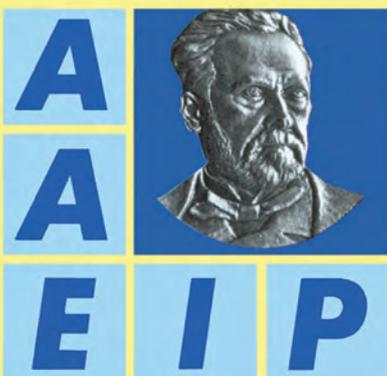


---

# ASSOCIATION DES ANCIENS ÉLÈVES DE L'INSTITUT PASTEUR

---



**MARS 2015**

**Vol. 57 - N° 222**

**MICROBIOME INTESTINAL**

---

# SOMMAIRE

<b>MICROBIOME INTESTINAL</b>	<b>HISTOIRE</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>ÉDITORIAL :</b> DE PASTEUR AU MÉTAGÉNOME DU MICROBIOTE INTESTINAL : HISTOIRE D'UNE GÉNIALE INTUITION p. 3 <i>Philippe SANSONETTI</i></li> <li>• <b>INTERFACE MICROBIOTE INTESTINAL, DYSBIOSE, DIABÈTE ET OBÉSITÉ</b> p. 5 <i>Intestinal microbiota, dysbiosis, diabetes and obesity</i> <i>Judith ARON-WISNEWSKY et Karine CLEMENT</i></li> <li>• <b>MICROBIOTE INTESTINAL ET DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE</b> p. 10 <i>Gut microbiota and development of the immune system</i> <i>Nadine CERF-BENSUSSAN et Gérard EBERL</i></li> <li>• <b>CARCINOME COLORECTAL, MICROBIOTE INTESTINAL ET TRANSFERT FÉCAL</b> p. 17 <i>Colorectal cancer and fecal microbiota transfer</i> <i>Iradj SOBHANI, Aurélien AMIOT et Biba NEBBAD</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>DEUX GUITRY POUR UN PASTEUR</b> p. 22 <i>Liliane WEILER</i></li> <li><b>VIE DE L'ASSOCIATION</b> p. 25</li> <li><b>NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR</b> p. 26</li> <li><b>LIVRES</b></li> <li>• <b>PARUTIONS RÉCENTES</b> p. 34</li> <li><b>CONSEIL D'ADMINISTRATION, BIENFAITEURS ET SECRÉTARIAT</b> p. 35</li> </ul>

## COTISATION ET ABONNEMENT 2015

Cotisation (33 €) et Abonnement (47 €) pour les membres de l'Association .....	80 €
Abonnement extérieur .....	49 €
Prix du numéro .....	15 €

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

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

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

La revue comprend 32 pages

ISSN 0183-8849 - Inscription à la Commission paritaire N° 0310 G 86175 - Dépôt légal 1<sup>er</sup> trimestre 2015

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

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

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

## ÉDITORIAL

### DE PASTEUR AU MÉTAGÉNOME DU MICROBIOTE INTESTINAL : HISTOIRE D'UNE GÉNIALE INTUITION

Philippe SANSONETTI<sup>1</sup>

Institut Pasteur et Collège de France

Le microbiote a soudain pris une place dominante en microbiologie. Le nombre de publications dans ce domaine croît exponentiellement et les domaines d'application de son étude sont aussi en pleine expansion. On pourrait croire le sujet nouveau. Il n'en est rien. Pasteur s'interrogeait déjà, lui le théoricien de la cause microbienne des maladies : «Souvent dans nos causeries de laboratoire, depuis bien des années, j'ai parlé aux jeunes savants qui m'entouraient de l'intérêt qu'il y aurait à nourrir un jeune animal, dès sa naissance, avec des matières nutritives pures. Par cette dernière expression, j'entends désigner des produits alimentaires qu'on priverait artificiellement et complètement des microbes communs. Sans vouloir rien affirmer, je ne cache pas que j'entreprendrais cette étude, si j'en avais le temps, avec la pensée préconçue que la vie, dans ces conditions, deviendrait impossible». Comme toujours chez Pasteur, ce mélange d'intuition géniale et de proposition pratique pour répondre à la question lancée. En une même phrase la préscience du rôle du microbiote dans la physiologie animale et la proposition d'une approche expérimentale, qui ne prendrait forme que trois quarts de siècle plus tard, la «gnotoxénie»<sup>2</sup>... D'autres savants, disciples de Pasteur, comme Metchnikov, proposant un rôle pour les bactéries lactiques dans la longévité humaine, ou disciples de Koch, comme Escherich, proposant un rôle dans la digestion et la physiologie du nourrisson pour les bactéries non pathogènes de la flore intestinale, ont été les «pionniers du microbiote». Restait à le définir. Rosebury, aux Etats-Unis, s'y est attelé en tant que microbiologiste, entre les années 1940 et 1960, et son ouvrage «*Life on Man*» peut être considéré comme l'ouvrage fondateur de l'analyse microbiologique du microbiote (intestinal). C'est cependant dans les années 1960-70 que les données de base caractérisant le microbiote intestinal humain, son établissement, le nombre astronomique de ses composants, sa dominance anaérobie, sa dynamique évolutive et certaines de ses fonctions de base comme son rôle de barrière, vont être établies par des chercheurs américains, japonais et européens, dont, en France, Raibaud et Ducluzeau. Ce premier âge d'or du microbiote a été très bien résumé dans une revue de Savage [9]. Il apparaît déjà clairement dans ces études, que le microbiote intestinal n'est pas le fruit de «milliers d'évènements aléatoires», comme le disait Escherich, mais un système ordonné, répondant à des règles écologiques

strictes et s'adaptant aux conditions environnementales auxquelles il est soumis. Il est dès lors considéré comme un «organe à part entière» essentiel à la vie. C'est grâce à la mise au point et l'utilisation large de la «gnotoxénie» anticipée par Pasteur, que nombre de ces analyses primordiales ont pu être effectuées, particulièrement à l'INRA, par Raibaud, Ducluzeau et leur école.

Un problème demeurerait néanmoins, en dépit des progrès dans les techniques de culture anaérobies : seules 60 à 80 % des espèces constituant le microbiote intestinal étaient cultivables, limitant considérablement l'exhaustivité de son analyse globale. Ce sont les travaux de Woese, publiés en 1977, qui permirent de débloquent la situation et firent en même temps entrer le diagnostic microbiologique dans l'ère moléculaire [2]. La méthode proposait d'utiliser les séquences variables d'ADN codant pour les ARN ribosomiaux 16S (ARNr) comme marqueur de diagnostic, permettant de positionner le micro-organisme sur l'arbre phylogénique des procaryotes et de l'identifier, sinon en tant qu'espèce, du moins en tant qu'«*Organisational Taxonomy Unit*» (OTU). Combinée à la PCR entre temps découverte, cette méthode permettait, dès 1985, de commencer à cataloguer exhaustivement les populations bactériennes d'écosystèmes environnementaux [4]. C'est grâce à ces méthodes dites de «diagnostic 16S» que put être fourni, pour la première fois en 1999, par Doré et son équipe un catalogue de la composition du microbiote humain [10]. La même année, le groupe de Relman aux Etats-Unis publiait, utilisant la même technique, la composition du microbiote de la fossette créviculaire [3], ouvrant la porte à l'analyse exhaustive de la flore buccale. Cette transition ouvrait définitivement la porte à l'analyse globale des microbiotes peuplant la peau et les principales muqueuses. Au-delà du descriptif, commençaient aussi à se développer des études expérimentales analysant par exemple la résilience du microbiote intestinal suite à la prise d'antibiotiques [1] et des études corrélatives visant à associer certaines maladies à des déséquilibres de composition du microbiote intestinal. Le terme de dysbiose prenait sa place et la perte de diversité du microbiote était vite reconnue comme marqueur pathologique [6]. L'année 2001 va marquer un tournant technologique et conceptuel répondant aux progrès des méthodes de séquençage et d'analyse bioinformatique. Elle est en effet marquée par la publication de la première séquence d'un génome humain par l'«*International Human Genome Sequencing Consortium*» [11]. On pense dès

<sup>1</sup> Professeur à l'Institut Pasteur : Unité de Pathogénie microbienne et Inserm U1202, et au Collège de France, Chaire de Microbiologie et maladies infectieuses.

<sup>2</sup> L'adjectif gnotoxénique qualifie un animal axénique à qui une souche microbienne a été inoculée [Dictionnaire des sciences animales].

lors que la séquence du génome humain restera incomplète tant qu'elle ne comportera pas celle de son microbiote. Relman et Falkow appellent à un "Human second genome project" [8]. On passe de la notion de microbiote à celle de microbiome, le terme étant introduit par Lederberg afin d'intégrer la notion d'une communauté écologique comprenant symbiotes, commensaux et pathogènes partageant notre espace corporel, dans le but de reconnaître leur fonction de déterminants de la santé et de la maladie [5]. Le terme de microbiome allait vite être adopté pour définir aussi l'ensemble des gènes constituant cette communauté. Il faudra, dès lors, attendre 10 ans pour voir publier la première métaséquence de microbiomes humains par le consortium «MetaHit» financé par l'Union Européenne et coordonné par Ehrlich à l'INRA de Jouy en Josas [7]. Avec 150 fois plus de gènes dans ce microbiome intestinal que dans le génome humain, l'avenir de la recherche dans ce domaine est brillant. Le «NIH Human Microbiome Project» a par ailleurs démarré en 2012, visant à cataloguer l'ensemble des microbiomes de l'homme, de la peau aux principales muqueuses. Le second âge d'or du microbiote/microbiome peut commencer...

Ce numéro du Bulletin de l'AAEIP dédié au microbiome illustre trois facettes majeures des fonctions de ce microbiome relatives à l'homéostasie et à la pathologie, en cas de dysbiose : i) la maturation et le maintien des fonctions du système immunitaire, en particulier muqueux, domaine de prédilection de Nadine Cerf-Bensussan, de l'Institut Imagine, à l'Hôpital Necker, et de Gérard Eberl, à l'Institut Pasteur ; ii) le rôle du microbiote dans la digestion et le métabolisme et, *de facto*, sa possible responsabilité dans la chaîne d'évènements conduisant à l'obésité et au diabète de type II, un domaine où Karine Clément, à l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, contribue en collaboration avec les équipes de l'INRA ; iii) les liens entre dysbiose et cancer du côlon, un domaine où Iradj Sobhani, gastro-entérologue à l'Hôpital Henri Mondor, a été un pionnier. Je tiens à tous les remercier pour leur enthousiaste adhésion à la conception de ce numéro qui restera une référence dans un domaine en pleine explosion, qui requiert donc une grille de lecture que seuls des experts incontournables du domaine pouvaient fournir.

#### RÉFÉRENCES

1. Dethlefsen L, Huse S, Sogin LN, Relman DA. Pervasive effects of an antibiotic on the human gut microbiota, as revealed by deep 16S rRNA sequencing. *PLoS Biol.* 2008, 6(11); e28.
2. Fox GE, Magrum LJ, Balch WE, Wolfe RS, Woese CR. Classification of methanogenic bacteria by 16S ribosomal RNA characterization. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 1977, 74, 4537-41.
3. Kroes I, Lepp PW, Relman DA. Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 1999, 96, 14547-52.
4. Lane DJ, Pace B, Olsen GJ, Stahl DA, Sogin ML, Pace NR. Rapid determination of 16S ribosomal RNA sequences for phylogenetic analyses. *Proc Nat Acad Sci U.S.A.* 1985, 82, 6955-6959.
5. Lederberg J, McCray AT. Ome sweet'omics-a genealogical treasury of words. *Scientist.* 2001, 15, 8.
6. Peterson DA, Frank DN, Pace NR, Gordon JI. Metagenomic approaches for defining the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Cell Host and Microbe.* 2008, 3, 417-27.
7. Qin J and the MetaHit consortium. A human gut microbial catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010, 464, 59-65.
8. Relman DA, Falkow S, The meaning and impact of the human genome sequence for microbiology. *Trends Microbiol.* 2001, 9, 206-8.
9. Savage DC. Microbial biota of the human intestine: A tribute to some pioneering scientists. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 2001. 2, 1-15.
10. Suau A, Bonnet R, Sutren M, Godon JJ, Gibson GR, Collins MD, Doré J. Direct analysis of genes encoding 16S rRNA from complex communities reveals many novel molecular species within the human gut. *Appl Environm Microbiol.* 1999, 65, 4799-807.
11. Venter CJ and the Human Genome Sequencing Consortium. The sequence of the human genome. *Science.* 2001, 291, 1304-51.

## INTERFACE MICROBIOTE INTESTINAL, DYSBIOSE, DIABÈTE ET OBÉSITÉ

*Dr. Judith ARON-WISNEWSKY, Pr. Karine CLÉMENT<sup>1</sup>*  
*Institut de Cardiométabolisme et Nutrition, Paris*

### RÉSUMÉ

Il est maintenant admis que le microbiote intestinal est impliqué dans le développement de l'obésité et des maladies métaboliques associées, au moins chez la souris. Cependant, son rôle causal dans la progression de l'obésité humaine reste encore à démontrer. Nous présentons ici les études en faveur du rôle du microbiote intestinal dans le développement de ces dysbioses ainsi que les travaux montrant des améliorations des facteurs métaboliques en rapport avec des modifications concomitantes du microbiote. L'ensemble de ces études oriente vers de nouvelles possibilités thérapeutiques pour l'obésité et le diabète.

**MOTS-CLÉS :** Obésité, Diabète, Microbiote, Chirurgie bariatrique, Transplantation fécale

### INTESTINAL MICROBIOTA, DYSBIOSIS, DIABETES AND OBESITY

#### ABSTRACT

It is now widely accepted that the intestinal microbiota is involved in the development of obesity and metabolic disorders, at least in mice. However, its causative role in the progression of human obesity remains to be demonstrated. Here, we are presenting studies hinting at such a role in dysbioses, as well as the papers showing improvements in metabolic factors and concomitant changes in the microbiota. All of which advocate in favor of new therapeutic options for obesity and diabetes.

**KEYWORDS:** Obesity, Nutrition, Dysbiosis, Bariatric surgery

### INTRODUCTION

L'obésité, qui atteint les proportions d'une épidémie mondiale, est devenue une préoccupation internationale du fait de sa progression rapide dans les pays riches et émergents [21]. Ses causes sont complexes et comprennent les habitudes de vie, l'exposition à des substances toxiques, la génétique / l'épigénétique, des facteurs neuronaux et hormonaux [34].

Dans ce contexte, le rôle du microbiote intestinal a émergé comme un acteur potentiel dans le développement de l'obésité [4,39] et des maladies associées [3,25,43], comme le diabète de type 2 (DT2), les maladies hépatiques et les maladies cardiovasculaires [26]. Les relations sont probablement bidirectionnelles ; le microbiote intestinal ferait le lien entre les apports alimentaires et la biologie de l'hôte – inflammation systémique et homéostasie du glucose – [2] qui, elle-même, pourrait contribuer au profil du microbiote.

Que ce soit par intervention diététique, par l'activité physique ou la combinaison des deux, la perte de poids reste modérée et en général peu maintenue dans le temps [16,53]. Par conséquent, la chirurgie bariatrique réservée à l'obésité

morbide [22,44] qui permet non seulement une perte de poids conséquente et durable [5,45,46], mais aussi une réduction des comorbidités et de la mortalité [1,28,46], est actuellement considérée comme la meilleure option thérapeutique dans les stades les plus sévères.

### 1. MICROBIOTE ET OBÉSITÉ : DIVERSITÉ ET QUALITÉ IMPORTANT

Une découverte récente majeure est celle de la diversité bactérienne qui pourrait avoir un rôle plus important que la composition bactérienne (en phyla ou taxa) dans les liens avec les pathologies. Ainsi, des études chez la souris [49] et chez l'homme [50] ont montré que l'obésité était associée à une plus faible diversité bactérienne. Celle-ci a ensuite été confirmée dans des études de populations ; les patients originaires de pays où la prévalence de l'obésité et de ses comorbidités est forte, avaient en effet une diversité bactérienne réduite [54]. Enfin, la comparaison des microbiotes intestinaux d'enfants originaires d'Afrique noire et d'européens, appariés sur l'âge et la corpulence, a révélé une plus grande diversité chez les

<sup>1</sup> Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Nutrition, 47-83 Bd de l'hôpital, 75013 PARIS

premiers [20]. Néanmoins notre équipe, en collaboration avec des experts microbiologistes de l'INRA, a récemment démontré qu'il existait une variabilité importante de la diversité du microbiote, y compris au sein d'un groupe de patients relativement homogène en terme de corpulence (patients obèses ou en surpoids). Ainsi, chez certains individus, la diversité microbienne est respectée, alors que chez d'autres, le microbiote est appauvri dans sa diversité [12]. Cet appauvrissement de la diversité était lié à un profil métabolique défavorable (patients plus insulino-résistants et plus dyslipidémiques) et à une inflammation dite de bas grade plus importante (systémique mais aussi au sein du tissu adipeux) [12]. Ces résultats ont été observés de manière concomitante dans une population danoise [11]. Néanmoins cet appauvrissement du microbiote apparaît, au moins partiellement, lié à l'aspect qualitatif des apports alimentaires (alimentation riche en fibres, fruits et légumes) [11,12] (Fig. 1).

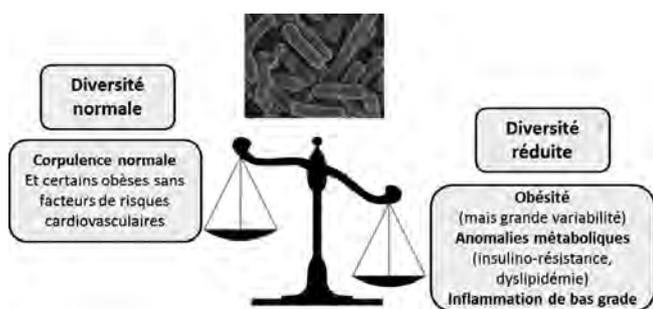


Figure 1. Phénotypes métaboliques associés à la diversité bactérienne. Photo en microscopie électronique de *Bacteroides*.

## 2. MICROBIOTE ET INSULINO-RÉSISTANCE : MODULATION ET MÉCANISMES PROPOSÉS

Cani et al. ont élégamment démontré, chez les rongeurs, le lien entre le microbiote et des facteurs de risque cardiométabolique dont la glycémie, l'insulino-résistance et l'inflammation. Quatre semaines de régime riche en graisses induisent chez la souris une augmentation discrète du lipopolysaccharide (LPS), dénommée «endotoxémie métabolique», une insulino-résistance et une modification concomitante de la composition du microbiote intestinal [8]. Le LPS cible le CD14, un récepteur de surface cellulaire. Les souris invalidées pour CD14 (souris CD14-KO) soumises à un régime riche en graisses, prennent moins de poids, sont plus sensibles à l'insuline et ont une inflammation systémique et tissulaire réduite par rapport aux souris témoins. Dans l'ensemble, ces résultats démontrent que le système LPS / CD14 est important pour induire les effets métaboliques délétères du régime riche en graisses, au moins chez la souris [8]. Si les interventions alimentaires, telles que la restriction calorique sont des situations bien connues pour améliorer l'insulino-résistance, il est plus surprenant de constater que l'utilisation d'antibiotiques (impact direct sur le microbiote intestinal) a également été associée à une amélioration de l'insulino-résistance, une diminution de l'inflammation systémique et une réduction du poids à la fois chez les souris

génétiquement obèses (ob/ob) et chez celles soumises à un régime riche en graisses [9]. Certains mécanismes ont été proposés, comme l'augmentation de la perméabilité intestinale induite par le régime alimentaire riche en lipides, qui pourrait en partie être améliorée par un traitement antibiotique.

## 3. MICROBIOTE ET DIABÈTE DE TYPE 2 : DES SIGNATURES BACTÉRIENNES

Les caractéristiques du microbiote au cours des maladies métaboliques commencent à être mieux décryptées. Si les patients obèses ayant une perte de la diversité du microbiote sont plus insulino-résistants et présentent une plus grande inflammation de bas grade par rapport à ceux dont la diversité bactérienne est préservée [11,12], une approche métagénomique (séquençage des génomes bactériens) a récemment permis de suspecter des particularités fonctionnelles du microbiote chez les DT2 [37]. Le microbiote de patients DT2 est caractérisé par, d'une part, une augmentation des bactéries impliquées dans la réduction des sulfates et la résistance au stress oxydatif, comme de celles du transport membranaire des sucres et, d'autre part, une diminution de la représentation des fonctions liées au métabolisme des vitamines et de la motilité des cellules (qui semblent être principalement dues aux bactéries productrices de butyrate). Enfin, le microbiote des patients DT2 est enrichi en marqueurs liés à la résistance aux médicaments. Ce dernier point, si confirmé, pourrait ouvrir de nouveaux domaines de recherche, et offrir ensuite des perspectives pratiques en clinique. Le microbiote intestinal pourrait devenir un outil utile pour prédire les patients répondeurs ou non à différents types de traitements dans une approche de médecine personnalisée [37].

Le microbiote des patients DT2 est également appauvri en certaines bactéries connues pour produire du butyrate, comme *Faecalibacterium prausnitzii*, en lien avec des observations précédentes chez des sujets DT2 obèses morbides, chez qui l'abondance de *F. prausnitzii* est réduite par rapport aux obèses non diabétiques, et est inversement associée à l'inflammation systémique [23]. Cette espèce est aussi moins fréquente chez des patients atteints de DT2, comparativement à des patients ayant une tolérance normale au glucose [26].

Une autre espèce bactérienne a révélé son importance dans les maladies liées à l'insulino-résistance. *Akkermansia muciniphila*, bactérie à Gram négatif, anaérobie stricte, membre du phylum *Verrucomicrobia*, est impliquée dans la dégradation de la mucine, et produit des acides gras à chaînes courtes, des sulfates, des acides aminés, des cofacteurs et des vitamines [13]. Le groupe de P. Cani a démontré que le nombre d'*A. muciniphila* était significativement réduit chez des souris présentant une obésité (à la fois génétique et induite par l'alimentation) par rapport à leur homologue mince [17,19]. Une augmentation d'*A. muciniphila* a été observée pendant un traitement prébiotique chez les souris obèses en même temps qu'une amélioration de la tolérance au glucose [17]. Il est intéressant de noter que l'abondance d'*A. muciniphila* est associée positivement au nombre de cellules L productrices de GLP-1 (*Glucagon-Like Peptide 1*), qui est une hormone intestinale

liée à la sécrétion d'insuline. Le gavage oral de souris obèses par *A. muciniphila* induit une augmentation de l'abondance de cette espèce dans le contenu caecal, associée à l'amélioration de l'endotoxémie, à la réduction du tissu graisseux et de l'inflammation et à une amélioration de l'insulino-résistance induite par le régime gras [17]. Une analyse plus approfondie du rôle de *A. muciniphila* chez l'homme est maintenant nécessaire.

