentin).

À côté de leur implication dans les Masters, les cours de l'Institut Pasteur sont reconnus comme Diplôme universitaire (DU) des universités Pierre et Marie Curie (Paris 6) et/ou Denis Diderot (Paris 7).

Enfin, certains cours sont structurés en modules d'écoles doctorales et peuvent s'intégrer, sous forme de "crédits", au plan de formation individuelle d'étudiants en thèse.

*b) Évolutions récentes*

- En 2002, mise en place de 2 nouveaux cours associés à des Masters : "Analyse des génomes" et "Développement et plasticité du système nerveux".
- Certains cours, comme "Bactériologie médicale" ou "Mycologie médicale", sont maintenant dispensés en collaboration avec les microbiologistes hospitalo-universitaires.
- En 2003, création de l' "**Ecole pasteurienne d'infectiologie**" (EPI), enseignement multidisciplinaire d' "infectiologie" constitué actuellement de 7 cours : "Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales", "Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque", "Epidémiologie et biostatistiques", "Génétique humaine et maladies infectieuses", "Sécurité sanitaire des aliments et analyse du risque", "Surveillance, alerte et investigation des épidémies" et "Vaccinologie" (2008).
- En 2006, création de l' "**Ecole Pasteur/CNAM de Santé publique**", pour laquelle les deux institutions agissent en complémentarité : le Conservatoire national des arts et métiers (CNAM) assure la gestion des systèmes de santé, l'économie

<sup>1</sup> Bac + 5, autrefois DEA.

de la santé, le droit de la santé, etc., et l'Institut Pasteur, un enseignement qui sera le prolongement de l' "Ecole pasteurienne d'infectiologie" (EPI)<sup>2</sup>.

## 2. La formation par la recherche

- Chaque année, plus de 80 étudiants de 2<sup>ème</sup> année de Master effectuent leur stage pratique dans des unités de recherche de l'Institut Pasteur. La majorité d'entre eux entreprend ensuite une thèse et **250 jeunes doctorants** sont ainsi présents sur le campus pour une durée de 3 à 4 ans. Un système de **tutorat** assure le suivi des doctorants en thèse, en accord avec les responsables des écoles doctorales.
- **Formation doctorale et Communauté européenne**
  - L'Institut Pasteur est reconnu site de formation d'un nouveau programme de doctorat financé par la Communauté européenne. Ce programme, intitulé INTRAPATH ("Early Stage Training in Infectious Diseases Involving Intracellular Pathogens"), met l'accent sur une approche interdisciplinaire de l'étude des maladies infectieuses d'origine bactérienne ou virale.
  - Des partenariats sont développés avec des institutions européennes. L'un d'entre eux a déjà été défini entre l'université Milano-Bicocca (Italie) et l'Institut Pasteur, via

une chaire Marie Curie attribuée à Paola RICCIARDI-CASTAGNOLI, Professeur d'Immunologie à la Faculté des Sciences de l'université de Milano-Bicocca. Le programme de doctorat concerne l'Immunorégulation lors des Réponses Précoces Antimicrobiennes.

## 3. Le Centre d'Enseignement en quelques chiffres

- **Nombre d'élèves en 2007** : 382, dont 129 étrangers de 45 nationalités.
- **Budget 2007 de l'enseignement** : 4 millions d'euros (frais de fonctionnement, frais de personnel et charges de structures). Les recettes "enseignement" sont apportées par la taxe d'apprentissage (environ 1 million d'euros/an).
- **Équipement** :
  - Le nouveau centre d'enseignement comporte :
    - 4 salles équipées de matériel de vidéo-projection et d'ordinateurs pour cours et conférences,
    - 3 salles de travaux pratiques et 2 pièces avec 12 postes à sécurité microbiologique (cultures cellulaires).

La Directrice générale conclut en soulignant l'importance du rayonnement de l'enseignement de l'Institut Pasteur, en France comme partout dans le monde.

## C. CALENDRIER DES COURS : ANNÉE UNIVERSITAIRE 2008-2009

Cours	Dates <sup>3</sup>	Date de clôture des inscriptions
Analyse de données avec Stata (EPI4) <i>Nouveau cours</i>	Sessions en français : 1 <sup>ère</sup> : 01 au 5/12/ 2008 2 <sup>ème</sup> : 8 au 12/12/2008 3 <sup>ème</sup> : 15 au 19/12/2008 --- Sessions en anglais : 1 <sup>ère</sup> : 6 au 10/04/2009 2 <sup>ème</sup> : 14 au 17/04/2009 3 <sup>ème</sup> : 20 au 24/04/2009	01/10/2008 --- 15/12/2008
Analyse des génomes	3/11 au 19/12/2008	15/06/2008
Arthropodes vecteurs et santé humaine (EPI)	Prochain cours en 2009-2010*	-
Bactériologie médicale	2/03 au 10/04/2009*	22/11/2008
Biochimie des protéines	12/01 au 13/02/2009	15/09/2008
Biologie moléculaire de la cellule ( <i>en anglais</i> )	12/01 au 13/02/2009	15/09/2008
Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque (EPI)	12/01 au 13/02/2009	22/09/2008
Création et gestion de bases de données / Microsoft Access et Epidata (EPI) - <i>Nouveau cours</i>	16 au 20/02/2009	01/11/2008
Développement et plasticité du système nerveux	15/09 au 17/10/2008	15/06/2008
Essais cliniques et maladies infectieuses et tropicales (EPI)	23/02 au 27/03/2009 -session préparatoire incluse-*	15/11/2008
Génétique cellulaire et moléculaire	3/11 au 16/12/2008	15/06/2008

<sup>2</sup> NDLR. Voir *Bull. Assoc. Anc. Elèves Institut Pasteur* 2006, vol. 48, n° 189, p. 199 et 2007, vol. 49, n° 191, p. 87.

<sup>3</sup> Examens inclus

<sup>4</sup> Ecole pasteurienne d'infectiologie

\* Enseignement dispensé une année sur deux.

Cours	Dates <sup>3</sup>	Date de clôture des inscriptions
Génétique humaine et maladies infectieuses (EPI)	25 au 29/05/2009	30/01/2009
Génétique de la souris	12/01 au 17/02/2009	15/09/2008
Immunologie approfondie	3/11/2008 au 9/01/2009	15/06/2008
Introduction à l'épidémiologie et aux biostatistiques et validation des tests diagnostiques (EPI) - <i>Nouveau cours</i>	23 au 27/02/2009	15/11/2008
Informatique en biologie	Non dispensé durant l'année universitaire 2008-2009	-
Microbiologie générale	01/09 au 17/11/2008	15/06/2008
Mycologie médicale	2/03 au 10/04/2009	15/11/2008
Outils moléculaires et épidémiologie de la tuberculose	15 au 29/04/2009	31/10/2008
Rôles multiples de l'ARN - <i>Nouveau cours</i>	16 au 27/02/2009	15/10/2008
Sécurité sanitaire des aliments et analyse de risque (EPI)	Prochain cours en 2009-2010*	-
Sécurité transfusionnelle infectieuse (EPI)	4 au 15/05/2009	15/01/2009
Surveillance, alerte et investigation des épidémies (EPI)	Prochain cours en 2009-2010*	-
Vaccinologie (EPI) ( <i>en anglais</i> )	2/03 au 3/04/2009	01/11/2008
Virologie fondamentale	01/09 au 14/11/2008	15/06/2008
Virologie systématique	Prochain cours en 2009-2010*	-

\* Enseignement dispensé une année sur deux.

## II. THÈSES SOUTENUES A L'INSTITUT PASTEUR

- du 14 mars au 27 mai 2008 -

Orateur	Titre de la thèse et date de la soutenance	Unité, laboratoire dans lequel la thèse a été soutenue	Département
BINESSE Johan	Etude de la plasticité génomique de <i>Vibrio splendidus</i> et identification de facteurs de virulence (14/03/2008)	Plasticité du génome bactérien	Génomés et génétique
LOBRY Camille	Etude des modifications post-traductionnelles de Bcl10 et de leurs effets sur l'activation de NF-kB induite par le récepteur des lymphocytes T (19/03/2008)	Signalisation moléculaire et activation cellulaire	Biologie cellulaire et infection
MARTI Fabio	Bases neurales du réflexe de fuite chez les téléostéens	Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques	Neuroscience
MUELLE Judith	<i>Neisseria meningitidis</i> : portage et statut immunitaire au décours d'une épidémie liée au sérotype W135 dans la ceinture africaine de la méningite et leur interprétation pour une stratégie préventive (14/05/2008)	Agence de médecine préventive	
PETIT Anne-Cécile	Stratégies cellulaires et construction de l'ectoderme de surface chez l'embryon de souris, une approche par combinaison de la méthode d'analyse clonale LacZ et d'une méthode d'induction temporelle du marquage cellulaire (20/03/2008)	Biologie moléculaire du développement	Biologie du développement
RAMEIX-WELTI Anne-Marie	Neuraminidase des virus influenza A : Sensibilité aux inhibiteurs et interactions avec <i>Neisseria meningitidis</i> (21/05/2008)	Génétique moléculaire des virus respiratoires	Virologie

### III. RECHERCHE

#### A. RÉÉVALUATION DE LA NEUROTOXICITÉ DU VENIN DE VIPERA ASPIS

Des équipes conjointes de l'Institut Pasteur<sup>5</sup> du Centre antipoison<sup>6</sup> de Marseille, de CIPHERGEN<sup>7</sup> et de l'INRA<sup>8</sup> ont montré que les venins de serpents sont des mélanges complexes dans lesquels agissent en synergie des enzymes et des toxines. Depuis 1992, des signes neurologiques ayant été observés chez des patients mordus par *Vipera aspis*, en Languedoc-Roussillon, Midi-Pyrénées, Alpes-Côte d'Azur, une approche pluridisciplinaire (épidémiologique, génétique, biochimique, immunochimique) a été envisagée afin d'analyser cette variation géographique intra-espèce du potentiel neurotoxique des envenimations par *Vipera aspis*.

Une corrélation a été démontrée entre l'expression des symptômes neurologiques chez les humains et l'intensité des réactions croisées des venins étudiés à l'aide des anticorps anti-ammodytine, laquelle est corrélée avec le taux de la neurotoxine pré-synaptique de *Vipera ammodytes ammodytes* qui contient trois isoformes de PLA2<sup>9</sup> (AtxA, AtxB, AtxC).

L'analyse de PLA2 au niveau du génome et du transcriptome, associée à l'épidémiologie permet aux auteurs de suggérer que l'activité neurotoxique observée serait due à l'hybridation (au niveau des Alpes sud italiennes durant la période glaciaire) de *Vipera aspis* avec *Vipera ammodytes*, espèce présente en Europe de l'Est. L'activité neurotoxique observée chez des serpents en Puy de Dôme serait d'origine différente (*Source : d'après PLoS ONE, November, Issue 11 e1194*).

#### B. L'HISTOIRE DES POPULATIONS DE PYGMÉES

##### ET D'AGRICULTEURS BANTOUS D'AFRIQUE CENTRALE

Des chercheurs du CNRS et de l'Institut Pasteur<sup>10</sup>, en collaboration avec une équipe pluridisciplinaire et internationale<sup>11</sup>, ont étudié l'histoire démographique et génétique des Pygmées et des agriculteurs bantous de l'Afrique centrale. Leur étude suggère que les deux groupes ont commencé à diverger à partir d'une population ancestrale commune, il n'y a pas plus de 70.000 ans (puisqu'ils sont restés isolés les uns des autres), avant d'échanger à nouveau des gènes, à partir d'il y a 40.000 ans, par l'intermédiaire de mariages de femmes pygmées avec des hommes agriculteurs. Une fois confirmés par d'autres

marqueurs génétiques indépendants, ces résultats serviront de base à l'étude de l'impact de la sédentarisation sur l'évolution du génome et en particulier sur la vulnérabilité ou la résistance à certains agents pathogènes. <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000021-008/presse/communiqués-de-presse/2008/l-histoire-des-populations-de-pygmees-et-d-agriculteurs-bantous-d-afrique-centrale>

#### C. SÉLECTION NATURELLE DANS LE GÉNOME HUMAIN : DE NOUVELLES PISTES POUR COMPRENDRE NOS PRÉDISPOSITIONS AUX MALADIES

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS publient dans *Nature Genetics*<sup>12</sup> une étude de génétique des populations humaines menée à l'échelle du génome. Elle a permis d'identifier un ensemble de plus de 580 gènes qui ont vraisemblablement contribué à la diversité morphologique des populations, et à leurs différences en terme de sensibilité aux maladies. Dans ce dernier domaine, le travail des chercheurs ouvre des pistes d'investigation importantes pour l'étude des gènes de prédisposition à différentes pathologies. <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000021-006/presse/communiqués-de-presse/2008/selection-naturelle-dans-le-genome-humain-de-nouvelles-pistes-pour-comprendre-nos-predispositions-aux-maladies>

#### D. MALADIE DU LÉGIONNAIRE : VERS DES TESTS DE DIAGNOSTIC RAPIDE

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et du CNRS, en collaboration avec le Centre National de Référence des Légionelles (Inserm) à Lyon, ont comparé le contenu génomique de dizaines de souches de la bactérie responsable de la "maladie du légionnaire". Leur étude, publiée dans *Genome Research*<sup>13</sup>, ouvre la voie à la mise au point de tests de diagnostic rapide, qui font aujourd'hui défaut pour la surveillance de l'environnement et donc pour une prévention efficace de la légionellose. Sites web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000021-009/presse/communiqués-de-presse/2008/maladie-du-legionnaire-vers-des-tests-de-diagnostic-rapide>

<sup>5</sup> Institut Pasteur : Unité des Venins : Elisabeth FERQUEL, Virginie JAN, Isabelle GUILLEMIN et Valérie CHOMET, Plate-forme d'Analyse et de Microséquençage des Protéines : Jacques D'ALAYER.

<sup>6</sup> Centre Antipoison, Hôpital Salvator, Marseille : Luc DE HARO.

<sup>7</sup> CIPHERGEN, Paris : Sabine JOURDAIN.

<sup>8</sup> INRA, Centre de Recherche de Theix : Alexandre TEYNIE.

<sup>9</sup> PLA2= phospholipase A2

<sup>10</sup> Laboratoire Hôtes, vecteurs et agents infectieux : biologie et dynamique, Equipe «Génétique Evolutive Humaine» (CNRS/Institut Pasteur) .

<sup>11</sup> Laboratoire Eco-anthropologie et ethnobiologie (CNRS/Muséum d'histoire naturelle) et Dynamique du langage (CNRS/Université Lyon 2), en collaboration avec les Universités de Barcelone, de Haifa, de St Jacques de Compostelle et de Yale, le Centre d'Etudes du Polymorphisme Humain (CEPH-Fondation Jean Dausset) à Paris et le CIRMF de Franceville.

<sup>12</sup> "Natural selection has driven population differentiation in modern humans", *Nature Genetics*, AOP 3 février 2008. Institut Pasteur : Luis B. BARREIRO, Guillaume LAVAL, Hélène QUACH, Etienne PATIN et Lluis QUINTANA-MURCI (CNRS URA 3012).

<sup>13</sup> "Multi-genome analysis identifies a worldwide distributed epidemic Legionella pneumophila clone that emerged within a highly diverse species": *Genome Research*, 6 février 2008.

• Institut Pasteur et CNRS URA 2171 : C. CAZALET, Y. GHAVI-HELM, F. KUNST, P. GLASER, C. BUCHRIESER,

• CNR des Légionelles, Faculté de médecine, Lyon : S. JARRAUD et J. ETIENNE

**E. CHIKUNGUNYA : ENFIN UN MODÈLE ANIMAL !**

Des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm<sup>14</sup> ont développé le premier modèle murin de l'infection au virus Chikungunya, capable de mimer les formes bénignes et les formes graves de la maladie. Ils ont ainsi déterminé quels tissus et cellules étaient touchés par le virus dans chacun de ces deux cas. Le développement d'un tel modèle animal constitue une avancée majeure, non seulement au plan physiopathologique, mais aussi parce qu'il permettra de tester de futurs vaccins et traitements contre la maladie. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000021-03i/presse/communiqués-de-presse/2008/chikungunya-enfin-un-modele-animal> (BIP 15/02/2008).

**F. CHIKUNGUNYA : LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT ÉTABLIE**

Grâce à une vaste étude prospective chez des femmes enceintes, par des cliniciens de l'Île de La Réunion<sup>15</sup> et des chercheurs de l'Institut Pasteur et de l'Inserm ont pour la première fois mis en évidence des cas de transmission materno-fœtale du virus du Chikungunya. Leurs observations montrent que celle-ci se fait préférentiellement quand les mères sont infectées peu avant le terme de leur grossesse, et que les nouveau-nés ont une probabilité accrue de développer des formes graves de la maladie. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000023-00B> (BIP 21/03/2008).

**G. LE PALUDISME AUGMENTERAIT LA TRANSMISSION MÈRE-ENFANT DU VIH**

Des chercheurs de l'Institut Pasteur publient dans *AIDS* une étude démontrant comment l'infection par le parasite du paludisme chez la femme enceinte pourrait augmenter le risque de transmission *in utero* du virus du sida à son enfant. Cette étude conforte les observations épidémiologiques et vient souligner l'importance de la prise en charge du paludisme chez les femmes séropositives. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000024-013> (BIP 21/03/2008).

**H. SHIGELLOSE : COMMENT LA BACTÉRIE NEUTRALISE NOS DÉFENSES IMMUNITAIRES**

Des chercheurs de l'Institut Pasteur<sup>16</sup> associés à l'Inserm viennent de découvrir comment *Shigella*, bactérie responsable d'une maladie inflammatoire aiguë de l'intestin, parvient à anéantir nos premières défenses immunitaires, pour survivre puis envahir la muqueuse. La compréhension de tels mécanismes ouvre des perspectives thérapeutiques intéressantes, non seulement pour le traitement de la shigellose mais aussi de l'ensemble des pathologies infectieuses de l'intestin. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000026-00f/> (BIP 24/04/2008).

**IV. INTERNATIONAL**

**AU CANADA, ALAIN FOURNIER, NOUVEAU DIRECTEUR DU CENTRE INRS-INSTITUT ARMAND FRAPPIER**

Alain FOURNIER a été nommé directeur du centre Institut national de la recherche scientifique (INRS)-Institut Armand Frappier le 29 janvier 2008. L'INRS-Institut Armand Frappier, une composante de l'INRS, est **un institut national canadien** de la province du Québec, qui a rejoint le Réseau International des Instituts Pasteur en novembre 2004. Chercheur national du Fonds de la recherche en santé du Québec, Alain FOURNIER a

également été professeur associé au Département de pharmacologie de l'Université de Montréal et à celui de l'Université de Sherbrooke. Depuis novembre 2006, il assume la direction québécoise du laboratoire international associé "Samuel de Champlain", dédié à la recherche sur la pharmacologie des peptides ayant des propriétés neuroprotectrices, mis en place par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et l'INRS. Site web : <http://www.iaf.inrs.ca/Francais/index.jsp> (BIP 29/02/2008).