#### 4. INTERVENTIONS AMÉLIORANT LES ANOMALIES MÉTABOLIQUES ET MODIFIANT LE MICROBIOTE

##### 4.1. LA CHIRURGIE DE L'OBÉSITÉ OU CHIRURGIE BARIATRIQUE

Les techniques les plus courantes sont, soit purement restrictives, soit associent restriction et malabsorption. La chirurgie bariatrique permet d'améliorer la sensibilité à l'insuline, voire d'induire la rémission du DT2 [7] dans des proportions qui diffèrent selon la procédure chirurgicale [33,36,42] et les caractéristiques cliniques du patient avant la chirurgie [40,47]. L'amélioration de l'homéostasie du glucose implique plusieurs mécanismes [32,48] en plus de la perte de poids [6], avec un rôle potentiel du microbiote.

Quelques études ont permis d'observer des changements du microbiote après la chirurgie bariatrique, à la fois chez la souris [29,30] et chez l'homme [23,24,27,55].

La chirurgie bariatrique permet d'induire une augmentation significative de la diversité bactérienne [27], ainsi qu'une modification de l'abondance de certains phyla. Si des divergences existent selon les études, en partie dues aux différentes techniques utilisées, quelques résultats ressortent de manière concordante (Tabl. I). Ainsi et curieusement, une augmentation des *Gammaproteobacteria* (dont plus de 95% appartiennent à la famille des *Enterobacteriaceae*) semble fréquente et corrèle avec une amélioration des facteurs métaboliques et inflammatoires [10, 23, 24, 27, 29,31]. Les modifications des *Firmicutes* semblent plus complexes avec une diminution générale, mais une augmentation de *F. prausnitzii* qui suggère un rôle de cette espèce dans la sensibilité à l'insuline, rôle qui pourrait

être lié à ses propriétés anti-inflammatoires [10,24,27,29,31,55]. Enfin, il faut signaler l'importance de l'alimentation dans les changements du microbiote après chirurgie. Dans une étude récente, nous avons observé qu'environ la moitié des corrélations observées entre les modifications du microbiote et les changements cliniques et biologiques dépendent de la restriction énergétique induite par la chirurgie [23]. Néanmoins, le lien direct entre les modifications du microbiote et les effets métaboliques bénéfiques observés après la chirurgie méritent d'être étudiés plus largement.

Cette question a été abordée grâce à la transplantation du microbiote intestinal de souris ayant eu une chirurgie bariatrique, à des souris axéniques [31]. Ceci reproduit certains effets de la chirurgie bariatrique chez l'homme en termes de perte de poids et d'amélioration de l'insulino-sensibilité, suggérant un rôle direct du microbiote dans l'amélioration métabolique. Les auteurs ont aussi évalué la composition du microbiote et démontré qu'*A. muciniphila* est le taxon dominant après la transplantation et en post-chirurgie, en lien avec des travaux antérieurs [17,18]. Ces résultats sont cohérents avec ceux obtenus dans une étude humaine post-bypass [55].

Etude / Modèle	Sujets et Méthodes	Bactéries plus abondantes	Bactéries moins abondantes	Métabolisme
Zhang <i>et al.</i> [55] Homme	3 minces et 3 obèses pré-op, et 3 post-op Pyroséquençage	<b>PROTEOBACTERIA :</b> <i>Enterobacteriaceae</i> <b>VERRUCOMICROBIA :</b> <i>Akkermansia</i>	<b>FIRMICUTES :</b> <i>Clostridium</i> <b>BACTEROIDETES :</b> <i>Prevotellaceae</i>	Perte de poids
Furet <i>et al.</i> [23] Homme	13 minces et 30 obèses pré et post-op (3 et 6 mois) RT-qPCR	<b>PROTEOBACTERIA :</b> <i>Escherichia coli</i> <b>BACTEROIDETES :</b> <i>Bacteroides, Prevotella</i> <b>FIRMICUTES :</b> <i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	<b>FIRMICUTES :</b> <i>Lactobacillus</i> <i>Leuconostoc</i> <i>Pedococcus</i> <b>ACTINOBACTERIA :</b> <i>Bifidobacterium</i>	Perte de poids Amélioration de la sensibilité à l'insuline
Kong <i>et al.</i> [27] Homme	13 minces et 30 obèses pré et post-op (3 et 6 mois) Pyroséquençage	<b>PROTEOBACTERIA :</b> <i>E. coli</i> <b>BACTEROIDETES :</b> <i>Bacteroides</i> <i>Alistipes</i>	<b>FIRMICUTES :</b> <i>Lactobacillus</i> <i>Dorea, Blautia</i> <b>ACTINOBACTERIA :</b> <i>Bifidobacterium</i>	Perte de poids Amélioration de la sensibilité à l'insuline
Graessler <i>et al.</i> [24] Homme	6 obèses dont 5 DT2, pré et post-op (3 mois) Séquençage par synthèse	<b>PROTEOBACTERIA :</b> <i>Enterobacter cancerogenus</i> <i>Shigella, Salmonella</i> <b>FIRMICUTES :</b> <i>Veillonellaceae</i> <b>VERRUCOMICROBIA :</b> <i>Akkermansia muciniphila</i>	<b>FIRMICUTES :</b> <i>F. prausnitzii</i> <i>Coprococcus comes</i> <i>Lactobacillus</i> <b>BACTEROIDETES</b>	Perte de poids Métabolisme du glucose amélioré
Osto <i>et al.</i> [35] Rat	Pyroséquençage	<b>ACTINOBACTERIA :</b> <i>Bifidobacterium</i> <b>BACTEROIDETES :</b> <i>Bacteroides, Prevotella</i>		Perte de poids Activité DPPIV au niveau intestinal et systémique
Li <i>et al.</i> [29,30] Rat	Pyroséquençage	<b>PROTEOBACTERIA :</b> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>Enterobacter hormaechei</i>	<b>FIRMICUTES</b> <b>BACTEROIDETES</b>	Perte de poids
Liou <i>et al.</i> [31] Souris	Séquençage par synthèse	<b>PROTEOBACTERIA :</b> <i>Enterobacteriaceae</i> <i>E. coli</i> <b>VERRUCOMICROBIA :</b> <i>Akkermansia</i> <b>BACTEROIDETES :</b> <i>Alistipes</i>	<b>FIRMICUTES :</b> <i>Lactobacillaceae</i> <i>Erysipelotrichaceae</i>	Perte de poids Amélioration de la tolérance au glucose et de la sensibilité à l'insuline

DPPIV, Inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 ; RT-qPCR, Real-time quantitative PCR.

Tableau I. Modifications du microbiome et du phénotype après bypass Roux-et-Y

#### 4.2. LES INTERVENTIONS DIÉTÉTIQUES

Un changement de diététique est capable de modifier la composition du microbiote, indépendamment de la perte de poids. Ainsi, des régimes riches en hydrates de carbone modifient la proportion de certaines bactéries connues pour jouer un rôle dans leur digestion comme, par exemple, *Roseburia* et *Eubacterium rectale* [14,15,38]. Notre équipe a démontré qu'un régime riche en fibres était capable d'augmenter la richesse bactérienne chez les personnes obèses ou en surpoids, en particulier chez celles dont le microbiote intestinal était appauvri avant l'instauration d'un régime [12]. Cette augmentation de la diversité bactérienne est d'ailleurs aussi liée à une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Cette étude ouvre des perspectives vers des interventions nutritionnelles visant à moduler le microbiote intestinal par l'alimentation ou des composés tels que les prébiotiques ou les probiotiques.

#### 4.3. LA TRANSPLANTATION FÉCALE

La transplantation, ou transfert fécal, pourrait offrir une piste thérapeutique intéressante dans les pathologies métaboliques. En effet, une transplantation fécale a été réalisée chez des sujets obèses insulino-résistants. Les donneurs étaient soit des sujets de corpulence normale (allogreffe), soit des individus eux-mêmes diabétiques (autogreffe). Une amélioration de la sensibilité aux insulines périphérique et hépatique n'a été observée qu'après allogreffe [51]. Aucun effet sur le poids n'a été constaté 6 semaines après la greffe. Dans le même temps, la transplantation fécale améliore significativement la diversité bactérienne. Enfin, une augmentation d'un facteur 2,5 de la teneur en bactéries produisant du butyrate a été observée. Même si les mécanismes précis pour expliquer ces effets bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline ne sont pas encore élucidés, il est suggéré que le butyrate pourrait diminuer la translocation bactérienne et donc l'endotoxémie métabolique. Un autre mécanisme physiopathologique pourrait faire intervenir les acides biliaires. En effet, les acides biliaires *via* leur récepteur FXR<sup>2</sup> semblent être impliqués dans la tolérance au glucose [41]. Il a été montré que la transplantation fécale était capable de modifier la composition en acides biliaires dans les selles [52] avec, en particulier, une augmentation des acides biliaires secondaires. La composition du microbiote des receveurs après transplantation fécale ressemble plus à celle des donneurs qu'à celle avant transplantation. Ces résultats ont ensuite été

confirmés et élargis grâce à une analyse en métabolomique<sup>3</sup> qui précise la modification des sels biliaires.

Evidemment se pose la question de la résilience des effets bénéfiques observés. Probablement est-il nécessaire de proposer plusieurs infusions à différents intervalles de temps pour maintenir ces effets positifs.

#### CONCLUSION

Différents travaux montrent le rôle indéniable du microbiote intestinal dans l'obésité, faisant le lien entre l'environnement (alimentation et activité physique), la corpulence, mais aussi ses complications métaboliques. Dans des modèles murins, il a été proposé qu'une augmentation de la perméabilité intestinale et une translocation des bactéries dans l'organisme, provoqueraient une endotoxémie, en partie responsable des complications fréquemment associées à l'obésité.

Différents modèles (les interventions diététiques, la chirurgie bariatrique) nous permettent d'étudier la contribution des changements du microbiote intestinal, en rapport quantitativement et qualitativement avec l'amélioration des facteurs métaboliques et inflammatoires. De plus en plus de données suggèrent que la composition du microbiote évolue après la chirurgie bariatrique, au moins à court et moyen terme, et fait le lien avec la diminution de la résistance à l'insuline après une intervention chirurgicale. Des études plus poussées sont nécessaires pour identifier les rôles spécifiques des bactéries et des composés bactériens dans les liens entre le microbiote intestinal et les améliorations métaboliques, ainsi que pour identifier les médiateurs moléculaires. Approfondir nos connaissances du microbiote intestinal permettra de mieux comprendre la physiopathologie des maladies nutritionnelles et métaboliques, mais aussi de proposer des thérapeutiques ciblées. L'analyse du microbiote pourrait aussi nous permettre de classer les patients en répondeurs et non répondeurs, afin de proposer des thérapeutiques personnalisées.

#### Remerciements

Les auteurs remercient Ludovic Le Chat pour la contribution à ce manuscrit et pour l'iconographie. Les travaux de l'équipe autour du microbiote sont soutenus par : 1) l'Agence Nationale de La Recherche (ANR-MicroObese, et les Investissements d'Avenir ; projet IHU-ICAN et MGP), et 2) la Commission européenne (projet Européen metacardis).

<sup>2</sup> FXR (*pour farnesoid X receptor*) est un récepteur nucléaire qui joue un rôle dans la régulation des voies métaboliques contrôlant la dégradation cellulaire du cholestérol en acides biliaires.

<sup>3</sup> La métabolomique étudie l'ensemble des métabolites d'une cellule ou d'un organe.

## PRINCIPALES RÉFÉRENCES

La liste de références est réduite en fonction de la place disponible dans l'édition 'papier' du Bulletin. Leur numérotation discontinue reste celle de l'appel dans le texte. La liste complète est disponible au secrétariat de l'AAEIP ; elle est directement accessible sur [www.pasteur.fr/formation/AAEIP/private/bulletins/references\\_222.pdf](http://www.pasteur.fr/formation/AAEIP/private/bulletins/references_222.pdf)

1. Adams TD, Gress RE, Smith SC *et al.* Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007, **357**, 753–61.
2. Amar J, Chabo C, Waget A-*et al.* Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Mol Med.* 2011, **3**, 559–72.
3. Aron-Wisnewsky J, Gaborit B, Dutour A *et al.* Gut microbiota and non-alcoholic fatty liver disease: new insights. *Clin Microbiol Infect.* 2013, **19**, 338–48.
5. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E *et al.* Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004, **292**, 1724–37.
6. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K *et al.* Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2009, **122**, 248–56.
7. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT *et al.* How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009, **32**, 2133–5.
10. Carvalho BM, Guadagnini D, Tsukumo DML *et al.* Modulation of gut microbiota by antibiotics improves insulin signalling in high-fat fed mice. *Diabetologia.* 2012, **55**, 2823–34.
13. Derrien M, Vaughan EE, Plugge CM *et al.* *Akkermansia muciniphila* gen. nov., sp. nov., a human intestinal mucin-degrading bacterium. *Int J Syst Evol Microbiol.* 2004, **54**, 1469–76.
14. Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G *et al.* Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lon).* 2008, **32**, 1720–4.
15. Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G-*et al.* Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol.* 2007, **73**, 1073–8.
16. Dyson PA. The therapeutics of lifestyle management on obesity. *Diabetes Obes Metab.* 2010, **12**, 941–6.
18. Everard A, Lazarevic V, Derrien M *et al.* Responses of gut microbiota and glucose and lipid metabolism to prebiotics in genetic obese and diet-induced leptin-resistant mice. *Diabetes.* 2011, **60**, 2775–86.
19. Everard A, Lazarevic V, Gaïa N *et al.* Microbiome of prebiotic-treated mice reveals novel targets involved in host response during obesity. *ISME J.* 2014, **8**, 2116–30.
20. De Filippo C, Cavalieri D, Di Paola M *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010, **107**, 14691–6.
21. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL *et al.* Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA.* 2010, **303**, 235–41.
22. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M *et al.* Interdisciplinary European Guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts.* 2013, **6**, 449–68.
24. Graessler J, Qin Y, Zhong H *et al.* Metagenomic sequencing of the human gut microbiome before and after bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes: correlation with inflammatory and metabolic parameters. *Pharmacogenomics J.* 2013, **13**, 514–22.
25. Henao-Mejia J, Elinav E, Jin C *et al.* Inflammation-mediated dysbiosis regulates progression of NAFLD and obesity. *Nature.* 2012, **482**, 79–85.
28. Kwok CS, Pradhan A, Khan MA *et al.* Bariatric surgery and its impact on cardiovascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2014, **173**, 20–8.
29. Li JV, Ashrafian H, Bueter M *et al.* Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic cross-talk. *Gut.* 2011, **60**, 1214–23.
32. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, **2**, 152–64.
33. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A *et al.* Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012, **366**, 1577–85.
34. Mutch DM, Clément K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet.* 2006, **2**, e188.
36. Pournaras DJ, Aasheim ET, Søvik TT *et al.* Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. *Br J Surg.* 2012, **99**, 100–3.
41. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C *et al.* FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature.* 2014, **509**, 183–8.
42. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K *et al.* Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012, **366**, 1567–76.
44. Simpson SA, Shaw C, McNamara R. What is the most effective way to maintain weight loss in adults? *BMJ.* 2011, **343**, d8042.
45. Sjöström L, Lindroos A-K, Peltonen M *et al.* Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004, **351**, 2683–93.
46. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P *et al.* Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA.* 2012, **307**, 56–65.
47. CD, Wood GC, Benotti P *et al.* Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014, **2**, 38–45.
48. Thaler JP, Cummings DE. Minireview: Hormonal and metabolic mechanisms of diabetes remission after gastrointestinal surgery. *23. 23. Endocrinology.* 2009, **150**, 2518–25.
50. Turnbaugh PJ, Hamady M, Yatsunenko T *et al.* A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature.* 2009, **457**, 480–4.
51. Vrieze A, Van Nood E, Holleman F *et al.* Transfer of intestinal microbiota from lean donors increases insulin sensitivity in individuals with metabolic syndrome. *Gastroenterology.* 2012, **143**, 23. 913–6.e7.
52. Weingarden AR, Chen C, Bobr A *et al.* Microbiota transplantation restores normal fecal bile acid composition in recurrent *Clostridium difficile* infection. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2014, **306**, G310–319.
53. Wing RR, Phelan S. Long-term weight loss maintenance. *Am J Clin Nutr.* 2005, **82**, 222S–5S.
54. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ *et al.* Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012, **486**, 222–7.
55. Zhang H, DiBaise JK, Zuccolo A-*et al.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2009, **106**, 2365–70.

## MICROBIOTE INTESTINAL ET DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Nadine CERF-BENSUSSAN<sup>1</sup> et Gérard EBERL<sup>2</sup>

Institut IMAGINE, Université Paris Descartes-Sorbonne Paris Cité

<sup>2</sup>Institut Pasteur, Paris

### RÉSUMÉ

Au cours de leur longue co-évolution, les bactéries et leurs hôtes ont forgé des interactions mutualistes qui sont régulées par le système immunitaire de l'hôte. Un dialogue entre les bactéries et le système immunitaire s'engage à la naissance lors de la colonisation intestinale. Celle-ci induit le recrutement de multiples acteurs cellulaires qui coopèrent avec l'épithélium pour construire une barrière efficace capable de confiner les bactéries dans la lumière intestinale. Une régulation très précise permet d'éviter des réponses inflammatoires délétères pour l'hôte comme pour les bactéries. Le microbiote exerce aussi des effets adjuvants sur le système immunitaire à distance de l'intestin. Ceux-ci favorisent les réponses de l'hôte vis-à-vis d'agents infectieux bactériens ou viraux et réduisent l'intensité des réactions allergiques. L'interruption du dialogue entre l'hôte et son microbiote par des traitements antibiotiques oraux à large spectre provoque une attrition profonde des réponses immunes dans et hors de l'intestin qui favorise les infections par des germes opportunistes. De façon inattendue chez la souris, l'activation des réponses immunes homéostatiques, notamment dans l'intestin, semble la prérogative d'un nombre limité de bactéries et tout particulièrement des Bactéries Segmentées Filamenteuses. Des études chez l'homme sont nécessaires pour confirmer la présence de telles bactéries et définir si leur disparition du microbiote peut contribuer à expliquer l'épidémie de maladies allergiques et dysimmunitaires dans les pays industrialisés.

**MOTS-CLÉS :** Microbiote intestinal, Immunité innée, Immunité adaptative, Bactéries Segmentées Filamenteuses (*Segmented Filamentous Bacterium*)

### GUT MICROBIOTA AND DEVELOPMENT OF THE IMMUNE SYSTEM

#### ABSTRACT

During their long co-evolution, bacteria and their animal host have developed mutualistic interactions that are regulated by the immune system of the host. A dialogue between bacteria and the host immune system is initiated at birth during microbial colonization. Colonization induces the recruitment of multiple immune cell types that cooperate with the intestinal epithelium to construct a barrier capable of confining the microbes within the intestinal lumen. Regulatory mechanisms avoid deleterious inflammatory reactions that would harm both the host and its microbiota. This microbiota also affects the immune system outside of the intestine, and enhances response against bacterial, fungal and viral pathogens while decreasing allergic reactions. Perturbation of this dialogue by oral antibiotics decreases the reactivity of the immune system and thereby favors infection by otherwise innocuous microbes. Surprisingly, homeostatic activation of the intestinal immune system is recapitulated by a small number of bacteria, and more particularly by the "Segmented Filamentous Bacteria (SFB)" in mouse. Studies in human are required to confirm the impact of this type of bacteria on the immune system, and to assess whether their loss explains the rising prevalence of allergic and autoimmune pathologies in industrialized countries.

**KEYWORDS:** Intestinal microbiota, Innate immunity, Adaptive immunity, Segmented Filamentous Bacterium.

#### INTRODUCTION

Environ 97% de la masse vivante sur notre planète est représentée par des microorganismes qui colonisent tous les environnements accessibles sur terre. Les bactéries du genre *Clostridium* (phylum *Firmicutes*) et du phylum *Bacteroidetes* et, dans une moindre mesure, les entérobactéries (phylum

*Proteobacteria*) ont notamment trouvé un environnement écologique favorable dans le tractus digestif des eucaryotes. Variant d'une ou de quelques espèces dans l'intestin des invertébrés à plus de 1 000 espèces dans celui des mammifères, ces bactéries échangent avec leurs hôtes nutriments et métabolites. Forgés au cours d'une longue histoire co-évolutive, ces

<sup>1</sup> **Correspondance :** Laboratoire d'Immunité Intestinale, Inserm UMR1193-Institut Imagine, 24 boulevard du Montparnasse 75015 Paris. E-mail : nadine.cerf-bensussan@inserm.fr

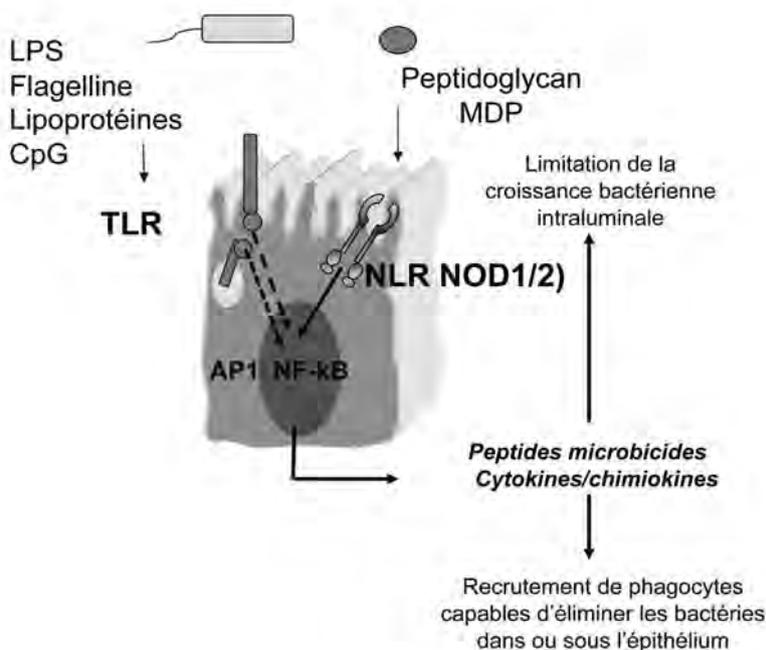
<sup>2</sup> Unité micro-environnement et immunité.

échanges forment la base d'interactions mutualistes qui bénéficient à chacun des partenaires [50]. La présence d'une quantité massive de bactéries à la surface intestinale est cependant une menace pour l'hôte dont il est tentant de postuler qu'elle a été une contrainte évolutive déterminante pour forger le système immunitaire [49, 50]. Ainsi, de multiples mécanismes de défense et de régulation se sont mis en place au cours de l'évolution et coopèrent chez les mammifères pour assurer le confinement des bactéries dans la lumière intestinale, maintenir l'homéostasie dans et à distance de l'intestin et permettre la coexistence des deux partenaires. Certains mécanismes sont fonctionnels dès la naissance. Néanmoins, le dialogue entre hôtes et bactéries, initié lors de la colonisation intestinale à la naissance, est indispensable à la maturation de la barrière immune intestinale et à sa maintenance tout au long de la vie. Ce dialogue influe aussi profondément sur les capacités de réponse du système immunitaire à distance de l'intestin. Dans cette revue, nous discuterons les interactions entre bactéries et barrière immune intestinale avant d'envisager brièvement comment le microbiote peut activer le système immunitaire à distance de l'intestin.

### 1. L'ÉPITHÉLIUM INTESTINAL, PREMIER REMPART CONTRE LES BACTÉRIES INTESTINALES

Les cellules épithéliales, composant cellulaire le plus ancestral de l'immunité innée, sont au cœur du dispositif de protection de l'hôte vis-à-vis du microbote. Grâce aux jonctions serrées et à la production de mucus et de peptides antimicrobiens, ces cellules forment une barrière physicochimique très efficace facilement réparée en cas d'agression grâce à son renouvellement rapide à partir des cellules souches présentes au fond des cryptes. Dans l'estomac, la production d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales élimine la majorité des bactéries provenant de la sphère oropharyngée. Le nombre des bactéries est aussi très efficacement limité dans l'intestin grêle par les sels biliaires réabsorbés seulement dans sa partie distale. Dans l'iléon terminal, où le nombre des bactéries augmente (environ  $10^8$ /mL), les cellules de Paneth présentes au fond des cryptes, contribuent, avec les entérocytes adjacents, à une production très importante de peptides microbicides qui coopèrent avec le mucus pour réduire les contacts entre bactéries et épithélium [24]. Dans le côlon, où les bactéries s'accumulent jusqu'à des densités de  $10^{12}$ /mL, le nombre des cellules à mucus augmente considérablement, permettant la formation d'un film muqueux en deux couches, l'une centrale, fluide où s'accumulent les bactéries qui y puisent les substrats nécessaires à leur croissance, l'autre périphérique si dense qu'elle est quasiment stérile, évitant ainsi presque tout contact direct des bactéries du microbiote avec la surface épithéliale [36]. Le déclenchement spontané d'une inflammation intestinale chez les souris dont la production de mucus est compromise, souligne l'importance de ce mécanisme pour préserver l'homéostasie intestinale face au microbiote [36]. Chez l'homme, des altérations primitives ou secondaires de cellules de Paneth et des cellules à mucus sont

prises en cause, respectivement dans la pathogénie de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique [24, 36].



**Figure 1. Activation des réponses immunes innées dans l'épithélium.**

Les cellules épithéliales possèdent de nombreux récepteurs pour des motifs bactériens. L'activation des récepteurs Toll-like (TLR) et des récepteurs NOD-like (NLR) NOD1 et NOD2 induit l'activation de la voie NF-κB et celle des MAP-Kinases. Ces deux voies coopèrent pour induire la transcription des gènes codant pour peptides antimicrobiens et cytokines. De nombreux mécanismes évitent l'activation excessive de ces voies. Un rétrocontrôle est assuré par des inhibiteurs intrinsèques (e.g. IκB). Dans le cas des TLR situés à la membrane cellulaire et dans les endosomes, il se produit une désensibilisation au moins partielle des voies de signalisation sous l'effet de l'exposition continue aux produits bactériens. Les NLR sont cytosoliques et, de ce fait, principalement activés par des pathogènes capables d'injecter des produits bactériens dans le cytosol.

L'étude de souris gnotoxéniques (souris élevées dans des conditions stériles puis colonisées par des bactéries individuelles ou des flores plus complexes [60]) montre que la colonisation intestinale modifie la nature et la quantité des mucines [24], et induit la production de peptides microbicides [24] et d'oxyde nitrique, un autre puissant bactéricide [54]. A l'inverse, un traitement antibiotique oral à large spectre, qui vide les niches intestinales des bactéries symbiotiques, réduit simultanément la production de peptides antimicrobiens, augmentant ainsi le risque de colonisation par des germes pathogènes résistants aux antibiotiques [12]. Cette régulation dynamique de la réponse épithéliale est contrôlée par de nombreux récepteurs pour des motifs microbiens, tels les récepteurs Toll-like (TLR) et NOD<sup>3</sup> (Fig. 1). En activant notamment la voie NF-κB, ces récepteurs stimulent la transcription de peptides antimicrobiens [24] mais aussi la production de chimiokines et de cytokines qui favorisent le recrutement et l'activation de phagocytes, de

<sup>3</sup> Récepteurs NOD pour Nucleotide-binding Oligomerization Domain receptor

cellules dendritiques et de lymphocytes, qui renforcent et complètent la barrière épithéliale (Fig. I et *cf* ci-dessous). Cette signalisation fait l'objet d'une régulation très précise [28]. Notamment, l'inactivation de la voie NF- $\kappa$ B dans les cellules épithéliales comme son activation excessive provoquent des colites inflammatoires sévères aggravées ou déclenchées par les bactéries du microbiote. A l'inverse, certaines bactéries du microbiote produisent des facteurs solubles, notamment dans le côlon, des acides gras à chaîne courte qui freinent l'activation de la voie NF- $\kappa$ B dans les cellules épithéliales et évitent l'emballement des réponses inflammatoires délétères tant pour l'hôte que pour les bactéries symbiotiques [28]. Une réponse inflammatoire excessive des cellules épithéliales peut en effet favoriser la sélection de bactéries pathogènes au détriment de bactéries symbiotiques, réduire leur diversité ou induire des déséquilibres entre espèces (dysbiose). Ainsi l'oxyde nitrique produit par l'épithélium peut être transformé en acide nitrique par les entérobactéries et utilisé par celles-ci comme substrat énergétique, expliquant en partie l'expansion fréquente de ces bactéries en cas d'inflammation intestinale [65].

## 2. LES CELLULES IMMUNES HÉMATOPOÏÉTIQUES, SECONDE LIGNE DE DÉFENSE CONTRE LES BACTÉRIES INTESTINALES

Chez les mammifères, le tractus gastro-intestinal contient un nombre et une variété considérables de cellules immunes d'origine hématopoïétique qui coopèrent avec l'épithélium pour renforcer la barrière intestinale. Phagocytes, cellules dendritiques et cellules lymphoïdes innées sont rattachées à l'immunité innée, rapidement mobilisable mais sans mémoire. Lymphocytes T (LT) et lymphocytes B (LB), plus lents à mobiliser mais apportant spécificité et mémoire, sont les acteurs de l'immunité adaptative. Le recrutement et l'activation de l'ensemble de ces cellules sont très dépendants des signaux provenant du microbiote et sont étroitement régulés.

### 2.1. CELLULES IMMUNES INNÉES INTESTINALES ET MICROBIOTE

**2.1.1. Parmi les phagocytes,** les macrophages CD11b<sup>+</sup>CX3CR1<sup>hi</sup> sont les cellules les plus nombreuses en situation physiologique dans le chorion. Renouvelés en permanence à partir des monocytes sanguins Ly6C<sup>hi</sup>, ils se différencient dans l'intestin où ils acquièrent une activité très efficace de phagocytose tout en devenant tolérants aux signaux pro-inflammatoires induits par les motifs bactériens. Ils deviennent simultanément capables de produire de façon constitutive de l'interleukine (IL)-10, une cytokine anti-inflammatoire [6]. Les macrophages intestinaux CX3CR1<sup>hi</sup> peuvent ainsi éliminer les bactéries qui franchissent l'épithélium sans provoquer de réponse inflammatoire délétère. Des facteurs anti-inflammatoires tels le TGF $\beta$  et l'IL-10, produits en large quantité dans l'intestin normal, aident à conditionner ces macrophages. L'IL-10, produite par l'épithélium, par des cellules T régulatrices mais aussi de façon autocrine par ces macrophages, joue un rôle clé. En effet, les enfants porteurs de mutations inactivant le récepteur de l'IL-10 développent dès les premiers mois de vie

des colites sévères [9, 27]. En outre, l'étude des souris inactivées de façon conditionnelle pour ce récepteur indique que son absence sur les macrophages est nécessaire et suffisante au déclenchement d'une colite par les bactéries du microbiote [41]. En cas d'inflammation, ce conditionnement disparaît et les monocytes sanguins recrutés de façon accélérée, préservent leur capacité à produire de grandes quantités de cytokines inflammatoires (TNF $\alpha$  et d'IL-1 $\beta$ ) en réponse aux signaux microbiens, aggravant encore les lésions tissulaires [6, 58]. Parmi les autres phagocytes, les éosinophiles sont nombreux, même dans l'intestin normal, où leur rôle reste mal compris. Une étude récente suggère qu'ils favorisent les réponses immunes adaptatives, notamment la production d'IgA, et participent au contrôle du microbiote [18]. Les neutrophiles sont normalement peu nombreux mais participent à l'élimination de bactéries ou de levures qui auraient pénétré dans le chorion. Ils sont recrutés de façon massive en réponse à l'IL-8 produit par l'épithélium au cours de colites infectieuses telles les shigelloses. La gravité des lésions épithéliales induites en cas d'afflux massif de polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles souligne la nécessité d'une régulation stricte de leur recrutement.

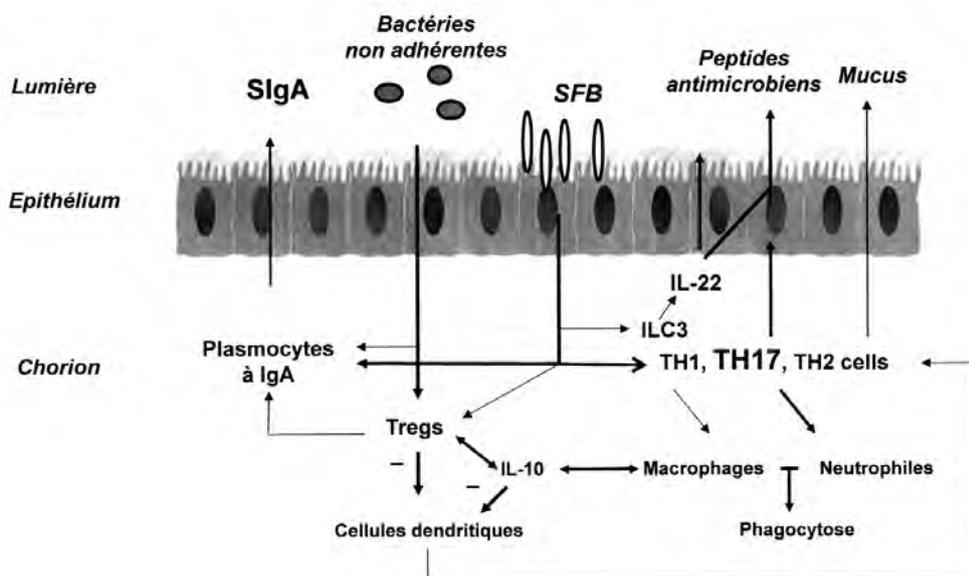
**2.1.2. Les cellules lymphoïdes innées (ILC)** représentent seulement 1-2 % environ des cellules hématopoïétiques dans l'intestin mais elles ont un rôle important du fait de leur capacité à initier ou orienter les réponses immunes intestinales (revue dans [51]). Contrairement aux LT et LB, elles n'ont pas de récepteur de reconnaissance des antigènes et leur activation est induite par des cytokines produites par l'épithélium ou les cellules dendritiques en réponse aux modifications de l'environnement [51]. Les ILC de type 3 (caractérisées par l'expression du facteur nucléaire ROR $\gamma$ t) ont une place à part dans les interactions avec le microbiote. Leur production de lymphotoxine est indispensable, avant et autour de la naissance, à l'induction des formations lymphoïdes [51] où s'initient les réponses immunes adaptatives (*cf* ci-dessous). A travers la sécrétion d'IL-22, les ILC3 stimulent la production de mucus et de peptides antimicrobiens par l'épithélium mais aussi sa réparation [51] (Fig. II). La production d'IL-22 par les ILC3 est contrôlée par la cytokine IL-23 produite par les cellules dendritiques (CeD) en réponse aux signaux bactériens [51] et par l'épithélium colique en cas d'agression [44]. Réciproquement, les ILC3 favorisent, à travers la production de GM-CSF, la différenciation des CeD intestinales et notamment des CeD CD103<sup>+</sup> productrices d'acide rétinoïque [52]. Enfin les ILC3 expriment des molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et peuvent, à l'instar des CeD, présenter des antigènes aux LT CD4<sup>+</sup>. Cette présentation qui s'effectue en l'absence des molécules de costimulation, limite les réponses T CD4<sup>+</sup> pro-inflammatoires dirigées contre le microbiote [32]. Par leurs multiples fonctions, les ILC3 jouent donc un rôle important dans la construction et la régulation de la barrière immunitaire intestinale. Leur activation excessive peut néanmoins induire la production simultanée d'interféron  $\gamma$  et d'IL-17 et induire une inflammation pathologique. L'IL-25 (aussi appelée IL-17E) produite par l'épithélium en réponse au microbiote permet en situation basale un contrôle négatif de leur activité [55].

**2.1.3. Les cellules dendritiques (CeD) intestinales** sont indispensables à la génération des réponses immunes adaptives (revue dans [10]). Chez la souris, elles dérivent d'un précurseur médullaire commun sous l'influence des cytokines Flt3 et GM-CSF et se caractérisent par l'expression des intégrines CD103 et CD11c. Une première sous-population de CeD CD11c+CD103+CD11b- semble prédominer dans les plaques de Peyer (PP), site clé des réponses T et IgA contre les bactéries (*cf* ci-dessous). Ces CeD produisent de l'acide rétinolique, nécessaire à l'induction des récepteurs de homing des LT et LB) mais aussi à la génération des LT régulateurs. Une seconde sous-population de CeD CD103+ exprimant CD11b pourrait favoriser plutôt la génération de LT pro-inflammatoires TH17 en réponse aux antigènes du microbiote. Cette dichotomie n'est pas absolue et la plasticité des CeD leur permet probablement d'adapter leur fonction selon les signaux reçus dans le micro-environnement intestinal. Contrairement aux macrophages qui restent dans la muqueuse, les CeD peuvent migrer à travers le réseau lymphatique vers les ganglions mésentériques pour y recruter des lymphocytes naïfs, les activer et induire des récepteurs de «homing» permettant leur domiciliation dans l'intestin [10].

**2.2. CELLULES IMMUNES ADAPTIVES INTESTINALES ET MICROBIOTE**

Chez l'adulte, la muqueuse intestinale est le site de l'organisme le plus riche en LT et en plasmocytes à IgA. Ces cellules sont en revanche quasi-absentes chez le nouveau-né et les souris axéniques (élevées en conditions stériles) sauf dans les PP, qui se forment avant la naissance. C'est donc en réponse aux antigènes intraluminaux et tout particulièrement aux bactéries du microbiote que s'effectue le peuplement de l'intestin en lymphocytes (revue dans [16]). Celui-ci est initié dans les PP et, dans une moindre mesure, à partir des îlots lymphoïdes isolés (ILF), de petites formations lymphoïdes qui se développent après la naissance aussi en réponse aux signaux du microbiote [11, 39]. L'épithélium spécialisé des PP et des ILF, enrichi en cellules M [43], permet la transcytose de bactéries intactes qui peuvent être captées par les CeD et présentées aux lymphocytes naïfs, conduisant à la stimulation de LT, soit de type auxiliaire (CD4+) spécialisés dans la production de cytokines, soit de type cytotoxique (CD8+). Une sous population de LT CD4+ coopère avec les CeD dans le centre germinatif des PP pour activer et induire la différenciation de LB en cellules sécrétrices d'IgA [37]. Au cours de cette phase d'activation, l'acide rétinolique synthétisé par les CeD CD103+ induit l'expression par les LT et LB des

récepteurs  $\alpha\beta 7$  et CCR9 nécessaires à leur migration à travers l'endothélium intestinal [10]. LT et LB activés quittent en effet PP et ILF et, après un circuit à travers la lymphe et le sang, retournent dans la muqueuse intestinale qu'ils colonisent sur toute sa hauteur. Au terme de ce cycle hémolympatique, les LB sont devenus des plasmocytes à IgA localisés dans le chorion; les LT ont achevé leur maturation en LT effecteurs et se distribuent dans le chorion où ils sont en majorité CD4+ et entre les cellules épithéliales où ils sont surtout CD8+ [3, 31].



**Figure II. Développement de la barrière immunitaire intestinale sous l'effet de la colonisation.** L'épithélium intestinal produit de façon constitutive mucus et peptides antibactériens qui permettent de circonscrire les bactéries dans la lumière intestinale à distance de la surface. Les bactéries stimulent la différenciation de plasmocytes à IgA. Les IgA sont transportées dans la lumière intestinale sous forme d'IgA sécrétrices (SgA) et forment des complexes avec les bactéries, favorisant ainsi leur accrochage au mucus et leur exclusion dans la lumière. Les signaux bactériens renforcent la production de peptides antibactériens soit en agissant sur les cellules épithéliales (Fig. 1) soit en favorisant l'activation de cellules lymphoïdes innées (ILC3) ou de lymphocytes T (TH17) et leur production de cytokines IL-22 et IL-17. L'activation des ILC3 et des lymphocytes TH17 semble principalement induite chez la souris par les «Bactéries Segmentées Filamenteuses» (SFB). L'attachement de ces bactéries à la surface de l'iléon s'accompagne en effet de la production de chimiokines et cytokines pro-inflammatoires (IL-23) nécessaires à l'activation des ILC3 et des LT TH17. Les autres bactéries commensales sont, dans leur majorité, incapables de s'attacher à la muqueuse normale, et semblent de ce fait incapables d'induire de telles réponses. A travers la production de facteurs solubles ou la fermentation des fibres alimentaires, elles peuvent par contre induire des LT régulateurs qui contribuent avec l'IL-10 produit par les macrophages intestinaux, et d'autres facteurs solubles produits par les cellules épithéliales et le stroma (TGF beta, acide rétinolique) à réduire l'activation des cellules dendritiques et à éviter des réponses inflammatoires excessives. L'attachement de bactéries normalement non adhérentes peut se produire en cas de lésion épithéliale ou d'altération de la production de mucus ou de peptides antimicrobiens. Ces bactéries peuvent alors amplifier les réponses TH17 et TH1 et provoquer une inflammation pathologique.

L'étude de souris gnotoxéniques montre que la colonisation par une flore SPF<sup>4</sup> complexe induit une forte réponse IgA et un large éventail de réponses T à la fois pro-inflammatoires et régulatrices qui s'équilibrent, créant une inflammation dite physiologique qui renforce la barrière intestinale innée [23] (Fig. II). Les IgA induites en réponse aux bactéries sont produites dans le chorion par les plasmocytes, transportées à

<sup>4</sup> SPF pour *Specific Pathogen Free*

travers l'épithélium par le récepteur polymérique des immunoglobulines (pIgR) et libérées sous forme d'IgA sécrétoires (SIgA) dans la lumière intestinale où elles peuvent se fixer aux bactéries et favoriser leur accrochage dans le mucus [13, 45] (Fig. II). Les SIgA complètent ainsi très efficacement les mécanismes immuns innés pour circonscrire les bactéries dans la lumière intestinale [59]. Une particularité de la réponse T intestinale induite lors de la colonisation intestinale est l'induction de LT CD4+ produisant de l'IL-17 (TH17). Ceux-ci sont effet totalement absents dans l'intestin des souris axéniques [23, 34, 35]. Ces lymphocytes sont importants pour contenir les bactéries dans l'intestin. En effet l'IL-17 stimule la production de peptides microbicides par l'épithélium et favorise le recrutement de polynucléaires neutrophiles capables de détruire bactéries extracellulaires et levures [21] (Fig. II). En outre, l'IL-17 induit l'expression du pIgR et favorise ainsi la transcytose efficace des IgA [14]. Les LT recrutés en réponse à la colonisation synthétisent d'autres cytokines, notamment de l'interféron  $\gamma$  par LT TH1, qui favorise l'activité de phagocytose des macrophages mais aussi de l'IL-10 qui joue un rôle clé pour éviter l'emballement des réponses pro-inflammatoires TH1 et TH17 [26] (Fig. II). Une régulation stricte des réponses inflammatoires est aussi assurée par l'induction de LT régulateurs (Tregs). Ces Tregs sont caractérisés par l'expression du facteur nucléaire FoxP3 et sont, au moins en partie, spécifiques des antigènes dérivés du microbiote [15, 38] (Fig. II). Ils exercent leurs effets immunosuppresseurs par plusieurs mécanismes, incluant la production d'IL-10 et l'expression de récepteurs membranaires inhibiteurs tels CTLA-4.

Comme les réponses innées qui les contrôlent, les réponses IgA et T pro-inflammatoires s'ajustent en permanence à la composition et à la densité des communautés bactériennes intestinales. Elles s'intensifient en cas d'agression ou de franchissement de l'épithélium par des bactéries pathogènes. A l'inverse, elles subissent une attrition profonde lors d'un traitement antibiotique oral [42]. L'étude de souris gnotoxéniques montre aussi que la nature et l'intensité des réponses immunes adaptatives dépendent de la composition du microbiote et particulièrement de la présence de «Bactéries Segmentées Filamenteuses» (ou SFB, pour *Segmented Filamentous Bacteria*) appartenant à une unique espèce de la famille des *Clostridiaceae* (revue dans [56]). Cette bactérie symbiotique colonise de façon élective la muqueuse iléale à laquelle elle adhère fortement. Elle favorise le développement du tissu lymphoïde, PP et ILF [39], et stimule fortement les réponses innées ; elle induit la production d'IgA et un éventail complet des réponses T [23, 34, 62, 64]. La colonisation par SFB semble en particulier indispensable pour récapituler la réponse TH17 induite par un microbiote complexe [23, 34] (Fig. II). De façon intéressante, les effets de SFB sur la maturation des réponses immunes intestinales murines s'accompagnent d'un effet barrière vis-à-vis de la colonisation par des pathogènes tel que *Citrobacter rodentium* ou *Salmonella typhimurium* chez la souris [19, 34]. Cet effet protecteur a été attribué à l'induction de la réponse TH17 mais aussi de façon plus indirecte aux modifications des résidus fucosylés à la surface de l'épithélium sous l'influence de l'IL-22 fortement induite par SFB dans les ILC3 [29].