<sup>14</sup> "A mouse model for Chikungunya: young age and inefficient type-I interferon signaling are risk factors for severe disease", *PLoS Pathogens*, 15 février 2008  
 • Institut Pasteur : Thérèse COUDERC, Olivier DISSON, Florence GUIVEL-BENHASSINE, Marc LECUIT et INSERM U818, Paris: Clémentine SCHILTE, Matthew L. ALBERT, Marc LECUIT, Nadège CAYET, Philippe DESPRÈS, Fernando ARENZANA-SEISDEDOS,  
 • CNRS URA 2578 et Faculté de Médecine de Créteil : Fabrice CHRÉTIEU  
 • INSERM, U841 : Brigitte MADLY,  
 • Saint-Pierre, La Réunion : Yasmina TOURET, Georges BARAU, Alain MICHAULT,  
 • CNR des Arbovirus, Institut Pasteur Lyon : Isabelle SCHUFFENECKER,  
 • Laboratoire de Microbiologie, Groupe Hospitalier Sud-Réunion, Saint-Pierre, Île de La Réunion : Alain MICHAULT  
 • Centre d'Infectiologie Necker-Pasteur : Marc LECUIT

<sup>15</sup> "Multidisciplinary Prospective Study of Mother-to-Child Chikungunya Virus Infections on the Island of La Réunion", *PLoS Medicine*, 18 mars 2008,  
 • Groupe hospitalier Sud-Réunion, Saint-Pierre, La Réunion : Patrick GÉRARDIN, Georges BARAU, Alain MICHAULT, Marc BINTNER, Hanitra RANDRIANAIVO, Ghassan CHOKER, Yann LENGLET, Yasmina TOURET, Anne BOUVERET, Philippe GRIVARD, Karin LE ROUX, Séverine BLANC & Pierre-Yves ROBILLARD  
 • CNR des Arbovirus, Institut Pasteur, Lyon : Isabelle SCHUFFENECKER,  
 • Microorganisms and Host Barriers Group, Institut Pasteur & Equipe Avenir Inserm U604 : Thérèse COUDERC, Marc LECUIT,  
 • Molecular Viral Pathogenesis Unit, Institut Pasteur & Inserm U819 : Fernando ARENZANA-SEISDEDOS,  
 • Necker-Pasteur Center for Infectious Diseases, Hôpital Necker-Enfants Malades : Marc LECUIT

<sup>16</sup> "Virulent *Shigella* subverts the host innate immune response through manipulation of antimicrobial peptide genes expression", *Journal of Experimental Medicine*, 21/04/2008  
 • Institut Pasteur : Brice SPERANDIO, Philippe J. SANSONETTI, Thierry PÉDRON et Béatrice REGNAULT,  
 • Washington University School of Medicine, St Louis, MO, USA : Jianhua GUO, Zhi ZHANG, Samuel L. STANLEY JR.

## V. NOMINATION

### NOMINATION DE JEAN-PAUL LATGE AU POSTE DE DIRECTEUR DE DÉPARTEMENT DE PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

Lors de sa séance du 17 avril 2008, le Conseil d'administration a nommé Jean-Paul LATGE, professeur à l'Institut

Pasteur, directeur du département de Parasitologie et de mycologie à compter du 1<sup>er</sup> mai 2008 et jusqu'au 4 avril 2010. Cette nomination fait suite au départ à la retraite de Jacques LOUIS le 30 avril 2008 (BIP 24/04/2008).

## VI. DISTINCTIONS : Des Pasteuriens à l'honneur

### A. LE PRIX LOUIS-JEANTET DE MÉDECINE 2008 ATTRIBUÉ À PASCALE COSSART AINSI QU'AU BIOCHIMISTE SUISSE JURG TSCHOPP

Ce Prix a été décerné à Mme P. COSSART, responsable de l'unité des Interactions Bactéries-cellules (Inserm U604, INRA USC2020) pour ses recherches pionnières sur les mécanismes de virulence de la bactérie *Listeria monocytogenes*, agent de la listériose. Ce prix récompense ainsi la découverte et la caractérisation des principaux facteurs de virulence de la bactérie, l'élucidation des stratégies utilisées par la bactérie pour entrer dans les cellules et s'y propager. Il récompense aussi les avancées de P. COSSART et de son groupe sur la compréhension des stratégies mises en oeuvre par *Listeria m.* pour traverser la barrière intestinale. Les travaux de Pascale COSSART ont établi de nouveaux concepts en biologie des infections ainsi qu'en biologie cellulaire, ouvrant la voie au développement de nouveaux outils thérapeutiques contre les maladies infectieuses (BIP 25/01/20008).

### B. GÉRARD EBERL REÇOIT LE 2<sup>ÈME</sup> PRIX DE LA "FONDATION SCHLUMBERGER POUR L'ÉDUCATION ET LA RECHERCHE"

Destiné à apporter un support financier à un jeune chercheur pour mener à bien un projet innovant de grande qualité, ce prix a été remis le 16 janvier 2008 à Gérard EBERL, responsable du groupe à 5 ans "Développement des tissus lymphoïdes", pour récompenser les recherches de l'équipe sur le développement des tissus lymphoïdes, l'homéostasie intestinale et l'inflammation (BIP 25/01/20008).

### C. LE CONSORTIUM EUROPÉEN VIRLIS COORDONNÉ PAR PASCALE COSSART RÉCOMPENSÉ PAR LE PRIX DESCARTES

Le Prix européen Descartes "Descartes Prize for translational Collaborative Research" récompense chaque année l'excellence d'équipes scientifiques internationales ayant travaillé ensemble sur un projet commun et concerne tous les domaines de la recherche. Parmi les trois projets scientifiques récompensés cette année figure le consortium VIRLIS, "Molecular and cellular basis of the virulence of the food borne pathogen *Listeria monocytogenes*" coordonné par Pascale COSSART (responsable de l'unité des Interactions bactéries-cellules) qui regroupe sept autres groupes dont celui de Carmen BUCHRIESER et Philippe GLASER. Site web : [http://ec.europa.eu/news/science/080312\\_1\\_en.htm](http://ec.europa.eu/news/science/080312_1_en.htm) (BIP 21/03/2008).

### D. PHILIPPE FAURE, LAURÉAT DU PRIX DE LA FONDATION GILBERT LAGRUE

La Fondation Gilbert Lagrue, sous l'égide de la Fondation de France, soutient la recherche sur la dépendance tabagique. Cette année, le prix a été remis à Philippe FAURE, unité postulante Neurobiologie intégrative des systèmes cholinergiques, au cours de la conférence intitulée "Actualité 2008 et perspectives de la recherche fondamentale et clinique sur la dépendance tabagique" qui s'est tenue le 21/03/2008 à l'Institut Pasteur. Ce prix récompense ses travaux sur les récepteurs du cerveau engagés dans les dépendances physiques et psychologiques mettant en avant des mécanismes que les médicaments de demain devront prendre en compte en agissant sur des sites d'actions peu explorés à ce jour (BIP 21/03/2008).

### E. BRIGITTE GICQUEL, LAURÉATE DU PRIX GEORGES, JACQUES ET ELIAS CANETTI

Brigitte GICQUEL, chef de l'unité de Génétique mycobactérienne, est lauréate du "prix Georges, Jacques et Elias Canetti" 2008. Ce prix a été créé en 2006, en hommage à Georges CANETTI, - spécialiste de la tuberculose qui mena sa carrière à l'Institut Pasteur -, pour récompenser des équipes de recherche de l'Institut travaillant sur cette maladie. D'un montant de 10.000 euros, il a été remis à l'occasion de la Journée Mondiale de la Tuberculose (24 mars). Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000024-011> (BIP 21/03/2008).

### F. SYLVAIN BRISSE, LAURÉAT DU PRIX DU JEUNE CHERCHEUR DE LA SOCIÉTÉ EUROPÉENNE DE MICROBIOLOGIE CLINIQUE ET MALADIES INFECTIEUSES (ESCMID)

À l'occasion du 18<sup>ème</sup> congrès européen de microbiologie clinique et maladies infectieuses (Barcelone, 2008), Sylvain BRISSE (plate-forme de Génotypage des pathogènes et santé publique -PF8-), a reçu le 20 avril 2008 le Prix du Jeune Chercheur de la Société Européenne de Microbiologie clinique et Maladies infectieuses, qui récompense ses travaux de recherche sur la phylogénie, l'évolution et le typage des micro-organismes pathogènes (BIP 18/04/2008).

### G. ORDRE DE LA LÉGION D'HONNEUR ET ORDRE DU MÉRITE

François AILLERET, Muriel ELIASZEWICZ, Vincent DEUBEL et Claude LECLERC ont été décorés de l'Ordre National de la Légion d'Honneur. François AILLERET a été promu au grade de Commandeur, Muriel ELIASZEWICZ, Vincent DEUBEL et Claude LECLERC ont été promus au grade de Chevalier.

Elisabeth CARNIEL a été décorée de l'Ordre National du Mérite (BIP 15/02/2008).

## VII. SPÉCIAL 120 ANS

## A. PUBLICATIONS

## 1. Magazine Pasteur Le Mag'

Le n° 4 du magazine trimestriel de l'Institut Pasteur *Pasteur Le Mag'* intitulé "UNE ÉPOPÉE, regards sur l'histoire pasteurienne", s'inscrit dans la célébration des 120 ans. Numéro de 132 pages, il présente en particulier les contributions majeures de Pasteuriens à la microbiologie, l'immunologie, la biologie moléculaire et les neurosciences. Ce numéro aborde également les deux guerres mondiales, les Prix Nobel et des exemples d'avancées diverses et, toujours sous un angle historique, l'enseignement, la santé publique, le Réseau international, ainsi que les applications de la recherche. → (feuilletpasteur@pasteur.fr) (BIP 25/01/20008).

2. Parution de la *Lettre de l'Institut Pasteur* (LIP) N°60

Ce trimestre, le magazine des donateurs de l'Institut Pasteur consacre son dossier à la recherche en cancérologie et met en lumière les axes majeurs développés à l'Institut dans ce domaine. → (eaubin@pasteur.fr) (BIP 21/03/2008).