Le(s) mécanisme(s) qui sous-tend(ent) les effets très immunostimulants de SFB ne sont pas entièrement élucidés. Contrairement à la majorité des bactéries du microbiote qui vivent dans le mucus et restent à distance de la surface intestinale, cette bactérie symbiotique, au génome réduit et aux besoins auxotrophiques, se développe en s'accrochant aux cellules épithéliales iléales qui lui fournissent les nutriments indispensables à sa croissance [57]. Il est vraisemblable que les contacts intimes développés par SFB avec l'épithélium pour sa croissance, permettent l'induction d'une forte réponse innée épithéliale qui conditionne l'environnement local, favorisant ainsi le développement du tissu lymphoïde et des réponses T pro-inflammatoires notamment TH17 qui se développent alors vis-à-vis de SFB elle-même mais en conséquence aussi vis-à-vis des autres membres du microbiote [30, 39, 67]. La grande sensibilité de cette bactérie aux mécanismes de défense de l'hôte qu'elle contribue à induire, garantit son inocuité, sa transformation sous forme de spores lui permettant de survivre et d'assurer sa transmission verticale [56]. En l'absence de SFB, les bactéries du microbiote induisent une réponse IgA relativement modeste, et les réponses T sont dominées par des réponses T régulatrices, notamment dans le côlon (revue dans [16]) (Fig. II). La couche muqueuse très épaisse présente dans le côlon, en limitant de façon drastique les contacts de bactéries avec l'épithélium, contribue en effet à préserver un environnement tolérogène. En outre, certaines bactéries anaérobies strictes du genre *Clostridium* qui colonisent sélectivement le côlon, peuvent fermenter les fibres alimentaires, conduisant à la production d'acides gras à chaîne courte (butyrate, acétate et propionate) qui participent à entretenir un milieu tolérogène, soit en inhibant les réponses innées inflammatoires dans les cellules épithéliales du côlon, soit en favorisant la différenciation ou l'expansion de Tregs et leur production d'IL-10 [2, 4, 5, 61].

Dans leur ensemble, ces données illustrent la multiplicité des mécanismes mis en place pendant notre longue histoire co-évolutive avec les bactéries pour construire une barrière immune intestinale dynamique et maintenir les conditions nécessaires à la coexistence des deux partenaires et aux fonctions intestinales de l'hôte.

### 3. EFFETS DU MICROBIOTE À DISTANCE DE L'INTESTIN (Fig. III)

Les interactions entre les bactéries et leur hôte ne se limitent pas seulement à un dialogue de proximité et le microbiote influence profondément les réponses innées et adaptatives en périphérie. Comparés à des souris porteuses d'un microbiote complexe, les animaux élevés en conditions axéniques ont des organes lymphoïdes plus petits, contenant moins de LT et LB et dépourvus de centres germinatifs [60]; la proportion des LT effecteurs/mémoires dans la rate et les concentrations sériques d'IgA et d'IgG sont plus faibles [60], alors que celle d'IgE et la proportion de basophiles circulants sont augmentées [33]. La production de cellules myéloïdes par la moëlle osseuse ainsi que la capacité de phagocytose des polynucléaires sont réduites [7, 20, 22]. Les cellules T produisent moins de cytokines [48]; les cellules NK ont une réduction de leur activité

cytotoxique et de leur capacité à produire des cytokines [25], du fait de l'absence de production de cytokines pro-inflammatoires par les macrophages et les cellules dendritiques, notamment d'interférons de type I, indispensables à l'activation des cellules NK [1, 25] (Fig. III). Ces altérations, qui sont reproduites par un traitement antibiotique oral à large spectre, sont à l'origine d'une sensibilité anormale aux infections virales et bactériennes et sont associées, à l'inverse, à des réponses allergiques exacerbées. Les mécanismes impliqués sont incomplètement élucidés. Le rôle direct de bactéries est improbable au-delà des ganglions mésentériques et du foie où elles peuvent pénétrer respectivement grâce aux CeD et à la lymphe ou grâce à la circulation porte [8, 46]. Les effets systémiques du microbiote sont donc principalement attribués à la diffusion systémique de facteurs solubles dérivés des bactéries et de leur métabolisme notamment : lipopolysaccharide (LPS), peptidoglycane, acides gras à chaîne courte (Fig. III). Ces données soulignent l'importance du microbiote pour préparer le système immunitaire à répondre efficacement aux pathogènes, et les risques des antibiothérapies orales à large spectre, non seulement au sein de l'intestin, mais aussi sur le reste de l'organisme. Il est intéressant de noter que si beaucoup d'altérations du système immunitaire des souris axéniques peuvent être corrigées par la colonisation intestinale à l'âge adulte, certaines de ces anomalies, particulièrement les réponses allergiques exacerbées, ne peuvent être corrigées que par une colonisation en période néonatale [53, 63]. Cette observation mérite d'être rapprochée de l'incidence considérablement accrue des maladies allergiques dans les pays industrialisés, et des travaux de E. Von Mutius montrant l'importance de l'exposition des jeunes enfants à un environnement microbien diversifié pour prévenir les allergies [40]. Enfin, l'effet adjuvant du microbiote sur les réponses périphériques peut avoir des conséquences aussi sur le développement de maladies auto-immunes et de nombreuses maladies inflammatoires. Les effets observés sont variables et très dépendants du mécanisme de la maladie (revue dans [16]). Un effet protecteur est observé sur le développement du diabète de type I chez la souris NOD (pour *Non Obese Diabetic*) mâle. Cet effet a été rapporté à la sélection du microbiome sous l'effet de la testostérone, sans que le mécanisme précis soit identifié [47, 68]. A l'inverse, des effets aggravants ont été observés dans des modèles d'arthrite pendant lesquelles le microbiote peut exacerber la réaction immunitaire délétère [17, 66]. De façon intéressante, chez la souris, SFB semble capable de reproduire à elle seule de nombreux effets du microbiote sur le système immunitaire périphérique (revue dans [56]). Le(s) mécanisme(s) de cet effet adjuvant à distance de l'intestin reste(nt) à élucider. Enfin, il est à souligner que l'activation excessive de macrophages par des produits dérivés du microbiote, notamment le LPS, favorise les phénomènes inflammatoires impliqués dans la pathogénie de nombreuses maladies, telles que l'obésité, l'athérosclérose et l'infection à VIH.

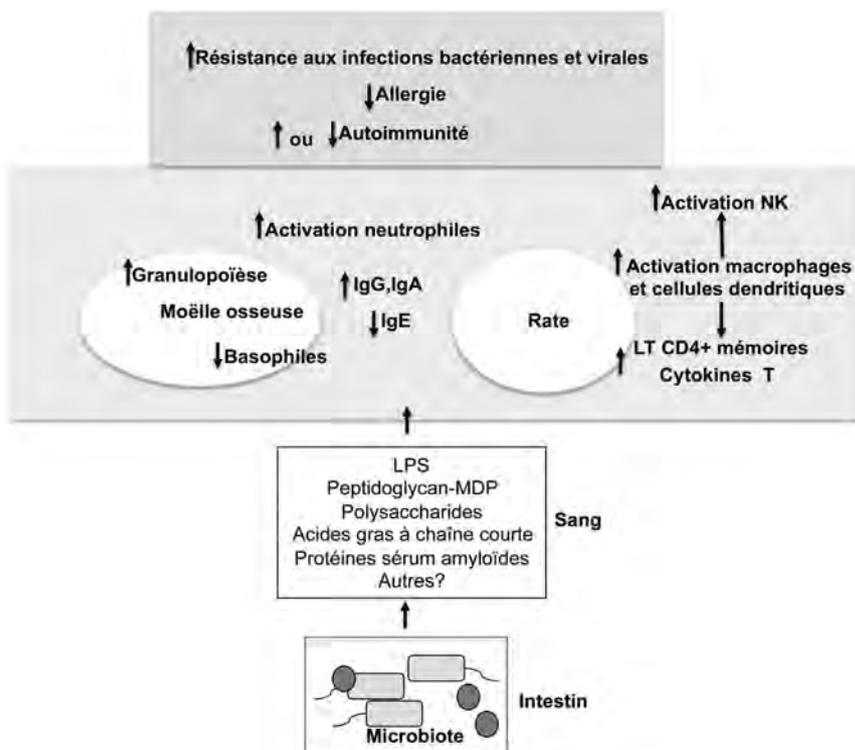


Figure III. Effets du microbiote sur les réponses immunes périphériques. Les produits dérivés des bactéries, de leur métabolisme ou des molécules produites par l'hôte en réponse aux bactéries intestinales peuvent passer dans le sang et influencer à distance.

### CONCLUSION

L'importance du microbiote dans le développement et la maintenance des réponses immunitaires, découverte avec le développement de la gnotoxénie il y a déjà plusieurs dizaines d'années, fait aujourd'hui l'objet de travaux de plus en plus nombreux. Ceux-ci permettent de percevoir comment le dialogue entre l'hôte et le microbiote a pu influencer la construction du système immunitaire. M. McFall-Ngai a ainsi suggéré que le système immunitaire inné permet aux invertébrés de gérer le petit nombre d'espèces bactériennes présentes dans leur intestin alors que les vertébrés ont développé un système immunitaire adaptatif pour composer avec la diversité considérable de leur microbiote intestinal [49]. Ces travaux démontrent aussi le caractère dynamique du dialogue entre l'hôte et sa flore et l'impact négatif considérable des traitements antibiotiques oraux à large spectre sur les capacités de l'hôte à mobiliser des réponses immunes efficaces dans et en dehors de l'intestin. Enfin, les travaux chez la souris suggèrent de façon inattendue le rôle prépondérant d'un nombre limité de bactéries dans l'activation du système immunitaire, notamment dans l'intestin. Chez la souris, la bactérie prototype est SFB. Les effets de cette bactérie dans l'intestin sont probablement dépendants de son adhérence à l'iléon, adhérence qui est spécifique de l'hôte. Différentes souches de SFB ont été mises en évidence chez de nombreux vertébrés mais son existence chez l'homme reste à démontrer formellement. Elle semble absente du microbiote de sujets européens et américains, alors que des marqueurs moléculaires de SFB ont été détectés chez des enfants d'origine chinoise. Définir la présence de cette bactérie très sensible aux

antibiotiques dans le microbiote humain et sa place dans l'activation du système immunitaire pourrait peut-être aider à mieux comprendre l'impact des changements récents du microbiote dans l'épidémie de maladies allergiques et dysimmunitaires observées dans les pays industrialisés. La mise au point très récente d'une technique pour cultiver *in vitro* SFB [57] devrait aussi aider à disséquer le mécanisme de ses effets stimulants et à définir comment utiliser SFB ou ses métabolites pour stimuler le système immunitaire.

### Remerciements

Les travaux de NCB sur le microbiote sont financés par l'INSERM, par l'ERC-2013-AdG-339407-IMMUNOBIOTA et par la Fondation Princesse Grace. L'IHU Imagine est financé par l'Investissement d'Avenir ANR-10-IAHU-01. Les travaux de GE sur le microbiote sont financés par l'ANR et la FRM. NCB et GE contribuent au LabEX IBEID.

### PRINCIPALES RÉFÉRENCES

La liste de références est réduite en fonction de la place disponible dans l'édition 'papier' du Bulletin.

Leur numérotation discontinue reste celle de l'appel dans le texte. La liste complète est disponible au secrétariat de l'AAEIP ; elle est directement accessible sur [www.pasteur.fr/formation/AAEIP/private/bulletins/references\\_222.pdf](http://www.pasteur.fr/formation/AAEIP/private/bulletins/references_222.pdf)

1. Abt MC, Osborne LC, Monticelli LA *et al.* Commensal bacteria calibrate the activation threshold of innate antiviral immunity. *Immunity*. 2012, **37**, 158-70.
4. Atarashi K, Tanoue T, Oshima K *et al.* Treg induction by a rationally selected mixture of Clostridia strains from the human microbiota. *Nature*. 2013, **500**, 232-6.
6. Bain CC, Bravo-Blas A, Scott C, *et al.* Constant replenishment from circulating monocytes maintains the macrophage pool in the intestine of adult mice. *Nat Immunol*. 2014, **15**, 929-37.
8. Balmer ML, Slack E, de Gottardi A *et al.* The liver may act as a firewall mediating mutualism between the host and its gut commensal microbiota. *Sci Transl Med*. 2014, **6**, 237ra66.
9. Begue B, Verdier J, Rieux-Laucat F *et al.* Defective IL10 signaling defining a subgroup of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2011, **106**, 1544-55.
10. Bekiaris V, Persson EK, Agace WW. Intestinal dendritic cells in the regulation of mucosal immunity. *Immunol Rev*. 2014, **260**, 86-101.
11. Bouskra D, Brezillon C, Berard M *et al.* Lymphoid tissue genesis induced by commensals through NOD1 regulates intestinal homeostasis. *Nature*. 2008, **456**, 507-10.
12. Brandl K, Plitas G, Mihu CN *et al.* Vancomycin-resistant enterococci exploit antibiotic-induced innate immune deficits. *Nature*. 2008, **455**, 804-7.
16. Cerf-Bensussan N, Gaboriau-Routhiau V. The immune system and the gut microbiota, friends or foes? *Nat Rev Immunol*. 2010, **10**, 735-44.
17. Chappert P, Bouladoux N, Naik S *et al.* Specific gut commensal flora locally alters T cell tuning to endogenous ligands. *Immunity*. 2013, **38**, 1198-210.
20. Clarke TB, Davis KM, Lysenko ES *et al.* Recognition of peptidoglycan from the microbiota by Nod1 enhances systemic innate immunity. *Nat Med*. 2010, **16**, 228-31.
23. Gaboriau-Routhiau V, Rakotobe S, Lecuyer E, *et al.* The key role of segmented filamentous bacteria in the coordinated maturation of gut helper T cell responses. *Immunity*. 2009, **31**, 677-89.
33. Hill DA, Artis D. The influence of commensal bacteria-derived signals on basophil-associated allergic inflammation. *Gut Microbes*. 2013, **4**, 76-83.
34. Ivanov, II, Atarashi K, Manel N *et al.* Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria. *Cell*. 2009, **139**, 485-98.
36. Johansson ME, Sjovall H, Hansson GC. The gastrointestinal mucus system in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013, **10**, 352-61.
39. Lecuyer E, Rakotobe S, Lengline-Garnier H *et al.* Segmented filamentous bacterium uses secondary and tertiary lymphoid tissues to induce gut IgA and specific T helper 17 cell responses. *Immunity*. 2014, **40**, 608-20.
40. Legatzki A, Rosler B, von Mutius E. Microbiome diversity and asthma and allergy risk. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2014, **14**, 466.
45. Macpherson AJ, Geuking MB, McCoy KD. Homeland security: IgA immunity at the frontiers of the body. *Trends Immunol*. 2012, **33**, 160-7.
46. Macpherson AJ, Smith K. Mesenteric lymph nodes at the center of immune anatomy. *J Exp Med*. 2006, **203**, 497-500.
48. Mazmanian SK, Liu CH, Tzianabos AO *et al.* An immunomodulatory molecule of symbiotic bacteria directs maturation of the host immune system. *Cell*. 2005, **122**, 107-18.
50. McFall-Ngai M, Hadfield MG, Bosch T *et al.* Animals in a bacterial world, a new imperative for the life sciences. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013, **110**, 3229-36.
51. McKenzie AN, Spits H, Eberl G. Innate lymphoid cells in inflammation and immunity. *Immunity*. 2014, **41**, 366-74.
55. Sawa S, Lochner M, Satoh-Takayama N *et al.* RORgammat+ innate lymphoid cells regulate intestinal homeostasis by integrating negative signals from the symbiotic microbiota. *Nat Immunol*. 2011, **12**, 320-6.
56. Schnupf P, Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Host interactions with segmented filamentous bacteria: an unusual trade-off that drives the post-natal maturation of the gut immune system. *Semin Immunol*. 2013, **25**, 342-51.
57. Schnupf P, Gaboriau-Routhiau V, Gros M *et al.* Growth and host interaction of mouse segmented filamentous bacteria in vitro. *Nature*. 2015, sous presse.
60. Smith K, McCoy KD, Macpherson AJ. Use of axenic animals in studying the adaptation of mammals to their commensal intestinal microbiota. *Semin Immunol*. 2007, **19**, 59-69.
62. Talham GL, Jiang HQ, Bos NA *et al.* Segmented filamentous bacteria are potent stimuli of a physiologically normal state of the murine gut mucosal immune system. *Infect Immun*. 1999, **67**, 1992-2000.
63. Trompette A, Gollwitzer ES, Yadava K *et al.* Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med*. 2014, **20**, 159-66.
65. Winter SE, Winter MG, Xavier MN *et al.* Host-derived nitrate boosts growth of *E. coli* in the inflamed gut. *Science*. 2013, **339**, 708-11.

## CARCINOME COLORECTAL, MICROBIOTE INTESTINAL ET TRANSFERT FÉCAL

Iradj SOBHANI<sup>1,2</sup>, Aurélien AMIOT<sup>1,2</sup>, Biba NEBBAD<sup>2,3</sup>  
 CHU Henri Mondor, Créteil

### RÉSUMÉ

Le microbiote intestinal constitue un volet physiologique dans la maturation et la protection du côlon. Sa composition est modifiée chez le patient atteint d'un cancer colorectal (CCR). Cette modification pourrait être un élément de promotion tumorale et influencer la réponse thérapeutique anti-tumorale. Le CCR est fréquent, et reste l'un des plus coûteux. Plusieurs arguments plaident en faveur de facteurs étiologiques environnementaux concernant le mode de vie (alimentation, dépense énergétique, médicaments, etc.). L'analyse de ce microbiote est en passe de devenir incontournable pour mieux comprendre le cancer colorectal, organiser les programmes de dépistage ou de prévention, et choisir des thérapeutiques. C'est pourquoi lors du transfert fécal, qui est devenu un outil thérapeutique dans les colites dues à *Clostridium difficile* rebelles au traitement antibiotique, pour restaurer l'équilibre rompu de la flore, des précautions doivent être prises dans la sélection de donneur apparemment sain.

**MOTS-CLÉS :** Cancer, Côlon, Microbiote, Chimiothérapie, Transfert fécal

### COLORECTAL CANCER, AND FECAL MICROBIOTA TRANSFER

### ABSTRACT

Recent studies on microbiota are based on the analyses of bacteria's genes and functions housed in the colon. This is a modern approach, innovative and cost effective for the study of the impact of the environment and style of life on the human organism. Although microbiota exerts a physiological role on and protection of the colon, the dysbiosis is specifically linked with colorectal cancer (CRC). The CRC is prevalent, and of high cost. Many data argue for the involvement of environment, specially nutriment and energy expenditure or medicine in the occurrence of these gene abnormalities. Analysis of the intestinal microbiota as the link between the environment and cell DNA alteration is going to become an important tool for improving our knowledge of CRC, its screening and therapy. Precautions should be taken in fecal microbiota transfer which is now a therapeutic tool for some emergent diseases such as antibiotic-induced ulcerative colitis.

**KEYWORDS:** Cancer, Colon, Bacteria, Chemotherapy, Environment, Fecal microbiota transfer

### INTRODUCTION

Les études récentes du microbiote intestinal sont basées sur l'analyse génique et fonctionnelle des bactéries coliques. Elles constituent une approche moderne, économique et innovante de l'analyse de l'impact de l'environnement sur l'organisme humain, et sont un complément majeur aux informations sur les modes de vie en particulier alimentaire.

#### - Le cancer colorectal (CCR)

Le budget consacré aux cancers en France, représente 11 milliards d'euros, dont 2,1 milliards consacrés aux cancers digestifs (19–22% de l'ensemble des cancers), cancer colorectal (CCR) inclus qui représente, environ 15 000 décès par an [2] et un rapport homme/femme de 1,62. Plus de 80% des CCR surviennent après 65 ans. Les taux d'incidence, comme ceux de la mortalité, ont tendance à baisser<sup>4</sup> grâce au dépistage et la résection de lésions précancéreuses.

La part dite familiale ou héréditaire de CCR reste imprécise [8]. Jusqu'à 15% des patients atteints d'un CCR présentent des caractéristiques évoquant une cause familiale (âge précoce de survenue, surincidence familiale de cancers, cancers d'autres localisations). Pourtant, une anomalie génétique constitutionnelle n'est identifiée que chez 1 à 5% de ces patients. Paradoxalement, en l'absence de mutation identifiée, il n'est pas aisé de considérer le risque réel de cancer au sein de ces familles. Dès lors qu'un cas de CCR ou lésion précancéreuse est constaté à un âge relativement jeune (polypes avant 50 ans, CCR avant 60 ans), l'estimation du risque relatif (RR) chez les apparentés au premier degré du sujet atteint devient difficile en l'absence d'un marqueur biologique. Des polymorphismes géniques favorisant l'impact des facteurs délétères de l'environnement sont à suspecter. L'hypothèse de l'impact délétère de facteurs de l'environnement sur un terrain génique particulier permet de rendre compte d'un plus grand nombre de cancers familiaux observés

<sup>1</sup> Service de Gastroentérologie, CHU Henri Mondor, 51 av. du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94000 Créteil.

<sup>2</sup> Equipe universitaire UPEC (Macbeth-EC2M3).

<sup>3</sup> Service de Bactériologie, CHU Henri Mondor, AP- HP.

Correspondance : Pr. Iradj Sobhani : [Iradj.sobhani@hmn.aphp.fr](mailto:Iradj.sobhani@hmn.aphp.fr)

<sup>4</sup> <http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013>.

que de mutations et/ou réarrangements géniques détectés à une échelle constitutionnelle ; ce phénomène est commun à d'autres cancers, et à des maladies auto-immunes ou métaboliques. Cette hypothèse est fortement confortée par les études épidémiologiques récentes. Outre le risque élevé des apparentés au premier degré d'un sujet index, une légère surincidence de lésions précancéreuses chez les époux est répertoriée. Ainsi, par rapport à la population générale, le RR moyen chez le conjoint d'un sujet index est estimé à 2,06 lorsque celui des apparentés au premier degré est proche de 4 [18]. De la même manière, le RR pour la tranche d'âge de 50-70 ans dans la population générale est estimé à 0,3 en France et 0,1 en Espagne, alors que celui des apparentés du premier degré, tous liens confondus, est significativement supérieur. Ces données suggèrent un risque cumulé dépendant à la fois de l'environnement et de la susceptibilité génique.

C'est dans le «mode de vie occidental» (alimentation, surconsommation médicamenteuse, augmentation de contacts interpersonnels, faible activité physique, développement de chaîne de froid, industrialisation des produits alimentaires, etc.) qu'il faut rechercher les facteurs étiologiques de CCR. Cependant, les études d'impact de l'alimentation se heurtent à des imprécisions sur l'exhaustivité et sur l'hétérogénéité quantitative et qualitative des nutriments ingérés. Le microbiote devient alors une source inestimable de données pour identifier des facteurs de l'environnement, mieux comprendre la grande fréquence des CCR et planifier des programmes de prévention, de dépistage et de traitement mieux adaptés.

#### - Le microbiote intestinal

Le microbiote humain est l'ensemble des micro-organismes hébergés par l'homme. Il atteint une densité maximale de  $10^{14}$  cellules microbiennes dans l'intestin [15]. La variété et la complexité (500 à 1 000 espèces différentes) rend son équilibre unique le long du tube digestif avec un gradient de concentration en bactéries :  $10^2$ /mL dans l'estomac,  $10^{4-5}$  dans le duodénum et le jéjunum comprenant essentiellement des bactéries aérobies-anaérobies facultatives,  $10^{9-11}$  dans le caecum et la matière fécale, allant jusqu'à  $10^{11-12}$  bactéries vivantes ou mortes par gramme de selles. Ces bactéries sont non ou difficilement cultivables. Les données des séquences de l'ADN bactérien et les résultats d'autres techniques de biologie moléculaire, associées à des outils bioinformatiques, ont permis de décrire l'écologie, la structure et même la fonction du microbiote intestinal, sans passer par la culture.

A l'âge adulte, chaque personne héberge dans son tube digestif des espèces bactériennes différentes, dont une cinquantaine commune à plus de 90% des individus. Plusieurs milliers de fonctions différentes de la flore sont identifiées, telles que la désagrégation de la cellulose, ou la synthèse de la vitamine K. L'abondance des espèces microbiennes est différente d'un individu à l'autre, mais la composition du microbiote reste relativement stable chez l'adulte sain. Le noyau phylogénétique du microbiote des individus permet des comparaisons entre «normal» et «pathologique» et entre différentes maladies [17]. Il oriente aussi vers un ensemble de fonctions essentielles partagées par tous les individus sains. Ceci suppose un

assemblage des espèces microbiennes qui ne s'effectue pas au hasard. Dans l'intestin, ces communautés de microbiote, appelées «entérotypes», sont de véritables «signatures bactériennes intestinales». Ils sont définis par l'abondance de certains types bactériens et par la dominance de certaines fonctions. Trois entérotypes ont été décrits, sans lien significatif avec le sexe, l'âge ou l'origine géographique grâce au séquençage haut débit de l'ensemble du microbiote intestinal humain [1]. Ils pourraient être associés à une alimentation particulière [19]. Chez un individu en bonne santé, les activités métaboliques du microbiote intestinal contribuent à la maturation du système digestif et immunitaire de l'hôte. Au cours de la vie, l'écosystème intestinal subit des changements modestes : chez la personne âgée, on note moins de bactéries anaérobies strictes et une proportion plus importante de protéobactéries [7]. En parallèle, la population de bifidobactéries décline et leur diversité s'affaiblit. Comme l'ensemble de nos organes, le microbiote intestinal est doué d'une dynamique fonctionnelle et il s'adapte aux différents facteurs environnementaux.

Le séquençage des gènes de l'ARN ribosomique 16S (ARNr 16S) bactérien, bien que fournissant moins d'informations que le génome entier, est plus abordable, tant en investissement technologique qu'en coût direct par échantillon. Il permet une estimation phylogénique et une quantification en temps réel. De nombreux travaux s'inspirant de cette approche ont permis d'identifier des «dysbioses». Comme dans les pathologies traitées dans les autres articles de ce bulletin, certaines composantes du microbiote ont été associées au CCR [15].

#### 1. LIENS ENTRE LE CCR ET LE MICROBIOTE

Plusieurs pistes sont en voie d'exploration : anatomique, temporelle, fonctionnelle.

Les cancers de l'intestin grêle sont très rares et ceux du côlon très fréquents, alors que la densité bactérienne par unité de surface muqueuse est  $10^6$  fois plus importante dans le côlon que dans le grêle. Les cancers coliques proximaux sont davantage liés à un risque familial. Une endocardite à *Streptococcus gallolyticus* peut être révélatrice de lésion tumorale, mais l'imputabilité de cette bactérie seule dans la genèse du CCR reste discutable.

Dans les années 1970, 13 espèces bactériennes ont été suspectées comme potentiellement liées au CCR [12]. En 2011 notre équipe a mis en évidence, par analyse phylogénétique des séquences du gène de l'ARNr 16S, une différence entre les patients à coloscopie normale vs à coloscopie avec tumeur (Fig. 1) [16] ; ces données sont confirmées par la comparaison entre le génome bactérien complet de 90 patients atteints de CCR et celui de plus de 300 individus sans CCR [21]. La quantification des bactéries fécales et adhérentes à la muqueuse permet l'analyse temporelle longitudinale actuellement en cours par plusieurs équipes. La PCR quantitative a révélé une augmentation des *Bacteroidetes* chez les patients atteints de CCR. Il est à noter que *Bacteroides fragilis*, une espèce commensale, peut induire des tumeurs chez les animaux [20].

Les bactéries adhérentes telles que *Fusobacterium nucleatum* ont été isolées à partir du tissu cancéreux [3, 10],

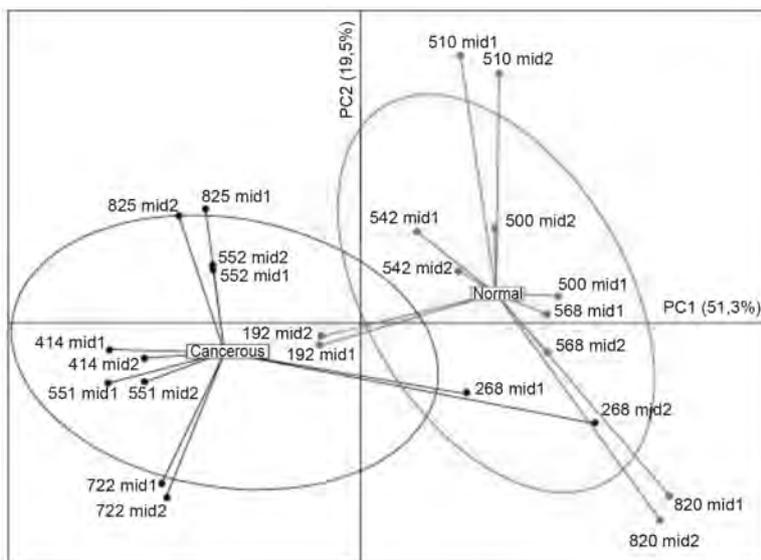
alors que leur présence dans les selles n'est pas toujours rapportée. *F. nucleatum*, espèce commensale de la cavité buccale et volontiers présente au niveau de la plaque dentaire, pourrait être considérée comme un co-acteur dans la promotion tumorale. Il est probable que cette bactérie, comme *S. gallolyticus*, soit une espèce passagère accélérant la transformation de polype en cancer [11, 14]. Parmi les bactéries adhérentes à la muqueuse, qui appartiennent à 3 phyla principaux : *Firmicutes* (62%), *Bacteroidetes* (26%) et *Proteobacteria* (11%) ; une ou plusieurs espèces pourraient être des marqueurs de carcinogénèse.

De même que l'exposition chronique à *Helicobacter pylori* est déterminante dans la genèse du cancer de l'estomac, une dysbiose intestinale durable pourrait jouer un rôle délétère. Ainsi, le microbiote fécal d'enfants de villages du Burkina Faso comprend moins de *Firmicutes* et plus de *Bacteroidetes* (surtout *Prevotella* et *Xylanibacter*) que le microbiote d'enfants d'une région d'Italie, chez lesquels les *Enterobacteriaceae*; surtout *Escherichia coli*, sont plus nombreux. L'alimentation des enfants africains est riche en fibres végétales, comparativement à celle des européens (plus sucrée et carnée), et l'incidence du CCR est très faible chez les premiers, alors qu'elle est élevée chez les seconds [5]. Cette évolution dans le temps du microbiote témoigne de l'adaptation à l'alimentation de l'hôte. Au cours du temps, l'entérotype *Bacteroidetes*, qui est associé à une alimentation riche en protéines ou en graisses animales [16], se développe davantage au détriment d'autres entérotypes. Plus encore, au sein de ces entérotypes, certaines espèces de *Prevotella* adaptées aux régimes riches en hydrates de carbone ou de *Bifidobacterium*, véritables protectrices contre la carcinogénèse, sont diminuées chez les patients atteints du CCR au profit d'autres espèces pro-inflammatoires [21].

**Les liens métaboliques et nutritionnels sont nombreux.** Les changements de composition du microbiote peuvent être dus aussi à la prise intempestive de médicaments et/ou aux processus de vieillissement et aboutir à l'altération de grandes «fonctions» physiologiques [13]. Ainsi, les fonctions digestives de dégradation des nutriments, de la fermentation, de la synthèse de vitamines, de bioconversions de substances en micronutriments pourraient être les fonctions relais de la carcinogénèse.

## 2. LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX FAVORISANT LA GENÈSE DU CCR

Malgré les préoccupations croissantes de la population vis-à-vis du lien entre l'environnement et la santé, les études d'impact sur la survenue de CCR restent difficiles [4]. Un cancer peut résulter d'expositions simultanées, successives ou cumulées à plusieurs facteurs de risques et il peut s'écouler plusieurs dizaines d'années entre l'exposition aux cancérigènes et l'apparition de la maladie. La susceptibilité génétique individuelle peut également moduler les effets de l'environnement<sup>5</sup>. Les facteurs environnementaux sont les agents physiques (rayonnements, ondes, etc.), chimiques (métaux et leurs formes chimiques, composés organométalliques et organiques,



**Figure 1. Dysbiose dans le cancer colorectal.** Le microbiote colique des sujets ayant eu une coloscopie a été analysé sur la base du séquençage du gène de l'ARNr 16S des bactéries fécales et de la comparaison phylogénique des bactéries de deux populations : N, sujets à coloscopie normale et Ca, patients atteints de CCR. La représentation est effectuée sur l'analyse de composantes communes [d'après 16].

nanomatériaux, résidus de médicaments) ou biologiques (agents microbiens) présents dans l'atmosphère, l'eau, les sols ou l'alimentation, dont l'exposition est subie. Ils peuvent être générés par la nature elle-même, la société ou encore le climat, ou entretenus par l'individu. La principale difficulté dans la recherche de liens entre «cancer» et «environnement» réside dans l'établissement du temps cumulé d'exposition et des seuils de toxicité, tenant compte non seulement des toxiques, mais également des facteurs biologiques et socio-comportementaux, et de la génétique individuelle.

L'alimentation et la voie orale peuvent être considérées comme le mode d'exposition le plus important pour les cancers digestifs. La quantité et le type d'énergie ainsi apportés sont déterminants : l'excès énergétique, la faible activité physique, l'obésité, la consommation de viande grillée à haute température ou la carence en certaines vitamines<sup>6</sup>. Les aliments, les poussières ou les boissons peuvent contenir des résidus chimiques toxiques (pesticides). Les mécanismes d'action des pesticides, par exemple, peuvent être multiples et concerner une altération du matériel génétique (ADN), un déséquilibre des processus de survie et de mort cellulaire (apoptose), la liaison à des récepteurs nucléaires ou hormonaux, la bioactivation métabolique et la génération de stress oxydant.

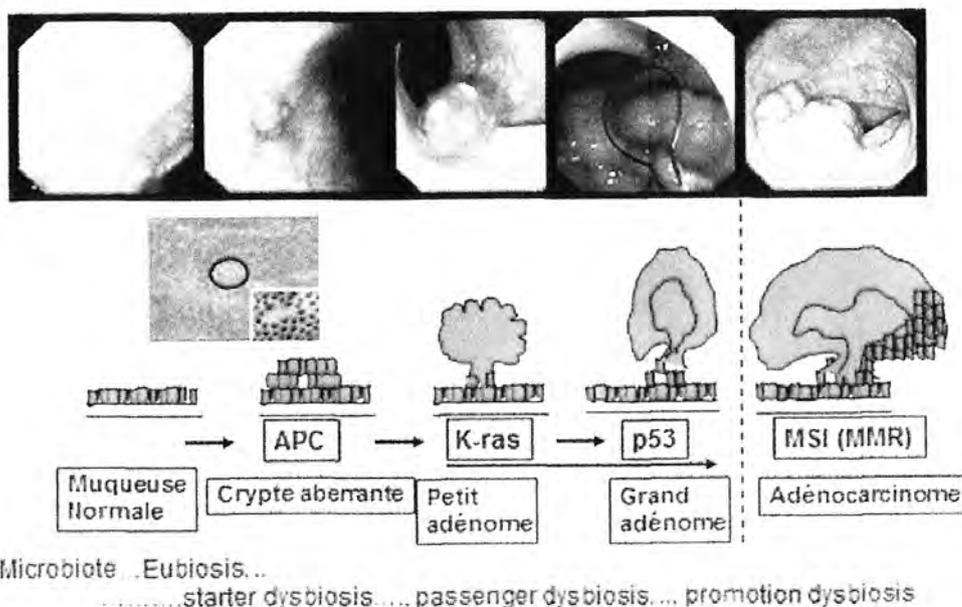
Ces facteurs de l'environnement interagissent avec les micro-organismes rendus directement responsables de 16% de l'ensemble des cancers [6] (Fig. II). L'exemple du cancer gastrique lié à *H. pylori* est l'acquis le plus illustratif de ces dernières décennies. En moyenne, 1% des personnes infectées par cette bactérie développent un cancer de l'estomac. Mais le risque augmente pour certaines populations comme celle du

<sup>5</sup> <http://www.inserm.fr/thematiques/cancer/dossiers/cancers-et-environnement>

<sup>6</sup> [www.dietandcancerreport.org/cancer.../Second\\_Expert\\_Report\\_full.pdf](http://www.dietandcancerreport.org/cancer.../Second_Expert_Report_full.pdf)

Japon, grande consommatrice de nutriments à effet carcinogène. Dans le cas des CCR, la complexité, l'hétérogénéité des mécanismes carcinogènes, ainsi que le nombre élevé des bactéries (la plupart non facilement cultivables), rendent l'approche plus laborieuse. La recherche de polymorphisme génique de certaines grandes fonctions (énergétique, immunitaire, réparatrice) associées à des groupes bactériens pro-carcinogènes est à développer.

(80-85%) de gènes impliqués dans le système MMR. Quatre principaux gènes ont été identifiés : *MLH1* (*MutL Homolog Human1*), *MSH2* (*MutS Homolog Human2*), *MSH6* (*MutS Homolog Human 6*) et *PMS2* (*Postmeiotic Segregation Increased 2*). La prévalence des altérations de ces gènes est estimée entre 1/2 000 et 1/1 000. Les tumeurs se caractérisent par une perte d'expression nucléaire de la protéine MMR normalement codée par le gène muté [9].



**Figure II. Schéma de carcinogenèse colique.** Le cancer du côlon résulte de l'accumulation de plusieurs mutations au niveau des gènes comme APC, Kras, p53 ou encore ceux impliqués dans le mésappariement d'ADN ; de la muqueuse normale au cancer invasif, on note le passage par les cryptes aberrantes, les polypes adénomateux de tailles croissantes avant la transformation maligne. Les bactéries seules ou en association avec les autres facteurs de l'environnement pourraient impacter chacun de ces passages.

### 3. INTERACTION GÉNIQUE DE L'HÔTE ET FACTEURS DE L'ENVIRONNEMENT

Dans le CCR, plusieurs formes géniques constitutionnelles sont décrites, dont deux sont caricaturales : le syndrome de Lynch (ou *Hereditary Non-Polyposis Colonic Cancer-HNPCC*) et la «Polypose Adénomateuse Familiale (PAF)» qui conduisent à la recherche d'une mutation ponctuelle, respectivement, au niveau des gènes, tels que *hMLH1*, *hMLH6*, *hMSH2*, impliqués dans le système MMR (*MisMatch Repair*, pour anomalies post-répliquatives de mésappariement d'ADN), ou des gènes APC et MYH, impliqués dans la survenue des polypes. La PAF est une maladie génétique plus rare que le syndrome de Lynch. Elle est définie par l'apparition de polypes adénomateux colorectaux dont le nombre élevé et l'âge précoce de survenue augmentent la probabilité de dégénérescence en cancer, pour atteindre 100% au-delà de 20 ans dans les formes typiques. Le syndrome de Lynch est une maladie génétique de transmission autosomique dominante à forte pénétrance

Des formes phénotypiques plus rares, telles que les syndromes de Muir-Torre ou Turcott associées à des lésions cutanées développées aux dépens des glandes sébacées (adénomes sébacés, sébacéomes et carcinomes sébacés) ont été décrites [9]. En fonction de l'environnement, l'expression phénotypique pourrait varier d'un individu porteur de la tare à un autre. Cette différence est due potentiellement à la composition bactérienne fécale à définir.

### 4. BÉNÉFICE ET DANGER POTENTIEL DU TRANSFERT FÉCAL

La dysbiose désigne le déséquilibre du microbiote ou son appauvrissement. Elle résulte de facteurs d'ordre médicamenteux, alimentaire ou environnemental, à des degrés divers et de façon plus ou moins durable. Des déséquilibres caricaturaux après l'utilisation intempestive d'antibiotiques ont été à l'origine de l'émergence des «colites post-antibiotiques». La forme de colite due à *C. difficile* peut échapper à toute antibiothérapie et entraîner la mort. Des modifications plus

insidieuses de la population bactérienne peuvent être aussi à l'origine de nouvelles pathologies. Depuis quelques années, l'hypothèse selon laquelle la restauration du microbiote intestinal peut rétablir un état physiologique et bénéfique a conduit à l'utilisation des selles comme outil thérapeutique. Bien que le microbiote fécal (en tant que produit) et son transfert par inoculum (en tant qu'acte) n'aient pas de statut juridique définitif, la qualification de «médicament» est pour le moment retenue en France. C'est pourquoi le transfert de flore fait l'objet de protocoles de recherche biomédicale pour le traitement de la colite à *C. difficile*, des maladies inflammatoires chroniques intestinales, du syndrome de l'intestin irritable et des syndromes métaboliques. L'ANSM<sup>7</sup> retient en mars 2014 l'indication formelle de transfert fécal dans les colites rebelles<sup>8</sup> et recommande des précautions d'usage, au regard de certaines infections microbiennes transmissibles (virales, bactériennes et fongiques), mais reste imprécise sur les risques de déséquilibre, qui favoriseraient d'autres maladies (métabolique, néoplasique, auto-immune). À ce jour, ni l'Agence européenne, ni la FDA<sup>9</sup>,

<sup>7</sup> ANSM, Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

<sup>8</sup> <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/La-transplantation-de-microbiote-fecal-et-son-encadrement-dans-les-essais-cliniques-Point-d-information>.

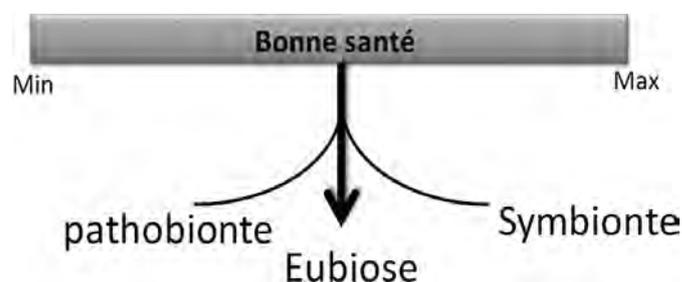
<sup>9</sup> FDA : US Food and Drug Administration.

n'ont encore pris position. Il est un fait que la matière première de l'inoculum, le microbiote fécal est une composition d'une grande complexité et variabilité selon les individus et dans le temps. Le bénéfice clinique du transfert fécal pour traiter les colites infectieuses post antibiotique est établi, mais son effet exact échappe, en l'état, à la compréhension scientifique. Il en résulte une triple inconnue : la composition et fonction exactes de l'inoculum, sa reproductibilité dans le temps et l'espace, et son effet précis ou combiné (d'ordre métabolique et/ou immunologique et/ou pharmacologique) sur le receveur. De ce fait, il est important de développer de nouvelles études centrées sur la carcinogénèse colique sur des périodes suffisamment longues pour appréhender les mécanismes impliqués. D'ores et déjà, on devrait être en mesure de profiler la signature bactérienne du donneur avant le transfert pour écarter ceux d'entre eux ayant une similitude avec celle des patients atteints de CCR [21].

### SYNTHÈSE ET CONCLUSION

Les liens entre les bactéries coliques et les maladies métaboliques et tumorales commencent à être étudiés. Dans ce domaine, le CCR revêt une importance particulière, tant ces études pourraient à la fois donner des indications cruciales sur l'impact de l'environnement dans la genèse des cancers et ouvrir un champ important d'indicateurs physiopathologiques, diagnostiques et pronostiques. Certaines bactéries du micro-

biote du sujet apparemment «sain», dit sans maladie identifiée, seront sans doute considérées comme délétères, d'autres, comme bénéfiques, appelées respectivement pathobiontes et symbiontes. Un équilibre durable dans le temps entre elles déterminera à l'avenir la différenciation entre la «bonne santé» et l'état «pathologique» (Fig. III). Une nouvelle organisation de la santé des populations sera à décrire.



**Figure III. Équilibre du microbiote intestinal et maintien de la santé.** Le microbiote véhiculé en permanence les effets de l'environnement sur l'organe et l'organisme. Le phénomène chronique rend compte d'un processus d'inflammation persistante et de mécanismes métaboliques. Si la bonne santé est assimilée à un état oscillant entre deux extrêmes, maximum, où l'état de bonne santé est stable, et minimum, où la limite de bascule dans la pathologie est atteinte, des bactéries bénéfiques, symbiontes, font tendre l'eubiose vers la stabilité et des bactéries défavorables, pathobiontes, font tendre vers l'état pathologique.