## B. OPÉRATION "MAINS SALES - MAINS PROPRES"

Depuis le 15 janvier et jusqu'en juin 2008, l'Institut Pasteur met l'accent sur la transmission du savoir auprès du grand public, et plus de 90 bénévoles pasteurien interviendront jusqu'en juin dans les écoles primaires pour initier les enfants à l'hygiène et à la santé<sup>16</sup> (BIP 25/01/20008).

## C. JOURNÉES PORTES OUVERTES ET EXPOSITION PHOTOGRAPHIQUE

Les **journées portes ouvertes** se dérouleront sur le campus le **samedi 22 et le dimanche 23 novembre 2008**. Elles comprendront des visites de laboratoires, des rencontres avec les chercheurs, un forum des métiers de la science ou encore des visites du musée Pasteur. Elles verront également la mise en place d'expositions sur des thèmes variés comme les grands

chercheurs de l'Institut Pasteur au cours de ces 120 années d'existence, les maladies infectieuses, le réseau International des Instituts Pasteur et l'évolution architecturale des laboratoires. Enfin, les animateurs de ces journées proposeront des conférences scientifiques ainsi que des ateliers pratiques d'expérimentation.

## D. EXPOSITION PHOTOGRAPHIQUE "LE MONDE DU VIVANT"

La troisième exposition de photographies intitulée "Le Monde du Vivant" prendra place sur les grilles de l'Institut Pasteur de septembre à décembre 2008 et mettra en valeur de très belles photos de micro-organismes ou de cellules.

## E. COLLOQUE "L'HÉRITAGE DE METCHNIKOFF EN 2008"

Dans le cadre de ses 120 ans, l'Institut Pasteur met en place un programme exceptionnel de conférences et de colloques pour présenter les grandes découvertes qui ont marqué son histoire et celle de la science. Le premier colloque s'est tenu du 28 au 30 avril 2008. Intitulé "L'héritage de METCHNIKOFF en 2008", il a célébré le centenaire de l'attribution du prix Nobel de Physiologie et Médecine à Elie METCHNIKOFF. En effet, cent ans plus tard, l'héritage de METCHNIKOFF s'impose : la phagocytose est comprise aujourd'hui comme un des mécanismes de l'immunité innée. De même, il est désormais établi que les phagocytes jouent un rôle déterminant dans l'établissement de l'immunité acquise chez les organismes supérieurs et que les anticorps utilisent les cellules de l'immunité innée pour agir (BIP 29/02/2008).

À cette occasion, tous les Pasteuriens ont été invités à voir ou revoir une sélection des étonnantes séquences de microcinématographie réalisées par Jean COMANDON, qui filma les microbes et leurs interactions avec les cellules phagocytaires, le développement des plantes, ou les champignons strangulateurs de nématodes, depuis 1909 jusqu'à sa retraite de l'Institut Pasteur en 1966. Site web : [http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/metchnikoff\\_2008/](http://www.pasteur.fr/infosci/conf/sb/metchnikoff_2008/) (BIP 24/04/2008).

## VIII. INFORMATIONS

## A. LE CENTRE DE RESSOURCES BIOLOGIQUES DE L'INSTITUT PASTEUR (CRBIP) RÉNOVE SON SITE WEB

Le nouveau site web du Centre de ressources biologiques de l'Institut Pasteur (CRBIP) est en ligne à l'adresse <http://www.crbip.pasteur.fr> (BIP 25/01/20008).

## B. LE MINISTRE DE LA RECHERCHE DE TAÏWAN REÇU À L'INSTITUT PASTEUR

Le Ministre de la Recherche taïwanais, le Dr CHEN CHIEN-JEN (*Minister of National Science Council, Taiwan*) a été

reçu à l'Institut Pasteur le 12 février 2008 par Alice DAUTRY et Yves CHARPAK avec des scientifiques du campus impliqués dans des collaborations avec Taïwan : Michel CHIGNARD (U. Défense innée et inflammation), Antoine DANCHIN (U. Génétique des génomes bactériens), Philip AVNER (U. Génétique moléculaire murine), Nadia NAFFAKH (U. Génétique moléculaire des virus respiratoires) et Yu WE (U. recherche Oncogénèse et virologie moléculaire). Les discussions ont abordé les projets en cours, la participation d'étudiants taïwanais au cours de l'Institut Pasteur à Paris et au cours internationaux du Réseau international (*Pasteur Virology Course* à Hong-kong...), les projets conjoints franco-taïwanais et les possibilités de financement (BIP 15/02/2008).

<sup>16</sup> Cf. Bulletin n° 194, p. 33

## C. L'INSTITUT PASTEUR AU DEUXIÈME RANG DES SITES D'ACCUEIL DE CONFÉRENCES

L'Office du Tourisme et des Congrès de Paris recense depuis 2005 l'ensemble des congrès annuels se tenant à Paris et en Île-de-France. L'analyse de cette activité permet d'une part de conforter le dynamisme de ce secteur à Paris, et d'autre part d'en identifier les tendances.

Pour l'année 2006, 170 sites ont été identifiés comme lieux d'accueil de congrès. Parmi eux, les lieux scientifiques (hôpitaux, centres de recherche, universités...) sont particulièrement plébiscités et accueillent 1/3 des congrès. Les missions de recherche et d'enseignement de ces établissements sont en parfaite adéquation avec la vocation pédagogique des congrès, véritables sources de production intellectuelle, essentielle pour accompagner le développement de la médecine, des sciences et des techniques.

À ce titre, l'Institut Pasteur se place au second rang du nombre de congrès accueillis, après le Palais des Congrès de Paris (BIP 29/02/2008).

## D. AGENDA : LES RENDEZ-VOUS CARNOT

“Les Rendez-vous Carnot / R&D Network” est le premier salon de la recherche **dédié aux entreprises**. Il s'est tenu aux Palais des Congrès de Versailles les 19 et 20 mars 2008.

Destiné à favoriser le développement de la recherche partenariale, ce salon offre aux PME-PMI une occasion unique pour échanger autour de projets et besoins d'innovation avec les principaux acteurs de la recherche nationale. L'institut Carnot Pasteur Maladies Infectieuses a disposé de deux stands pour cette nouvelle édition des “Rendez-vous Carnot / R&D Network” regroupant près de 400 laboratoires nationaux. Les acteurs de soutien à la recherche (aide au financement, accompagnement, propriété intellectuelle) ont également été présents sur leurs stands ainsi qu'au travers des différentes tables rondes et conférences programmées. Pour en savoir plus : [www.rdv-carnot.com](http://www.rdv-carnot.com) (BIP 29/02/2008).

## E. INAUGURATION DU CENTRE D'IMMUNOLOGIE HUMAINE LE 9 AVRIL 2008

Le Centre d'immunologie humaine (CIH) de l'Institut Pasteur est un centre de recherche translationnelle dont l'objectif est de permettre à la fois d'appliquer à des situations cliniques des concepts développés dans des modèles expérimentaux et, à l'inverse, de traduire en modèles expérimentaux les questions soulevées par les maladies humaines.

Créée en novembre 2007, cette nouvelle plate-forme contribuera à une meilleure compréhension de la physiologie humaine et de la pathogenèse de la maladie. Les travaux menés au CIH porteront notamment sur l'immunologie et l'immunothérapie des cancers, l'immunité anti-infectieuse (relations hôtes/pathogènes), les maladies inflammatoires, auto-immunes et allergiques. Les premiers projets qui seront lancés concernent l'immunothérapie du cancer de la vessie, et différentes approches du VIH/sida. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000025-001> (BIP 4/04/2008).

## F. SIGNATURE D'UN ACCORD CADRE DE PARTENARIAT ENTRE L'INSTITUT PASTEUR ET L'UNIVERSITÉ PIERRE ET MARIE CURIE

Le 11 avril 2008, a eu lieu la signature d'un Accord Cadre de Partenariat entre l'Institut Pasteur et l'Université Pierre et Marie Curie (UPMC) en présence d'Alice DAUTRY, Directrice générale de l'Institut Pasteur et du Professeur Jean-Charles POMEROL, Président de l'UPMC (BIP 11/04/2008).

## G. STAPA : JOURNÉE JACQUES MONOD 14 MAI 2008

La 2<sup>ème</sup> journée Jacques Monod, organisée par la STAPA avait pour thème “La conscience : bases moléculaires et observations cliniques”. Deux éminentes personnalités du domaine des Neurosciences, Steven LAUREYS et Jean-Pierre CHANGEUX, ont présenté leurs travaux de recherche et parlé de leur expérience scientifique dans ce domaine. Ces interventions ont ouvert sur un débat entre les deux experts et les jeunes chercheurs aussi bien sur les sujets de recherche que sur les questions relatives à leur carrière et leur vie scientifique. Ces discussions se sont ensuite continuées autour d'un cocktail, auquel tous les participants étaient invités : [www.pasteur.fr/social/stapa](http://www.pasteur.fr/social/stapa) ou [stapa@pasteur.fr](mailto:stapa@pasteur.fr) (BIP 18/04/2008).

## H. STAPA : 6<sup>ème</sup> CONGRÈS DE L'ASSOCIATION 24 JUIN 2008

L'association StaPa qui représente les jeunes chercheurs de l'Institut Pasteur a tenu son congrès annuel le mardi 24 juin 2008 dans l'auditorium du CIS et les salles attenantes. Le Congrès StaPa est l'occasion pour les jeunes chercheurs de l'Institut Pasteur (étudiants en Master, doctorants et post-doctorants) de présenter leur travail à l'ensemble de la communauté pasteurienne. Les deux meilleures communications orales et les deux meilleurs posters sont récompensés par des prix (BIP 18/04/2008).

## MUSÉE PASTEUR

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

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

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

Tél. 01 45 68 82 82. Courriel : [a.perrot@pasteur.fr](mailto:a.perrot@pasteur.fr)

## IX. PASTEURDON

**DEUXIÈME ÉDITION DU PASTEURDON  
DU 20 AU 27 SEPTEMBRE 2008**

L'Institut Pasteur lancera du 20 au 27 septembre prochain la deuxième édition du Pasteurdon, opération d'appel aux dons menée en partenariat avec les grandes radios nationales. Cet événement vise à faire connaître le besoin en dons de l'Institut, centre de recherche biomédicale de renommée internationale. Des personnalités exprimeront leur soutien, des événements auront lieu à Paris et en province, et surtout de nombreuses émissions radiophoniques seront consacrées aux chercheurs de l'Institut Pasteur et à leurs avancées. Site web : <http://www.pasteur.fr/ip/easysite/go/03b-000024-0am/> (BIP 11/04/2008).

Cette année, le Pasteurdon sera également accompagné d'une publication mensuelle électronique informant de toutes les actualités rattachées à l'opération. Retrouvez toute l'information et les communiqués de presse relatifs au Pasteurdon sur le site dédié (BIP 11/04/2008).

**L'ÉCRIVAIN MARC LEVY SOUTIENT LE PASTEURDON SUR FRANCE 2**

Marc LEVY invité de l'émission "Thé ou café" sur France 2, diffusée le 18 mai. A cette occasion, son portrait a été réalisé avec une séquence dans le Laboratoire de Génomique virale et Vaccination, dirigé par Frédéric TANGY. Au cours de cet entretien, Marc LEVY a renouvelé son soutien à l'Institut Pasteur et notamment à la deuxième édition du Pasteurdon (BIP 24/04/2008).

## X. NÉCROLOGIE

La Direction de l'Institut Pasteur a la grande tristesse de faire part du décès de : Charles BABINET, Cassian BON, Jean-Philippe CARLIER, Gabriel SEGRETAIN et d'Élie WOLLMAN.

### ● MONSIEUR CHARLES BABINET

Né le 1<sup>er</sup> novembre 1939 à Jonzac (Charente-Maritime), il est décédé le 13 février 2008. Mis à part un séjour d'un an (octobre 1962-septembre 1963) dans le laboratoire du professeur J. HURWITZ, à la *New York University*, Charles BABINET a effectué toute sa carrière scientifique à l'Institut Pasteur. D'abord boursier de la D.G.R.S.T (octobre 1963-septembre 1964), puis Attaché de recherche-CNRS (octobre 1964-mars 1970), il travaillait dans l'unité de Génétique microbienne de l'Institut Pasteur, dirigée par le Professeur François JACOB, à l'étude de l'ARN-polymérase d'*Escherichia coli*. Après la soutenance d'une thèse de Doctorat d'Etat sur ce sujet, il fut recruté en avril 1970, comme chargé de recherche au CNRS. En 2006, au moment de son départ à la retraite, il était Directeur de recherche de 1<sup>re</sup> classe au CNRS et Professeur à l'Institut Pasteur.

À partir de 1971, suivant une nouvelle voie de recherche ouverte par le Professeur JACOB, Charles BABINET se lance dans l'étude des mécanismes fondamentaux qui régissent le développement de la souris dans les phases très précoces. Cette période de sa carrière se révélera très féconde et fera l'objet de plusieurs publications. Ensuite, grâce à la très grande maîtrise qu'il avait acquise dans la manipulation et la culture des embryons aux tout premiers stades du développement, Charles BABINET s'intéressa aux techniques de production d'organismes chimériques, puis à la transgénèse sous toutes ses formes. En 1986, il publiait les résultats d'une expérience de transgénèse par addition *in ovo*, réalisée avec un gène de fusion construit *in vitro* (H2k-hGH). Puis, dès le début des années 1990, il se consacre aux cellules souches embryonnaires (cellules ES) et se lance dans le développement des techniques de mutagenèse dirigée permettant la création de souris génétiquement modifiées, qui en un peu moins de vingt ans sont devenues indispensables dans pratiquement tous les domaines de la biologie.

Charles BABINET a dirigé, jusqu'à son départ à la retraite, l'unité de Biologie du développement, créée pour lui à l'Institut Pasteur en 1995, et l'URA 1960 CNRS/Pasteur de 1995 à 2000. Tous ceux qui ont eu la chance de collaborer ou simplement de converser avec Charles BABINET n'ont pas manqué de remarquer l'étendue considérable de ses connaissances (pas seulement scientifiques !), sa propension à s'intéresser aux problèmes scientifiques de toute nature, sa curiosité naturelle, sans oublier son extraordinaire dextérité de "gaucher" ; car Charles BABINET aimait la paillasse par-dessus tout. Il vivait dans le concret et le pragmatique et l'on ne pouvait que se féliciter de l'avoir consulté pour avoir son avis avant de se lancer dans un protocole expérimental.

Charles BABINET a formé de nombreux étudiants avec lesquels il a noué de solides liens d'amitié, car il s'intéressait beaucoup à la vie de ses collaborateurs, y compris hors du laboratoire. Il était d'ailleurs lui-même un exemple vivant par sa très grande rigueur, son altruisme, sa disponibilité, sa conscience professionnelle, et son ingéniosité. Mais il savait rire et être gai ou taquin lorsque l'occasion se présentait. Charles BABINET était très attaché à l'Institut Pasteur et a collaboré avec un très grand nombre de collègues dans les disciplines les plus diverses. Sa liste de publications est un bon reflet du scientifique qu'il fut car on y trouve une palette très variée de contributions, allant de la revue de haut niveau jusqu'à l'article de vulgarisation, en passant par quelques chapitres de méthodologie dans les manuels pour spécialistes. Charles BABINET a participé très activement aux cours et aux instances les plus importantes de l'Institut Pasteur (Assemblée, Commission de Classement, Conseil scientifique), et il portait toujours un grand soin à l'analyse des dossiers dont il avait la charge. Au cours de sa carrière, il reçut plusieurs prix scientifiques, notamment le grand prix Paul Doisteau-Emile Blutet de l'Académie des Sciences et, plus récemment, le cinquième prix spécial de *Transgenic Technology*, une reconnaissance suprême de ses pairs.

À l'initiative de ses collaborateurs et amis, une journée spéciale avait été organisée en septembre 2007 en son honneur, qui avait attiré un très grand nombre de participants de nombreux pays.

- **MONSIEUR GABRIEL SEGRETAIN**, Professeur honoraire à l'Institut Pasteur, est décédé le 13 mars 2008.

Voir notice nécrologique, chapitre Vie de l'AAEIP, p. 82.

- **MONSIEUR CASSIAN BON**, Directeur de recherche CNRS/MNHN

Né le 31 mars 1944 à Ban-Mée-Thuot au Vietnam, il est décédé le 20 mars 2008. Cassian BON, diplômé de l'École normale supérieure (1966), entre à l'Institut Pasteur en 1972 dans le laboratoire de France TAZIEFF-DEPIERRE, après avoir commencé sa carrière chez Georges COHEN à Gif-sur-Yvette sur l'étude de l'aspartokinase I-homoserine déshydrogénase I d'*Escherichia coli*.

Sous la direction de Jean-Pierre CHANGEUX, de 1973 à 1979, il étudie les neurotoxines de venin de serpent, étude qui fera l'objet de sa thèse de doctorat d'Etat, puis il rejoint l'unité de Pharmacologie cellulaire dirigée par B. VARGAFTIG. Attaché de recherche au CNRS (1970), chargé de recherche (1979) puis directeur de recherche au CNRS (DR2 en 1987) et DR1 en 1995), il est nommé directeur de l'unité des Venins (1990) et chef de laboratoire à l'Institut Pasteur (1991). Il a participé à l'administration de la recherche comme membre de la commission de classement (1993-1994), directeur du département de Physiopathologie de 1994 à 1997 et membre du Conseil scientifique de l'Institut Pasteur (1995-1999) et de celui de l'Institut Pasteur d'Iran (1998-2004). Il était président de la Société française pour l'étude des toxines depuis l'an 2000 et membre de plusieurs autres sociétés savantes comme la Société française de Biochimie et de Biologie moléculaire, l'Association française des pharmacologistes, la société des neurosciences, l'association franco-chinoise pour la recherche scientifique et technique, l' "European neuroscience association", l' "International society of toxinology", l' "International Society of thrombosis and haemostasis", "The Mediterranean league against thromboembolic diseases". Expert de l'OMS, Cassian BON a acquis une réputation internationale dans le domaine des venins et des envenimations par morsure de serpents et piqûres de scorpion. Son travail sur le mécanisme d'action des neurotoxines, comme la crotoxine et sur les protéines de venin actives sur l'hémostase ont donné lieu à de nombreuses publications avec des applications pratiques potentielles pour le traitement et la prévention des thromboses. Il a également contribué à l'édition de plusieurs ouvrages concernant les serpents, les venins, les envenimations et les intoxications.

Il a su transmettre le savoir acquis (direction de 14 thèses, organisation de colloques internationaux...). Il a joué un rôle de consultant et de coordinateur dans le réseau des Instituts Pasteur. Il a établi de nombreuses collaborations à l'étranger. En 2005, Cassian BON a rejoint le Muséum national d'Histoire naturelle où il y a contribué très activement aux enseignements. Cassian BON, Directeur de recherche au CNRS et au MNHN, laisse le souvenir d'un scientifique dédié à la toxinologie et qui a fait école.

- **MONSIEUR JEAN-PHILIPPE CARLIER**, Ingénieur 3 à l'Institut Pasteur,

Né le 3 octobre 1946 à Bois-Colombes, il est décédé le 24 mars 2008. Jean-Philippe CARLIER, diplômé du CNAM (1970-1972) et de l'École pratique des hautes études, entre à l'Institut Pasteur en 1964 en qualité de Technicien. Il a été promu Ingénieur 1 en 1988 dans l'unité des Anaérobies puis Ingénieur 3 en 2004 dans l'unité de Recherche et d'expertise Bactéries anaérobies et Toxines.