### RÉFÉRENCES

- Arumugam M, Raes J, Pelletier E *et al.* Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011, **473**, 174-80.
- Belot A, Grosclaude P, Bossard N *et al.* Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2008, **56**, 159-75.
- Castellarin M, Warren RL, Freeman JD *et al.* Fusobacterium nucleatum infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res*. 2012, **22**, 299-306.
- Ciliska D, Robinson P, Horsley T *et al.* Diffusion and dissemination of evidence-based dietary strategies for the prevention of cancer. *Curr Oncol*. 2006, **13**, 130-40.
- De Filippo C., Cavalieri D, P. Di Paola M *et al.* Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010, **107**, 14691-6.
- de Martel C, Ferlay J, Franceschi S *et al.* Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012, **13**, 607-15.
- Jeffery IB, Claesson MJ, O'Toole PW *et al.* Categorization of the gut microbiota: enterotypes or gradients? *Nat Rev Microbiol*. 2012, **10**, 591-2.
- Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol*. 2001, **96**, 2992-3003.
- Manceau G, Karoui M, Charachon A *et al.* Le syndrome HNPCC (hereditary non-polyposis colorectal cancer) ou syndrome de Lynch : un syndrome en rapport avec une défaillance du système de réparation de l'ADN. *Bull Cancer*. 2011, **98**, 323-36.
- Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N *et al.* Towards the human colorectal cancer microbiome. *PLoS One*. 2011, **6**, e20447.
- Pagnini C, Corleto VD, Mangoni ML *et al.* Alteration of local microflora and alpha-defensins hyper-production in colonic adenoma mucosa. *J Clin Gastroenterol*. 2011, **45**, 602-10.
- Savage DC. Microbial ecology of the gastrointestinal tract. *Annu Rev Microbiol*. 1977, **31**, 107-33.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC *et al.* Gut microbiota in health and disease. *Physiol Rev*. 2010, **90**, 859-904.
- Shen XJ, Rawls JF, Randall T *et al.* Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes*. 2010, **1**, 138-47.
- Sobhani I, Amiot A, Le Baleur Y *et al.* Microbial dysbiosis and colon carcinogenesis: could colon cancer be considered a bacteria-related disease? *Therap Adv Gastroenterol*. 2013, **6**, 215-29.
- Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F *et al.* Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One*. 2011, **6**, e16393.
- Tap J, Mondot S, Levenez F *et al.* Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol*. 2009, **11**, 2574-84.
- Winawer SJ, Zauber AG, Gerdes H *et al.* Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1996, **334**, 82-7.
- Wu GD, Chen J, Hoffmann C *et al.* Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*. 2011, **334**, 105-8.
- Wu S, Rhee KJ, Albesiano E *et al.* A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med*. 2009, **15**, 1016-22.
- Zeller G, Tap J, Voigt AY *et al.* Potential of fecal microbiota for early-stage detection of colorectal cancer. *Mol Syst Biol*. 2014, **10**, 766. doi:10.15252/msb.20145645.

## DEUX GUITRY POUR UN PASTEUR

Liliane WEILER<sup>1</sup>

Ne dirait-on pas le titre un peu impertinent d'une pièce de théâtre inconnue du grand public ? A la fois léger et empreint d'émotion. Un petit ouvrage de quelques pages trouvé, par hasard, sur le bureau du Maître, lors de la vente de son hôtel particulier, avenue Elisée Reclus<sup>2</sup>.

«*Deux Guity pour un Pasteur* ou *Deux personnages en quête d'un seul*», pourrait-on ajouter, tant ces deux Guity : Lucien, le père et Sacha, le fils – grâce à leurs sensibilités si proches – nous ont fait revivre, au théâtre, puis au cinéma, la grande figure que fut Louis Pasteur dans le monde de la recherche scientifique.

### LEVER DE Rideau

On ne présente plus **Sacha Guity** ; le caricaturiste, le comédien et le dramaturge ; l'homme d'esprit dont on répète à l'envi ses mots à l'élégance toute française. Chante alors à notre oreille sa voix au timbre reconnaissable entre tous. Et tant de fois imitée. On se plaît aussi à rappeler l'homme qui eut cinq épouses. De Charlotte Lysès à Lana Marconi. Longue guirlande féminine, illuminée par les visages d'Yvonne Printemps, Jacqueline Delubac et Geneviève de Séréville. Chacun a encore en mémoire l'image de ce grand seigneur, amateur d'art, amoureux fervent de la France, de son Histoire et des grands hommes qui l'illustrèrent. Au cinéma, dans le film : «*Napoléon*», qui n'a pas été troublé par sa façon saisissante de camper un Talleyrand plus vrai que nature ? Au théâtre, qui n'a pas ri aux répliques de sa pièce : «*Faisons un rêve*» ou esquissé des sourires, saisi par l'émotion en écoutant : «*Mon père avait raison*» ?.

«*Mon père*» ... SON père : **Lucien Guity**.

«*Parce que c'était lui, parce que c'était moi*». Sacha aurait pu faire sienne cette phrase de l'auteur des «*Essais*», en évoquant Lucien Guity, son propre père. Tant ces deux êtres ont tissé un lien fusionnel pendant près de quarante années. Personnage haut en couleurs, Lucien Guity ! Sur la scène des théâtres parisiens comme à l'étranger, notamment dans la Russie du Tsar Alexandre III, où il fut engagé pendant neuf saisons d'hiver au Théâtre Michel. Lucien et son fils Sacha furent très fréquemment reçus à la Cour impériale<sup>3</sup>. Prodige comédien, adulé par les foules, protégé de Mounet-Sully, autre «*monstre sacré*», Lucien Guity se distingua par sa façon de



Photo I. Louis Pasteur photographié par Nadar en 1886. Crédit : © Institut Pasteur - Musée Pasteur.

dire les textes, tout en sobriété. Il campa le magnifique grenadier *Flambeau*, entré dans la légende aux côtés de l'inoubliable Sarah Bernhardt – *l'Aiglon* immortalisé par Edmond Rostand –. Séducteur impénitent, doté d'un caractère entier et passionné, le faste de sa vie n'a eu d'égal que son appétit pantagruélique.

On a tout dit et tout écrit sur Lucien et Sacha Guity, sur leurs deux destins qui s'entrecroisent, se fusionnent, s'éloignent pour s'unir à nouveau après plusieurs années de brouille.

Regardons-les : même stature imposante, même élégance vestimentaire, mêmes chapeaux à larges bords posés en biais sur la tête, mêmes lavallières nouées négligemment autour du cou, mêmes capes jetées sur leurs épaules, mêmes cannes qu'ils utilisaient comme touche finale à leurs silhouettes, si reconnaissables entre toutes.

Et même amour éperdu pour le théâtre, qui faisait tellement partie de leur vie qu'on ne savait plus tout à fait à quel moment ils jouaient et à quel moment ils n'étaient plus sur scène.

Ils eurent, l'un comme l'autre, une passion ardente pour les tableaux de maîtres, les meubles de style, les demeures somptueuses et pour les tables raffinées où se retrouvaient régulièrement ceux qu'on surnomma «*les Mousquetaires*» : Tristan Bernard, Alfred Capus, Jules Renard, auxquels se joignait souvent Alphonse Allais. Et dans le domaine de l'esprit, Sacha fut à bonne école.

A ces petits jeux de l'humour et du hasard des rencontres, Sacha comme Lucien Guity ont été des joueurs redoutables. Complices d'abord jusqu'à ce qu'ils deviennent rivaux lorsqu'il s'est agi des femmes. Notamment «*d'une*» femme ! Sacha avait eu l'impertinence de trouver un peu trop à son goût une comédienne : Charlotte Lysès qui avait séduit auparavant son père. Et, coup de théâtre ! Charlotte, en 1904, quitta Lucien pour Sacha.

1918 – année de la fin de la Première Guerre Mondiale –, fut aussi celle de la réconciliation entre le père et le fils. Elle eut lieu dans l'hôtel de l'avenue Elisée Reclus, après une brouille de presque quatorze années.

Dans l'ouvrage savoureux que Raymond Castans a consacré à Sacha Guity, nous croyons encore entendre leur conversation :

<sup>1</sup> Assistante-Ingénieur INSERM, secrétaire du Professeur Charles Chany (ancienne U 43). Mél : liliane.weiler@gmail.com

<sup>2</sup> L'hôtel particulier, situé au 18, avenue Elisée Reclus dans le 7<sup>e</sup> arrondissement à Paris, en bordure du Champ de Mars, avait été acquis par Lucien Guity et son fils Sacha en héritage. Il a aujourd'hui disparu, livré aux pioches des démolisseurs. Seul, un buste de Lucien Guity témoigne de l'emplacement de cette demeure.

<sup>3</sup> Le Tsar Alexandre III fut le parrain de Sacha.

«Lucien pose à Sacha la question qu'il attend :  
Et maintenant, tu sais ce qui te reste à faire ?  
Sacha répond aussitôt :  
Ecrire une pièce pour toi.  
Comment pour moi ? répond Lucien. Pour nous deux».  
«Pour nous deux». Tout est dit.



Photo II. Sacha Guitry posant près du buste de Lavoisier (1935). Coll. Roger (ph) Corbeau.artnet.com <http://www.artnet.com/artists/roger-ph-corbeau/past-auction-results>.

## LA PIÈCE

Sacha, depuis des mois, avait en tête de retracer la vie de Louis Pasteur, après avoir lu avec passion l'ouvrage rédigé par René Vallery-Radot, le gendre du grand savant. Et s'est imposée à lui, l'idée d'offrir ce rôle à Lucien Guitry.

Pour la première fois, Sacha rompt totalement avec ce qui l'avait rendu célèbre dans ses précédentes œuvres théâtrales : ce style léger, fait d'envoies spirituelles autour d'intrigues amoureuses.

Là, le sujet de la pièce est autant empreint de gravité que teinté d'émotion.

Sacha a choisi cinq moments forts qui symbolisent la vie de Louis Pasteur.

- Le rideau se lève sur l'année 1870 lorsque Louis Pasteur apprend, le 19 juillet, que la guerre est déclarée à la Prusse.
- Puis le second acte nous fait revivre les débats, âpres et passionnés, qui opposèrent les membres de la Faculté de Médecine à cet éminent chimiste, remettant en cause la valeur de ses découvertes, au motif qu'il n'était pas médecin.
- Succède le troisième tableau où Louis Pasteur, en juillet 1885, expérimente le vaccin antirabique sur la personne d'un jeune berger alsacien : Joseph Meister, mordu violemment par un chien enragé.
- Les années passent ; le rideau se relève alors sur le quatrième acte où le chercheur, âgé, fatigué, usé par les épreuves de la vie, reçoit, très ému, la visite de l'adolescent qu'il a sauvé trois ans auparavant.
- Enfin, le dernier tableau nous fait assister à l'hommage que rend la Nation, par la voix de Sadi Carnot, Président de la République, à Louis Pasteur, enfin reconnu par l'ensemble du monde scientifique.

Lors de la dernière répétition sur la scène du Théâtre du Vaudeville où les acteurs s'étaient costumés, Sacha Guitry avait convié Madame Vallery-Radot, la propre fille de Louis Pasteur, sûr de l'effet qui n'allait pas tarder à se produire. La surprise fut totale. Lucien Guitry s'était si bien grimé que la ressemblance avec Louis Pasteur était saisissante de vérité.

Madame Vallery-Radot s'exclama : «Papa !».

Et Sacha, toujours en verve, lui répliqua :

«Non» ! en pointant son index sur lui-même : «Papa !»

La répétition terminée, Lucien s'avança sur la scène et prononça ces quelques phrases :

«Mesdames et Messieurs, au moment de vous dire le nom de l'auteur de la pièce que nous avons eu l'honneur de répéter pour la dernière fois devant vous... Il me serait impossible de placer devant ce nom le mot «Monsieur». Je ne vous dirai donc pas qui est l'auteur de cette pièce. Mais je vous devrai la plus grande joie de ma vie si vous voulez bien me permettre de l'embrasser ?» Sacha paraît et les deux hommes tombent dans les bras l'un de l'autre sous les applaudissements des invités.

La pièce « Pasteur » fut saluée unanimement par la critique, excepté par Paul Léautaud qui, hébergeant des dizaines de chats dans son pavillon de Fontenay-aux-Roses, s'était insurgé violemment contre la vivisection !

Les années passèrent. Les œuvres théâtrales de Sacha firent les beaux jours des scènes parisiennes sur lesquelles le père et le fils se produisirent avec le succès que l'on sait.

Qui ne lit pas sans émotion ces quelques lignes tracées par Sacha ?

«Nous (Papa et moi) nous étions revus le 7 mars 1918. Nous ne devons plus nous quitter jusqu'au 1<sup>er</sup> juin 1925. Sept années de bonheur pendant lesquelles nous avons rattrapé le temps perdu. Nous ne restions pas six heures sans nous téléphoner, douze heures sans nous voir, vingt-quatre heures sans nous écrire...»

Lucien Guitry devait s'éteindre le 1er juin 1925 dans son hôtel particulier au pied de la Tour Eiffel.

## LE FILM

«Au théâtre, les acteurs jouent, au cinéma, ils ont joué». Cette phrase de Sacha Guitry, tant de fois répétée, prouve que son scepticisme certain à l'égard du 7<sup>e</sup> art a vite fait place à une passion constante pour cet univers, passion qui ne s'est jamais démentie par la suite. Il dira un peu plus tard : «Un film est un rendez-vous d'amour tous les soirs avec des millions de personnes». Au printemps 1935, dix ans après la disparition de Lucien Guitry, Sacha, en hommage à son père, tourne l'adaptation cinématographique qu'il a faite de «Pasteur» - reprenant les cinq tableaux de



Photo III. Lucien Guitry dans le rôle de "Pasteur" mis en scène par son fils Sacha Guitry. in la revue "Bravo", fev. 1931, p.21. photo Gerschez. Source : Coll. Musée Pasteur

sa propre pièce. Le tournage débuta le 25 avril pour s'achever le 3 mai. Par souci de vérité, certaines scènes furent filmées à Dole, dans la maison natale de Louis Pasteur, et d'autres, dans le grand amphithéâtre de la Sorbonne. Maurice Lehmann et Fernand Rivers furent les producteurs de ce film d'une durée de 75 minutes sur une musique de Louis Beydts. Quant à la

réalisation, le scénario et les dialogues, ils portèrent la signature de Sacha Guitry. Et qui joua le personnage de Louis Pasteur ? Sacha lui-même, reprenant ainsi le rôle qui avait été créé par son père, seize ans auparavant. La scripte Jeanne Etiévent – est-ce là encore le fait du hasard – éprouvera la même émotion que celle ressentie jadis, en 1919, par la propre fille de Louis Pasteur découvrant Lucien Guitry dans le rôle du grand scientifique. Laissons-lui la parole :

*«On ne savait pas par où il [S. Guitry] allait entrer. Une porte s'ouvre et ce n'est pas Sacha Guitry qui paraît, mais [Louis] Pasteur, tellement il était parfait comme maquillage et comme costume. Il y a eu une ovation interminable de la part des étudiants qui faisaient la figuration avec une partie de l'équipe du film, on avait du mal à se rasseoir. Cela m'avait touchée, parce que je n'avais jamais vu ça. Il a remercié, et puis il est allé*

*au bureau et il a commencé sa conférence». Le film fut projeté lors du premier voyage du paquebot «Normandie» à la fin du mois de mai 1935, puis en septembre de la même année, à Paris, au cinéma «Le Colisée».*

Ainsi, la boucle est bouclée. Peut-on quitter Sacha et Lucien Guitry sans leur jeter un dernier regard ?

Jacques Lorcey ne pouvait pas mieux dépeindre, en si peu de mots, ce fascinant jeu de miroirs, où se reflètent leurs images à côté de celle de Louis Pasteur : *«Tout se résume en une photo. Au premier regard, c'est Louis Pasteur. Pour les initiés, c'est Lucien Guitry, le père, jouant Pasteur, dans la pièce de Sacha. En réalité, c'est Sacha (Photo I), reprenant le rôle après la mort du père et se grimant exactement comme Lucien (Photo II). Devenant son père à travers la pièce qu'il avait écrite pour lui».*

RIDEAU.

## NOTES ET REPÈRES BIBLIOGRAPHIQUES

### LES PERSONNAGES :

- Lucien Guitry, né le 13 décembre 1860, disparu le 1<sup>er</sup> juin 1925
- Sacha Guitry, né le 21 février 1885, disparu le 24 juillet 1957
- Edmond Rostand, né le 1<sup>er</sup> avril 1868, disparu le 2 décembre 1918
- Jean Sully Mounet, dit Mounet-Sully, né le 27 février 1841, disparu le 1<sup>er</sup> mars 1916
- Sarah Bernhardt, née en octobre 1844, disparue le 26 mars 1923
- Charlotte Lyses, née le 17 mai 1877, disparue le 7 avril 1956
- Alphonse Allais, né le 20 octobre 1854, disparu le 28 octobre 1905
- Tristan Bernard, né le 7 septembre 1866, disparu le 7 décembre 1947
- Alfred Capus, né le 25 novembre 1857, disparu le 1<sup>er</sup> novembre 1922
- Jules Renard, né le 22 février 1864, disparu le 22 mai 1910
- Louis Pasteur, né le 27 décembre 1822, disparu le 28 septembre 1895
- René Valléry-Radot, né le 1<sup>er</sup> octobre en 1853, disparu le 24 janvier 1933
- Marie-Louise Pasteur, fille de Louis Pasteur née le 19 juillet 1858, disparue le 9 septembre 1934, et épouse de René Valléry-Radot
- Joseph Louis Pasteur Valléry-Radot, petit-fils de Louis Pasteur, dit Louis Pasteur Valléry-Radot, né le 13 mai 1886, disparu le 9 octobre 1970.

### PIÈCES de THÉÂTRE :

- Sacha Guitry a été l'auteur d'une centaine de pièces (la première date de 1902 et la dernière a été écrite en 1953).
- La pièce de théâtre «*Pasteur*» fut donnée le 23 janvier 1919 au Théâtre du Vaudeville aujourd'hui disparu. A sa place, se dresse le cinéma «Gaumont-Opéra», 2, boulevard des Capucines, à Paris.
- «*Faisons un rêve*» - 3 octobre 1916 – Théâtre des Bouffes-Parisiens.
- «*Mon père avait raison*» - 8 octobre 1919 – Théâtre de la Porte Saint Martin.

### FILMS :

- Sacha Guitry a réalisé près de quarante films.
- «*Pasteur*» fut sa cinquième œuvre cinématographique. La première de ce film eut lieu le 25 mai 1935 sur le paquebot «Normandie». Puis, le 20 septembre de la même année, le film fut présenté au Cinéma «Le Colisée» à Paris.

### SOURCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Castans Raymond. Sacha Guitry. De Fallois Ed., 1993.
- Danel Jean-Pierre. Le destin fabuleux de Sacha Guitry. Marque-pages Ed., 2007.
- Desanti Dominique. Sacha Guitry – 50 ans de spectacle. Grasset Ed., 1982.
- Lorcey Jacques. Les films de Sacha Guitry. Séguier Ed., 2007.
- Lorcey Jacques. Sacha Guitry par les témoins de sa vie. France-Empire Ed., 1976.

## VIE DE L'ASSOCIATION

### Assemblée générale 2015

Cette Assemblée annuelle se tiendra le **vendredi 29 mai après-midi**, à l'Institut Pasteur ; elle sera suivie de la conférence du **Professeur Anne Marie MOULIN**, Médecin et philosophe, Directeur de recherche émérite dans l'unité SPHERE (Sciences, Histoire Philosophie) CNRS Paris 7.  
« Le vaccin est-il encore un instrument original de la politique de santé ? »

**Samedi 30 mai 2015 : Visite du Musée des Arts Forains - Pavillons de Bercy**

## I. VIE DES COMMISSIONS

### 1.1. ADMISSIONS

Selon l'approbation du Conseil d'Administration en date du 21 janvier 2015, nous avons le plaisir d'accueillir,

- comme membre titulaire : **M Gérard KENANIAN**, scientifique, cours « Microbiologie » (2014),
- Comme membres correspondants :
  - M. **Eric JULLIAN**, médecin biologiste,
  - Mme **Geneviève SEGRETAIN**, chimiste.

### 1.2. SÉMINAIRES À DISTANCE PAR VISIOCONFÉRENCES

Information qui doit être communiquée par JL Guesdon

- Mercredi 5 mai 2015 : **Changements climatiques : de nouveaux enjeux**, par **Hervé LE TREUT**, Directeur de Recherche au CNRS, Membre de l'Académie des Sciences. Institut Pierre Simon Laplace, Université Pierre et Marie Curie, 4 place Jussieu 75252 Paris Cedex 05
- Mardi 26 mai 2015 : **Changement climatique et zoonoses, quels impacts éventuels du premier sur les secondes**, par **François MOUTOU**, Directeur-adjoint laboratoire santé animale, Anses, Maisons-Alfort

Renseignements complémentaires sur le site web de l'AAEIP : [www.pasteur/formation/AAEIP](http://www.pasteur/formation/AAEIP) ou sur demande au secrétariat : [aaeip@pasteur.fr](mailto:aaeip@pasteur.fr) ou [vchoisy@pasteur.fr](mailto:vchoisy@pasteur.fr) ou 01 45 68 81 65

## 2. LE CARNET DE L'AAEIP

### ILS NOUS ONT QUITTÉS

- Mme **Simonne LE MINOR**, Docteur en pharmacie, cours Microbiologie et Sérologie IP (1947-1948), Chef de laboratoire honoraire à l'Institut Pasteur, décédée le 28 janvier 2015.

- M. **François FLYE SAINTE MARIE**, Docteur en médecine, cours Microbiologie systématique, Immunologie générale, Immunologie des infections bactériennes et virales (1976), décédé le 1<sup>er</sup> février 2015 (voir notice nécrologique p. 34).

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

**Vous êtes CADRE ou STAGIAIRE<sup>1</sup> à l'Institut Pasteur  
et vous allez BIENTÔT QUITTER LE CAMPUS**

L'AAEIP peut vous assurer le maintien d'une information sur les activités de l'IP et des Instituts du Réseau.  
Transmettez-lui votre future adresse.

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

<sup>1</sup> Mastère 2, Doctorant ou Post-doctorant.