Il a débuté ses travaux sous la direction de A.R. PRÉVOT, un des pionniers de la bactériologie anaérobie dans le monde, et a perpétué et développé le savoir-faire et les compétences dans ce domaine. En 1997, Jean-Philippe CARLIER a été nommé responsable adjoint du Centre national de référence (CNR) des bactéries anaérobies et du botulisme avec la responsabilité de la bactériologie anaérobie et de l'encadrement de trois techniciennes. Sa mission était d'assurer l'identification des souches bactériennes adressées au CNR, l'actualisation des connaissances en matière de taxonomie et d'identification bactérienne. De plus, Jean-Philippe CARLIER menait des travaux de recherche en taxonomie des bactéries anaérobies par caractérisation phénotypique, séquençage des gènes d'ARN ribosomal 16 S et d'autres gènes. Il a notamment développé les méthodes de chromatographie phase gazeuse, de spectrométrie de masse et spectrométrie infra-rouge pour l'identification des bactéries anaérobies. Le CNR était fréquemment sollicité pour des souches médicales, industrielles ou agro-alimentaires (flore des fromages et bien sûr conserves). Ceci lui a permis de caractériser de nouveaux genres et espèces nouvelles de bactéries anaérobies d'intérêt médical ainsi que des espèces nouvelles thermophiles capables de se développer dans des conserves ou des laits fermentés, non-pathogènes pour l'animal mais peu souhaitables dans l'industrie alimentaire. Ces travaux d'identification d'environ 130 espèces bactériennes ont donné lieu à des publications. Il a été sollicité pour la rédaction de quatre chapitres dans le "Bergey's manual of determinative bacteriology". Il a assuré des cours et des travaux pratiques dans le cadre du cours de Bactériologie systématique puis de Bactériologie médicale de l'Institut Pasteur.

Jean-Philippe CARLIER laisse le souvenir d'un ingénieur avec une expertise unique en France dans le domaine très vaste des bactéries anaérobies : il avait comme volonté de transmettre ses compétences de façon à ce que l'expertise ne soit pas perdue. Ses avis et conseils en bactériologie anaérobie étaient appréciés par ses correspondants du secteur médical ou industriel.

- **MONSIEUR ÉLIE WOLLMAN**, Sous-directeur honoraire de l'Institut Pasteur, Professeur honoraire à l'Institut Pasteur,

Une notice nécrologique sera publiée dans le prochain numéro du bulletin.

La Direction et le Personnel de l'Institut Pasteur présentent aux familles, l'expression de leurs condoléances attristées.

## TRIBUNE LIBRE

ARTICLE SUR LA RÉSISTANCE À L'INSTITUT PASTEUR : ACTION DU DOCTEUR MICHEL FAGUET  
(Bulletin AAEIP n° 192, p. 118)

## A. Lettre du Docteur Jacqueline PRUNET adressée à la rédaction

J'ai été très intéressée par l'article de Monsieur CHEVASSUS-AU-LOUIS dans votre bulletin de septembre, puis par la note de Monsieur VILLEMEN dans votre dernier bulletin de mars 2008. J'ai constaté un oubli regrettable : la participation à la Résistance du Docteur Michel FAGUET, un contemporain de Monsieur NITTI. Il fut d'abord le convoyeur des stocks français d'eau lourde *via* l'Angleterre en juin 1940 ; puis dans un réseau anglais de résistance sur notre territoire le participant régulier d'informations importantes. Ceci en dissimulant précautionneusement ses activités. Si bien qu'il fut convoqué à la Libération par le comité de Résistance de Monsieur LWOFF. Heureusement, tout fut réglé par un coup de téléphone et les excuses de Monsieur LWOFF. Il fut honoré de la Légion d'Honneur par Monsieur TRÉFOUËL sans publicité. Son fils n'a pas jugé nécessaire d'appeler l'attention sur cet oubli, car il était mécontent de l'attitude de la Direction sur les travaux de son père. Je désire vous faire part du patriotisme d'un membre de notre Institut dans les moments difficiles qu'il a vécus. Je laisse à votre initiative la publication de cet oubli...

## B. Réponse de Monsieur Nicolas CHEVASSUS-AU-LOUIS

Lorsque la guerre éclate, le Dr Michel FAGUET, né en 1905, est chef du laboratoire de physico-chimie biologique du centre anti-cancéreux de l'Hôtel-Dieu. Mobilisé, il est affecté au CNRS et détaché comme chargé de mission auprès de la Présidence du Conseil<sup>1</sup>. C'est donc vraisemblablement dans le cadre de ces fonctions qu'il a été amené, comme nous l'apprend madame PRUNET, à participer à l'exfiltration des stocks français d'eau lourde vers le Royaume-Uni décidée par Frédéric JOLIOT et le ministre de l'Armement, Raoul DAUTRY. C'est une information intéressante car son nom n'a jamais été cité dans les travaux historiques sur cette question<sup>2</sup>. Démobilisé après la défaite française, Michel FAGUET reprend ensuite ses fonctions hospitalières. En novembre 1941, sur proposition de Jacques TRÉFOUËL, le Conseil d'Administration de l'Institut Pasteur décide de l'envoyer en "*mission en Allemagne*" pour se former à l'utilisation d'un microscope électronique que l'Institut envisage de commander à la firme Siemens, puis de le recruter à l'issue de cette mission<sup>3</sup>. Michel FAGUET est en effet ingénieur docteur, ce qui lui donne les qualifications nécessaires pour cette tâche technique. Pour des raisons que j'ignore, cette mission semble avoir été annulée, mais Michel FAGUET intègre néanmoins les cadres scientifiques de l'Institut Pasteur. Il travaille principalement en collaboration avec Federico NITTI, avec qui il met au point pendant l'Occupation un microphotomètre capable de mesurer les paramètres de la croissance bactérienne. L'application de cette invention à l'étude de l'influence de la pénicilline sur la croissance bactérienne sera le sujet de deux publications cosignées de NITTI et FAGUET dans les *Annales de l'Institut Pasteur* en 1944. Il est donc clair que les deux hommes se connaissaient bien. Madame PRUNET mentionne enfin dans sa lettre le fait que Michel FAGUET travaillait pour un réseau anglais de résistance. C'est une information importante et nouvelle, dont le bureau Résistance et Seconde Guerre mondiale des archives militaires du fort de Vincennes, qui ne possède pas de dossier au nom de Michel FAGUET, n'a pas conservé trace.

<sup>1</sup> *Curriculum Vitae* du Dr Michel FAGUET, s.d., AIP TRF DS/38

<sup>2</sup> Michel PINAULT, *Frédéric JOLIOT, la science et la société - un itinéraire de la physique nucléaire à la politique nucléaire (1900-1958)*, thèse de l'Université Paris 1 soutenue en 1999 ; Spencer WEART, *La grande aventure des atomistes français*, Fayard, 1980

<sup>3</sup> Procès verbal du CA du 28 novembre 1941, AIP CA REG 3

## INFORMATIONS

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

-----Septembre 2008-----

□ 7 - 12 septembre à Rotterdam (Pays-Bas)

**16th International Pathogenic Neisseria Conference**

→ Courriel : info@congresscare.com ; Site web : www.ipnc2008.org (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 3, 2007)

□ 8 - 9 septembre à Marseille

**XIV<sup>èmes</sup> Actualités du Pharo - Intoxications & envenimations tropicales**

→ Tél. 04 91 15 01 22/86, téléc. 04 91 15 01 46 ; courriel : com@imtssa.fr - Site Internet : www.actu-pharo.com

□ 10 -13 septembre à Londres (Grande-Bretagne)

**Brucellosis 2008 International Research Conference**

→ Courriel : brucellosis2008@vla.defra.gsi.gov.uk Site web : www.defra.gov.uk / corporate / vla /aboutus-bruce2008.htm (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 3, 2007)

□ 10 -13 septembre à l'Institut Pasteur

**Infectious Diseases of the Nervous System: pathogenesis and worldwide impact**

→ Monique DUBOIS-DALCQ - Site web : http://pasteur.fr/worldneu-roinfections2008 (in english)

□ 14 - 17 septembre à Vilamoura (Portugal)

**The 3<sup>rd</sup> European Influenza Conference**

→ Conference Secretariat : Medicongress, Kloosterstratt 5, 9960 Assenede, Belgique. Tél. 32 9 344 39 59, téléc. 32 9 344 40 10 ; courriel : congresses@medicongress.com Site web : www.eswi.org (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 3, 2007)

□ 17 - 20 septembre à Alghero (Italie)

**5<sup>th</sup> Recombinant Protein Production Meeting**

→ E.G.R. BERARDI, Lab. di Genetica Microbica, DiSA, Univ. Politecnica della Marche, via Breccia Bianche, Ancona, 60131, Italie. Tél. 39 071 220 49 22, téléc. 39 071 220 49 88 ; courriel : berardi@univpm.it (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 3, 2007)

□ 23 - 24 septembre à Zadar (Croatie)

**Adenoviruses - Basic Biology to Gene Therapy**

→ A. AMBROVIC-RISTOV, Laboratory for Genotoxic Agents, Division of Molecular Biology, Rudjer Boskovic Institute, Bijenicka 54, Zagreb, 1000, Croatie. Tél. 385 1 457 12 40, téléc. 385 1 456 11 77 ; courriel : andrea@irb.hr (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 3, 2007)

□ 26 - 27 septembre à Leipzig (Allemagne)

**ISC International Conference on New Views on Clostridium difficile infections**

→ Site web : www.fesci.net (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23, 3, 2008)

□ 30 septembre - 1<sup>er</sup> octobre à Brest

**Journées du Réseau de Mycologie**

→ SFM, 191 rue de Vaugirard, 75015 Paris. Tél. 01 45 66 77 46 / 79 44, téléc. 01 45 67 46 98 ; courriel : sfm4@wanadoo.fr site web : www.sfm.asso.fr (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 3, 2007)

-----Octobre 2008-----

□ 5 - 8 octobre à Villars sur Ollon (Suisse)

**ESCMID / FEMS Conference on Clostridia: from old Diseases to New Threats - Basic Science Meets Infectious Diseases**

→ Site web : www.escmid.org (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 4, 2007)

□ 6 - 11 octobre à Messina (Italie)

**14<sup>th</sup> International Biodeterioration and biodegradation Symposium (IBBS-14)**

→ C. URZI, Dpt of Microbiological, Genetic and Molecular Sciences, University of Messina, Salita Sperone 31, Messina, 98166, Italie. Tél. 39 090 676 51 96, téléc. 39 090 392 733 ; courriel : urziel@unime.it (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 3, 2007)

□ 14 - 15 octobre à Lyon

**SympoStaph. Colloque sur les Staphylocoques**

→ helene.meugnier@chu-lyon.fr

□ 17 octobre à Josselin (Rennes), France

**Journées du groupe d'histoire et d'épistémologie de la SFM.**

→ SFM, 191 rue de Vaugirard, 75015 Paris. Tél. 01 45 66 77 46 / 79 44 ; téléc. 01 45 67 46 98 ; courriel : sfm4@wanadoo.fr ; Site web : www.sfm.asso.fr (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23, 3, 2008)

-----Novembre 2008-----

□ 8 - 11 novembre à Istanbul (Turquie)

**ECC9 : 9<sup>th</sup> European Congress of Chemotherapy and Infection et MCC16 : 16<sup>th</sup> Mediterranean Congress of Chemotherapy**

→ Site web : www.ecc9-mcc16.org (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23, 3, 2008)

□ 14 novembre à Paris

**51<sup>èmes</sup> Journée de l'Hôpital Claude Bernard : Virulence et résistance bactérienne aux antibiotiques : conséquences cliniques et thérapeutiques**

→ Vivactis Plus, 17 rue Jean Daudin, 75015 Paris. Tél. 01 43 37 68 00, téléc. 01 43 37 65 03 ; courriel : vivactis@vivactisplus.com - Site web : claudebernard2008.com (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23, 3, 2008)

□ 19 novembre à Paris

**17<sup>ème</sup> Conférence de Consensus en thérapie infectieuse : Prise en charge des méningites bactériennes aiguës communautaires (à l'exclusion du Nouveau-né).**

→ Vivactis Plus, 17 rue Jean Daudin, 75715 Paris. Tél. 01 43 37 97 52, téléc. 01 43 37 65 03 ; courriel : catherine.teytot@vivactisplus.com (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 4, 2007)

□ 23 - 27 novembre à Paris

**Congrès annuel de la SFI : From Immunodeficiency to hypersensitivity**

→ SFI, 191 rue de Vaugirard, 75015 Paris. Tél. 01 45 66 85 97, téléc. 01 45 67 46 98 ; courriel : sfi75@orange.fr (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 23, 3, 2008)

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

## II. FORMATION ET ENSEIGNEMENT

### ● INSTITUT PASTEUR DE LILLE

#### - Techniques d'analyse -

□ 14 - 16 octobre 2008 : **Biologie moléculaire : application à la microbiologie et aux OGM**

□ 2 - 3 décembre 2008 : Le point sur les principaux micro-organismes pathogènes : *Bacillus*, *Escherichia coli* entérohémorragiques et *Yersinia* (module 2)

□ 4 - 5 décembre 2008 : Le point sur les principaux micro-organismes pathogènes : *Campylobacter*, *Vibrio* et *Shigella* (module 4)

□ 11 - 12 décembre 2008 : Contrôler l'air et les surfaces

#### - Hygiène et sécurité sanitaire -

□ 8 décembre 2008 : Nouvelle réglementation relative à l'hygiène des aliments. Le Paquet Hygiène

□ 21 - 24 octobre 2008 : Le risque aviaire : préparation à la pandémie

□ 9 - 11 décembre 2008 : Hygiène et sécurité alimentaire (2) : la méthode HACCP

#### - Technologies de pointe -

□ 17 - 21 novembre 2008 : Microscopie à champ proche (formation initiale)

→ 1, rue du Professeur Calmette, BP 245, 59019 Lille Cedex. Tél. 03 20 43 86 72 / 89 21 ; téléc. 03 20 43 89 26 ; courriel : formation.scientifique@pasteur-lille.fr (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 3, 2007)

### ● UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR, STRASBOURG

#### - Microbiologie, Biologie et Biotechnologies -

□ 6 - 10 octobre 2008 : Production de protéines biologiquement actives : systèmes procaryotes et eucaryotes

□ 10 - 12 décembre 2008 : Initiation aux méthodes modernes de la biologie

#### - Environnement et sécurité -

□ 12 - 13 juin 2008 : Gestion et évaluation des risques chimiques

□ 13 - 17 septembre 2008 : Procédés de traitement des eaux de consommation

#### - Techniques d'analyse -

□ 15 - 17 octobre 2008 : Fondements de la spectrométrie infrarouge

□ 12 - 14 novembre 2008 : Initiation à l'identification bactérienne

□ 9 - 12 décembre 2008 : Spectrométrie de masse de peptides et protéines : Electrospray et MALDI

→ Département d'Education permanente, 21 rue du Maréchal Lefèbvre, 67100 Strasbourg. Tél. et téléc. : 03 90 24 49 20 (*Bull. Soc. Fr. Microbiol.*, 22, 3, 2007)

### ● CNRS FORMATION

□ 13 - 15 octobre à Gif-sur-Yvette : L'ARN : cible et outil pour la régulation des gènes

Assurance qualité dans les laboratoires d'analyse et d'essai (stage à la carte) :

→ CNRS, Bâtiment 31, avenue de la Terrasse, 91198 Gif-sur-Yvette Cedex. Tél. 01 69 82 44 89 ; site web : [www.cnrs.gif.fr/cnrsformation](http://www.cnrs.gif.fr/cnrsformation)

### ● ATELIERS DE FORMATION DE L'INSERM

□ 2 - 3 octobre 2008 à Evry/Limoges/Orléans (Le point sur) ; Novembre/décembre 2008 (Maîtrise technique) : Mutagenèse chimique *in vivo* et *in vitro* chez la souris : récents progrès et applications pour la recherche de séries phénotypiques ou alléliques à haut débit

□ 16 - 17 octobre à Orléans (Le point sur...) ; 19 - 21 novembre 2008 (Maîtrise technique) : Les récepteurs TLR : de la recherche à la médecine

□ 20 - 21 octobre 2008 à Grenoble/Lyon/Marseille/Orsay/Tours (Le point sur...) ; Octobre/novembre 2008 (Maîtrise technique) : Imagerie du petit animal : méthodes d'imagerie médicale pour l'exploration anatomique, fonctionnelle et moléculaire *in vivo*.

→ Ateliers de formation INSERM, 101 rue de Tolbiac, 75654 Paris Cedex 13. Tél. 01 44 23 62 03, téléc. 01 44 23 62 93 ; courriel : [ateliers@tolbiac.inserm.fr](mailto:ateliers@tolbiac.inserm.fr)

## III. DIVERS

Le 8 octobre 2008, JOBVITAE organise le salon "La plate-forme de l'emploi", réservé aux métiers de la santé, du paramédical et des services afférents.

→ Imediacom. Catherine LEGRAND. 111 bis rue de Courcelles, 75007 Paris. Tél. 01 44 40 05 65, téléc. 01 44 40 06 64 ; courriel : [imediacom@wanadoo.fr](mailto:imediacom@wanadoo.fr)

## LIVRES

### NOS LECTURES

#### ❑ BALTA - Aventurier de la Peste -

Professeur Marcel BALTAZARD (1908-1971)

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

“Aventurier recrute compagnons décidés pour expédition lointaine”. Cette annonce humoristique, où Marcel BALTAZARD se traite d'aventurier, est peut-être à la source du sous-titre de l'ouvrage *Balta, Aventurier de la peste* de Jean MAINBOURG. L'aventure, certes, le lecteur la vivra. Mais “Balta” est un homme réfléchi, tenace et désintéressé. Ce n'est pas d'argent, ni d'honneurs personnels qu'il se soucie, mais de représenter dignement à l'étranger l'Institut Pasteur, et la France.

Avec cette biographie nous voyageons beaucoup, en Iran principalement. La couleur locale ne manque pas : voyez comment on livrait l'eau aux habitants de Téhéran, et aussi la scène du marchand de poux ! Il faut construire un Institut Pasteur, même si l'eau n'arrive pas et si les briques s'en vont ! Il faut le construire ; il faudra le diriger, le rendre utile au pays d'accueil. Nous voyons quelle ingéniosité Balta déploie pour piéger les rongeurs sauvages, et pour élever les puces infectées. Et c'est de la peste qu'il s'agit ! Un collaborateur de Balta note “en prenant bien soin qu'aucune puce ne me saute dessus”.

Balta se mesure à d'autres fléaux, en particulier à la rage transmise à l'homme par les loups. L'auteur rapporte ce commentaire : “la part capitale prise par BALTAZARD dans la mise au point de la technique moderne de la prophylaxie antirabique par la méthode combinée de l'immunsérum et du traitement vaccinal” fait que “le nom de Marcel BALTAZARD” mérite de figurer parmi ceux des bienfaiteurs de l'humanité.

La correspondance de Balta révèle un homme de caractère. Ses protestations auprès d'autorités diverses sont énergiques et fort bien argumentées. A un directeur de l'Institut Pasteur à Paris : “vous n'avez jamais vécu hors métropole, monsieur ; vous vous devriez donc de faire confiance à ceux qui, y ayant vécu comme moi depuis trente ans...”. Et “j'ai toujours cru bien faire en ne vous montrant jamais que le visage de l'optimisme et de la confiance ; je souffre qu'il apparaisse comme celui de la confiance en soi”.