**NOUVELLES DE L'INSTITUT PASTEUR**

**I. ENSEIGNEMENT**

**1.1. LES ÉLÈVES**

**■ Cours "Circulation des agents infectieux et maîtrise du risque" (2013-2014)**

- 13 janvier - 14 février 2014 -



1. AMSILLI Marie
2. ASSOUKPA Jade
3. AVOKPAHO Euripide
4. AYARI Chiraz
5. BLANCHI Sophie
6. BROBAN Anaïs
7. CARNIMEO Valentina
8. COLLANGE Fanny
9. DUCOTE Françoise (IP)
10. GESSAIN Antoine (Co-directeur)
11. HEMA Arsène
12. HOUIN René (Conférencier)
13. OULEBSIR Asma
14. RAZANAJATOVO Iony
15. ROBERT Maëlle
16. SAKHRIA Sonia
17. SAVEY Marc (Co-directeur)
18. SAYYAD NEERKORN Jessica
19. SUBIROS Marion
20. TAIEB Fabien
21. VANEL Noémie
22. VAUTHIER Christine (IP)
23. VIGOT Nathalie

**■ Cours «Evaluation des tests diagnostiques» (2013-2014)**

- 24 - 28 février 2014 -



1. AGNEMEMEL Alain, Bernardin
2. AVOKPAHO Euripide
3. BEL HADJ ALI Insaf
4. BEN ABDA DRISS Imène
5. BETTAIEB Jihène
6. BLANCHET Jérôme
7. BLANCHI Sophie
8. BOELAERT Marleen\*
9. BROBAN Anaïs
10. CARNIMEO Valentina
11. CHARTIER Loïc\*\*
12. COURMARCEL Fabienne\*\*\*
13. DUFOUR Nicolas
14. HEMA Arsène
15. HIJRI Mariam
16. KIYOMBO NSENGA Sandra
17. KUBITZA Loïc
18. LIU Yuejun
19. MENTEN Joris\*\*
20. PERAZZO Hugo
21. SAIDOUNI OULEBSIR Asma
22. SOUAMI Kahina
23. SUBIROS Marion
24. TAIEB Fabien
25. TRICOU Vianney
26. VANEL Noémie
27. VRAY Muriel\*

\* Co-directeur du cours  
 \*\* Chef de travaux du cours  
 \*\*\* Secrétaire du cours

■ Cours «Medical Mycology» (2013-2014)

- 3 mars – 28 mars 2014 -



1. AHMED Sarah
2. AL-HATMI Abdullah
3. ALMOUSSA Murielle (IP)
4. ARGY Nicolas
5. BANDEIRA Silvine
6. BASU Somansu
7. CASTELO-BRANCO Debora
8. CONDE-PEREIRA Cesar Roberto
9. CORNU Marjorie
10. DESNOS-OLLIVIER Marie (IP)
11. DI MARTINO Isabelle (IP)
12. DROMER Françoise (IP)
13. DUCOTE Françoise (IP)
14. ESCANDON Patricia
15. FIRACATIVE ROPERO Sandra Carolina
16. GABRIEL Frédéric
17. GARCIA HERMOSO Dea (IP)
18. HEM Sopheak
19. HOINARD Damien (IP)
20. HOMMEL Benjamin
21. IRA BONOUMAN Ama Bénédicte Valérie
22. K'OUAS Gylène (IP)
23. KRZYSCIAC Pawel
24. LOPES Livia
25. LORTHOLARY Olivier (IP et Hôpital Necker, Paris)
26. MAKANJUOLA Olufunmilola
27. MIOSSEC Charline
28. MONSONIS Manuel
29. NOGUEIRA BRILHANTE Raimunda Samia
30. ROBERT Sophie (IP)
31. TOMAZIN Rok

■ Cours «Génétique cellulaire et moléculaire» (2014-2015)

- 3 novembre – 17 décembre 2014 -



1. VAN GILS Julien
2. KULIFAJ Simon
3. ARCANGIOLI Benoît\* (Inst. Pasteur)
4. DENIS Claire (Inst. Pasteur)
5. POCHITALOFF-HUVALE Marie
6. SCHURRA Catherine (Inst. Pasteur)
7. COURMARCEL Fabienne (Inst. Pasteur)
8. BOURGERON Thomas\* (Inst. Pasteur)
9. LAURENT Anouchka
10. LE BOULCH Marie
11. MOUTHON Linda
12. LE GUELLEC Solenn
13. DURAND Jean-Baptiste
14. BACHELLIER-BASSI Sophie\*\* (Inst. Pasteur)
15. HUREAUX Marguerite
16. MALOT Sylvie (Inst. Pasteur)
17. BABIN Loélia
18. DUPONT Marie
19. SONG Solène
20. PULMAN Juliette
21. FOREY Romain
22. K'OUAS Gylène (Inst. Pasteur)
23. WAXIN Hervé (Inst. Pasteur)

\*Co-directeur du cours

\*\* Chef de travaux

## 1.2. NOUVELLES FORMATIONS

- Erasmus+ et programme «Unipharma-Graduates Projects». L'Institut Pasteur (IP) collabore au programme «Unipharma-Graduates Projects» placé sous l'égide de l'université La Sapienza (Rome) dans le cadre du programme européen «Erasmus+». L'IP recevra des étudiants d'universités italiennes, en Master, pour un stage de recherche de six mois, partiellement financé par l'Europe.

- Comme le MOOC<sup>1</sup> «Concepts et méthodes en épidémiologie», cours en ligne d'Arnaud Fontanet qui avait été annoncé sur le Groupe LinkedIn AAEIP, d'autres cours gratuits sont accessibles par la plate-forme FUN (BIP 16/01/2015).

- Cours : Introductions aux relations entre science et société : <http://www.pasteur.fr/fr/enseignement/cours-pasteur/tous-les-cours-pasteur/introductions-aux-relations-entre-science-et-societe> (BIP 23/01/2015).

## 2. RECHERCHE

- **Un mécanisme de défense contre le VIH-1.** Ce virus du sida infecte principalement les lymphocytes des cellules du système immunitaire. Il se transmet par contacts directs entre ces cellules : un mode de propagation efficace et rapide, qui lui permet d'échapper en partie au système de défense de l'organisme. Mais dans chaque cellule, il existe des protéines cellulaires possédant une activité antivirale, appelées facteurs de restriction, et agissant à différentes étapes du cycle de multiplication du virus. Des chercheurs de l'IP et du CNRS (unité Virus et immunité, dirigée par Olivier Schwartz), en collaboration avec des chercheurs de l'université McGill (Montréal), ont découvert que certains de ces facteurs de restriction étaient capables d'inhiber la multiplication du VIH dans les lymphocytes. Ces facteurs de restriction à large spectre, agissant sur différents virus (virus de la grippe, dengue, etc.) appartiennent à la famille IFITM (*Interferon-Induced TransMembrane proteins*) : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/actualites-l-institut-pasteur/un-mecanisme-defense-contre-le-vih-1-devoile> (BIP 28/11/2014).

- **Lutte contre le chikungunya** : des résultats positifs de phase 1 du candidat vaccin de Themis Bioscience. Les résultats ont été présentés lors de congrès internationaux à Philadelphie et à la Nouvelle-Orléans. L'innocuité ainsi que l'induction d'anticorps neutralisants contre le virus du chikungunya d'un candidat vaccin prophylactique ont pu être confirmés par les résultats de l'étude clinique de phase 1. Le candidat vaccin de Themis Bioscience a été développé en collaboration avec l'IP de Paris sur la base d'une plateforme utilisant le vaccin contre la rougeole en tant que vecteur (Themaxyn®) ; cette collaboration sera étendue à d'autres applications : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/une-avancee-dans-la-lutte-contre-le-chikungunya-resultats-positifs-phase-1-du-candidat-vaccin-themis-bioscience> (BIP 28/11/2014).

- Des chercheurs de l'IP à Paris et de l'IP du Cambodge, avec des équipes de l'université de Columbia (USA), du CNRS à Toulouse et du NIH/NIAID (USA) ont récemment identifié un gène comme **déterminant majeur de la résistance de *Plasmodium falciparum* à l'artémisinine** (*Science*) : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/paludisme>

[le-gene-resistance-l-artemisinine-formellement-identifie](#) (BIP 19/12/2014).

- **Les macrophages résidents et recrutés orchestrent la défense du foie contre les infections.** Des chercheurs de l'IP, de l'Inserm et de l'université Paris Descartes - Sorbonne Paris Cité (unité de Biologie des infections, Inserm U1117, dirigée par Marc Lecuit) ont mis en évidence que les macrophages résidents du foie étaient rapidement tués par *Listeria monocytogenes*. Cette mort précoce déclenche le recrutement dans le foie de macrophages issus du sang. Ceux-ci vont, dans un premier temps, contrôler l'infection bactérienne, puis, et de façon inattendue, remplacer les macrophages résidents du foie tués par l'infection. Ce mécanisme, jusqu'ici inconnu, permet de mieux comprendre comment un organe comme le foie contrôle une infection bactérienne et revient à son état d'équilibre une fois le pathogène éliminé : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/actualites-l-institut-pasteur/les-macrophages-residents-et-recrutes-orchestrent-la-defense-du-foie-contre-les-infections>

- **Quand la cyclicité sexuelle s'affranchit de la croissance des follicules ovariens et de l'ovulation.** La survie des ovocytes et leurs interactions avec les cellules somatiques au sein des follicules ovariens conditionnent la fertilité et l'activité endocrine de l'ovaire. L'étude d'un nouveau modèle murin d'insuffisance ovarienne prématurée, menée conjointement par des chercheurs de l'IP et de l'Université Paris Diderot et publiée dans *Cell Death and Differentiation*, identifie le rôle clé du gène *Omcg1* dans le maintien de l'intégrité du génome de l'ovocyte. Elle montre aussi qu'un remodelage du tissu ovarien après la perte ovocytaire permet d'assurer une activité endocrine cyclique et ceci en absence de toute croissance folliculaire : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/actualites-l-institut-pasteur/quand-la-cyclicite-sexuelle-s-affranchit-la-croissance-follicules-ovariens-et-l-ovulation> (BIP 16/01/2015).

- **Identification d'un talon d'Achille du virus de la dengue : un espoir pour le développement d'un vaccin.** Des chercheurs de l'IP et du CNRS, en collaboration avec l'*Imperial College* (Londres) ont identifié un site vulnérable à la surface du virus de la dengue, qui est ciblé par les seuls anticorps

<sup>1</sup> MOOC : Massive Open Online Course (pour Formation en Ligne Ouverte à Tous (FLOT)).

neutralisants à spectre large identifiés jusqu'à présent. Cela en fait une nouvelle cible pour le développement d'un vaccin, qui serait alors efficace contre les quatre types de virus de la dengue qui circulent aujourd'hui. (*Nature*, 12/01/2015) : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/identification-d-un-talon-d-achille-du-virus-la-dengue-un-espoir-pour-le-developpement-d-un-vaccin> (BIP 16/01/2015).

- **Les bactéries filamenteuses segmentées (SFB), partenaires de l'immunité intestinale.** Ces bactéries, de la famille des Clostridiales, colonisent l'intestin de nombreuses espèces et probablement aussi celui de l'Homme, sans provoquer de maladies : elles vivent en symbiose avec les cellules épithéliales et sont nécessaires à la maturation de la barrière immune intestinale. Si le rôle clé de SFB dans la stimulation des défenses intestinales est maintenant bien établi *in vivo* chez la souris, les scientifiques se heurtaient depuis 50 ans à la reconstitution *in vitro* de cette symbiose afin d'en déchiffrer les interactions au niveau cellulaire et moléculaire. Les chercheurs de l'IP, du Collège de France, de l'Inserm/Institut Imagine-Necker et de l'université Paris Descartes sont parvenus à cultiver ces bactéries au contact de cellules épithéliales intestinales en dehors de leur hôte : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/actualites-l-institut-pasteur/les-bacteries-filamenteuses-segmentees-partenaires-l-immunite-intestinale-enfin-vitro> (BIP 23/01/2015).

- **Que signifie, au sens biologique, «être en bonne santé»?** C'est à cette question qu'est consacré le projet du Laboratoire d'Excellence Milieu Intérieur, coordonné à l'IP par le Pr Matthew

Albert (unité Immunobiologie des cellules dendritiques, IP/Inserm) et par le Dr Lluís Quintana-Murci (unité de Génétique évolutive humaine, IP/CNRS). Les chercheurs de ce consortium ont franchi une étape importante, en analysant les premiers résultats générés à partir de la cohorte Milieu Intérieur - mille donneurs bien portants, première cohorte française du genre - dont l'étude devra servir à définir les paramètres d'un système immunitaire sain. Outre une application directe dans le domaine de la santé, les résultats de ce programme intéressent la communauté scientifique, en définissant un nouveau cadre de contrôle aux études menées chez des populations de malades. Ils devraient également permettre de mieux comprendre la variabilité entre individus, et ainsi fournir des outils de référence pour adapter les traitements et développer la médecine personnalisée : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/les-bases-biologiques-d-une-bonne-sante> (BIP 23/01/2015).

- **Ebola : les chaînes de transmission établies à Conakry.** Des chercheurs de l'IP de Dakar et de Paris sont parvenus à reconstruire les chaînes de transmission du virus Ebola et leur contexte, au sein de la capitale guinéenne, de février à août 2014. Ces données mettent en évidence l'impact positif des mesures de contrôle sur l'évolution de l'épidémie mais soulignent les difficultés à contenir cette épidémie dans les grands centres urbains (*The Lancet Infectious Diseases*) : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/ebola-les-chaines-transmission-etablies-conakry> (BIP 30/01/2015).

### 3. RECHERCHE / PARTENARIATS

- **Un accord de collaboration** a été signé le 15 décembre 2015 entre l'IP et la *Public Health Foundation of India (PHFI)*. L'objectif est d'encourager la mise en place de programmes de santé publique en Inde en lien avec les chercheurs de l'IP. Sont prévus formation du personnel de la PHFI à l'IP et échanges de chercheurs et d'étudiants dans le domaine de l'épidémiologie et du diagnostic des maladies infectieuses (BIP 16/01/2015).

- Moderna Therapeutics, pionnier des traitements exploitant l'ARN messager (ARNm), et l'IP, ont annoncé, le 3 février 2015, la signature d'un **accord de recherche collaborative stratégique à long terme, en vue de la découverte et du développement de médicaments et vaccins à partir de la plateforme mRNA Therapeutics™ de Moderna**. Valera encadrera la recherche collaborative pour Moderna, dont elle est une société de capital-risque. Valera se consacre exclusivement aux avancées en matière de vaccins et de thérapies pour la prévention et le traitement des maladies infectieuses virales, bactériennes et parasitaires : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/moderna-et-l-institut-pasteur-signent-un-accord-recherche-collaborative-strategique> (BIP 06/02/2015).

- **L'IP et la Fondation Total renouvellent leur engagement commun contre les maladies infectieuses.** Les maladies infectieuses, dont l'éradication est un combat de longue durée, touchent principalement les populations les plus vulnérables, en particulier les enfants. Il y a 10 ans, TOTAL et sa Fondation d'entreprise ont choisi d'agir sur le long terme contre ces inégalités en s'alliant avec l'IP et son Réseau International : <http://www.pasteur.fr/fr/international/partenariats/institut-pasteur-fondation-total-10-ans-partenariat-contre-les-maladies-infectieuses>. Le 26 janvier 2015 a été signé un nouvel accord de mécénat. Celui-ci prévoit de financer dans le domaine des maladies infectieuses, pour trois ans, des projets de recherche multidisciplinaires portant sur l'étude des réponses vaccinales et thérapeutiques chez les enfants : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/documents-presse/mecenat-l-institut-pasteur-et-la-fondation-total-renouvellent-leur-engagement-commun-contre-les-maladies-infectieuses> (BIP 30/01/2015).

- **LABEX. Lancement du site internet du Laboratoire d'Excellence «Revive»**, réalisé en lien avec la direction de la communication et du mécénat. Lauréat de la première vague d'appel d'offre « Laboratoire d'Excellence », le projet « Revive »

est porté par l'IP. Il réunit autour de lui des partenaires académiques dont l'INSERM, le CNRS, l'INRA, l'ENVA et l'université Pierre et Marie Curie. Coordonné par Shahragim Tajbakhsh et François Schweisguth, «Revive» est un consortium

pour la recherche sur les cellules souches, dans la perspective de leur utilisation thérapeutique. Il doit permettre de faire progresser les connaissances de ce domaine à haut potentiel médical : <http://www.pasteur.fr/revive> (BIP 30/01/2015).

## 4. GOUVERNANCE SCIENTIFIQUE

### 4.1. NOMINATIONS

- **Monica Sala a été nommée directrice déléguée à l'enseignement.** Elle a pris ses fonctions le 2 janvier 2015. Chercheur virologiste et vaccinologiste à l'IP depuis 1990, en parallèle à ses activités de recherche, elle a largement contribué à la mission d'enseignement et aux activités de l'IP. M. Sala sera tout particulièrement en charge des enseignements dispensés à l'Institut et de leur développement, en interaction avec le programme PPU (dirigé par Paul Lazarow), les programmes MD-PhD et entrepreneuriats (coordonnés par Dominique Franco) et le programme de formation au sein du RIIP et du *Center for Global Health* (coordonnés par Roberto Bruzzone) (BIP 23/01/2015).

- **Milena Hasan, ingénieur à l'IP, est nommée responsable de la plate-forme « Centre d'immunologie humaine (CIH) »** à compter du 2 février 2015 (BIP 06/02/2015).

- Le 11 décembre 2014, le Conseil d'Administration a nommé à la catégorie de **Professeur, Elisabeth Carniel et Marie-Lise Gougeon** ainsi que **Roland Brosch et Christophe d'Enfert**. Le Conseil d'Administration a approuvé les nominations de **Marc Jouan** aux fonctions de **directeur international**, de **Nathalie Denoyés** aux fonctions de **directrice des ressources techniques et de l'environnement**, et de **Michaël Pressigout** aux fonctions de **directeur des systèmes d'information**. **Stanislas Pol**, nommé **directeur du Centre de recherche translationnelle**, a pris ses fonctions le 2 janvier 2015, aux côtés de Odile Gelpi, directeur-adjoint et directrice des Affaires médicales et santé publique, et de Matthew Albert, Fabrice Chrétien, Marc Lecuit et Lluís Quintana Murci, membres du Comité exécutif (BIP 19/12/2014).

- Le **Pr. Patrick Trieu-Cuot** est nommé **responsable de la direction des carrières scientifiques (DCS)**. Cette structure remplace la direction de l'évaluation et du développement des carrières des cadres de recherche (DEDC) qui était dirigée par Muriel Delepierre. La DCS, sous la responsabilité du directeur général, organise l'évaluation de l'activité scientifique des chercheurs et des ingénieurs effectuée par le COMESP (Comité d'évaluation des activités scientifiques des personnels) pour leur promotion ou leur recrutement. En relation avec la mission accueil et suivi des chercheurs contractuels (MASCc), elle assure le suivi scientifique des cadres de recherche (promotions, augmentations individuelles, carrières,...) et gère les mouvements des chercheurs statutaires (affectations, mobilités internes et externes, départs, retraites...). Elle gère également les possibilités d'accueil des chercheurs statutaires sur le campus (BIP 06/02/2015).

### 4.2. ORGANISATION

- Comme annoncé par Ch. Bréchet, le **statut de Chef de Groupe** a été créé pour valoriser l'activité des chercheurs qui dirigent un groupe au sein d'une entité de recherche. Sur proposition des directeurs de département et chefs d'unité, et après examen de leur dossier par la Direction et le collège des conseillers scientifiques, tenant compte de l'ensemble des évaluations disponibles (AERES, COMESP, Conseil Scientifique), 81 chercheurs ont été promus Chefs de Groupe à partir de janvier 2015. Cette liste est destinée à être réévaluée chaque année (BIP 09/01/2015).

- **La direction du développement** a été créée pour prendre en compte l'ambition affichée dans le plan stratégique de la direction générale de développer des programmes de recherche transverses. Ces programmes, dont certains sont thématiques sur des axes majeurs de la santé humaine, impliqueront aussi bien les équipes du campus de l'IP que celles de l'ensemble du Réseau International. Ils se développeront sur des financements propres dans les phases initiales et en attirant de nouveaux partenaires financiers dans les phases ultérieures. Cette direction est rattachée à la fois au directeur général et au directeur général adjoint administration, pour assurer tant la cohérence avec le plan stratégique que sa mise en œuvre opérationnelle (BIP 19/12/2014).

- **L'unité de recherche et d'expertise réseau Arbovirus et insectes vecteurs** a été créée à compter du 1<sup>er</sup> novembre 2014. Cette unité, rattachée au département Virologie, est dirigée par **Anna-Bella Failloux**, chef de laboratoire à l'IP. Le premier mandat de 5 ans de cette unité arrivera à échéance le 31 octobre 2019 (BIP 19/12/2014).

- **Journaux scientifiques de l'IP.** Le 3 novembre 2014, le **Pr. Patrice Courvalin** a pris ses fonctions en tant que conseiller auprès de la direction pour le Service des Publications. Le **Dr. Elie Dassa** a été nommé rédacteur en chef pour la revue *Research in Microbiology*. : <http://www.pasteur.fr/fr/recherche/ressources-scientifiques/publications-scientifiques/research-microbiology> - Consulter aussi la revue *Microbes and Infection* : <http://www.pasteur.fr/fr/recherche/ressources-scientifiques/publications-scientifiques/microbes-infection>

## 5. INTERNATIONAL

- Nomination du directeur de l'IP du Cambodge. Le 1<sup>er</sup> novembre 2014, **Didier Fontenille** a pris ses fonctions de **directeur de l'IP du Cambodge**. Responsable du laboratoire d'entomologie médicale de l'IP de Madagascar de 1982 à 1990, Didier Fontenille a mené des recherches sur la transmission vectorielle des arbovirus et du paludisme. Après un séjour au Canada, à l'Université du Québec à Trois-Rivières, Didier Fontenille a travaillé sept ans au Sénégal pour diriger le laboratoire de l'Institut de recherche pour le développement (IRD) de zoologie médicale à l'IP de Dakar en poursuivant ses recherches sur la transmission vectorielle. De 1998 à 2001, il a été responsable du laboratoire d'entomologie médicale de l'Organisation de coordination pour la lutte contre les endémies en Afrique Centrale (OCEAC) à Yaoundé et a centré ses recherches sur la biologie et la génétique des populations des vecteurs du paludisme. De retour en France en 2001, il prend en charge le volet « caractérisation des populations de vecteurs » de l'UR 016 à l'IRD de Montpellier, entité dont il devient directeur en 2005. Il dirige ensuite, en 2011, l'UMR MIVEGEC (CNRS, IRD, Université de Montpellier). Nommé directeur du Centre national d'expertise sur les vecteurs (CNEV) en 2011, il est membre de comités d'experts ou d'évaluation (ministère de la Santé, ministère de la Recherche, OMS, Union Européenne, CDC Européen, ANSES). Didier Fontenille est auteur ou co-auteur de plus de 300 publications scientifiques.

- La Direction internationale de l'IP lance l'appel à candidatures pour les **Bourses de Stages du Programme Calmette et Yersin**. Ces bourses ont pour but de favoriser la mobilité au sein du RIIP et de promouvoir et faciliter la réalisation de stages de scientifiques (étudiants, chercheurs et techniciens) de l'IP et du RIIP à l'IP à Paris et dans un institut du RIIP : <http://www.pasteur-international.org/ip/easysite/pasteur-international/pour-les-scientifiques/bourses/bourses-de-stages> Contact : Eliane Coëffier, [bourses-international@pasteur.fr](mailto:bourses-international@pasteur.fr) (BIP 23/01/2015).

- **Programme doctoral et postdoctoral Calmette et Yersin au sein du RIIP**. La direction internationale de l'IP finance chaque année plusieurs jeunes chercheurs pour promouvoir et faciliter la réalisation de leurs stages de doctorat et de post-doctorat au sein d'un institut du RIIP hors France métropolitaine. Le projet scientifique peut porter sur toutes les thématiques développées dans les laboratoires des instituts du RIIP. Le financement, pour une durée de 3 ans pour le doctorat et de 2 ans pour le postdoctorat, sous la forme d'un contrat local à durée déterminée avec charges sociales, couvre les frais de séjour et d'assurance et un billet d'avion par an : <http://www.pasteur.fr/fr/international/formation-et-enseignement/bourses-internationales/bourses-doctorales> Date limite de candidature pour le programme doctoral : 15 septembre 2015 ; date limite de candidature pour le programme postdoctoral : 31 mai 2015 : <http://bourses.pasteur-international.org> ; contact : Eliane Coëffier [bourses-international@pasteur.fr](mailto:bourses-international@pasteur.fr) (BIP 16/01/2015).

- Dans le contexte de l'intégration des nouveaux chargés de recherche à l'IP, la Direction générale a souhaité la mise en place d'une **mobilité dans le RIIP** pour une période de 3 mois consécutifs dans les deux années suivant leur intégration, afin de leur offrir une expérience scientifique qui leur permettra de découvrir le RIIP et de créer et/ou consolider des liens et des collaborations scientifiques dans le Réseau. La première mobilité est le fait de **Gabriel Lepousez**, nouveau chargé de recherche dans l'unité Perception et Mémoire dirigée par Pierre-Marie Lledo, qui a pris ses fonctions au sein de l'IP de Montevideo pour un projet sur « *Modulation of adult neurogenesis by Nitrated-NGF in normal and pathological contexts* », encadré par Luis Barbeito.

- **L'OMS propose d'accueillir en détachement un scientifique expérimenté** (niveau PhD) ayant de très bonnes connaissances en diagnostic et une expérience des conditions de terrain en Afrique de l'Ouest. La mission serait d'accompagner le responsable de l'entité pour établir l'état des lieux des nouveaux diagnostics Ebola en développement, superviser trois groupes de travail sur les diagnostics Ebola, répondre aux questions de fabricants de kits de diagnostic biologique et travailler avec FIND et MSF sur l'évaluation et le déploiement de diagnostics Ebola. Le poste sera basé à Genève, la prise de fonction est attendue au plus tôt pour une durée idéale d'un an (éventuellement 6 mois). Contact : Nadia Khelef ([nadia.khelef@pasteur.fr](mailto:nadia.khelef@pasteur.fr)) (BIP 19/12/2014).

- **Jean-Pierre Lombart nommé directeur de l'IP de Bangui**, a pris ses fonctions le 10 janvier 2015. Docteur en pharmacie, option biologie, avec une expérience pratique de 25 ans en laboratoires hospitaliers africains, JP Lombart a été le directeur délégué de l'annexe de Garoua du Centre Pasteur du Cameroun (2010- 2014). Très impliqué dans le renforcement des capacités des laboratoires de lutte contre le VIH-SIDA, la tuberculose et le paludisme sur l'ensemble des régions du Mali, il a été directeur du laboratoire de la Fondation Mérieux Mali à Bamako (2005-2007) puis conseiller technique du projet d'appui à la lutte contre le sida et la tuberculose à Djibouti (2007-2010), JP Lombart a également été en charge de la réponse aux épidémies de méningites (Tchad, Burkina Faso) et de choléra (Tchad, Comores, Djibouti) (BIP 09/01/2015).

- **Projet MediLabSecure : «Mettre en place un réseau de laboratoires pour protéger nos pays contre les maladies à transmission vectorielle»**. Les pays des régions de la Méditerranée et de la mer Noire partagent les mêmes problèmes et menaces de santé publique. Le projet MediLab-Secure (<http://www.medilabsecure.com/home.html>) vise à consolider un réseau de laboratoires travaillant sur les virus émergents qui sont pathogènes pour l'homme et/ou les animaux. Il représentera une alliance pour la sensibilisation, l'évaluation des risques, la surveillance et le contrôle de ces maladies virales à transmission vectorielle ainsi que

respiratoire. Ce réseau bénéficiera de l'interaction de sous-réseaux de laboratoires dans quatre domaines : la santé humaine, la santé animale, l'entomologie et le renforcement

de la santé publique. 46 laboratoires dans 19 pays différents ont été récemment sélectionnés pour faire partie du réseau (BIP 30/01/2015).

## 6. DISTINCTIONS

- L'IP et l'Académie des Sciences ont rendu conjointement **hommage à la mémoire de François Jacob**, un homme et un chercheur d'exception, le 27 janvier 2015. Christian Bréchet, Michel Morange, François Cuzin, Jean-François Nicolas, Rolf Kemler, Philippe Sansonetti et Jean-Jacques Panthier ont évoqué sa mémoire ainsi que ses contributions dans les domaines de la régulation génétique, du développement et de l'étude des maladies infectieuses. L'homme, les retombées de ses travaux sur la biologie moderne ainsi que ses activités à l'Académie des Sciences et à l'Académie Française ont été évoqués par Jean-François Bach, Hélène Carrère-d'Encausse, Pierre Chambon, Claude Cohen-Tannoudji, Nicole le Douarin et François Gros au cours d'une séance commémorative à l'Académie des Sciences (BIP 12/12/2014).

- Le 18 novembre 2014, **Thomas Bourgeron** a été élu **membre de l'Académie des Sciences**. Responsable de l'unité Génétique humaine et fonctions cognitives et membre du Collège des Conseillers scientifiques de l'IP, T. Bourgeron a été élu dans la section « Intersections », à l'interface de toutes les sections de l'Académie. Les nouveaux membres seront reçus sous la Coupole de l'Institut de France le 16 juin 2015. L'Académie des sciences compte à ce jour 267 membres, 129 associés étrangers et 94 correspondants (BIP 5/12/2014).

- **Le Grand Prix de la Fondation Générale de Santé pour la thérapie cellulaire et la médecine régénérative 2014 a été décerné à Shahragim Tajbakhsh**, directeur du département de Biologie du développement et cellules souches et responsable de l'unité Cellules souches et développement, pour la recherche fondamentale. Distinction créée en 2012, le Grand Prix de la Fondation Générale de Santé pour la thérapie cellulaire et la médecine régénérative est parrainé par le ministère de l'Enseignement supérieur et de la recherche depuis 2014. Il est décerné par la Fondation d'entreprise Générale de Santé et l'Académie des sciences. Il récompense l'excellence scientifique dans le domaine de la régénération tissulaire selon deux catégories : la recherche fondamentale, afin d'encourager le progrès des connaissances scientifiques, et la recherche clinique et translationnelle, afin d'accélérer le transfert des connaissances vers des applications diagnostiques et thérapeutiques. À travers ces deux catégories, la Fondation Générale de Santé et l'Académie des sciences soutiennent chaque étape de l'innovation biomédicale, depuis l'approfondissement des

connaissances scientifiques jusqu'aux applications cliniques au service des patients (BIP 5/12/2014).

- En juillet 2014, **Pierre-Jean Corringier**, responsable de l'unité Récepteurs-Canaux, et **Lluis Quintana-Murci**, responsable de l'unité Génétique évolutive humaine ont été élus membres de l'*Academia Europaea* en reconnaissance de leurs travaux et de leur contribution respective à la recherche européenne. Créée en 1988 à Cambridge, l'*Academia Europaea* est une association non gouvernementale européenne engagée dans la promotion de l'éducation et la recherche. Elle regroupe aujourd'hui plus de 3 000 membres experts de 35 pays européens et de 8 pays non européens dans des domaines aussi variés que les sciences sociales, la médecine, l'économie, le droit, les lettres ou encore les mathématiques (BIP 28/11/2014).

- **Le Grand Prix Inserm a été attribué à Anne Dejean**, responsable de l'unité mixte Inserm/IP 993 «Organisation nucléaire et oncogénèse», pour l'ensemble de ses recherches sur les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans le développement de certains cancers chez l'Homme. La cérémonie s'est tenue en décembre 2014 au Collège de France en présence de Marisol Touraine, ministre des Affaires sociales et de la Santé, Geneviève Fioraso, secrétaire d'État à l'Enseignement supérieur et à la Recherche et Yves Lévy, Président-directeur général de l'Inserm (BIP 16/01/2015).

- **Le Prix Dedonder Clayton 2014 a été attribué à Mme Oanh Thi Hai Khuat** (MD, MSc, Founder and Executive Director, Center for Supporting Community Development Initiatives, Vietnam) pour son implication et l'originalité de sa proposition «*No one left behind - Understand HIV risks and burden and mitigation approaches among most marginalized adolescents in Vietnam*». Le Prix Dedonder Clayton récompense la qualité des travaux scientifiques de chercheurs en Afrique et en Asie dans le domaine de la recherche sur le VIH/SIDA et des pathologies associées. Il est attribué aux chercheurs dont la contribution scientifique s'avère déterminante avec des retombées importantes en termes de recherche translationnelle et de santé publique. Ce prix est décerné par le Pr. Christian Bréchet, directeur général de l'IP et le Professeur François Barré-Sinoussi, Prix Nobel de Médecine 2008, et un jury constitué de représentants de l'IP, du RIIP et de l'ANRS : <http://www.pasteur.fr/fr/international/partenerariats/prix-dedonder-clayton> (BIP 09/01/2015).

## 7. PUBLICATIONS

- Le **numéro 87 de la Lettre de l'IP (LIP)**, dédiée aux donateurs de l'IP, consacre son dossier aux recherches actuelles menées pour **lutter contre les maladies de l'enfance**. Historiquement impliqué dans la lutte pour la préservation de la santé des enfants, l'IP a remporté de nombreux succès. Ses chercheurs étudient aujourd'hui des maladies très diverses parmi lesquelles les leucémies, les gliomes, les méningites ou encore l'autisme et la mucoviscidose. Contact : Évelyne Aubin ([evelyne.aubin@pasteur.fr](mailto:evelyne.aubin@pasteur.fr)) (BIP 21/11/2014).

- **Premier numéro du Bulletin d'information du Centre de Recherche Translationnelle (CRT) de l'IP**. Le CRT vise à faciliter le transfert de connaissances de la recherche fondamentale vers des applications cliniques dans la perspective d'améliorer la santé humaine. En parallèle, le Centre pourra également porter les questions posées par les cliniciens aux

chercheurs pour améliorer les connaissances de certains mécanismes pathologiques (BIP 21/11/2014).

- Le Pr. Jacques Thèze, membre correspondant de l'Académie de médecine et expert auprès de l'OMS, publie en 2015, chez Odile Jacob, «**La force du système immunitaire, vers de nouveaux traitements des plus grandes maladies**». Au-delà des concepts trop simples de « soi » et de « non-soi », J. Thèze explique comment l'immunologie forge de nouveaux outils pour préparer l'avenir, tout en se demandant si les maladies comme le cancer, le sida et bien d'autres céderont à de futurs vaccins ou si les nouveaux médicaments issus du génie immunologique tiendront toutes leurs promesses. J. Thèze a expliqué cette force du système immunitaire sur les ondes de RTL dans l'émission *La curiosité est un vilain défaut* le 27 janvier 2015 (BIP 23/01/2015).

## 8. INFORMATIONS

- **Les Instituts Pasteur du Maghreb, des origines aux indépendances nationales**. L'IP à Paris a accueilli les 27 et 28 novembre 2014, le colloque organisé par F. J. Martinez et K. Ben Néfissa, chercheurs en Histoire des Sciences au laboratoire SPHERE. Ce fut l'occasion de dresser un bilan de presque un siècle de recherches et de réalisations du mouvement pasteurien au Maghreb, et d'examiner leur redéploiement dans le monde d'aujourd'hui.

- **Séminaire du cycle Science et société**. Le 1<sup>er</sup> décembre 2014, a eu lieu le séminaire intitulé «Controverse scientifique et différenciation de la science». Il était animé par **Pascal Ragouet**, professeur à la Faculté de sociologie de l'Université de Bordeaux et chercheur titulaire au Centre Emile Durkheim. Les recherches de P. Ragouet s'inscrivent dans le domaine de la sociologie des sciences et de l'innovation et portent plus spécialement sur les controverses scientifiques et les processus translationnels dans le domaine biomédical (BIP 21/11/2014).

- **Participation de l'IP à la semaine du cerveau 2015**, du 16 au 22 mars. Cet événement de mobilisation nationale, orchestré dans plus de 30 villes, vise à sensibiliser à l'importance de la recherche sur le cerveau, ses fonctions cérébrales et ses troubles. L'IP et le département Neurosciences, en partenariat avec la Société des neurosciences, ont animé une table ronde sur le thème de l'enfance et du cerveau. Serge Tisseron, psychiatre, Stéphanie Crescent, enseignante, Sébastien Bohler, journaliste du magazine *Cerveau et Psycho*, ainsi que Jean-Pierre Bourgeois, Pierre-Jean Corringier et Pierre-Marie Llédou,

chercheurs de l'IP ont animé les débats autour d'« Internet, école, société. Que nous apprennent les neurosciences sur la manière dont se construit le cerveau ? ». Il s'agissait de donner un aperçu moderne des contributions des neurosciences, de la pédopsychiatrie et des sciences de l'éducation dans la construction du cerveau et des comportements (BIP 13/02/2015).

- Le 6 février 2015, le **Musée de l'IP ainsi que l'unité d'Histopathologie humaine et modèles animaux**, dirigée par Fabrice Chrétien, ont accueilli trois groupes de visiteurs curieux inscrits au **programme « Paris, face cachée »** pour découvrir des lieux «interdits». L'IP figurait dans la liste des sites «interdits» proposés par les organisateurs. Les participants ont ainsi pu faire «un saut» entre deux espace-temps avec un regard sur les révolutions scientifiques du 19<sup>e</sup> siècle, grâce à une immersion en Salle des Actes en présence de l'équipe du Musée, et un moment dans la peau d'un chercheur auprès de scientifiques de l'unité d'Histopathologie humaine et modèles animaux qui ont proposés des animations interactives : <http://parisfacecache.fr/> (BIP 13/02/2015).

- **La fermeture de la salle de lecture de la Médiathèque scientifique est prolongée jusqu'à la fin de l'année 2015**. Sa réouverture interviendra à l'issue d'une profonde restructuration. Toute l'équipe de la Médiathèque reste mobilisée: [mediatheque@pasteur.fr](mailto:mediatheque@pasteur.fr) ou 82 80 (BIP 5/12/2014).

- Le 20 novembre 2014 a eu lieu la **remise, par AG2R/La Mondiale, du chèque lié à l'opération «Roulons solidaires» 2014** (BIP 21/11/2014).

## 9. NÉCROLOGIE

- La Direction de l'IP a la grande tristesse de faire part du décès, le 21 décembre 2014, de **Madame Cécile WANDERSMAN**, Professeur honoraire à l'IP, née le 16 novembre 1947 à Paris.

Docteur en médecine de l'Université de Paris VI en 1973, Cécile Wandersman a été Externe des Hôpitaux de Paris entre 1968 et 1972 et Assistante de Biochimie au CHU de la Pitié Salpêtrière, Université Paris VI de 1972 à 1976. Elle a ensuite obtenu un doctorat ès sciences biologiques à l'Université Paris VI en 1982. Cécile Wandersman est entrée à l'Institut Pasteur en 1977 en tant qu'Assistante de recherche dans l'unité de Génétique moléculaire dirigée par Maxime Schwartz. Elle a effectué un stage de 1982 à 1983 dans le laboratoire de biochimie du Pr. Lodish au MIT à Cambridge (Etats-Unis). Nommée Chargée de recherche à l'Institut Pasteur en 1981, puis Chef de laboratoire en 1994, et Professeur en 2003, elle a dirigé l'unité des Membranes bactériennes de 1998 jusqu'à son départ à la retraite en janvier 2014.

Cécile Wandersman a surtout étudié les protéines membranaires bactériennes, d'abord le récepteur du bactériophage, puis les transporteurs ABC, impliqués dans l'absorption des nutriments et dans la sécrétion des protéines. Ses thèmes principaux de recherche concernent les mécanismes de transport des bactéries à Gram négatif, en particulier les systèmes d'acquisition du fer et leur régulation, la sécrétion des protéines ABC-dépendantes, et la régulation des systèmes à deux composants. Cécile Wandersman avait acquis une reconnaissance internationale et était considérée comme l'un des leaders mondiaux dans les domaines de la sécrétion de type I et des hémophores. Au cours de sa carrière, Cécile Wandersman s'est intéressée à de nombreuses questions concernant la génétique qu'elle maîtrisait plus que quiconque, la physiologie, la biochimie et le métabolisme des bactéries, toujours avec beaucoup de succès et d'originalité.

Cécile Wandersman est l'auteur de plus de 90 publications dans les meilleurs journaux. Elle est membre de plusieurs comités éditoriaux tels que *le Journal of Bacteriology*, *PloS One*, *Microbiology* ou *Research in Microbiology*. Elle a été membre du Conseil d'Administration des *Gordon Research Conferences* de 2004 à 2009. Tout au long de sa carrière, elle a dirigé des cours de

Microbiologie à l'Université Paris VI, à l'Institut Pasteur et à l'étranger. Elle a aussi formé de nombreux étudiants avec des qualités de formatrice indéniables, comme le montre le nombre de ses étudiants qui font leur chemin dans la recherche. Cécile Wandersman a, par ailleurs, animé pendant plusieurs années le journal club de microbiologie à l'Institut Pasteur.

Cécile Wandersman laissera le souvenir d'une personne humaine mais aussi très passionnée et créative dans l'exercice de son métier.

- Monsieur Marc JOUAN, Directeur international, nous fait part du décès de :

«**Monsieur François FLYE SAINTE MARIE**, Médecin, spécialiste de Médecine tropicale et de Santé publique, est décédé à Bordeaux le 1<sup>er</sup> février 2015.

Après une formation à l'École de Santé Navale de Bordeaux promotion 1959, il commença sa carrière comme Médecin Chef de la région de Natitingou au Nord Bénin. Il a effectué une partie de sa carrière en Afrique puis dans le Réseau International des Instituts Pasteur (RIIP) où il fut affecté à l'Institut Malardé à Tahiti, puis fut directeur de l'Institut Pasteur de Nouvelle-Calédonie (1988-1994). Il gagne ensuite Phnom Penh où il s'engage dans la reconstruction de l'Institut Pasteur du Cambodge dont il devient le premier Directeur (1995-2000).

Il rejoint la direction de l'Institut Pasteur à Paris aux côtés de Philippe Kourilsky comme responsable des activités médicales.

François Flye Sainte Marie était un humaniste engagé dans les actions de terrain, auprès des populations les plus vulnérables avec un sens aigu des missions pasteurienne qu'il a défendues tout au long de sa carrière.

L'annonce de son décès a provoqué une vive émotion parmi ses très nombreux amis au sein du Réseau International des Instituts Pasteur [...]».

*L'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur se joint à la Direction et au personnel de l'Institut Pasteur pour présenter aux familles de leurs collègues et amis l'expression de leurs sincères condoléances.*

## LIVRES

### PARUTIONS RÉCENTES

#### ❑ LA FORCE DU SYSTEME IMMUNITAIRE.

Vers de nouveaux traitements des plus grandes maladies.  
Jacques THEZE\*. Ed. Odile Jacob, 2015. ISBN : 978 2 7381-3216-1. 318 p. (25,90 €).

#### ❑ L'IMMORTALITÉ.

Sous la direction de Jean-Daniel TISSOT, Olivier GARRAUD\*, Jean-Jacques LEFRÈRE et Philippe SCHNEIDER. Ed. Favre 2014. ISBN : 978-2-8289-1444-8 440 pages. 15 x 23.5 cm (29.00 €).

Les éditeurs du livre ont réuni autour de l'énigme de l'immortalité une vingtaine d'auteurs venus de différents horizons. Qu'ils soient professeur de médecine ou de littérature, dessinateur, biologiste, psychiatre, avocat, architecte, mathématicien ou alpiniste, ils proposent, chacun à leur manière, en sortant parfois de leur réalité professionnelle, une réflexion en lien avec ce thème vaste, incertain et intemporel. Avec la participation de nombreux auteurs dont René de Obaldia et Elizabeth Blackburn.

\* Membre de notre Association

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

## CONSEIL D'ADMINISTRATION

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

#### A) MEMBRES DU BUREAU

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

#### B) RESPONSABLES DE COMMISSIONS

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

#### C) AUTRES CONSEILLERS

- Pr. Henri Michel ANTOINE**, Docteur en médecine\*
- Paul T. BREY**, Docteur ès sciences
- Pr. Philippe CRUAUD**, Docteur en pharmacie
- Valérie GUEZ-ZIMMER**, Docteur ès sciences
- Mireille HONTEBEYRIE**, Pharmacien, Docteur ès sciences
- Paul-Emile LAGNEAU**, Scientifique
- Yvonne LE GARREC**, Docteur en pharmacie\*
- Jacques POIRIER**, Docteur vétérinaire
- Daniel VIDEAU**, Docteur vétérinaire\*
- Georges YAZIGI**, Docteur en médecine

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

**François ROUGEON**,  
Professeur émérite à l'Institut Pasteur

**Monica SALA**,  
Docteur ès sciences, Directrice Déléguée à 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 VILLEMIN**, Docteur vétérinaire

## BIENFAITEURS

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

## ADRESSE ET SECRÉTARIAT

**AAEIP**, 28 rue du Docteur Roux, F-75724 Paris Cedex 15  
Tél. et télécopie : 01.45.68.81.65. Site Web : [www.pasteur.fr/formation/AAEIP](http://www.pasteur.fr/formation/AAEIP)  
La Banque Postale : 13.387.59 D Paris

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