Le livre consacré à la vie de Balta rappellera à ceux qui ont travaillé à l'Institut Pasteur les noms des membres du Département d'Ecologie des Agents Pathogènes et de leurs Vecteurs. Et si des jeunes gens veulent bien en avancer suffisamment la lecture, ils y trouveront peut-être leur vocation. YERSIN -découvreur du bacille de la peste- cité par l'auteur : “Ce n'est pas une vie que de ne pas bouger”. Et cette entrée accélérée dans la carrière : “apprendre en six mois de stage à

l'Institut Pasteur la bactériologie, les puces, le piégeage des rongeurs... et l'écologie particulière du Sahara”. Il reste assurément des espèces bactériennes et virales menaçantes, leurs hôtes sauvages inconnus, l'espoir de futurs “safaris”.

Alain KAYSER

#### ❑ DES MICROBES OU DES HOMMES -

Qui va l'emporter ?

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

Comment ne pas être admiratif devant le récent ouvrage de Maxime SCHWARTZ et François RODHAIN qui associe avec bonheur les microbes au sens large et les vecteurs indispensables à la transmission de plusieurs maladies infectieuses ? A la question posée par le titre : *Des microbes ou des hommes, qui va l'emporter ?*, on aurait répondu, il n'y a pas tellement longtemps, l'homme, bien sûr. Les grands progrès de la médecine après la guerre de 1914 étaient porteurs d'un immense espoir : les nouveaux antipaludéens relayant la quinine, le BCG, les vaccins contre les maladies de l'enfance, les sulfamides, etc. La guerre de 1939 à 1945 n'a pas empêché la découverte de la pénicilline et du DDT. A la terrible frappe de la poliomyélite a répondu rapidement la préparation de vaccins efficaces. Tout semblait réussir.

Mais en 1970, le vent a tourné si l'on peut dire. La résistance aux antibiotiques s'est aggravée malgré leur nombre accru et malgré une meilleure connaissance de leur action. Les vecteurs ont commencé à se jouer des insecticides. Dans de vastes zones géographiques le paludisme à *Plasmodium falciparum* est devenu insensible à la si commode chloroquine. Et, surtout, on a vu surgir de nouvelles maladies, baptisée émergentes, dont les fièvres hémorragiques terriblement contagieuses. Enfin, le drame de l'extension inexorable du sida. Si le SRAS a été plutôt bien maîtrisé, une grande incertitude demeure sur la menace de la grippe aviaire et de la maladie de la vache folle. A l'euphorie a succédé une inquiétude justifiée et on peut véritablement s'interroger sur l'issue de la lutte entre les microbes et l'homme. Déjà, Jared DIAMOND<sup>1</sup> avait placé sur le même plan les microbes, les fusils, et l'acier dans l'installation de l'homme sur de nouveaux espaces. Dans cette période décourageante, notons cependant un point positif, symbolique et spectaculaire : l'éradication de la variole en 1980.

Un des intérêts majeurs du livre de Maxime SCHWARTZ et François RODHAIN se trouve dans l'association de deux disciplines rarement réunies : la microbiologie fondamentale s'appuyant sur la biologie moléculaire, et l'entomologie médicale avec ses formes modernes de lutte contre les vecteurs. Si l'on devine facilement lequel des deux auteurs a écrit tel ou tel chapitre, cela ne nuit en rien à l'unité de l'ouvrage.

<sup>1</sup> Jared DIAMOND - *Guns, germs and steel*.

La première partie est essentiellement historique. À côté de PASTEUR, les grands noms de la lutte contre les maladies infectieuses sont là : KOCH, EHRLICH, BEHRING, MANSON, ROSS, LISTER, FINLAY, etc. La deuxième partie fait en somme l'état des lieux. Les auteurs y passent en revue les immenses progrès de la bactériologie et de la virologie. Le rôle capital des animaux comme réservoir de virus et transmission des zoonoses est souligné. Ils détaillent les progrès de l'hygiène, et de la lutte contre les vecteurs. Ils mettent en avant le rôle des vaccins et des antibiotiques. Ils montrent enfin pourquoi la coopération internationale est nécessaire. C'est dans la troisième partie que sourd l'inquiétude. En plus des maladies émergentes et du sida, il nous faut affronter la nouveauté des prions, les répercussions du changement climatique, les dangers de l'urbanisation et de la multiplication des voyages, Et voici qu'a surgi une toute nouvelle menace : le bioterrorisme. Alors que faire ? On voit

dans la quatrième partie comment orienter une recherche plus efficace portant, par exemple, sur le séquençage des gènes, sur de nouvelles formes de vaccins, sur certaines manipulations génétiques. A la diabolique révolte des microbes et de leurs associés, on doit opposer de nouvelles stratégies. Même si celles-ci sont loin d'être évidentes, gardons espoir.

Tout cela est écrit dans une langue limpide, facile et agréable. Le ton reste léger malgré l'aridité de certains sujets. Les microbiologistes dévoreront ce livre, tout médecin y trouvera de l'intérêt et je pense qu'aucun scientifique ne peut rester indifférent devant ce vaste tableau d'une épopée passionnante et en pleine évolution. Quant aux pasteuriens, ils retrouveront avec émotion l'esprit d'une école issue de l'Institut Pasteur auquel Maxime SCHWARTZ et François RODHAIN sont évidemment très attachés.

Maurice HUET

## PARUTIONS RÉCENTES

### ❑ LES COMBATS DE LA VIE. MIEUX QUE GUERIR, PREVENIR

Luc MONTAGNIER. Ed. JC Lattes. Code ISBN 978-2-7096-2739-9. 18 euros.

### ❑ BACTERIOLOGISTE DES HOPITAUX MILITAIRES -

De la formation à l'Algérie en guerre  
André THABAUT\*. Ed. L'Harmattan, ISBN 978-2-296-04266-7. 12 euros.

### ❑ The Comprehensive Sourcebook of BACTERIAL PROTEIN TOXINS

3<sup>rd</sup> édition. Ed. by Joseph E. ALOUF & Michel R. POPOFF. Academic Press/Elsevier. ISBN-13:978-0-12-088445-2 - ISBN-10:0-12-088445-3. 2006, 11046 pages.

### ❑ VIRUS ÉMERGENTS - Vers de nouvelles pandémies ?

Claude CHASTEL\*. Préface du Professeur François DENIS\* de l'Académie de médecine. Ed. Vuibert-ADAPT-SNES, 2006. 316 pages.

### ❑ LA GRIPPE EN FACE

Pr. Yves BUISSON\*, Dr Elisabeth NICAND et Pr. Pierre SALIOU\*, avec la participation de 19 autres. Préface du Pr. Didier HOUSSEIN, Délégué interministériel à la lutte contre la grippe aviaire. Directeur général de la Santé.

Ed. Xavier Montauban Edition scientifique et technique (2007). Code ISBN 2-914990-03-0. Prix TTC 49 euros (CD-ROM offert). Ouvrage disponible en librairie.

### ❑ GLOBAL MAPPING OF INFECTIOUS DISEASES. METHODS, EXAMPLES AND EMERGING APPLICATIONS

Edited by S.I. HAY, A.J. GRAHAM, D.J. ROGERS.  
La cartographie des maladies infectieuses et le perfectionnement des méthodes utilisant les images et le positionnement

satellitaire apportent des outils désormais indispensables et font même naître de nouvelles disciplines. Cet ouvrage fait le point sur les techniques les plus modernes et sur leur apport dans l'épidémiologie et la surveillance du paludisme, des arboviroses et des helminthiases. Un DVD accompagne le livre. Il contient notamment la collection des images de satellites météorologiques qui ont été utilisées pour ce travail.

### ❑ LES NANOPARTICULES. UN ENJEU MAJEUR POUR LA SANTÉ AU TRAVAIL ?

Sous la direction de Benoît HERVÉ-BAZIN (INRS).  
Ed. EDP Sciences. - ISBN : 978-2-86883-995-4. 704 pages. 54 euros.

### ❑ LES EAUX CONTINENTALES (2006)

*Institut de France - Académie des sciences, sous la direction de Ghislain de MARSILLY.*

Ed. EDP sciences ; ISBN 2-868836863-4 ; 59 € ; 328 pages.

### ❑ LA MICROBIOLOGIE, DE SES ORIGINES AUX MALADIES ÉMERGENTES

Jean-Pierre DEDET\*. Préface de Luc MONTAGNIER.  
Ed. Dunod, ISBN 978-2-10-050806-8. Janvier 2007.

### ❑ MINIMUM COMPETENCE IN MEDICAL ENGLISH

P.E. COLLE, A. DEPIERRE, J. HAY, J. HIBBERT ET J. UPJOHN  
Coll. EDP - ISBN 2-86883-935-5, 35 euros.

### ❑ LA MAÎTRISE DES MALADIES INFECTIEUSES -

Un défi de santé publique, une ambition médico-scientifique

Sous la direction de Gérard ORTH\* et de Philippe SANSONETTI. Ed. EDP Sciences. ISBN : 2-86883-888-X., 2006, 59 euros TTC.

\* Membre de notre Association

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

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

### ----- CONSEILLERS ÉLUS ET CONSEILLERS 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  
**Catherine de SAINT-SARGET**, Scientifique
- Secrétaires généraux :  
**Alain CHIPPAUX**, Docteur en médecine  
Pr. **Philippe LAGRANGE**, Docteur en médecine  
assistés de **Jean-Claude KRZYWKOWSKI**, Pharmacien
- Archivistes : **Alain CHIPPAUX**  
**Jean-Claude KRZYWKOWSKI**

#### B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

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

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

#### C) AUTRES CONSEILLERS

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

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

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

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

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

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

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

## BIENFAITEURS

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

## ADRESSE ET SECRÉTARIAT

**AAEIP**, Institut Pasteur, 25 rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15  
Tél. et télécopie : 01.45.68.81.65. Site Web : [www.pasteur.ff](http://www.pasteur.ff) >, rubrique " Enseignement " >  
rubrique Association des Anciens Elèves  
La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

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